

Factores medioambientales y artritis reumatoide

Cada vez queda más claro que en la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes, y, en particular, en la artritis reumatoide (AR), participan diversos factores modificables (ambientales) y factores no modificables (genéticos), los cuales interactúan, en ocasiones, de forma sumatoria para el posterior desarrollo de la enfermedad (Figura 1). El diagnóstico de la AR en las fases muy tempranas o incluso en las fases previas de la enfermedad (pre-AR)¹ es cada vez más común en la práctica clínica, por lo cual es de suma importancia conocer todos aquellos factores ambientales potencialmente modificables, que permitan prevenir la aparición de la misma o mejorar el curso clínico y así prevenir el daño articular.

Figura 1.
Mecanismos
patogénicos en
la AR.

De todos los factores ambientales, el tabaquismo es quizás el que más se ha estudiado y se ha relacionado directamente con la producción de anticuerpos contra proteínas/péptidos citrulinados (CCP) en sujetos genéticamente predispuestos²⁻⁴. El tabaquismo no sólo se ha relacionado con la AR, sino también con múltiples enfermedades autoinmunes incluyendo el lupus eritematoso sistémico (LES)⁵, la esclerosis múltiple⁶ y la cirrosis biliar primaria⁷, entre otras. Los diferentes conceptos entre la relación del tabaquismo con la actividad de la enfermedad, la progresión radiográfica y la respuesta al tratamiento en la AR están fuera del alcance del presente editorial. Recientemente, se publicó una amplia revisión sobre la asociación entre el tabaquismo y la AR⁸.

Bautista Molano y cols.,⁹ recientemente revisaron de forma amplia el papel de la enfermedad periodontal en diversas artropatías inflamatorias. No obstante, los autores no incluyeron algunas publicaciones que por el tipo de diseño de los estudios y por la información que aportan, considero, deben comentarse ya que son relevantes en el tema.

Enfermedad periodontal y AR

Si bien la hipótesis de la relación entre la enfermedad periodontal y la AR es una posibilidad biológicamente plausible¹⁰, los estudios prospectivos con mejor evidencia encaminados a responder esta pregunta no han demostrado una relación estadísticamente significativa.

En un estudio, realizado por nuestro grupo que incluyó una gran cohorte de mujeres estadounidenses seguidas de forma prospectiva, durante de 12 años, no se encontró que existiera una correlación entre los antecedentes de enfermedad periodontal, determinada mediante historia previa a cirugía periodontal o a la pérdida de piezas dentales y el posterior desarrollo de AR¹¹.

En dicho estudio se examinó la relación entre la enfermedad periodontal grave, determinada por los antecedentes de cirugía periodontal a la pérdida de piezas dentales, y el consiguiente riesgo de desarrollar AR, en una cohorte prospectiva de gran tamaño, de las enfermeras en EE.UU. (*Nurses' Health Study*, NHS).

El NHS es una cohorte prospectiva de 121.700 enfermeras, entre 30-55 años, en 1976, que vivían en 11 estados de EE.UU. El estudio analizó la información recogida en la historia clínica y los diferentes factores del estilo de vida, cada 2 años, mediante un cuestionario predeterminado. El seguimiento de la cohorte original hasta 2004 fue del 95% respecto a la cohorte inicial.

Para dicho estudio se incluyeron 81.132 mujeres, con seguimiento entre 1992 y 2004 (total de 898.069 años-persona), entre las cuales 292 desarrollaron AR. El riesgo relativo (RR) ajustado por edad para desarrollar AR entre los pacientes con antecedentes de cirugía periodontal fue de 1.27 (0.86-1.88, IC del 95%). También, se encontró un riesgo elevado en aquellos individuos que habían perdido cualquier número de piezas dentales en los últimos 2 años. Cuando se realizó un análisis con un ajuste por múltiples factores de confusión potencialmente importantes, no se produjeron cambios relevantes en las estimaciones de riesgos. El RR en aquellos individuos con antecedentes de cirugía periodontal, ajustado por diferentes factores como número de cirugías de piezas dentales, ingesta de alcohol, número de paquetes-años de tabaquismo, índice de masa corporal, ocupación del padre, edad de la menarquia, uso de terapia de sustitución hormonal, duración de la lactancia materna, y la regularidad de menstruación fue de 1.24 (0.83-1.83; IC del 95%). El RR para los que habían perdido 1-4 dientes fue de 1.02 (0.74-1.43; IC del 95%) y para los que perdieron 5 o más fue de 1.18 (0.47-2.95; IC del 95%). El valor de p en la relación entre el número de piezas dentales perdidas no fue significativo ($p=0,76$)¹¹.

