

¿La periodontitis crónica modifica la morbilidad de la artritis reumatoide?: Aspectos clínicos y moleculares. Una revisión sistemática

SCHILIN WEN^{1,a}, VÍCTOR BELTRÁN^{1,a,b}, ALEJANDRA CHAPARRO^{2,a,c}, FRANCISCO ESPINOZA³, JUAN PABLO RIEDEMANN⁴

Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis. A systematic review

Rheumatoid arthritis (RA) and chronic periodontitis (CP) may be related due to a bidirectional etiology. The evidence shows that CP could alter the clinical course of RA. We performed a systematic search to determine if CP alters the morbidity of RA, analyzing its clinical and molecular aspects. Of 552 initial articles found, 16 were selected for a thorough review. There is a greater prevalence of CP in patients with RA. Patients with RA have significantly higher values of periodontal clinical parameters than healthy controls. Arthritis activity is significantly greater in patients who suffer from CP and decreases with nonsurgical periodontal treatment. There is a significant relationship between the severity of CP and RA activity.

(Rev Med Chile 2019; 147: 762-778)

Key words: Arthritis, Rheumatoid; Chronic Periodontitis; Comorbidity.

¹Centro de Investigación e Innovación en Odontología Clínica (CIDIC), Facultad de Odontología, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

²Departamento de Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

³Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

⁴Unidad de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

^aCirujano Dentista.

^bDoctor en Ciencias Odontológicas (PhD).

^cMagister en Ciencias Odontológicas mención Periodontología (MSc).

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 31 de agosto de 2018, aceptado el 1 de febrero de 2019.

Correspondencia a:
Víctor Beltrán Varas
Fono: 45-2235775
victor.beltran@ufrontera.cl

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria que afecta principalmente a las articulaciones sinoviales¹. Presenta una incidencia entre 0,5% y 1%² a nivel global y a nivel nacional su prevalencia en población mayor a 15 años se aproxima a 0,46%³.

La AR se caracteriza por una disminución de la actividad física, deterioro en la calidad de vida y riesgo acumulativo de comorbilidades, lo que la convierte en una afección de gran impacto para el individuo y la sociedad⁴. En virtud de lo anterior, es primordial establecer los factores que influyen en su etiología y los factores de riesgo implicados en su desarrollo. La edad avanzada, tabaquismo regular, diabetes mellitus, obesidad y osteoporosis se han asociado positivamente con AR⁵.

Para determinar la actividad de la AR se emplean diversos índices. El puntaje de actividad de

la enfermedad para artritis reumatoide o DAS 28 (por las siglas del inglés *Disease Activity Score*) es uno de los más utilizados e incluye el número de articulaciones inflamadas o sensibles de entre 28 articulaciones posibles, la evaluación global por el paciente y marcadores de inflamación que pueden ser la proteína C reactiva (PCR) o la velocidad de sedimentación de eritrocitos (VHS)⁶. De acuerdo a sus resultados, que pueden ir de 0 a 9,4, permite la clasificación de la AR en: remisión de la enfermedad (< 2,6), actividad baja ($\geq 2,6$ y < 3,2), moderada (3,2 a 5,1) o alta (> 5,1)⁷.

Otros índices de actividad de enfermedad son el *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) y el *Simplified Disease Activity Index* (SDAI). Ambos también incluyen el número de articulaciones inflamadas y sensibles (de entre 28 posibles), una evaluación global por el paciente y una evaluación global del médico (CDAI). Si además se agrega

un marcador de inflamación como la PCR, se denomina índice de actividad simplificado de la enfermedad (SDAI)⁸. Sus resultados permiten clasificar el estado de la enfermedad como en actividad alta (> 22), moderada (10 a 22), baja (< 10) y en remisión (< 2,8)⁹.

Por otra parte, la periodontitis crónica (PC) es también una afección inflamatoria crónica ampliamente extendida en la población, caracterizada por la destrucción del tejido de soporte óseo de los dientes y que en sus formas graves puede causar la pérdida de estos¹⁰. El 75% del gasto por concepto de enfermedades dentales se destina al tratamiento de la periodontitis, afectando a 11% de la población adulta mundial¹¹. A nivel nacional, se ha observado que el número de sitios con pérdida de inserción mayor a 6 mm es 38,7% en población adulta joven y 69,4% de los sitios en el adulto mayor¹².

Su etiología es causada por patógenos periodontales, principalmente bacterias de tipo anaerobias Gram (-), que logran colonizar y organizarse en un biofilm subgingival causando disbiosis en el hospedero susceptible. Entre las bacterias patógenas que conforman este biofilm, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) sintetiza la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD), que en condiciones inflamatorias patológicas se ha relacionado con la disminución o pérdida de la tolerancia inmune a proteínas citrulinadas, favoreciendo el desarrollo de AR en individuos susceptibles¹³. Además, se ha sugerido que la PC estaría involucrada en la producción de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA)¹⁴, un marcador específico de la AR que se puede detectar incluso años antes del inicio de la enfermedad y su presencia se correlaciona fuertemente con gravedad de la AR^{15,16}.

El objetivo de la presente revisión fue evaluar si la PC puede modificar la morbilidad de la AR, a través del análisis de los aspectos clínicos y moleculares implicados en la etiopatogenia de ambas patologías.

Material y Método

Se utilizó la base de datos MEDLINE y en una primera etapa se realizó una búsqueda sensible utilizando términos MeSH y términos libres con las palabras claves “*rheumatoid arthritis*”, “*chronic periodontitis*” y “*periodontitis*”, en la que se

utilizaron operadores booleanos (AND y OR), obteniéndose 552 artículos en total.

A continuación, 2 revisores de manera independiente evaluaron cada uno de los títulos y resúmenes, eliminando los duplicados y aplicando los criterios de selección: 1) Estudios observacionales y clínicos de los últimos 10 años: desde enero de 2008 a junio de 2018; 2) en humanos; 3) estudios que evaluaran la relación entre PC y la morbilidad de AR y 4) en idioma inglés. De esta selección se obtuvieron 43 artículos. Luego se realizó el análisis de texto completo, descartándose 27 artículos por no tener relación con el objetivo específico de estudio. Finalmente, 16 artículos fueron seleccionados por atingencia al objetivo del estudio (Figura 1).

