

RECOMENDACIONES SER SOBRE MANEJO DE LA PERIODONTITIS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE



Índice

1. Introducción	3
2. Objetivos.....	6
3. Preguntas clínicas de investigación	6
4. Metodología.....	7
5. Consideraciones previas	11
5.1 Factores clínicos.....	11
5.2. Valoración y clasificación de la periodontitis crónica	11
5.3. Tratamiento y prevención de la periodontitis crónica.....	13
5.4. Impacto socioeconómico.....	13
6. Resultados.....	15
6.1. ¿En pacientes con diagnóstico de AR y periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada) ¿cuál es el efecto del tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en los desenlaces de la AR?	17
6.2. En pacientes con AR en tratamiento con FAME sintéticos convencionales, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre el efecto de los tratamientos de la AR?	25
6.3. En pacientes que inician terapia dirigida (refractarios al tratamiento convencional) en AR, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre la eficacia de esos tratamientos de la AR?	25
7. Discusión y Conclusiones	29
8. Agenda de Investigación	32
9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses	34
10. Anexos	35
10.1 Abreviaturas.....	35
10.2 De la evidencia a la decisión (EtD)	36
10.3 Cuestionario sobre salud periodontal	51
11. Bibliografía	52

1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) y la periodontitis son dos enfermedades inflamatorias crónicas que se han relacionado tanto desde el punto de vista patogénico como epidemiológico. Numerosos estudios asocian de manera significativa la pérdida de inserción y la pérdida dentaria por PD en los pacientes con AR ¹, a la vez que se ha descrito una asociación entre la gravedad de la PD y la actividad de la AR independiente del tratamiento recibido, bien fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos clásicos (FAMEsc) o terapia biológica (FAMEb) ².

Ambas enfermedades se caracterizan por un proceso destructivo tisular local. Comparten mecanismos patogénicos que implican procesos de citrulinación de proteínas estructurales como alfa-enolasa, vimentina y fibrinógeno, así como pérdida de tolerancia y generación de autoinmunidad con formación de anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA). Estos procesos son inducidos por varios patógenos periodontales, destacando a la *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*) a través de una enzima específica producida por la *Pg*, la peptidil-arginina deiminasa. Algunos estudios han mostrado un aumento del riesgo de desarrollar AR en pacientes con periodontitis avanzada sin tratar o tratada comparada a población sana y se ha confirmado presencia de ACPA tanto en fluido crevicular gingival ^{3, 4}, como niveles elevados en plasma en pacientes con periodontitis avanzada debido a la incrementada citrulinación en pacientes con periodontitis sin AR ^{5, 6}. La infección por *Pg* podría jugar un papel en la patogénesis de la AR a través de la pérdida precoz de tolerancia a autoantígenos y se ha encontrado ACPA en suero hasta 10 años antes de la expresión clínica de la enfermedad en individuos en riesgo para AR ⁷⁻⁹. Es relevante el papel de los ACPA en la mayor gravedad y daño estructural en la AR.

Estas dos enfermedades comparten también una disregulación similar de citocinas proinflamatorias, entre las que destacan el TNF- α , y liberación de metaloproteinasas de matriz por las células inflamatorias ^{10, 11}, así como una semejante susceptibilidad genética a través del epítipo compartido del alelo HLA-DRB1 ¹².

Si bien la AR es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que afecta principalmente la membrana sinovial articular y que conlleva incluso a la destrucción articular, la periodontitis es otra enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las estructuras de soporte del diente y se caracteriza por la pérdida del ligamento periodontal y del hueso alveolar, que puede ocasionar la pérdida del diente. La causa se encuentra en una alteración bacteriana o disbiosis del biofilm subgingival. La respuesta inflamatoria de los pacientes susceptibles a la presencia de un biofilm

con bacterias anaerobias Gram negativas adheridas a la superficie dental provoca la destrucción del ligamento periodontal y la reabsorción del hueso alveolar.

Entre las más de 500 especies bacterianas detectadas en el espacio subgingival, los patógenos periodontales de mayor virulencia son: *Pg*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*), *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. Además de *Pg*, otras especies de patógenos periodontales son capaces de inducir citrulinación y formación de ACPA, como *Aa* que induce hipercitrulinación en neutrófilos del huésped ¹³, y también se ha relacionado con *Tannerella forsythia* ¹⁴, y con *Fusobacterium nucleatum* ¹⁵. En un nuevo modelo animal de artritis inducida por periodontitis tras exposición a *Pg*, se ha observado elevaciones plasmáticas de ACCP2, IL-17 y CXCL1, así como inflamación sinovial y destrucción ósea ¹⁶.

La prevalencia de la AR en España es de 0,82% (95% CI 0.59-1.15), según los datos de la segunda encuesta epidemiológica EPISER 2016 ¹⁷. Por otra parte, la periodontitis es la enfermedad crónica inflamatoria más prevalente con cifras de hasta el 62% de la población general ¹⁸, mientras que la periodontitis avanzada afecta en nuestro país al 5-11% de la población adulta¹⁹, similar a cifras publicadas del 10,5-12% de la población en otros estudios ²⁰. No obstante, en un reciente metaanálisis, se estima una prevalencia de periodontitis avanzada en el 23,6% de la población adulta ¹⁸.

La periodontitis podría tener un impacto en la expresión clínica y biológica de la AR al haber un mecanismo que perpetúa la inflamación sistémica y que propicia la autoinmunidad y, por tanto, podría ocasionar una peor respuesta al tratamiento de la AR. Dicha respuesta podría mejorar al tratar la periodontitis, como mostró el estudio prospectivo de Möller *et al.* 2019 ²¹. En la actualidad se ha extendido ampliamente el uso de terapias avanzadas, tanto FAMEb como sintéticas dirigidas (FAMEsd), en pacientes con AR, por lo que es importante conocer si la presencia de periodontitis no tratada o insuficientemente tratada influye en la eficacia de dichos tratamientos. Por otro lado, estudios clínicos de intervención del tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en pacientes con AR ^{22, 23}, muestran resultados variables y de baja calidad por el escaso número de pacientes, tiempo de seguimiento o diseño metodológico, y no permiten tomar decisiones robustas de actuación. Ya las recomendaciones EULAR 2016 para el manejo de la Artritis Precoz, en su recomendación número 11, alude al cuidado dental ²⁴; sin embargo, no existen recomendaciones en la AR a pesar de las asociaciones descritas con la periodontitis y edentulismo, ni con la actividad de la enfermedad reumatológica. Surge, por tanto, la necesidad de implementar la valoración de la salud bucodental en los pacientes con AR. Además, la periodontitis es otra enfermedad crónica con una carga inflamatoria añadida a la ya presente

en los pacientes con AR, con las implicaciones sistémicas que conllevan en relación a un mayor riesgo cardiovascular ²⁵ y sarcopenia ²⁶, entre otras.

BORRADOR

2. Objetivos

El desarrollo de estas recomendaciones propone objetivos en los ámbitos reumatológico y odontológico:

- Elaborar recomendaciones para integrar la valoración y el tratamiento de la periodontitis en el manejo global de la AR, basadas en la evidencia disponible actual y el consenso de expertos.
- Implementar la inclusión de la valoración de la salud bucodental en el manejo del paciente con AR por parte del reumatólogo.
- Fomentar la actuación precoz y coordinada del equipo multidisciplinar (reumatólogos, odontólogos, enfermería reumatológica, higienistas dentales) para promover una adecuada salud bucodental en los pacientes con AR.

