

Relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide

Relationship between periodontal disease and rheumatoid arthritis

RAMOS-GARCÍA V*
OTERO-REY EM*
BLANCO-CARRIÓN A*

Ramos-García V, Otero-Rey EM, Blanco-Carrión A. *Relación entre enfermedad periodontal y artritis reumatoide*. *Av Periodon Implantol*. 2016; 28, 1: 23-27.

RESUMEN

Introducción: La periodontitis crónica y la artritis reumatoide (AR) son desórdenes inflamatorios crónicos caracterizados por la destrucción de tejidos, la reabsorción ósea y la producción de citoquinas proinflamatorias.

Objetivos: Analizar la relación entre ambas enfermedades y la posible influencia del tratamiento de una sobre la otra.

Material y métodos: Se realiza una revisión bibliográfica acerca de la patogénesis de la AR y la EP y los aspectos relacionados.

Resultados: La patogénesis de ambas enfermedades muestra semejanzas notables. Bacterias periodontopatógenas, como *Porphyromonas gingivalis*, y mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral y la proteína C reactiva, juegan un papel importante en la AR. La EP es un factor importante en la respuesta a la terapia en pacientes con AR.

Conclusiones: Ambas enfermedades tienen una patogenia común. La prevalencia de enfermedad periodontal (EP) es mayor en pacientes con AR y viceversa. Aunque el control de la EP mediante tratamiento periodontal no quirúrgico parece mejorar los signos y síntomas en ambas enfermedades, hacen falta estudios más rigurosos con mayor número de casos y de mayor tiempo de evolución.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad periodontal, artritis reumatoide, *porphyromonas gingivalis*, tratamiento periodontal.

SUMMARY

Introduction: Chronic periodontitis and rheumatoid arthritis (RA) are chronic inflammatory disorders characterized by tissue destruction, bone resorption and the production of pro-inflammatory cytokines.

Objectives: Analysed the relationship between both diseases and the possible influence of treating one disease on the evolution of the other.

Material and methods: Bibliographical revision of the pathogenesis of RA and periodontal disease (PD) and their related aspects.

Results: The pathogenesis of both diseases shows remarkable similarities. Periodontal pathogenic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* and inflammatory mediators such as tumor necrosis factor and C-reactive protein, play an important role in RA. PD is an important factor in the therapeutic response of patients with RA factor.

Conclusions: Both diseases have a common pathogenesis. The prevalence of periodontal disease (PD) is higher in patients with RA and vice versa. Although PD control through non-surgical periodontal treatment improves the signs and symptoms of both diseases, more rigorous studies are need.

KEY WORDS: Periodontal disease, rheumatoid arthritis, *porphyromonas gingivalis*, periodontal treatment.

Fecha de recepción: 7 de enero de 2015.

Fecha de aceptación: 10 de febrero de 2015.

* Departamento de Estomatología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Santiago de Compostela. España.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis crónica y la artritis reumatoide (AR) son dos enfermedades inflamatorias crónicas diagnosticadas comúnmente en personas de edad avanzada (1). Ambas enfermedades se caracterizan por inflamación crónica, destrucción ósea, daño en el tejido blando, respuesta inmune celular y humoral similar y un fondo genético común (2). La AR ha sido asociada con la enfermedad periodontal (EP) en el siglo XIX, cuando Benjamin Rosh (un político y físico americano) defendía que “la extracción de todos los dientes era un cura para el reuma”. Esta práctica, común en el siglo XX, concluyó en 1930, cuando se vio que la exodoncia de los dientes no era la solución al tratamiento de la artritis reumatoide.

En 1952, la asociación médica americana aclaró que esta práctica no estaba basada en la evidencia y que, por tanto, no debería ser considerada un tratamiento para reducir la severidad o los síntomas de la AR (3). Como consecuencia a todo esto, se ha planteado la hipótesis de que la EP está asociada con el desarrollo de AR.