Resultados

1. Aspectos clínicos de la asociación

1.1. Datos epidemiológicos (Tabla 1)

Uno de los estudios analizados determinó que la ocurrencia y la gravedad de la PC son mayores en sujetos con AR, observándose que la PC moderada fue más prevalente en pacientes con AR (58%), en comparación con el grupo control (7,2%)¹⁷. Similares fueron los resultados obtenidos por Menke de Smit et al.¹⁸ que evaluaron la condición periodontal en 95 pacientes con AR, utilizando el índice de detección periodontal holandés para necesidades de tratamiento (DPSI), el cual evalúa sangrado al sondaje, nivel de inserción clínica y profundidad al sondaje. Los resultados indican que 43% de los pacientes con AR presentaba PC moderada y 27% presentaba PC grave, siendo más prevalentes en AR en comparación con controles sanos ($p < 0,001$).

Mikuls et al.¹⁹ observaron que 35% de los pacientes con AR y 26,4% de controles sanos presentaron PC. Por tanto, la prevalencia de PC en pacientes con AR fue también mayor en comparación con los controles ($p = 0,022$).

Similares fueron los resultados de Lee et al.²⁰ y Choi et al.²¹, en los cuales la PC moderada fue observada en 61,7% y 61% de los pacientes con AR, respectivamente ($p < 0,001$). Estos resultados han sido confirmados recientemente en el estudio de Mobini et al.²², donde 63,5% de los pacientes con AR padecía PC y 12,2% PC moderada-grave, siendo la PC más prevalente en AR en compara-

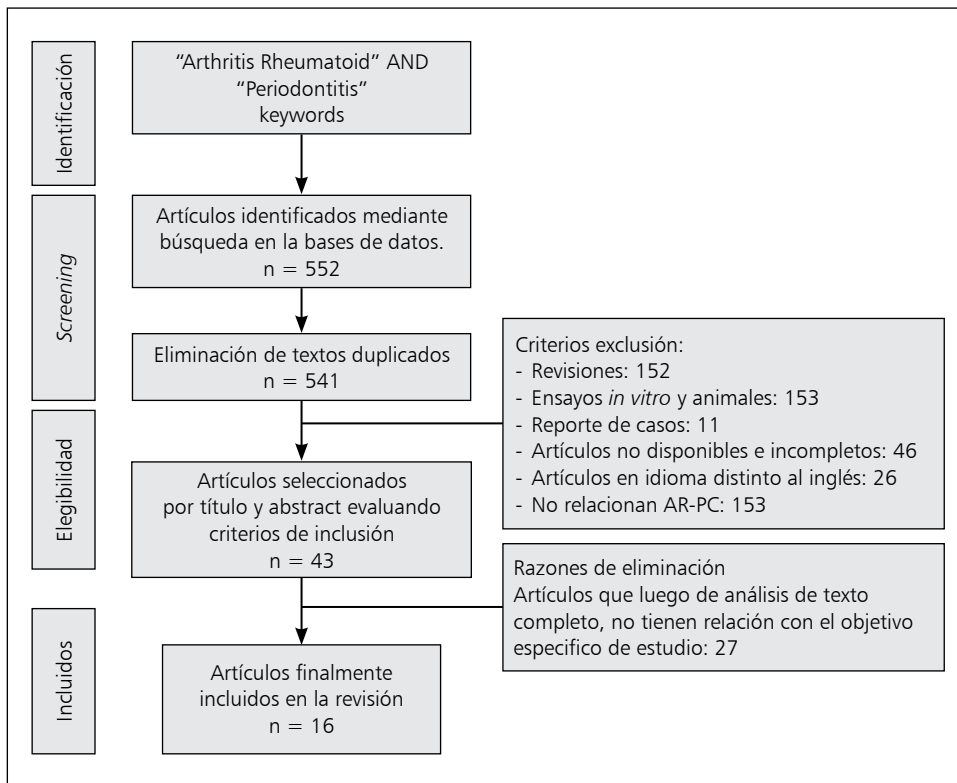


Figura 1.

ción con controles. Por otra parte, Chou et al.²³ investigaron el riesgo de AR asociado a la exposición a PC en una cohorte compuesta por un millón de participantes seleccionados al azar durante el año 2010 en Taiwán. El riesgo de AR reportado en pacientes con PC fue 1,33 (IC del 95% 1,08-1,64).

1.2. Relación entre PC y actividad de AR (Tabla 2)

Mikuls et al.¹⁹ evaluaron la actividad de artritis utilizando el índice DAS28 en 287 pacientes con AR. Los resultados muestran que aquellos pacientes con PC obtuvieron mayores puntajes en índice DAS28, mayor recuento de articulaciones sensibles y mayor daño radiográfico en comparación con los pacientes sin PC.

En otro estudio realizado en 95 pacientes con AR, se observó que aquellos sujetos con PC grave presentaron mayores puntajes en comparación con los pacientes con PC moderada o sin PC ($p < 0,001$)¹⁸.

Hashimoto et al.²⁴ evaluaron si PC y *P. gingivalis* se asociaban a la actividad de AR durante la fase preclínica de la enfermedad. En 72 pacientes con altralgia, que no se encontraban en tratamiento

para la AR, se observó que aquellos sujetos con PC presentaron mayor actividad de AR y, por lo tanto, un riesgo aumentado de indicación del medicamento metotrexato, incluso después del ajuste de factores de variables confundentes.

1.3. Relación entre parámetros clínicos periodontales y AR (Tabla 3)

Los parámetros clínicos analizados fueron índice de placa (PI), índice gingival (GI), profundidad de sondaje (PPD), sangrado al sondaje (BOP), nivel de inserción clínica (CAL) e índice de higiene oral simplificado (IHO-S). Existen hallazgos interesantes en cuanto a los parámetros clínicos periodontales. Se han observado mayores valores en pacientes con AR en comparación con controles sanos^{17,20}. Pacientes con AR presentan mayor porcentaje de sitios con PPD mayor o igual 5 mm en relación a controles¹⁹. Además, estos índices de inflamación y destrucción periodontal se correlacionan positivamente con la actividad de AR medida por DAS28 ($p < 0,01$)²⁵. Sin embargo, existen estudios recientes en los que no se ha observado relación^{22,26}.