El propósito final de este proyecto es, por tanto, contribuir a mejorar el control de estas dos enfermedades para mejorar tanto el desenlace de la AR como la salud bucodental de los pacientes con AR, fomentando, además, el trabajo multidisciplinar.

3. Preguntas clínicas de investigación

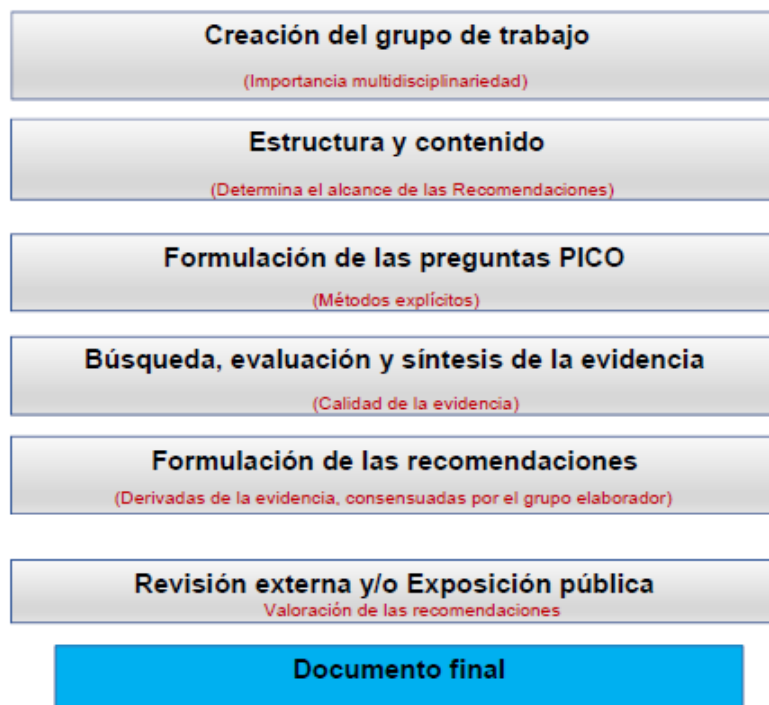
Las recomendaciones se refieren a tres cuestiones clínicas, formuladas en forma de pregunta clínica de investigación:

1. En pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide y periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada) ¿cuál es el efecto del tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en los desenlaces de la AR?
2. En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con FAME sintéticos convencionales, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre el efecto de los tratamientos de la artritis reumatoide?
3. En pacientes que inician terapia dirigida (refractarios al tratamiento convencional) en artritis reumatoide, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre la eficacia de esos tratamientos de la artritis reumatoide?

4. Metodología

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos en base a la evidencia disponible y a su experiencia clínica. El proceso para el desarrollo de las recomendaciones ha sido el siguiente:

Fases del proceso:



1. *Creación del grupo de trabajo.* Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por cuatro reumatólogos miembros de la SER, una paciente, tres periodoncistas y una higienista dental. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por un reumatólogo como investigadores principales (IP) y un especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación de la SER. El conjunto formó el grupo elaborador de las recomendaciones (GE).

2. *Identificación de las áreas claves.* El GE estableció el alcance y contenido del documento. Primero se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer información sobre el sobre manejo de la periodontitis en pacientes con AR. Después se fijaron cuáles de ellas precisaban responderse mediante formulación de pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación, “Outcome” o resultado).

3. *Búsqueda bibliográfica.* Se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia científica en las bases de datos Pubmed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online) hasta enero de 2024. El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como otras referencias que los revisores y expertos consideraron de interés. Se consideraron artículos completos publicados en revistas científicas indexadas.

4. *Análisis y síntesis de la evidencia científica.*

Se llevaron a cabo las revisiones sistemáticas (RS) de la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)²⁷. Para la determinación de la calidad o certeza de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios. Se analizó la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Como muestra la tabla 1, considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia se pueden consultar en el Anexo 2.

Tabla 1. Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si**
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	Limitación en la calidad (diseño): Importante (-1) Muy importante (-2)	Asociación: Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1)
Moderada ⊕⊕⊖⊖	--	Inconsistencia: importante (-1) Muy importante (-2)	Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2

Baja ⊕⊕⊕⊖		- Evidencia directa: Importante (-1) - Muy importante (-2)	basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2)
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Estudios observacionales	- Imprecisión: Importante (-1) - Muy importante (-2) - Alta probabilidad de sesgo de publicación: (-1)	- Gradiente dosis-respuesta (+1) - Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
	Otros tipos de diseño		
* En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica. ** En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica. ECA: ensayo clínico aleatorizado; RR: riesgo relativo; Fuente: Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. <i>Grading quality of evidence and strength of recommendations</i>. BMJ. 2004;328:1–8.			

5. *Formulación de recomendaciones.* Finalizada la lectura crítica y síntesis, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas. Para ello se han usado marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*Evidence to Decision: EtD*), en los que se evalúa:

- la calidad o certeza de la evidencia científica identificada.
- los valores y preferencias de los pacientes.
- el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones.
- aspectos como la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación de las mismas
- otras consideraciones.

Al finalizar este proceso, se determinó la fuerza (débil o fuerte) y dirección (a favor o en contra) de las recomendaciones, con diferentes implicaciones para los diferentes usuarios de las mismas (tabla 2).

Tabla 2. Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE			
Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores / Planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.

	únicamente una pequeña parte no lo estarían.		
Débil o Condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.
Fuente: Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1–8.			

Además, en ocasiones el GE considera que existe algún aspecto importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, evidencia científica de calidad que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos o *recomendaciones de buena práctica clínica* (BPC).

6. *Revisión externa*. Finalizada la fase anterior se elaboró un borrador final del documento, que fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre el tema de las recomendaciones, para realizar una revisión externa independiente. El objetivo final es aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

7. *Exposición pública*. Posteriormente, el documento fue sometido a un proceso de exposición pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (otras sociedades científicas, industria, etc.), con objeto de recoger su valoración y argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

5. Consideraciones previas

5.1 Factores clínicos

La periodontitis tiene un curso lentamente progresivo, con periodos de rápida evolución. Las encías pueden estar inflamadas, retraídas, con molestias o dolor, infectadas y los dientes pueden desplazarse o moverse. Su desarrollo está influenciado, entre otros factores, por el tabaco, la higiene oral y el estrés emocional ^{28, 29}. Se estima que el componente genético determina aproximadamente el 50% de la variabilidad en la prevalencia de periodontitis ³⁰.

A su vez, se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades sistémicas tales como la *diabetes mellitus*, la arteriosclerosis y los accidentes cerebrovasculares y se ha asociado con una mayor incidencia de enfermedad isquémica coronaria ³¹⁻³³. Por otra parte, es conocido el incremento de riesgo cardiovascular en los pacientes con AR (riesgo relativo de 1.48) así como de mortalidad debido a un evento mayor cardiovascular (riesgo relativo 1,5) ²⁵.