El *First National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I) y el estudio epidemiológico de seguimiento (NHEFS) proporcionan una oportunidad única para examinar la asociación entre la prevalencia de enfermedad periodontal y los casos incidentes de AR. Dichos estudios realizaron evaluaciones médicas y dentales de forma simultánea al inicio del estudio y un seguimiento lo suficientemente largo que permitió acumular nuevos casos de AR¹².

La incidencia acumulada de AR, tras 20 años de seguimiento, fue de 4,7% (433 casos) y la mayoría de los casos se determinaron a través de los propios pacientes. Cuando se incluyeron esos 433 casos incidentes de AR, las mujeres tenían una probabilidad mayor para el desarrollo de AR si tenían antecedentes de enfermedad periodontal ($OR=1.47$, 1.10-1.96; IC del 95%). Cuando se tuvieron en cuenta sólo los 88 casos incidentes de AR diagnosticados a través del alta hospitalaria, los OR para la gingivitis, periodontitis y edentulismo fueron 1.39 (0.58-2.21), 1.28 (0.54-3.06) y 1.24 (0.47-3.21), respectivamente. Al hacer un análisis de supervivencia, ajustado por el número de piezas dentales faltantes, entre los participantes del estudio, el OR para los pacientes con 5-8, 9-14, 15-31 o 32 piezas dentales perdidas frente a aquellos con 0-4 (grupo referencia) fue de 1.10 (0.75-1.60), 1.46 (1.00-2.13), 1.09 (0.73-1.62) y 1.16 (0.78-1.72), respectivamente. No se encontró una asociación entre la periodontitis y los casos incidentes de AR entre los individuos que nunca habían fumado.

A pesar que estos 2 estudios epidemiológicos no permitieron relacionar los antecedentes de enfermedad periodontal con el posterior desarrollo de AR, la participación de la enfermedad periodontal en la patogénesis de la AR continúa siendo un campo de interés para diversos grupos.

Recientemente, en el Congreso Americano de Reumatología, celebrado en Washington DC, EE.UU., un grupo italiano¹³ evaluó la presencia de ADN de la *Porphyromonas gingivalis*, (Pg), en sangre periférica, en placa gingival y en tejido sinovial de pacientes con AR (n=32) y en pacientes con otras artropatías, principalmente artropatías indiferenciadas (n=37).

No se observaron diferencias en la positividad para el ADN Pg en las muestras de placa subgingival ni en sangre periférica. Los pacientes con AR tuvieron una mayor positividad para el ADN de la Pg en el tejido sinovial en comparación con los controles (33,3% vs. 5,9%; p=0,01). Aquellos pacientes con artropatías indiferenciadas y los pacientes con AR HLA DRB1 *04 positivos, tuvieron una mayor positividad para el ADN Pg en el tejido sinovial, en comparación con los pacientes negativos para el alelo (57,1% vs. 16,7%, p= 0,04). La presencia de ADN Pg no influyó en la actividad de la enfermedad, la discapacidad o la positividad de autoanticuerpos. Los autores concluyeron que la presencia de ADN de Pg en tejido sinovial sugiere una localización intracelular de la Pg y su posible participación en la patogenia de la enfermedad, en particular, en pacientes positivos para HLA-DR⁴.