Tabla 1. Datos epidemiológicos en relación a AR y PC

Autor	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características de la población con AR	Resultados
Rosamma J, et al 2012	Investigar la posible asociación entre AR y PC y determinar si la ocurrencia y la gravedad de la PC es mayor en sujetos con AR que en sujetos sin AR	100 pacientes con AR; 112 controles sanos	76% mujeres Edad media: 46,54 ± 8,5 años	El 58% de los pacientes con AR y el 7,2% de los controles sanos padecía PC moderada Mayor prevalencia PC moderada en pacientes con AR, en comparación a controles sanos El <i>Odds ratio</i> relativo para PC moderada a severa fue 3.055
Menke de Smit, et al. 2012	Comparar respuestas inmunes en pacientes con AR, con y sin PC, en relación a la presencia de <i>P. gingivalis</i> cultivable en placa subgingival y ver si la asociación PC-AR depende de <i>P. gingivalis</i> . Se determinan datos de prevalencia PC	95 pacientes con AR; 420 sujetos de grupo control	23% fumadores 68% mujeres Edad media: 56 ± 11 años	El 43% de los pacientes con AR y el 18% del grupo control tuvo PC moderada El 27% de los pacientes con AR y el 12% del grupo control tuvo PC grave PC moderada y grave son más prevalentes en pacientes con AR en comparación al grupo control (p < 0,001)
Mikulis T, et al. 2014	Evaluar factores de riesgo de AR-PC que expliquen la relación, e investigar la asociación de PC y <i>P. gingivalis</i> con las características de la enfermedad. Se determinan datos de prevalencia PC	287 pacientes con AR; 330 controles sanos	78% mujeres Edad promedio: 59 años	El 35% de los pacientes con AR y el 26,4% de controles sanos tuvo PC Mayor prevalencia de PC en pacientes con AR en comparación a controles sanos (p = 0,022)
Lee JY, et al. 2015	Evaluar el nivel sérico de anti- <i>P. gingivalis</i> y anti-ENO1 humana en pacientes con AR y ver asociación con gravedad de PC y la actividad de AR Se determinan datos de prevalencia PC	248 pacientes con AR; 85 controles sanos	87,9% mujeres Edad media: 60,1 ± 0,7 años	El 61,7% de los pacientes con AR y el 32,9% de controles sanos tuvo PC moderada Mayor prevalencia PC moderada en pacientes con AR en comparación a controles sanos (p < 0,005)
Choi IA, et al. 2015	Investigar la asociación entre la gravedad de la periodontitis y la manifestación clínica de la AR Se determinan datos de prevalencia PC	264 pacientes con AR; 88 controles sanos	87,5% mujeres Edad media: 58,2 ± 12,0 años	El 61% de los pacientes con AR y el 34,1% de los controles tuvo PC moderada Mayor prevalencia PC moderada en pacientes con AR, en comparación a controles sanos (p < 0,001)
Chou YY, et al. 2015	Investigar el riesgo de AR asociado a la exposición a PC	1.000.000 de participantes seleccionados al azar: 628.628 pacientes con periodontitis; 1.68.842 pacientes sin periodontitis	No se especifica	Riesgo de AR en pacientes con PC es 1,33 (IC del 95% 1,08-1,64)
Mobini M, et al. 2015	Evaluar el estado periodontal de pacientes ambulatorios con AR Se determinan datos de prevalencia PC	74 pacientes con AR	91,9% mujeres Edad media 47,01 ± 8,1 años 98,6% son usuarios de glucocorticoides	El 63,5% de los pacientes con AR tuvo PC y el 12,2% PC moderada-severa

AR: Artritis reumatoide; PC: Periodontitis crónica; *P. gingivalis*: *Porphyromonas gingivalis*; ENO: enzima enolasa; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Relación entre PC y actividad de AR

Autores	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características de la población AR	Criterios exclusión	Dg. PC	Dg. AR	Resultados
Menke de Smit, et al. 2012	Comparar respuestas inmunes en pacientes AR, con y sin PC, en relación a la presencia de <i>P. gingivalis</i> cultivable en placa subgingival y ver si la asociación PC-AR depende de <i>P. gingivalis</i>	95 pacientes con AR; 420 sujetos de grupo control	23% fumadores 68% mujeres Edad media: 56 ± 11 años	< 18 años, edentulismo, diabetes mellitus, enfermedad activa de la tiroides, infecciones no orales, malignidad, infarto, ACV < 6 meses antes del estudio, embarazo, lactancia, antibióticos últimos 3 meses	BOP, PPD y CAL evaluados	Según criterios ACR	DAS28 más altos en pacientes con AR y PC grave, en comparación a aquellos sin PC o con PC moderada ($p < 0,001$)
Rosamma J, et al. 2012	Determinar la posible asociación entre AR y periodontitis	100 pacientes con AR; 112 controles sanos	76% mujeres Edad media: 46,54 ± 8,5 años	Enfermedades sistémicas que modifican estado periodontal, tabaquismo, antibióticos últimos 3 meses, terapia periodontal últimos 6 meses	Evaluación de dientes perdidos, GI, índice OHI-S, PPD y CAL	Según criterios ARA	Sin asociación entre actividad de AR y la gravedad de la enfermedad periodontal ($p > 0,05$)
Mikulis T, et al. 2014	Evaluar factores de riesgo de AR-PC que expliquen la relación, y evaluar la asociación PC y <i>P. gingivalis</i> con las características de la enfermedad	287 pacientes con AR; 330 controles sanos	78% mujeres Edad promedio: 59 años	Tetraciclina o antibiótico los últimos 6 meses, profilaxis antibiótica, menos de 9 dientes posteriores presentes	CAL ≥ 6 mm en 2 o más dientes, y uno o más sitios con PPD ≥ 5 mm	Según criterios ACR	Mayor puntaje DAS28-PCR ($p = 0,045$), recuentos de articulaciones sensibles ($p = 0,004$), y daño radiográfico ($p < 0,05$) en pacientes con PC en comparación a controles sanos
Lee JY, et al. 2015	Evaluar nivel sérico de anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> y anticuerpo contra ENO1 en AR, y ver asociación con gravedad de PC y la actividad de AR	248 pacientes con AR; 85 controles sanos	87,9% mujeres Edad media: 60,1 ± 0,7 años	Menos de 15 dientes presentes	PPD > 4 mm PI, GI, BOP, CAL también evaluados, según criterios de la Clasificación de la Academia Estadounidense de Periodoncia 2004	Según criterios ACR	No hubo correlación significativa entre anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> y actividad de AR (índice DAS28) $p > 0,05$
Hashimoto M, et al. 2015	Evaluar si la PC y <i>P. gingivalis</i> en biofilm subgingival se asocian a la AR en la fase preclínica en pacientes con AR	72 pacientes con AR preclínica (AltraGía)	29,2% fumadores 90,3% mujeres Edad media: 53,4 ± 14,9 años	Osteoartritis sin signos o síntomas de sinovitis inflamatoria, menos de 10 dientes dentro de un mes antes de la visita, uso fármacos sintéticos, anti-reumáticos o glucocorticoides	Número de dientes presentes, PPD, CAL, BOP, IG, PI fueron evaluados según criterios expuestos en el 5° Workshop Europeo de Periodoncia	Según criterios ACR/EULAR	PC se asocia significativamente a la actividad artrítica (índice SDAI) ($p = 0,02$) y a mayor riesgo de tratamiento con metotrexato en comparación a pacientes sin PC ($p = 0,03$)