Son muchos los estudios que se han realizado sobre este tema y que muestran resultados contradictorios. Algunos de ellos no presentan ningún tipo de asociación (4,5); otros, como el de Mercado y cols. (6,7), muestran una mayor prevalencia de EP en pacientes con AR y viceversa, y otros muestran una mayor prevalencia de EP y pérdida de dientes en pacientes con diagnóstico previo de AR (8-11); incluso algunos de ellos relacionan la severidad de la EP con la duración y actividad de la AR (12-15). Por todo ello, parece claro que estas dos enfermedades guardan algún tipo de relación. Greenwald y cols. (16).

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio son: relacionar los factores comunes entre la EP y la AR, y estudiar el papel que ejerce el tratamiento de una enfermedad sobre la otra.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una búsqueda bibliográfica en las bases de datos biomédicas de los artículos publicados hasta la fecha acerca de la EP y la AR y su posible relación.

RESULTADOS

Papel de las bacterias periodontopatógenas

La infección local que conduce a la inflamación en la EP se ha propuesto como un posible mecanismo activador de procesos inflamatorios sistémicos o propagación de la infección (3). *Porphyromonas gingivalis*, *Tannarella forsythia* y *Treponema denticola*, presentan un papel importante en la activación de la destrucción periodontal; con ellas se inicia una respuesta inmune mediada por neutrófilos, monocitos y linfocitos T y B (1).

Durante la inflamación tiene lugar la citrulinación de péptidos o proteínas (conversión del aminoácido arginina por citrulina) y se produce bajo la acción de la enzima peptidil arginina deaminasa (PAD). Esta enzima induce la citrulinación de ciertas proteínas convirtiéndolas en antígenos, reconocidos por los anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado. Estos anticuerpos son marcadores específicos de AR, encontrándose en el 80% de los pacientes y con una especificidad del 99%. Se producen en la membrana sinovial inflamada (2). Hay estudios que muestran que los niveles de estos anticuerpos son significativamente más elevados en pacientes con AR con EP avanzada, que en pacientes con AR, sin EP (3).

La PAD es una enzima expresada por células inflamatorias: linfocitos T y B, neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células NK y macrófagos de la membrana sinovial, y también por la bacteria *Porphyromonas gingivalis*. A su vez, la *Porphyromonas gingivalis* es la única bacteria que expresa la enzima PAD. Esto es indicativo del concepto de que la infección por este microorganismo puede inducir o acelerar la AR, facilitando la presencia de antígenos y la producción de anticuerpos (2).

Los anticuerpos contra *Porphyromonas gingivalis* se encuentran en concentraciones más elevadas en pacientes con AR, y esto muestra relación con la presencia de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (17). La presencia de anticuerpos de esta bacteria en el suero y fluido sinovial y su identificación en el ADN en pacientes afectados con AR refuerza esta hipótesis (1).

Vías comunes de destrucción de tejido

La EP crónica muestra un perfil inflamatorio común con la AR, presentando patrones similares de destrucción

de tejido duro y blando. Las similitudes entre ellas aparecen a nivel molecular y celular (18).

Niveles persistentemente elevados de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa y niveles bajos de citoquinas antiinflamatorias como IL-10, se correlacionan con la destrucción de tejidos duros y blandos en articulaciones y hueso alveolar en AR y EP respectivamente (1,18,19). Sabemos que existe una mayor expresión de IL-1, 6, 8 y TNF-alfa donde *Porphyromonas gingivalis* está presente (3).

La IL-17 ha sido especialmente destacada en la patogénesis de la AR. Se produce por células T-helper 17 e induce la liberación de mediadores inflamatorios incluyendo aquellos responsables de la destrucción de hueso y cartílago de la sinovia. Las células TH 17 e IL-17 han sido identificadas en la EP crónica, y la bacteria *Porphyromonas gingivalis* estimula su expresión (1).

Factores genéticos comunes

Se ha sugerido que ambas enfermedades comparten un vínculo genético y algunos autores apuntan a que los anticuerpos desarrollados durante la infección periodontal o el propio patógeno periodontal conducen al desarrollo de la AR (8,20-22).