Ambas enfermedades inflamatorias crónicas comparten mecanismos patogénicos que conllevan un riesgo cardiovascular elevado, tales como el aumento de los niveles de citocinas por endotoxinas bacterianas, estrés oxidativo, reacciones cruzadas de autoanticuerpos específicos de AR y anticuerpos anti *Pg* con células cardíacas, disfunción endotelial y alteración del balance lipídico ³⁴. Aunque se han descrito esta asociación ³⁵, no se ha podido demostrar causalidad entre la periodontitis y el aumento de riesgo cardiovascular ³⁶.

Estudios recientes han relacionado también la salud oral con la sarcopenia ³⁷, incluso la periodontitis con la sarcopenia a través de mecanismos como la inflamación crónica y la dificultad para masticar alimentos, que puede afectar a los hábitos dietéticos y la función muscular ³⁸, y de forma más específica, la periodontitis con la sarcopenia oral ³⁹, aunque se precisan estudios prospectivos para analizar la naturaleza de dicha asociación ⁴⁰. También se ha descrito una mayor prevalencia de sarcopenia en pacientes con AR ²⁶, sobre todo en mayores de 65 años y en mujeres con AR ^{41, 42}.

5.2. Valoración y clasificación de la periodontitis crónica

Los parámetros clínicos periodontales que se deben valorar en un estudio rutinario periodontal son los siguientes: Índices de placa (IP) ⁴³, sangrado al sondaje (SS) ⁴⁴, profundidad de sondaje (PS), recesión (REC) y nivel de inserción clínico (NIC) o sus siglas en inglés CAL (*Clinical Attachment Level*) cuyas definiciones se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Descripción y valoración de los parámetros clínicos en un estudio periodontal estándar			
PARÁMETROS PERIODONTALES	DESCRIPCIÓN	MODO	VALORACIÓN
ÍNDICE DE PLACA (IP) (Silness y Loe 1964)	Registro de depósitos blandos y mineralizados en los dientes, exceptuando terceros molares.	Se toman registros de 4 superficies por diente: vestibular, lingual, mesial y distal.	Los valores van de 0 a 3: 0 = ausencia de depósitos de placa 1 = presencia de placa tras pasar la sonda periodontal por el margen gingival 2 = placa visible 3 = placa abundante.
SANGRADO AL SONDAJE (SS) (Ainamo y Bay 1975)	Se registra el sangrado al sondaje a los 10 segundos de pasar una sonda periodontal ligeramente por el surco gingival.		Los valores son de 0 a 1: 0 = ausencia de sangrado e inflamación 1 = presencia de sangrado e inflamación El número de localizaciones positivas registradas, será luego expresado como el porcentaje de localizaciones con sangrado al sondaje
PROFUNDIDAD DE SONDAJE (PS)	Medición de la distancia desde el margen gingival hasta el fondo de la bolsa		
RECESIÓN (REC)	Medición desde el LAC hasta el margen gingival.		
Nivel de Inserción Clínico (NIC ó CAL)	Medición de la distancia desde el LAC al fondo de la bolsa.		Suele medirse con la suma de recesión y profundidad de sondaje (REC+PS).
IP: Índice de placa; SS: Sangrado al sondaje; PS: Profundidad de sondaje; REC: recesión; NIC/CAL*: Nivel de inserción clínico/CAL*(abreviatura inglés): Clinical attachment level ; LAC: límite amelocementario.			

Se han utilizado muchas y diversas clasificaciones de la periodontitis. La clasificación actual de periodontitis se estableció en 2017 por la Federación Europea de Periodoncia y la Academia Americana de Periodoncia ⁴⁵. Se basa en un sistema de estadios I-II-III-IV y grados (A, B, C). Los estadios III y IV corresponden a periodontitis avanzada y se definen en función de severidad, dificultad de manejo y extensión (localizado o generalizado). Los grados indican la tasa de progresión y factores de riesgo y se han establecido tres categorías: progresión lenta, moderada y progresión rápida.

5.3. Tratamiento y prevención de la periodontitis crónica

La mayor parte de los tratamientos frente a la periodontitis persigue alcanzar una superficie radicular lisa y libre de biofilm subgingival, lo cual, en combinación con un control adecuado posterior del biofilm, constituye la base para la prevención y el control de la mayor parte de las enfermedades periodontales ⁴⁶.

El tratamiento no quirúrgico de la periodontitis se establece de manera progresiva incremental, debiéndose ascender paso a paso en función de la consecución de los objetivos de cada paso del tratamiento. De manera general, el tratamiento incluye medidas de higiene y un desbridamiento mecánico para lograr erradicar el biofilm. El llamado antiguamente raspado y alisado radicular (RAR), denominado en la actualidad instrumentación subgingival, se considera la base del tratamiento de la periodontitis, y consiste en el desbridamiento mecánico de las superficies radiculares para lograr una superficie lisa libre de bacterias ⁴⁷. Multitud de estudios longitudinales han demostrado su eficacia a la hora de eliminar los depósitos de bacterias y cálculo de las superficies dentarias ^{46,48}. El manejo subgingival de las superficies radiculares se acompaña siempre de una instrumentación supragingival y, en algunos casos, del uso de adyuvantes⁴⁹. También hay evidencia de que el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis ralentiza su progresión, así como el nivel de citocinas proinflamatorias en estos pacientes ⁵⁰.

5.4. Impacto socioeconómico

En relación al impacto socioeconómico de la periodontitis, es importante destacar su enorme prevalencia en todo el mundo ⁵¹. La periodontitis no tratada es una de las principales causas de pérdida de dientes y está considerada una de las mayores amenazas para la salud bucodental, además de empeorar la salud general. Por otra parte, la periodontitis contribuye de manera significativa al coste de las patologías bucodentales debido a la necesidad de reemplazar los dientes perdidos como consecuencia de la enfermedad. A escala mundial, se estima que la periodontitis cuesta 54.000 millones de dólares en gastos directos de tratamiento y otros 25.000 millones de dólares en gastos indirectos ⁵². Eliminar la gingivitis (precursora de la periodontitis) y elevar al 90 % la tasa de diagnóstico, y tratamiento de la periodontitis en seis países europeos (uno de ellos España) ofrece un retorno positivo de la inversión en un horizonte temporal de 10 años. De acuerdo con los datos del último estudio poblacional

sobre el estado periodontal de adultos trabajadores en España, existe un mayor porcentaje de pacientes con periodontitis avanzada con una mayor pobreza y un menor nivel educacional ⁵³.