AR: Artritis reumatoide; PC: Periodontitis Crónica; ACR: Colegio Americano de Reumatología; EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo; ARA: Asociación Americana de Reumatismo; *P. gingivalis*: *Porphyromonas gingivalis*; OHI-S: Índice simplificado de higiene oral; PI: Índice de placa; GI: Índice gingival; PPD: Profundidad de sondaje; BOP: Sangrado al sondaje; CAL: Nivel de inserción clínica; ENO: enzima enolasa; PCR: Proteína C Reactiva; Dg: Diagnóstico; DAS28: Puntaje de actividad de enfermedad; SDAI: Índice de actividad de la enfermedad simplificado; ACV: Accidente cerebro vascular.

Tabla 3. Relación entre AR y parámetros clínicos periodontales

Autores	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características de la población AR	Criterios exclusión	Dg. PC	Dg. AR	Resultados
Rosamma J, et al. 2012	Determinar la posible asociación entre AR y PC	100 pacientes con AR; 112 controles sanos	76% mujeres Edad media: 46,54 ± 8,5 años	Enfermedades sistémicas que modifican estado periodontal, tabaquismo, antibióticos últimos 3 meses, terapia periodontal últimos 6 meses	Evaluación de dientes perdidos, GI, índice OHI-S, PPD y CAL	Según criterios ARA	El promedio de los valores de GI, OHI-S, PPD y CAL en AR fue mayor en comparación a controles sanos ($p < 0,05$)
Buykoğlu B, et al. 2013	Evaluar los efectos y resultados clínicos de la terapia periodontal no quirúrgica sobre los niveles de IL-1b y TNF- α en pacientes con AR y PC, y en pacientes con PC sin AR. Se evalúan también hallazgos clínicos periodontales	15 pacientes con AR y PC; 15 pacientes con PC sin AR	Se incluyen fumadores 60% mujeres Edad media: 52,65 ± 9,94 años	Enfermedad sistémica diferente a AR que afecte el estado periodontal, antibióticos últimos 3 meses, tratamiento periodontal últimos 6 meses. Menos de 10 dientes presentes	Según criterios expuestos en el Workshop Internacional para la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales (Armitage GC 1999)	Según criterios ACR	DAS28 se correlacionó positivamente con todos los índices periodontales clínicos examinados (PPD, CAL, BOP y PI) ($p < 0,01$)
Mikuls T, et al. 2014	Evaluar factores de riesgo de AR-PC que expliquen la relación; y asociación PC y <i>P. gingivalis</i> con las características de la enfermedad AR	287 pacientes con AR; 330 controles sanos	78% mujeres Edad promedio: 59 años	Tetraciclina o antibiótico los últimos 6 meses, profilaxis antibiótica, menos de 9 dientes posteriores presentes	CAL \geq 6 mm en 2 o más dientes y uno o más sitios con PPD \geq 5 mm	Según criterios ACR	En comparación a controles sanos, los casos de AR ($p = 0,026$) y los casos anti-CCP + ($p = 0,005$) demostraron mayor % de sitios con PPD \geq 5 mm ($p = 0,060$)
Lee JY, et al. 2015	Evaluar nivel sérico de anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> y anticuerpo contra ENO1 humano en pacientes con AR, y ver asociación con la gravedad de PC y la actividad de AR	248 pacientes con AR; 85 controles sanos	87,9% mujeres Edad media: 60,1 ± 0,7 años	Menos de 15 dientes presentes	PPD > 4 mm PI, GI, BOP, CAL también evaluados, según criterios de la Clasificación de la Academia Estadounidense de Periodoncía 2004	Según criterios ACR	Correlación significativa entre títulos de anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> y valores de GI ($p = 0,038$), PPD ($p = 0,004$), BOP ($p = 0,004$) y CAL ($p = 0,002$) en pacientes con AR
Mobini M, et al. 2017	Evaluar el estado periodontal de pacientes ambulatorios con AR	74 pacientes con AR	91,9% mujeres Edad media: 47,01 ± 8,1 años 98,6% usuarios de glucocorticoides	Antibióticos últimos 3 meses, tabaquismo, diabetes mellitus y embarazo	PPD, GI, CAL, PI evaluados	Según criterios ACR	Sin asociación entre la actividad de AR (índice DAS28) y hallazgos periodontales (número de dientes presentes, CAL, PI, PPD o GI) ($p > 0,05$)

AR: Artritis reumatoide; PC: Periodontitis crónica; ACR: Colegio Americano de Reumatología; ARA: Asociación Americana de Reumatismo; *P. gingivalis*: *Porphyromonas gingivalis*; OHI-S: Índice simplificado de higiene oral; PI: Índice de placa; GI: Índice gingival; PPD: Profundidad de sondaje; BOP: Sangrado al sondaje; CAL: Nivel de inserción clínica; CCP: Péptido citrulinado cíclico; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; ENO: enzima enolasa; IL: Interleucina; Dg: Diagnóstico; DAS28: Puntaje de actividad de enfermedad.

Choi et al.²¹ observaron que BOP y GI se correlacionaron con la duración de la AR ($p < 0,001$), no así PPD y CAL, que no mostraron diferencias significativas. Es interesante mencionar que en el mismo estudio, los pacientes con AR crónica (que tenían una duración de AR mayor o igual a 10 años) mostraron valores de GI y BOP significativamente más altos ($p < 0,001$) que los controles, a diferencia de los pacientes con AR temprana (con una duración de AR menor a 1 año) que no mostraron resultados significativos. Esto reafirma el elevado nivel de inflamación presente en etapas avanzadas de la enfermedad.

1.4. Efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico en AR (Tabla 4)

Se ha observado que la actividad de AR medida por DAS28 disminuye luego de la terapia periodontal no quirúrgica^{25,27}. En este contexto, Erciyas et al.²⁸ estudiaron los efectos del tratamiento periodontal en los parámetros periodontales clínicos y en los reactantes de fase aguda de pacientes con AR de actividad baja y moderada-alta de la enfermedad. En ambos grupos se observó una disminución de PCR y VHS a los 3 meses de tratamiento.