La correlación más importante entre la EP y la AR se asocia al gen HLA-DRB1. El epítipo compartido es un grupo de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad y es el factor de riesgo genético más fuerte para la AR, y aparece en los mismos loci que se han relacionado con la progresión rápida de la enfermedad periodontal, lo que indica que las dos enfermedades pueden compartir características comunes inmunogenéticas (2).

Factores de riesgo comunes

Los factores de riesgo más comunes que tienen influencia en ambas enfermedades son (1-3):

- Tabaco.
- Edad e inmunodeficiencia: La edad deteriora el sistema inmune llevando a un compromiso que causa un deterioro progresivo tanto en la EP como en la AR.
- Exposición a microorganismos: Se ha visto un aumento en los niveles de *Porphyromonas gingivalis* en adultos mayores de 60 años con EP crónica.
- Estrés y nivel socioeconómico bajo.

Terapia común en ambas enfermedades

Hay varias terapias usadas en el tratamiento de la artritis reumatoide que producen un efecto beneficioso en la EP:

- AINES: Hay estudios que demuestran que los AINES sistémicos, como naproxeno, cuando son administrados diariamente por tres años reducen significativamente la pérdida de hueso alveolar y el dolor e inflamación en AR (1).
- Corticoides: Inhiben citoquinas inflamatorias como IL-1, 8 y TNF-alfa, reduciendo la respuesta inflamatoria en ambas enfermedades (1).
- Medicamentos antirreumáticos: Mitigan los síntomas de la AR pudiendo afectar a la progresión de pérdida de hueso, pero no mejoran la clínica periodontal (24). Un inconveniente de su uso es la toxicidad, por lo que se han restringido para el tratamiento de la EP (8).
- Agentes anti-TNF-alfa: Usados en el tratamiento de la AR, muestran eficacia terapéutica en esta enfermedad (25), y también presenta efectos beneficiosos para la EP (26-28).
- Otros agentes anticitoquina son beneficiosos en la AR pero no han sido testados en la EP (1).
- Tetraciclinas: La doxiciclina en dosis subantimicrobianas ha sido aprobada para la modulación de la EP. En AR produce buenos resultados en combinación con el metotrexato (1). La doxiciclina a bajas dosis es segura y efectiva en la EP (29-30). A dosis bajas con metotrexato mejora la gravedad de la AR (8).
- Bifosfonatos: Según algunos autores previenen la destrucción de hueso en ambas enfermedades (1).

Terapia periodontal no quirúrgica

El tratamiento de la enfermedad periodontal reduciendo o eliminando el foco de infección puede desempeñar un papel fundamental en la reducción del riesgo y severidad de la AR (11). En esta enfermedad, la discapacidad física a nivel de las falanges obstaculiza la higiene oral favoreciendo la EP (1,10).

El tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con AR con EP crónica moderada o severa reduce la severidad de la AR por disminuir los mediadores inflamatorios sistémicos, especialmente TNF-alfa. El raspado y alisado radicular reduce la exposición a bacterias y sus toxinas, mejorando así la AR (1,26). Por lo cual, el tratamiento periodontal no quirúrgico de pacientes con EP moderada-severa reduce la severidad de la AR (26,28,31).

Ranade y cols. (11) observan una reducción estadísticamente significativa en el porcentaje de dientes móviles, articulaciones sensibles e hinchadas, dolor y rigidez matutina, una vez finalizado el tratamiento periodontal en pacientes con AR. Ortiz y cols. (26) muestran que el raspado y alisado radicular tiene un efecto beneficioso en signos y síntomas de la AR, independientemente de los medicamentos usados para la misma. Pinho y cols. (24) comparan pacientes con EP tratados y pacientes edéntulos, observando que hay diferencias significativas a favor de los primeros, lo cual demuestra que no es necesario extraer todos los dientes para el control de la enfermedad.

Por otro lado, una revisión sistémica y metaanálisis reciente (32) pone en duda la evidencia de que el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en pacientes con AR tenga algún efecto sobre los marcadores clínicos de actividad de la AR.