BORRADOR

6. Resultados

El total de recomendaciones formuladas es de cuatro. Se encuentran compendiadas en la Tabla 4:

RECOMENDACIONES sobre Periodontitis en pacientes con Artritis Reumatoide	
	Fuerza de la recomendación
Recomendación 1: En pacientes diagnosticados de artritis reumatoide con periodontitis estadios II, III o IV, se sugiere, con mayor relevancia que en la población general, el tratamiento de la periodontitis con raspado y alisado radicular (instrumentación subgingival) para complementar el tratamiento de base de la artritis reumatoide.	<i>Débil a favor</i>
• <i>Consideración clínica relevante:</i> - En aquellos pacientes con actividad de la artritis reumatoide moderada/alta son esperables mayores efectos del raspado y alisado radicular (instrumentación subgingival) sobre la actividad clínica de la artritis reumatoide. • <i>Consideración de implementación:</i> - Si se utilizan adyuvantes al raspado y alisado radicular (instrumentación subgingival), al igual que en población general, se tengan en cuenta las recomendaciones vigentes sobre tratamiento periodontal.	
Recomendación 2: Aun cuando no existe evidencia sobre el impacto de las instrucciones de higiene oral en la actividad de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide, el Grupo Elaborador considera conveniente aportar información	<i>Buena práctica clínica</i>

sobre la periodontitis y los cuidados bucodentales en las consultas de enfermería reumatológica, al diagnosticar la enfermedad y en cualquier momento posterior que se considere relevante.	
Recomendación 3: En pacientes con artritis reumatoide con actividad clínica moderada/alta, se sugiere realizar una evaluación dirigida a detectar la presencia de periodontitis, y su tratamiento si procede, en el momento de su diagnóstico, al inicio de terapia avanzada* y en caso de presentar refractariedad. * Tratamiento biológico, Inhibidores de JAK.	Buena práctica clínica
• <i>Consideración de implementación:</i> - El grupo elaborador propone en pacientes con AR el uso en las consultas reumatológicas de un cuestionario validado en español para la detección de la periodontitis (Anexo 10.3).	
Recomendación general	Fuerza de la recomendación
Recomendación 4: El grupo elaborador considera que se debe incluir la evaluación y el tratamiento de la periodontitis en estadios II, III, IV en el manejo integral de los pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada/alta, dado el beneficio que se obtiene tanto a nivel local como sistémico y el posible impacto negativo que presenta la periodontitis sobre el efecto de los tratamientos de la artritis reumatoide.	Buena práctica clínica

A continuación, se describen los resultados para cada una de las preguntas. En el Anexo 2 se muestra el proceso seguido por el GE para llegar de la evidencia a las recomendaciones, incluyendo las tablas de evidencia y los juicios adoptados.

6.1. ¿En pacientes con diagnóstico de AR y periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada) ¿cuál es el efecto del tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en los desenlaces de la AR?

La periodontitis es un problema importante de salud pública debido a su alta prevalencia. Al poder provocar pérdida de dientes y discapacidad, afecta negativamente a la función masticatoria, a la estética y puede llegar a constituir una fuente de desigualdad social que deteriora considerablemente la calidad de vida ⁵³.

La gravedad de la periodontitis se ha asociado directamente con la actividad de la AR ². Se ha postulado que la periodontitis es un factor de riesgo para el desarrollo de la AR, también involucrado en el desarrollo de la AR difícil de tratar ⁵⁴. Además, el envejecimiento se relaciona tanto con la periodontitis como con la AR difícil de tratar ⁵⁵, por lo que el manejo de la periodontitis debe traerse a consideración a la hora del manejo integral de los pacientes con AR activa o de difícil tratamiento, pudiendo estar relacionada además con la eficacia de los tratamientos.

El raspado y alisado radicular (RAR), en la actualidad entendido como la instrumentación subgingival, constituye el tratamiento de referencia en la periodontitis, y se basa en el desbridamiento mecánico de las superficies radicales hasta lograr un área libre de bacterias y de factores retentivos ⁴⁷. En la mayoría de los casos, la periodontitis puede ser tratada y mantenida gracias a esta forma de tratamiento.

Recomendaciones

Recomendación 1: En pacientes diagnosticados de artritis reumatoide con periodontitis estadios II, III o IV, se sugiere, con mayor relevancia que en la población general, el tratamiento de la periodontitis con raspado y alisado radicular (instrumentación subgingival) para complementar el tratamiento de base de la artritis reumatoide. (Recomendación débil a favor).

- *Consideración clínica relevante:*

- En aquellos pacientes con actividad de la artritis reumatoide moderada/alta son esperables mayores efectos del raspado y alisado radicular (instrumentación subgingival) sobre la actividad clínica de la artritis reumatoide.
- *Consideración de implementación:*
 - Si se utilizan adyuvantes al raspado y alisado radicular (instrumentación subgingival), al igual que en población general, se deben tener en cuenta las recomendaciones vigentes sobre tratamiento periodontal.

Recomendación 2: Aun cuando no existe evidencia sobre el impacto de las instrucciones de higiene oral en la actividad de la enfermedad en los pacientes con artritis reumatoide, el Grupo Elaborador considera conveniente aportar información sobre la periodontitis y los cuidados bucodentales en las consultas de enfermería reumatológica, al diagnosticar la enfermedad y en cualquier momento posterior que se considere relevante (*Recomendación de BPC*).

Justificación

Raspado y alisado radicular (RAR) ± instrucciones de higiene oral (IHO)

Se han identificado seis artículos,^{22, 56-60} en los que los pacientes con periodontitis y artritis reumatoide fueron tratados con RAR, pero no se establecieron comparaciones con otros grupos. En el estudio de Biykoğlu et al. se siguió durante 6 meses a 15 pacientes con ambas enfermedades tratados en una clínica universitaria de Turquía⁵⁶. La media de tiempo durante el cual los pacientes incluidos, mujeres en un 60% y de mediana edad, habían padecido artritis reumatoide fue de 6.4 años, y el tratamiento periodontal se llevó a cabo a lo largo de cuatro semanas.

Una distribución de grupos similar al estudio de Biykoğlu et al., con cuatro grupos de análisis donde se sigue a pacientes con AR y periodontitis, pacientes con AR sin periodontitis, pacientes con periodontitis pero sin AR y pacientes sanos (sin AR ni periodontitis), se hace también en otros estudios^{22, 56, 57}. Las características de la muestra en el estudio de Cosgarea et al. fueron similares, con mayor cantidad de mujeres que de hombres (66%), aunque con una duración media desde el diagnóstico de la AR de 18,88 años⁵⁷. En el estudio de Ding et al. no figura la duración de la enfermedad en la descripción de la muestra, el tratamiento realizado fue la instrumentación supra y subgingival, aunque no define la duración del tratamiento, y el seguimiento fue solo de 6 semanas⁵⁸. Zhao et al. sigue a los pacientes durante 1 mes tras el tratamiento recibido, que consistió también en la instrumentación subgingival acompañada de

instrucciones de higiene oral ²². No se definen datos de las características demográficas de la muestra, a excepción de la edad de los pacientes, que estuvo alrededor de los 40-45 años en todos los grupos analizados en el estudio. Posada-López *et al.* ⁶⁰, en Colombia, manejan un único grupo de estudio, con periodontitis y AR durante 12 semanas tras llevar a cabo tratamiento no quirúrgico de la periodontitis. En este estudio, la proporción de mujeres participantes es del 84% y la edad media de los participantes es de 55 años. El estudio de Erciyas *et al.* difiere de los anteriores, ya que el objetivo que se establece es ver el efecto del tratamiento periodontal en pacientes con diferentes niveles de actividad de la AR ⁵⁹. Dividen por tanto la muestra en función del DAS inicial y evalúan los cambios en pacientes con actividad baja y actividad moderada-alta. Como en la mayoría de estudios incluidos en este apartado, las edades medias de los pacientes están entorno a los 40-45 años, y la muestra incluye más mujeres que hombres.