Shimada et al.²⁹ también observaron en sus resultados que existe una mejoría de la condición periodontal y la actividad de la enfermedad AR ($p < 0,05$) al realizar instrucción de higiene oral y destartraje supragingival, sin embargo, los niveles séricos de inmunoglobulina G antipéptido citrulinado cíclico (IgG anti-CCP), IgG anti-PPAD y PAD-4 se mantuvieron sin variaciones. Por otra parte, en los resultados de Pinho et al.³⁰, el tratamiento periodontal no quirúrgico no logró diferencias significativas entre pacientes con AR y controles sanos. Los niveles de VHS y PCR se mantuvieron altos en pacientes con AR pese al tratamiento periodontal.

2. Aspectos moleculares: enzimas, anticuerpos y marcadores de AR (Tabla 5)

2.1. Relación entre niveles de anticuerpos *P. gingivalis* y AR

En PC, existe un aumento en la respuesta de anticuerpos contra *P. gingivalis* en pacientes con AR en comparación a controles^{18,20}, sin embargo, no se ha demostrado una correlación entre los niveles de estos anticuerpos y las características clínicas de la enfermedad. Por el contrario, en los

resultados de Seror et al.³¹ no se detectó relación entre los títulos de anticuerpos contra *P. gingivalis* y la AR o con ACPA positivo, sin embargo, se observó que aquellos pacientes con altos títulos de anticuerpos contra *P. gingivalis* fueron más propensos a desarrollar erosiones típicas relacionadas a la AR ($p = 0,02$).

Además, se ha demostrado que los anticuerpos contra PPAD se elevan en AR en comparación con los controles sanos, e incluso se elevan más que en aquellos pacientes con PC³².

2.2. PC y marcadores de enfermedad AR

El BOP se correlaciona con elevados niveles de anticuerpo anti-CCP, aunque no se ha reportado relación con el factor reumatoide (RF) ni con PCR²¹. Sin embargo, se ha determinado que pacientes con PC presentan concentraciones más altas de RF circulante y de anticuerpo anti-CCP que aquellos sin PC. Sumado a esto, existe una correlación significativa entre el anticuerpo contra *P. gingivalis*, los anticuerpos anti-CCP ($p = 0,022$), RF ($p = 0,001$), y PCR ($p = 0,011$)¹⁹.

Elevados niveles de anticuerpos anti-ENO (anti-ENO) se han correlacionado con parámetros periodontales y una mayor proporción de casos de AR y ACPA positivo se han observado en PC²⁰.

Por otra parte, se ha observado también que los niveles de anticuerpos contra *P. gingivalis* en pacientes con AR se relacionan positivamente con los títulos de anticuerpo anti-CCP, con anti-ENO y con VHS²⁰.

Discusión

La evidencia científica actual establece una asociación entre AR y PC. Específicamente se reporta una mayor prevalencia de PC en pacientes con diagnóstico de AR^{19,22} y un mayor riesgo para el desarrollo de AR en pacientes con PC en comparación con la población general²³. En este contexto, Mikuls et al.¹⁹ reportaron 35% de prevalencia de PC en pacientes con AR, mientras que Mobini et al.²² describen 63,5%.

Adicionalmente a estos antecedentes, otros investigadores describen que la prevalencia de PC moderada-grave es mayor en pacientes con AR al compararlos con controles sanos. Rosama et al.¹⁷ sugieren 58% de prevalencia de PC moderada-grave en pacientes con AR, Menke de Smit

Tabla 4. Efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico en AR

Autores	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características de la población AR	Criterios exclusión	Dg. PC	Dg. AR	Resultados
Pinho MN, et al. 2009	Analizar la asociación entre PC y AR, y si el tratamiento periodontal no quirúrgico tiene algún efecto sobre la actividad de AR	15 pacientes con AR y PC, en tratamiento periodontal no quirúrgico; 15 pacientes con AR y PC, sin tratamiento periodontal no quirúrgico	60% mujeres Edad promedio: 50 años	Tabaquismo, embarazo, lactancia, enfermedad sistémica distinta a la AR, uso de antibióticos últimos 3 meses	2 o más dientes con CAL \geq 6 mm y 1 o más dientes con PPD \geq 5 mm	Según criterios ACR	En pacientes con PC que recibieron tratamiento periodontal no quirúrgico, los niveles de VHS ($p = 0,0019$) y PCR ($p = 0,0015$) fueron mayores en pacientes con AR en comparación a pacientes sin AR, a los 6 meses de tratamiento
Erciyas K, et al. 2012	Evaluar efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en hallazgos clínicos periodontales y en niveles de mediadores inflamatorios de pacientes con PC y AR de baja o moderada a alta actividad	30 pacientes con PC y AR de actividad moderada a alta; 30 pacientes con PC y AR de baja actividad. Todos fueron sometidos a terapia periodontal no quirúrgico (instrucción de higiene oral, destaraje supragingival y pulido radicular)	78% mujeres Edad media: $42,60 \pm 10,97$ años	Terapia periodontal 6 meses antes del examen, enfermedad sistémica distinta de la AR, tabaquismo, menos de 18 dientes presentes y uso de antibióticos últimos 3 meses	Según clasificación del Workshop Internacional para la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales (Armitage GC 1999)	Según criterios ARA 1988	Niveles de VHS y PCR, actividad de AR (DAS28), % de sitios con PPD \geq 5 mm, así como los valores de CAL, BOP y PI, mostraron una reducción significativa a los 3 meses de tratamiento periodontal no quirúrgico en ambos grupos ($p < 0,001$)
Byikoğlu B, et al. 2013	Evaluar los efectos y resultados clínicos de la terapia periodontal no quirúrgica sobre los niveles de IL-1 β y TNF- α en suero de pacientes con AR y PC y en pacientes con PC sin AR	15 pacientes con AR y PC; 15 pacientes con PC sin AR. Todos fueron sometidos a tratamiento periodontal no quirúrgico (instrucción de higiene oral, destaraje supragingival y pulido radicular)	Se incluyen fumadores 60% mujeres Edad media: $52,65 \pm 9,94$ años	Enfermedad sistémica diferente a AR que afecte el estado periodontal, antibióticos últimos 3 meses, tratamiento periodontal últimos 6 meses. Menos de 10 dientes presentes	Según criterios expuestos en el Workshop Internacional para la Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales (Armitage GC 1999)	Según criterios ACR	Actividad de AR (Índice DAS28) disminuyó significativamente después de la terapia periodontal no quirúrgica en pacientes con AR y PC ($p < 0,01$)