En el mismo Congreso también se presentaron datos sobre el impacto de la enfermedad periodontal en artritis de inicio¹⁴. Para ello se estudio una cohorte importante de pacientes con artritis de inicio (<6 meses de evolución), 66% cumplía criterios de AR (ACR/EULAR 2010) y sin tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), los cuales fueron clasificados de acuerdo con el número de piezas dentales (edéntulos, 1-19, 21-27, todas las piezas). Tras un análisis ajustado por edad, género, índice de masa corporal, tabaquismo y actividad de la enfermedad, una proporción mayor de pacientes edéntulos cumplieron criterios ACR/EULAR respecto a aquellos pacientes con todas las piezas dentales (OR 1.9, 1.01–3.35; IC 95%). Al mismo tiempo, los pacientes edéntulos tuvieron mayores índices de actividad de la enfermedad (DAS-28) que aquellos pacientes con enfermedad periodontal moderada (20-27 piezas) o quienes tenían todas las piezas dentales. Los autores concluyen que la pérdida de piezas dentales se asoció con una mayor actividad de la enfermedad en pacientes con artritis de inicio sin tratamiento con FAME. Si bien, los autores hicieron un análisis ajustado por diversos factores, incluyendo tabaquismo, se tiene que tener en cuenta que aquellos individuos edéntulos suelen tener, por lo general, peores condiciones de salud y peores hábitos que aquellos pacientes con todas las piezas dentales. Sin embargo, los autores no mencionan nada al respecto.

Para concluir, podemos decir que diversos estudios prospectivos con poblaciones previamente sanas no han confirmado la relación entre la enfermedad periodontal y el posterior riesgo de desarrollar AR. No obstante, sigue siendo biológicamente plausible la participación de la Pg y la periodontitis en los diversos procesos que conducen al desarrollo de una enfermedad inflamatoria autoinmune como lo es la AR.

Referencias

1. Arend WP, Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. Nat Rev Rheumatol 2012;8:573-86.
2. Costenbader KH, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? Lupus 2006;15:737-45.
3. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Yeates D. Oral contraceptives, cigarette smoking and other factors in relation to arthritis. Contraception 1987;35:457-64.
4. Hernández Ávila M, Liang MH, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Reproductive factors, smoking, and the risk for rheumatoid arthritis. Epidemiology 1990;1:285-91.

5. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* 2003;30:1222-6.
6. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1122-4.
7. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, *et al.* Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194-202.
8. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2012;8:342-50.
9. Bautista Molano W, Unriza Puin, SR, Munevar, JC, Lafaurie G, Valle Oñate RR, MC. RS. Papel de la enfermedad periodontal en el desarrollo de entidades inflamatorias de etiología autoinmune: implicaciones clínicas y desafíos terapéuticos. *Rev Colomb Reumatol* 2012;19:84-91.
10. Rutger Persson G. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. *J Oral Microbiol* 2012;4.
11. Arkema EV, Karlson EW, Costenbader KH. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1800-4.
12. Demmer RT, Molitor JA, Jacobs DR, Jr., Michalowicz BS. Periodontal disease, tooth loss and incident rheumatoid arthritis: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiological follow-up study. *J Clin Periodontol* 2011;38:998-1006.
13. Totaro M, D'Ongchia S, Gremese E, Petricca L, Marchetti S, Canestri S TB, Alivernini S, Cattani P, Ferraccioli G. Porphyromonas Gingivalis and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Analysis of the Synovial Tissue and of Other Compartments. *Arthritis Rheum* 2012: Abstract 1197.
14. Westhoff G, de Pablo P, Dietrich T, Schett G, Zink A. The Impact of Periodontal Disease On Early Inflammatory Arthritis Persists Even After All Teeth Are Lost. *Arthritis Rheum* 2012:Abstract 1214.

José A. Gómez-Puerta, MD, PhD.

Division of Rheumatology, Immunology and Allergy, PBB-B3
Section of Clinical Sciences (221 Longwood Ave, 3rd floor)
Brigham and Women's Hospital Boston, MA 02115
Email: JGOMEZPUERTA@partners.org