La calidad de la evidencia, se ha considerado muy baja debido al alto riesgo de sesgo y a la imprecisión sobre los desenlaces evaluados.

En el balance de los efectos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con RAR, con o sin IHO, podría mejorar el índice DAS28-VSG y el VSG en los pacientes a las 4-24 semanas de tratamiento con respecto a los valores iniciales; sin embargo, la calidad de la evidencia es muy baja y no permite establecer conclusiones robustas o definitivas. También se observan resultados de mejora en los valores pre-post de la Proteína C-Reactiva (diferencia de medias: -5,35 IC95% [-6,91 a -3,79] $p < 0,0001$), con la misma limitación en la confianza de los resultados. Los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis pueden ser dependientes del procedimiento o del operador y son intra o post-procedimiento ⁶¹. Dolor, fiebre e hipersensibilidad dentaria son los más frecuentemente informados, siendo otros EA más importantes, como el sangrado o el enfisema subcutáneo, mucho menos frecuentes. El hecho de que los estudios revisados no describan EA no quiere decir que no hayan estado presentes. Por ello, no podemos concluir ninguna premisa sobre los efectos indeseables del tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con AR.

Otras consideraciones

La periodontitis avanzada es más frecuente en pacientes con alta actividad de la AR ². En uno de los estudios incluidos (Erciyas *et al.*, 2019) se puede ver que los pacientes con alta actividad periodontal pretratamiento, presentan una mejora mayor de la actividad de la AR tras el raspado y alisado radicular ⁵⁹. Esta premisa va en línea con la literatura publicada en la cual los pacientes con una actividad alta al inicio del tratamiento para la AR alcanzan mejores tasas de respuesta ⁶². Además, focalizando en el único resultado significativo (disminución de la PCR), existen estudios en pacientes con periodontitis sin AR en los que el tratamiento periodontal consigue disminuir

sus niveles séricos ⁶³, lo que estaría en consonancia con lo observado en los estudios en pacientes con AR. Se ha de considerar que los estudios incluidos en este desenlace poseen una n pequeña (entre 10 y 60 pacientes) y un tiempo corto de seguimiento (entre 4 y 24 semanas), por lo que los resultados se deben valorar con cautela.

Posicionamiento del GE

El GE, en base a la evidencia revisada pero también a su experiencia clínica, considera que el balance entre beneficios y riesgos probablemente favorece el uso de RAR para el tratamiento de la periodontitis en pacientes con AR. La evidencia en la que se basa esta decisión puede consultarse en el Anexo 2.

Raspado y alisado radicular (RAR) ± instrucciones de higiene oral (IHO) vs no tratamiento o IHO solo

Para esta comparación se identificaron estudios en los que se realiza una comparación entre grupos que reciben RAR con o sin instrucciones de higiene oral y grupos que reciben mínima intervención, ya sea en forma de instrucciones de higiene, o que no reciben ningún tratamiento^{60, 64-70}.

La calidad de la evidencia, que se puede consultar en las tablas de evidencia en el Anexo 2, se consideró muy baja debido al alto riesgo de sesgo y la imprecisión en desenlaces críticos.

En el balance de los efectos, los resultados provenientes de la evidencia identificada muestran que el tratamiento con RAR frente a no tratamiento o instrucciones de higiene, sugiere una tendencia a una mejora significativa en el índice SDAI y DAS28 en pacientes con alta actividad, pero no así en aquellos pacientes con menor actividad de la AR. Sobre el resultado significativo en el desenlace de lograr un DAS28-PCR en remisión o baja actividad, se ha visto una diferencia estadísticamente significativa en un ECA de 82 pacientes seguidos a 24 semanas entre el grupo que recibió tratamiento periodontal y el que no lo recibió (Nguyen et al. 2021) ⁶⁸. De estos pacientes, 4 que iban a ser tratados y 7 que no, presentaban una enfermedad basal en baja actividad o remisión; en cambio, 37 pacientes en el grupo de tratamiento y 34 del grupo sin tratamiento tenían una actividad alta o moderada. Tras la intervención se consiguió una baja actividad o remisión de la AR de modo significativo en 19/41 pacientes tratados versus 8/41 controles (RR 0,58 IC95% [0,40 a 0,83] p=0,0028), mientras que 19 pacientes tratados y 30 pacientes no tratados permanecían en moderada/alta actividad a los 6 meses, por lo que los pacientes tratados presentaron una mayor probabilidad de alcanzar una baja actividad o remisión de la AR.

En cambio, otro estudio de casos y controles que incluyó 30 pacientes y 30 controles consecutivos ⁶⁷, la mayoría con DAS28 severo, mostró una tendencia hacia un efecto protector del tratamiento periodontal al empeoramiento del DAS28 a los 3 meses. Sin embargo, su tamaño muestral pequeño y un seguimiento corto, hace que sus resultados deban interpretarse con cautela ⁶⁷.

Otras consideraciones

Como se ha comentado previamente, el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis es sensible a la técnica y, por lo tanto, requiere una capacitación específica. Los resultados informados por los pacientes y los EA no han sido comunicados de forma consistente en los estudios identificados. De haberlas, no se han identificado diferencias obvias entre los diferentes instrumentales que pueden emplearse para llevarlo a cabo en términos de hipersensibilidad postoperatoria ni de otros efectos adversos ⁴⁹.

Posicionamiento del GE

El GE, en base a la evidencia y su experiencia, se muestra de acuerdo en establecer que el balance de los efectos probablemente favorece el uso de RAR para el tratamiento de la periodontitis frente a IHO solamente, en pacientes con AR. La evidencia en la que se basa esta decisión puede consultarse en el Anexo 2.

Raspado y alisado radicular (RAR) + instrucciones de higiene oral (IHO) vs instrumentación supragingival (IS) + IHO

Un único estudio evalúa el tratamiento mecánico en el grupo control ⁷¹. Incluyó 42 pacientes brasileños, de los cuales 16 pertenecían al grupo que recibió IS+IHO y 26 al grupo que recibió RAR, con un porcentaje de mujeres del 93% y 88,6% respectivamente, y una edad media de 47,7 y 41,6 años respectivamente. La duración de la AR hasta el estudio fue de 9,9 años en el grupo IS+IHO y de 6,6 años en el caso de los pacientes del grupo RAR+IHO.

La calidad global de la evidencia, recogida en las tablas de evidencia en el Anexo 2, se consideró muy baja debido al alto riesgo de sesgo y la imprecisión en desenlaces críticos.

La escasa evidencia, basada en un solo estudio con un número limitado de participantes, muestra que no existe diferencia entre los tratamientos con respecto a VSG y HAQ, sin embargo, no permite asegurar que no existan diferencias reales.

Posicionamiento del GE

El GE considera insuficiente la evidencia para emitir un juicio sobre el balance de los efectos.

Raspado y alisado radicular (RAR) + otros adyuvantes (enjuague de clorhexidina (CHX) + instrucciones de higiene oral (IHO); antibiótico sistémico (AB) + CHX; CHX solo; aceites esenciales (AE) y cúrcuma) vs otros (RAR solo; no tratamiento; no controlado)

La evidencia identificada compara tratamientos en los que se asoció algún agente coadyuvante dentro del paso 2 del tratamiento periodontal (RAR) ⁷²⁻⁷⁵.