Tabla 4. Efectos del tratamiento periodontal no quirúrgico en AR (continuación)

Autores	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características de la población AR	Criterios exclusión	Dg. PC	Dg. AR	Resultados
Monsarrat P, et al. 2013	Evaluar el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en los parámetros biológicos y clínicos de los pacientes con AR	40 sujetos con AR en tratamiento periodontal no quirúrgico (destratraje sub y supra gingival, pulido radicular, farmacoterapia sistémica y local e instrucción en higiene oral)	No se especifican	Riesgo de infección, diabetes desequilibrada, uso de marcapasos, anti trombotico o antibióticos, hipersensibilidad a la clorhexidina, embarazo, lactancia	Al menos 1 sitio con PPD \geq 4 mm y al menos 4 dientes con CAL \geq 3 mm	Según criterios ARA 1987/ EULAR	Diferencias significativas en actividad de AR (índice DAS28) al final del período de seguimiento ($p < 0,05$)
Caio V.G. Roman-Torres, et al. 2015	Evaluar eficacia de terapia periodontal en pacientes con AR y PC leve, a través de parámetros clínicos periodontales y pruebas de laboratorio	12 pacientes con AR; 12 controles sanos Todos fueron sometidos a terapia periodontal no quirúrgico, destratraje supragingival, antibioterapia e instrucción de higiene oral)	100% mujeres Edad media: 45,38 años	Antibióticos o procedimiento dental realizado los últimos 6 meses, fumadores	PPD, PI, BOP fueron evaluados. Análisis radiográfico	Evaluación de VHS y PCR, intensidad del dolor, movilidad articular y función	Sin diferencias en niveles de PCR y VHS entre pacientes con AR y controles sanos después de terapia ($p > 0,005$)
Shimada A, et al. 2016	Evaluar niveles séricos Ig anti-CCP e Ig anti-PPAD y expresión endógena de PAD-4 en pacientes con AR y en controles, antes y después de terapia periodontal no quirúrgica	52 pacientes con AR. (26 pacientes con AR recibieron terapia periodontal no quirúrgica: destratraje supragingival e instrucción de higiene oral) 26 controles sin AR	Se considera a fumadores 84.6% mujeres Todos usuarios de corticoides y FARME	Diabetes mellitus, embarazo, historial o presencia de tratamiento periodontal los 3 meses previos; < 15 dientes presentes	Al menos 1 sitio con CAL \geq 3 mm; gravedad de la periodontitis según clasificación de la AAP	Según criterios ACR/EULAR	No disminuyó IgG anti-CCP, IgG anti-PPAD y PAD-4 después de 2 meses de tratamiento, sin embargo, el destratraje supragingival disminuyó la actividad de la AR (índice DAS28-PCR) ($p < 0,05$)

AR: Artritis reumatoide; PC: Periodontitis crónica; FARME: Fármacos anti reumáticos modificadores de enfermedad; ACR: Colegio Americano de Reumatología; EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo; ARA: Asociación Americana de Reumatismo; PAD: Peptidil arginina deiminasa; PPAD: Peptidil arginina deiminasa; PI: Índice de placa; PPD: Profundidad de sondaje; BOP: Sangrado al sondaje; CAL: Nivel de inserción clínica; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; VHS: Velocidad de sedimentación de eritrocitos; PCR: Proteína C reactiva; IL: Interleucina; AAP: Academia Americana de Periodoncia; Dg: Diagnóstico; DAS28: Puntaje de actividad de enfermedad.

Tabla 5. Aspectos moleculares

Autores	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características demográficas AR	Criterios exclusión	Dg. PC	Dg. AR	Resultados
Menke de Smit, et al. 2012	Comparar respuestas inmunes en pacientes AR, con y sin PC, en relación a la presencia de <i>P. gingivalis</i> cultivable en placa subgingival y ver si la asociación PC- AR depende de <i>P. gingivalis</i>	95 pacientes con AR; 420 sujetos de grupo control	23% fumadores 68% mujeres Edad media: 56 ± 11 años	Menos de 18 años, edentulismo, diabetes mellitus, enfermedad activa de la tiroides, infecciones no orales, malignidad, infarto, ACV < 6 meses antes del estudio, embarazo, lactancia, antibióticos últimos 3 meses	BOP, CAL, PPD fueron evaluados	Según criterios ACR	Los niveles de IgG e IgM anti <i>P. Gingivalis</i> son mayores en pacientes que padecen AR y PC grave en comparación a grupo control ($p < 0,01$)
Quirke AM, et al. 2013	Evaluar respuesta inmune a PPAD en pacientes con AR, en pacientes con PC y en controles sanos	80 pacientes con AR; 44 pacientes con PC; 82 controles sanos	75% mujeres No se especifica edad media	No se especifican	No se especifica	Según criterios ACR	Respuesta de anticuerpos anti-PPAD autocitrulinada se eleva en AR (media = 122 U/ml) en comparación a controles sanos (media=70 U/ml) ($p < 0,05$)
Mikuls T, et al. 2014	Evaluar factores de riesgo de AR-PC que expliquen la relación, y evaluar asociación de PC y <i>P. gingivalis</i> con las características de la enfermedad	287 pacientes con AR; 330 controles sanos	78% mujeres Edad promedio: 59 años	Uso de tetraciclina o antibióticos los últimos 6 meses, profilaxis antibiótica, Menos de 9 dientes posteriores presentes	CAL ≥ 6 mm en 2 o más dientes y 1 o más sitios con PPD ≥ 5 mm	Según criterios ACR	En pacientes con AR, aquellos que padecen PC tienen concentraciones más altas de RF circulante y anti-CCP, en comparación a aquellos sin PC ($p < 0,005$). Correlación significativa entre anticuerpo anti- <i>P. gingivalis</i> y anti-CCP ($p = 0,022$), RF ($p = 0,001$), y hs-PCR ($p = 0,011$)

Tabla 5. Aspectos moleculares (continuación)