CONCLUSIONES

La EP y la AR son dos enfermedades inflamatorias crónicas con una patogenia común. Los pacientes con EP son más propensos a padecer AR y viceversa. Aunque el control de la EP mediante tratamiento periodontal no quirúrgico parece mejorar los signos y síntomas en ambas enfermedades, hacen falta estudios más rigurosos con mayor número de casos y de mayor tiempo de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agnihotri R, Gaur S. Rheumatoid arthritis in the elderly and its relationship with periodontitis: A review. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14(1):8-22.
2. Routsias JG, Goules JD, Goules A, Charalampakis G, Pikazis D. Autopathogenic correlation of periodontitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:1189-93.
3. Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *Journal of Oral Microbiology* 2012;4: 11829.
4. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wik A, Wohlfahrt J, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without autoantibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R133.
5. Arneberg P, Bjertness E, Storhaug K, Glennås A, Bjerkehoel F. Remaining teeth, oral dryness and dental health habits in middle-aged Norwegian rheumatoid arthritis patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992; 20:292-6.
6. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001;72:779-87.
7. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *J Clin Periodontol* 2000;27:267-72.
8. Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Review. *J Periodontol* 2005;76: 2066-74.
9. de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008;35: 70-6.
10. Pischon N, Pischon T, Kröger J, Gülmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol* 2008;79:979-86.
11. Ranade SB, Doiphode S. Is there a relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis? *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:22-7.
12. Marotte H, Farge P, Gaudin P, Alexandre C, Mouglin B, Miossec P. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006;65:905-9.
13. Nilsson M, Kopp S. Gingivitis and periodontitis are related to repeated high levels of circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with rheumatoid arthritis. *J Periodontol* 2008;7:1689-96.
14. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int* 2013; 33:103-9.
15. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Naim A, Abuelkheir H. Rheumatoid arthritis, periodontal disease and coronary artery disease. *Clin Rheumatol* 2008;27:421-7.
16. Greenwald RA, Kirkwood K. Adult periodontitis as a model for rheumatoid arthritis with emphasis on treatment strategies. *J Rheumatol* 1999;26:1650-3.
17. Mikuls TR, Thiele GM, Deane KD, Payne JB, O'Dell JR, Yu F, et al. Porphyromonas gingivalis and Disease-Related Autoantibodies in Individuals at Increased Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3522-30.
18. Joseph R, Rajappan S, Nath SG, Paul BJ. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int* 2013; 33:103-9.
19. Saini R. Periodontitis and rheumatoid arthritis: Inflammatory relationship. *J Pharm Bioallied Sci* 2011;3: 464.

20. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003;30:761-72.
21. Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: The humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004;28:311-8.
22. Liao F, Li Z, Wang Y, Shi B, Gong Z, Cheng X. *Porphyromonas gingivalis* may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses* 2009;72:732-5.
23. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A Prospective Study of Periodontal Disease and Risk of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1800-4.
24. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB Jr, Voltarelli JC. Relationship between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment. *Braz Dent J* 2009;20:355-64.
25. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
26. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, Askari A. Periodontal Therapy Reduces the Severity of Active Rheumatoid Arthritis in Patients Treated With or Without Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Periodontol* 2009;80:535-40.
27. Elkhoul AM. The efficacy of host response modulation therapy (omega-3 plus low-dose aspirin) as an adjunctive treatment of chronic periodontitis (clinical and biochemical study). *J Periodontal Res* 2011;46:261-8.
28. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:134-7.
29. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:12-37.
30. Preshaw PM, Hefti AF, Novak MJ, Michalowicz BS, Pihlstrom BL, Schoor R, et al. Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in chronic periodontitis: A multicenter trial. *J Periodontol* 2004;75:1068-76.
31. Riberio J, Leao A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol* 2005;32:412-6.
32. Kaur S, Bright R, Proudman SM, Bartold PM. Does periodontal treatment influence clinical and biochemical measures for rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(2):113-22.

CORRESPONDENCIA

Eva María Otero Rey
Facultad de Odontología
Universidad de Santiago de Compostela
Entrerrios, s/n
15782. Santiago de Compostela
La Coruña

Correo electrónico: eoterorey@yahoo.es