Durante 6 semanas, Anusha et al. sigue a tres grupos de estudio de 15 pacientes cada uno, en los que compara diferentes opciones de agentes coadyuvantes en forma de colutorios ⁷². En el estudio no se definen las cualidades demográficas de la muestra, a excepción de la edad media de los pacientes, que está en el rango de los 40 y los 44 años. Moura et al. analizan también el efecto de la instrumentación subgingival (RAR) asociada a un colutorio de clorhexidina dentro de la estrategia de desinfección a boca completa en 24 pacientes con más de un 90% de mujeres y edad media de 54 años, que tenían AR y periodontitis ⁷⁵. Bialowas et al. analiza el efecto de la instrumentación supra y subgingival asociada a unas instrucciones de higiene oral y una pasta de dientes con clorhexidina, colutorio y/o gel dental en 22 pacientes con artritis reumatoide diagnosticados de periodontitis ⁷³. La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años en el grupo de AR y 50 en el grupo control, y hubo 33 mujeres en el grupo de AR y 19 en el control. Dentro de la estrategia de asociar tratamientos coadyuvantes al paso 2 del tratamiento periodontal, Monsarrat et al. administra irrigación de clorhexidina y antibiótico sistémico (amoxicilina o clindamicina) en 22 pacientes, comparando la aplicación del tratamiento en diferentes momentos del seguimiento ⁷⁴. Los grupos cuentan con un porcentaje de mujeres entre el 55 y el 73% y las edades medias de los participantes son 64 años, en el caso del grupo que recibe tratamiento inmediato, y 55 en el grupo que recibieron el tratamiento diferido.

La calidad global de la evidencia, que se puede consultar en las tablas de evidencia en el Anexo 2, se consideró baja debido al posible riesgo de sesgo y la imprecisión de los resultados en desenlaces considerados críticos.

En la comparación del RAR junto a clorhexidina e instrucciones de higiene frente a RAR solamente, la evidencia identificada muestra que la adición de clorhexidina podría tener un pequeño efecto en el índice DAS28, CDAI y otros desenlaces no críticos como PCR y VSG. Por otro lado, el uso de RAR junto a aceites esenciales y cúrcuma no produce mejoras significativas frente al uso de RAR solamente.

Otras consideraciones

El uso de antisépticos como coadyuvantes al tratamiento no quirúrgico de la periodontitis ha sido evaluado para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para el tratamiento de la periodontitis publicada por M. Sanz et al. en 2020 ⁴⁹. De acuerdo a las conclusiones de esta guía:

- No está claro si esto debería ser una recomendación general para la terapia inicial.
- Es necesario optimizar el control mecánico de placa antes de considerar la clorhexidina como complemento de la instrumentación subgingival.
- Se pueden hacer consideraciones específicas al usarlos junto con abordajes de desinfección de boca completa y/o con antimicrobianos sistémicos.
- El estado médico del paciente.
- Se deben considerar los efectos adversos (tinciones) y los costes económicos.

La estrategia de utilización de la cúrcuma como coadyuvante al tratamiento no quirúrgico de la periodontitis no aparece recogida en la GPC para el tratamiento de la periodontitis ⁴⁹. En dicha guía, el uso de los aceites esenciales puede considerarse en ciertos casos en pacientes en fase de mantenimiento periodontal ⁴⁹.

Posicionamiento del GE

No existe evidencia suficiente en población con AR para poder establecer una recomendación sobre el uso de IHO o uso añadido de clorhexidina, cúrcuma o aceites esenciales.

Equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación

El Sistema Nacional de Salud en España contempla una cobertura odontológica muy limitada, consistente en un mínimo número de intervenciones preventivas y terapéuticas, únicamente dirigidas a grupos poblacionales específicos (por ejemplo, niños, mujeres embarazadas, personas con discapacidades físicas, pacientes con malformaciones congénitas, pacientes oncológicos con procesos que afectan a cavidad oral) así como las exodoncias a nivel de la población general. De hecho, a nivel de salud periodontal, solo se contempla la realización de “tartrectomía” y aplicación de “sustancias remineralizantes, antisépticas y/o desensibilizantes” en algunas poblaciones diana. En consecuencia, la práctica odontológica en España es fundamentalmente de carácter privado, en la que los pacientes asumen hasta el 98% de los costes odontológicos.

Por lo tanto, los aspectos que define este documento sobre el coste/beneficio de las intervenciones y su impacto sobre la equidad y el acceso a las mismas, muestran una dimensión negativa en nuestro país. Para algunos pacientes puede ser difícil asumir estos tratamientos y, por tanto, la equidad se verá afectada negativamente. En cuanto a la aceptabilidad, el grupo elaborador considera que es probable que el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en la AR sea generalmente aceptado por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de un procedimiento mínimamente invasivo con perfil de seguridad aceptable.

En relación a la factibilidad para implementar esta intervención, la “Atención a la Salud Bucodental” se encuentra dentro de la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud dentro del ámbito de atención primaria, y comprende información, promoción y educación en salud bucodental, tratamiento de procesos agudos odontológicos, exodoncias, exploración oral preventiva a mujeres embarazadas y medidas preventivas y asistenciales para la población infantil ⁷⁶. En el caso de la periodontitis, es una enfermedad crónica que se ve asociada a múltiples enfermedades crónicas como la AR, diabetes y cáncer, entre otras ⁷⁷. Un avance en este campo sería, por ejemplo, incluir en la consulta odontológica disponible a través de atención primaria, al menos, el diagnóstico de la periodontitis y la implementación de protocolos de prevención (medidas higiénicas, etc....) que pudiesen ayudar a prevenir la inflamación periodontal en los subgrupos de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas relacionadas con la periodontitis ⁷⁸, como la AR.

6.2. En pacientes con AR en tratamiento con FAME sintéticos convencionales, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre el efecto de los tratamientos de la AR?

6.3. En pacientes que inician terapia dirigida (refractarios al tratamiento convencional) en AR, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre la eficacia de esos tratamientos de la AR?

Existe evidencia que ha demostrado la asociación entre la periodontitis avanzada y la actividad de la AR ^{2, 79}, y del posible efecto positivo del tratamiento de la periodontitis en el control de la actividad clínico-serológica de la AR ^{21, 80}, con la potencial repercusión en la eficacia de los tratamientos empleados en el control de la misma. Es fundamental profundizar en este efecto ya que puede contribuir a disminuir la refractariedad a los tratamientos empleados y evitar cambios innecesarios de los mismos, lo que, sin duda, redundara en un mejor manejo de los recursos y, en definitiva, un mejor tratamiento de nuestros pacientes, con el valor añadido, además, de mejorar su salud bucodental.

Recomendaciones

Recomendación 3: En pacientes con artritis reumatoide con actividad clínica moderada/alta, se sugiere realizar una evaluación dirigida a detectar la presencia de periodontitis, y su tratamiento si procede, en el momento de su diagnóstico, al inicio de terapia avanzada* y en caso de presentar refractariedad (Buena práctica clínica).