Autores	Objetivo de estudio	Población de estudio	Características demográficas AR	Criterios exclusión	Dg. PC	Dg. AR	Resultados
Lee JY, et al. 2015	Evaluar el nivel sérico de anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> y Anticuerpo contra ENO1 humana en pacientes con AR, y ver asociación con gravedad de PC y la actividad de AR	248 pacientes con AR; 85 controles sanos	87,9% mujeres Edad media: 60,1 ± 0,7 años	Menos de 15 dientes presentes	PI, GI, BOP, CAL evaluados, PPD > 4 mm Según criterios de Clasificación de la Academia Estadounidense de Periodoncia 2004	Según criterios ACR	Aumento de anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> ($p = 0,002$) en AR en comparación a controles sanos. Anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> se correlaciona positivamente con títulos de anticuerpo contra ENO1, anticuerpo contra CCP y niveles de VHS en pacientes con AR ($p < 0,0001$)
Choi JA, et al. 2015	Investigar la asociación entre la gravedad de la periodontitis y la manifestación clínica de la AR	264 pacientes con AR; 88 controles sanos	87,5% mujeres Edad media: 58,2 ± 12,0 años	Menos de 15 dientes presentes	BOP, GI, PPD, CAL y PI fueron evaluados	Según criterios ACR 1987	BOP se correlacionó significativamente con niveles de ACPA ($p = 0,009$), y anticuerpo contra ENO1 ($p = 0,025$)
Seror, et al. 2015	Evaluar vínculo entre infección por <i>P. gingivalis</i> y la AR, de acuerdo con perfil de anticuerpos y gravedad de AR	694 pacientes con AR temprana; 80 controles sanos; 41 controles con síntomas sicca; 61 pacientes con PC severa	48% fumadores. 78,2% mujeres Edad media 48,5 años	Enfermedad inflamatoria reumática distinta a AR, uso de FARMES o AINES	No se especifican	Según criterios ACR/ EULAR	Títulos de anticuerpo contra <i>P. gingivalis</i> no se relacionó con actividad de AR (DAS28) ni con niveles de citoquinas proinflamatorias ($p > 0,005$) Altos niveles de anticuerpos contra <i>P. gingivalis</i> en relación a erosiones típicas de la AR según índice Sharp ($p = 0,02$)

AR: Artritis reumatoide; PC: Periodontitis crónica; FARMIE: Fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; ACR: Colegio Americano de Reumatología; EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo; *P. gingivalis*: *Porphyromonas gingivalis*; PPAD: *Porphyromonas gingivalis* Peptidil arginina deiminasa; ACPAs: Anticuerpos contra proteínas citrulinadas; PI: Índice de placa; GI: Índice gingival; PPD: Profundidad de sondaje; BOP: Profundidad de sondaje; CAL: Nivel de inserción clínica; CCP: Péptido citrilado cíclico; ENO: enzima enolasa; VHS: Velocidad de sedimentación de eritrocitos; PCR: Proteína C reactiva; Ig: Inmunoglobulina; RF: Factor reumatoide; Dg: Diagnóstico; DAS28: Puntaje de actividad de enfermedad; ACV: Accidente cerebro vascular; SICCA: referido a sequedad bucal.

et al.¹⁸, 43% de PC moderada y 27% de PC grave, mientras que Lee et al.²⁰ y Choi et al.²¹ establecen 61,7% y 61% de PC moderada, respectivamente.

En relación a la actividad de AR, observamos que aquellos pacientes con PC presentan mayores puntajes de actividad de artritis en comparación con los pacientes sin PC¹⁹, y se ha observado una relación proporcional entre la severidad de PC y actividad de AR¹⁸. Inclusive, aquellos pacientes que presentan altralgia, síntoma clínico inicial de la AR, y que no han sido tratados con medicamentos antirreumáticos, se describe que la actividad de AR es mayor en aquellos pacientes diagnosticados con AR y PC al compararlos con pacientes con AR solamente²⁴. Estos resultados sugieren que la asociación entre AR y PC no es casual, y que sus mecanismos etiopatogénicos son similares en ambas patologías.

En relación a los hallazgos periodontales descritos en pacientes con AR, se destacan aumentos en los valores de PI, GI, PPD, BOP y CAL al compararlos con sujetos sanos, indicando una mayor destrucción periodontal en pacientes diagnosticados con AR¹⁷. Sin embargo, no se ha reportado asociación entre los parámetros clínicos periodontales y la actividad de la AR²⁰.

Es interesante discutir acerca de los resultados del estudio de Rosama et al.¹⁷, en el cual todos los participantes recibieron prescripción de uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINE), y, a pesar de ello, se establecieron mayores parámetros periodontales inflamatorios e índice de sangrado al sondaje periodontal en pacientes con AR al compararlos con los controles. De forma similar, Choi et al.²¹ sugieren una relación entre la gravedad de la inflamación periodontal y la duración de la AR, describiendo que pacientes con AR crónica presentan valores significativamente más altos de GI y BOP ($p < 0,001$) que los controles, a diferencia de los pacientes con AR temprana, quienes no presentan diferencias significativas, confirmando el elevado componente inflamatorio en etapas avanzadas de la AR. Además, los parámetros periodontales inflamatorios se asociaron positivamente con los niveles de VHS y ACPAs, apoyando la teoría que los mecanismos inmune inflamatorios similares de desregulación inflamatoria, predisponen a que pacientes con diagnóstico de AR y PC desarrollen formas avanzadas, agresivas y graves de ambas patologías¹⁷.

Como antecedente adicional y que refuerza la plausibilidad biológica de la asociación, investigaciones reportan un aumento en los niveles de los anticuerpos contra PPAD a nivel sérico de pacientes con AR en comparación con controles sanos³², sugiriendo un alto nivel de proteínas citrulinadas en pacientes con AR y, dentro de este contexto, es relevante destacar que existe una mejoría de la actividad de la AR ($p < 0,05$) en respuesta a la terapia periodontal convencional. Sin embargo, a nivel sérico no se observan variaciones de IgG anti-PPAD y PAD-4²⁹. Estos resultados sugieren que la respuesta frente a la terapia periodontal no invasiva produce una disminución local de los mediadores de inflamación, pero la citrulinación de proteínas involucra mecanismos más complejos, entre ellos, se ha planteado una pérdida de tolerancia a las proteínas citrulinadas en la AR, en la cual, los anticuerpos anti-PPAD podrían presentar un rol protector para el desarrollo de PC en pacientes con AR¹⁶.

Para finalizar, al analizar los principales resultados de otras revisiones sistemáticas que investigaron el efecto de la terapia periodontal convencional no quirúrgica sobre los parámetros clínicos moleculares de la AR, Kaur et al.³³ concluyen que existe un buen nivel de evidencia científica para plantear la asociación entre AR y PC, especialmente en relación a la pérdida de piezas dentarias, pérdida de inserción clínica y tasa de sedimentación de eritrocitos y evidencia moderada en relación a la disminución de marcadores moleculares post terapia periodontal. El mismo autor, en una revisión posterior, Kaur et al.³⁴, sugieren disminuciones significativas de los títulos de TNF, VHS e índice DAS 28 en respuesta al tratamiento periodontal. De forma similar, Silvestre et al.³⁵ concluyen que la terapia periodontal logra una disminución significativa en el índice DAS 28 y que parámetros bioquímicos moleculares como proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α tienden a disminuir después de inicio de la terapia, pero de forma no significativa.

Conclusión

La evidencia científica demuestra que existe una mayor prevalencia de PC en pacientes con AR; los pacientes con AR presentan un aumento en la gravedad de parámetros clínicos periodontales; la

actividad de AR es significativamente mayor en pacientes con diagnóstico de PC y esta disminuye postterapia periodontal no quirúrgica. Además, se describe una asociación significativa entre la gravedad de la PC y la actividad de AR. Sin embargo, no se ha logrado aún establecer una relación causal clara, debido a otras variables causales comunes, por lo que se sugiere realizar estudios en relación a los mecanismos biológicos implicados y epidemiológicos en diferentes poblaciones.

Referencias

- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36 (3): 182-8.
- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4 (3): 265-72.
- Alarcón AM, Muñoz S, Kaufman JS, Martínez C, Riedemann P, Kaliski S. Contribution of ethnic group and socioeconomic status to degree of disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2015; 35(4): 685-9.
- Singh J, Saag K, Bridges L, Akl E, Bannuru R, Sullivan M et al. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2016; 68 (1): 1-25.
- Bei Xu, Jin Lin. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis. *Peer J* 2017; 24 (5): e4035.
- Block SR. Hidden hazards and practical problems: comment on the 2002 update of the American College of Rheumatology Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (11): 3102-3.
- Van Riel PL. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (85): 65-74.
- Fernandes V, de Assis TM, Queiroz CC, de Figueiredo PP, de Oliveira RU, da Silva NA. Use of biological therapies in rheumatoid arthritis management: a comparison between the main worldwide and brazilian recommendations. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51 (3): 220-30.
- Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (85): 75-9.
- Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol* 2012; 27 (6): 409-19.
- Potempa J, Mydel P, Joanna Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13 (10): 606-20.
- Gamonal J, Mendoza C, Espinoza I, Muñoz A, Urzúa I, Aranda W, et al. Clinical attachment loss in Chilean adult population: First Chilean National Dental Examination Survey. *J Periodontol* 2010; 81 (10): 1403-10.
- Hermann KG, Backhaus M, Schneider U, Labs K, Loreck D, Zühlendorf S, et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (12): 3338-49.
- McGraw WT, Potempa J, Farley D, Travis J. Purification, characterization, and sequence analysis of a potential virulence factor from *Porphyromonas gingivalis*, peptidylarginine deiminase. *Infect Immun* 1999; 67 (7): 3248-56.
- Kimura Y, Yoshida S, Takeuchi T, Kimura M, Yoshikawa A, Hiramatsu Y, et al. Periodontal pathogens participate in synovitis in patients with rheumatoid arthritis in Clinical remission: a retrospective case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (12): 2257-63.
- Konig MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med* 2016; 8 (369): 369ra176.
- Rosamma J, Sreeraj R, Sameera G, Binoy J. Association between chronic periodontitis and rheumatoid arthritis: a hospital-based case-control study. *Rheumatol Int* 2013; 33 (1): 103-9.
- De Smit M, Westra J, Vissink A, Doornbos-van der Meer B, Brouwer E, Van Winkelhoff AJ. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (5): R222. doi: 10.1186/ar4061.
- Mikuls T, Payne J, Fang Yu, Thiele G, Reynolds R, Cannon G, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66(5): 1090-1100.
- Lee JY, Choi IA, Kim JH, Kim KH, Lee EY, Lee EB, et al. Association between anti-*Porphyromonas gingivalis* or anti- α -enolase antibody and severity of periodontitis or rheumatoid arthritis (RA) disease activity in RA. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; 12 (16): 190.
- Choi IA, Kim JH, Kim YM, Lee JY, Kim KH, Lee EY, et al. Periodontitis is associated with rheumatoid arthritis: a study with longstanding rheumatoid arthritis patients in Korea. *Korean J Intern Med* 2016; 31 (5): 977-86.
- Mobini M, Maboudi A, Mohammadpour R. Periodon-

- titis in rheumatoid arthritis patients, abundance and association with disease activity. *Med J Islam Repub Iran* 2017; 10 (31): 44.
23. Chou YY, Lai KL, Chen DY, Lin CH, Chen HH. Rheumatoid Arthritis Risk Associated with Periodontitis Exposure: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10 (10): e0139693.
 24. Hashimoto M, Yamazaki T, Hamaguchi M, Morimoto T, Yamori M, Asai K, et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Preclinical Stage of Arthritis Patients. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122121.
 25. Bıyıkoğlu B, Buduneli N, Aksu K, Nalbantsoy A, Lappin DF, Evrenosoğlu E, et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2013; 33 (10): 2607-16.
 26. Roman-Torres C, Neto J, Souza M, Schwartz-Filho H, Brandt W, Diniz R. An Evaluation of Non-Surgical Periodontal Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Open Dentistry Journal* 2015; 15 (9): 150-53.
 27. Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, Algans N, Cousty S, Kémoun P, et al. Effect of periodontal treatment on the Clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials* 2013; 14 (1): 253.
 28. Erciyas K, Sezer U, Ustün K, Pehlivan Y, Kisacik B, Senyurt SZ, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis* 2013; 19 (4): 394-400.
 29. Shimada A, Kobayashi T, Ito S, Okada M, Murasawa A, Nakazono K, et al. Expression of anti-*Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase immunoglobulin G and peptidylarginine deiminase-4 in patients with rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodont Res* 2016; 51 (1): 103-11.
 30. Pinho M, Ribeiro R, Novaes A, Voltar JC. Relationship Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment. *Braz Dent J* 2009; 20 (5): 355-64.
 31. Seror R, Le Gall-David S, Bonnaure-Mallet M, Schaeverbeke T, Cantagrel A, Minet J, et al. Association of Anti-*Porphyromonas gingivalis* Antibody Titers With Nonsmoking Status in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2015; (67) 7: 1729-37.
 32. Quirke AM, Lugli E, Wegner N, Hamilton B, Charles P, Chowdhury M, et al. Heightened immune response to autocitrullinated *Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 263-69.
 33. Kaur S, White S, Bartold P.M. Periodontal Disease and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *J Dent Res* 2013; 92 (5): 399-408.
 34. 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.
 35. Silvestre FJ, Silvestre J, Bagan J, Bagan JV. Effect of non-surgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21 (3): 349-54.