** Tratamiento biológico, Inhibidores de JAK.*

•Consideración de implementación:

- El grupo elaborador propone en pacientes con AR, el uso en las consultas reumatológicas de un cuestionario validado en español para la detección de la periodontitis (Anexo 10.3).

Recomendación 4: El grupo elaborador considera que se debe incluir la evaluación y el tratamiento de la periodontitis en estadios II, III, IV en el manejo integral de los pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada/alta, dado el beneficio que se obtiene tanto a nivel local como sistémico y el posible impacto negativo que presenta la

periodontitis sobre el efecto de los tratamientos de la artritis reumatoide (Buena práctica clínica).

Justificación

La RS no identificó estudios comparativos que permitieran evaluar la influencia de la PD (estadios II, III y IV) en la eficacia de la terapia convencional de la AR, consistente en los antipalúdicos (hidroxicloroquina o cloroquina), metotrexato, sulfasalazina o la leflunomida, por lo que no se dispone, en el momento actual, de suficiente información para poder responder a esa pregunta. Sí se localizó evidencia sobre la influencia de la periodontitis en la eficacia de la terapia avanzada, que, aunque escasa y de baja calidad, es consistente a lo largo de los estudios y los desenlaces acerca de un probable efecto atenuador de los beneficios de los fármacos anti-TNF en la AR. Basándose en esa evidencia y en la experiencia clínica del GE, se emitieron dos recomendaciones de buena práctica clínica. La primera se centra en la importancia de evaluar la presencia de periodontitis en personas con actividad moderada/alta de la AR en momentos clave como son el diagnóstico y cuando el paciente va a comenzar la terapia avanzada tras tratamiento convencional o refractariedad, mientras que la segunda alude a la necesidad de inclusión de la evaluación y el tratamiento de la periodontitis en el manejo integral de los pacientes con AR de actividad moderada/alta.

Justificación detallada

La RS de la literatura identificó cinco estudios que evaluaron la influencia de la periodontitis en la eficacia del tratamiento de la AR, un ECA ⁶⁹ y cuatro estudios no aleatorizados, tres de ellos prospectivos ^{81 82 83}, y uno retrospectivo ⁸⁴. Todos los estudios investigan la eficacia de distintos fármacos anti-TNF y, además, uno añade tocilizumab y los evalúa conjuntamente.

Un estudio prospectivo no aleatorizado realizado por Savioli et al. 2012 (n=18) tuvo el objetivo primario de evaluar la influencia y la evolución de la periodontitis en pacientes con AR sometidos a terapia anti-TNF (Infliximab n=15; 83,3%; adalimumab n=2; 11,1%; y etanercept n=1; 5,6%) durante 6 meses ⁸¹. Diez pacientes no presentaban periodontitis al inicio y 8 si presentaron esta condición, para la que no recibieron tratamiento durante el periodo del estudio. Los participantes recibían el tratamiento biológico en combinación con glucocorticoides (GC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y leflunomida.

Los 16 pacientes con AR reclutados en el estudio no aleatorizado de Üstün et al. realizado en Turquía en 2013 (10 de ellos con periodontitis al inicio), también recibieron terapia anti-TNF en

forma de adalimumab 40 mg en días 0 y 14 o infliximab 3 mg/kg en días 0 y 14 ⁸². La media de edad de los participantes fue baja en comparación con el resto de estudios incluidos en la RS (34,8 ±8,01 años), mientras que el tratamiento adyuvante consistía en GC y sulfasalazina y/o hidroxicloroquina, y en algunos pacientes también AINE (43,75%). Los pacientes no recibieron tratamiento para la periodontitis durante los 30 días de seguimiento del estudio. Ortiz et al. realiza un ECA que consistía en 4 brazos de 10 pacientes cada uno, excluyó a aquellas personas que usaron antibióticos durante los 3 meses anteriores al estudio, o con tabaquismo, diabetes, xerostomía grave o embarazo ⁶⁹. A pesar de que el estudio tuvo un objetivo diferente al que pretende nuestra pregunta de investigación, la comparación entre el grupo de pacientes en el que no se trata la periodontitis y reciben anti-TNF para la AR y el que sí se trata la periodontitis y también recibe el mismo tratamiento para la AR es de cierto interés para esta RS dada la escasa evidencia disponible. El estudio de Yamashita et al., realizado en 2020, tuvo como objetivo primario evaluar prospectivamente, en dos centros de Japón, si la superficie periodontal inflamada está asociada con la respuesta clínica a los FAMEb en pacientes con AR. Los participantes (n=54) fueron asignados a dos grupos (no aleatorizados) según su grado de inflamación periodontal ⁸³. La terapia avanzada que recibieron los participantes consistió en anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept o golimumab (66,7% de pacientes) o tocilizumab (33,3% de pacientes), y los autores no informaron de los resultados diferenciadamente por tratamiento sino en conjunto. El tratamiento adyuvante consistió en GC, FAMEsc y, en menor medida, AINE. Por último, el estudio de cohortes retrospectivo taiwanés de Chen et al. incluyó 778 pacientes con periodontitis y 2581 sin periodontitis ⁸⁴. Aunque no usan el parámetro CAL para determinar la periodontitis, se ha considerado que el sistema propio utilizado es suficientemente válido y, por tanto, se ha considerado la evidencia de este estudio. Presenta un seguimiento largo de 5 años, con el objetivo de Investigar la asociación entre la presencia de periodontitis y la interrupción del tratamiento con etanercept en pacientes con AR que no han recibido tratamiento previo con anti-TNF.

La calidad de la evidencia se consideró baja, principalmente por provenir de estudios no aleatorizados. Por otro lado, el tamaño muestral era generalmente reducido, las poblaciones incluidas no eran homogéneas (pacientes con periodontitis tratada o no en Ortiz et al. ⁶⁹, con periodontitis no tratada o sin ella en Savioli et al. ⁸¹, o con distintos grados de periodontitis en Yamashita et al. ⁸³) y el tiempo de seguimiento fue generalmente corto (no superior a 6 meses excepto en Chen *et al.* que mide solamente una variable subrogada de eficacia ⁸⁴).

Debido a todo lo anterior, los resultados provenientes de la evidencia identificada no permiten afirmar de manera robusta que la presencia de periodontitis no tratada tenga un efecto reductor

de la eficacia del tratamiento con anti-TNF y tocilizumab (los fármacos biológicos evaluados en los estudios localizados) en pacientes con AR, pero sí muestran una tendencia clara y consistente a lo largo de los estudios y los desenlaces críticos evaluados, que apunta a un efecto negativo sobre el índice DAS28, CDAI y el número de articulaciones inflamadas, la concentración de proteína C-reactiva, la VSG o la valoración global del paciente. Esta tendencia deberá ser confirmada por nuevos estudios diseñados con tal objetivo y que cuenten con un seguimiento largo (> 6 meses), y una muestra mayor. Las tablas de evidencia de los desenlaces evaluados se pueden ver en el Anexo 2.

Otras consideraciones

El tratamiento de la periodontitis no solo produce beneficios a nivel local de los tejidos periodontales preservando la dentición, sino que también tiene un impacto positivo a nivel de otras patologías sistémicas. Por ejemplo, se ha visto que el tratamiento periodontal en pacientes con diabetes con periodontitis avanzada puede reducir los niveles de hemoglobina glicosilada a valores similares a los de un segundo antidiabético oral (0,6% de media)⁸⁵. Además, se ha observado que un correcto y efectivo tratamiento de la periodontitis puede mejorar parámetros subrogados de salud cardiovascular como reducir biomarcadores de inflamación sistémica (por ejemplo, proteína C reactiva)⁸⁶ o mejorar la función endotelial vascular³¹.

En las recomendaciones EULAR 2016 para el manejo de pacientes con artritis de reciente comienzo²⁴, se incluye en su recomendación número 11 el abandono del tabaco, el cuidado dental y de peso, así como la valoración del estado vacunal y comorbilidades, lo que está línea con las recomendaciones descritas al inicio de este documento. Sin embargo, no se alude al cuidado de la salud bucodental en el manejo habitual reumatológico de la AR⁸⁷.

7. Discusión y Conclusiones

Las recomendaciones realizadas por este GE multidisciplinar compuesto por reumatólogos y odontólogos, una higienista dental y la representación de un paciente con AR y periodontitis, que ha contado con el apoyo metodológico del personal de la unidad de investigación de la SER, hacen referencia a dos situaciones en que se valora por una parte el efecto de la periodontitis moderada o avanzada en el desenlace de la AR y, además, la posible repercusión sobre la eficacia del tratamiento, tanto de los FAMEsc como de la terapia avanzada, que engloba FAMEb y FAMEsd, en pacientes refractarios a la terapia convencional, si bien no se ha encontrado en esta revisión ningún estudio que incluya pacientes con inhibidores de la quinasa Janus.

Para intentar responder a estas situaciones se formularon tres preguntas clínicas de investigación. Se discutió en un primer paso por parte de los periodoncistas la definición de los estadios de periodontitis II, III y IV (moderada y severa) y los valores de los parámetros periodontales a incluir, siendo considerado el Nivel de Inserción Clínico o *Clinical Attachment Level* (CAL) con un valor igual o superior a 3mm.

Tras realizar la RS, el GE ha considerado que la calidad de la evidencia disponible es baja debido al alto riesgo de sesgo y la imprecisión en varios desenlaces críticos observada en los escasos artículos incluidos. La mayoría de las recomendaciones se han realizado con la consideración de BPC y sólo 1 con fuerza de recomendación débil. Sin embargo, es conocida, y existe concordancia entre estudios, la mayor afectación periodontal de los pacientes con AR, la posible repercusión en la carga sistémica inflamatoria y sobre la eficacia de la respuesta a los tratamientos de la AR. Esta falta de evidencia de calidad se debe a varios motivos; se han identificado escasos artículos en las RS realizadas para estas recomendaciones, debido a que existen pocos estudios de intervención, y son, además en general, de baja calidad al presentar limitaciones tanto en las variables reumatológicas como periodontales incluidas como en su diseño metodológico. Destaca de modo general el ser estudios con alto riesgo de sesgo, con escaso tamaño muestral, no aleatorizados y con tiempos de seguimiento muy cortos (la mayoría de estudios no superan los 6 meses), lo que impide valorar efectos a largo plazo.

Respecto a la población de pacientes con AR, no es homogénea, con una escasa definición de las características de la población de AR relacionados con el tiempo de evolución de la enfermedad, si es AR precoz o establecida; ausencia o imprecisión en la descripción de la actividad así como una gran variabilidad en las medidas de desenlace de la actividad de la AR, DAS 28(VSG) o DAS28 (PCR), SDAI, CDAI o de otras medidas clínicas como NAD, NAT; ausencia

de información de los tratamientos empleados para la AR o el grado de respuesta a los mismos al mismo así como de las posibles comorbilidades presentes en este grupo de pacientes.

En relación a la valoración y tratamiento de la periodontitis moderada/avanzada, encontramos limitaciones por una falta de uniformidad de definiciones y clasificación de la misma según el momento de la publicación y del nivel de rigurosidad de los autores, diferencias en los parámetros periodontales en los distintos estudios, en ocasiones con desenlaces indirectos, como variables subrogadas de eficacia, con la consiguiente dificultad para su valoración e inclusión para poder responder a las preguntas clínicas de investigación establecidas; ausencia de homogeneidad en las poblaciones incluidas en cuanto al grado o al tratamiento de la periodontitis realizado que afecta a su comparabilidad así como escasos datos sobre el plan de mantenimiento posterior establecido. También son escasos los estudios que describan los posibles factores de confusión como consumo de tabaco, presencia de comorbilidades como diabetes, nivel socioeconómico o hábitos de higiene dental, ni tampoco posibles EA derivados del tratamiento periodontal.

Por tanto, si bien destacamos como fortaleza ser el primer documento en establecer recomendaciones sobre el manejo de la periodontitis en los pacientes con AR elaborado por una sociedad científica, la SER, con el apoyo de la SEPA, para implementar la valoración de la salud bucodental de los pacientes con AR en las consultas reumatológicas, no se pueden establecer con la robustez deseada al ser escasos los estudios clínicos y su calidad, limitada. No obstante, la marcada coherencia y la consistente tendencia observada en los resultados de las RS que sustentan estas recomendaciones, que muestran que la presencia de periodontitis no tratada puede tener un efecto negativo en la eficacia de las terapias avanzadas en los pacientes con AR, así como los datos publicados que relacionan la periodontitis con la actividad de la enfermedad y la reducción o tendencia a reducir la misma con un adecuado tratamiento periodontal ^{21, 88}, hacen necesario señalar la importancia del cuidado periodontal en los pacientes con AR. Estas recomendaciones, además, se apoyan en la experiencia clínica de los expertos que conforman el GE.

Se ha tenido en cuenta la dificultad que supone valorar un aspecto más en la consulta del paciente con AR y, específicamente, la salud bucodental, por lo que proponemos el uso de un autocuestionario validado en español por Montero et al. ⁸⁹, que permita una actitud proactiva para la detección de la periodontitis, contando, además, con el apoyo inestimable de la enfermería reumatológica, que proporcionaría también, dentro del cuidado general del paciente con AR, información sobre periodontitis y aspectos de salud bucodental con apoyo de material gráfico.

El GE considera asimismo imprescindible el diseño de estudios que, superando las limitaciones en la evidencia actualmente existente, confirmaran las tendencias identificadas y las convirtieran en evidencia robusta y de calidad. El impacto que podría tener en mejorar el control de la enfermedad en los pacientes con AR con la consecuente reducción del consumo de recursos sociosanitarios, hace importante valorar la necesidad de campañas de educación al respecto y el establecimiento de la cobertura sanitaria suficiente para que la prevención y el tratamiento de la periodontitis sea accesible a toda la población.

Conclusiones

Como conclusiones, el GE de estas recomendaciones con el nivel de evidencia que disponemos en la actualidad, destaca que:

- Existe una relación entre carga inflamatoria de la periodontitis moderada/avanzada (estadios II, III y IV) y de la AR con moderada/alta actividad clínica.
- Aunque no se han podido establecer recomendaciones con una fuerte evidencia ante la ausencia de estudios clínicos de calidad, la tendencia y coherencia de los resultados observados en los diferentes estudios nos lleva a sugerir la inclusión de la valoración y el tratamiento de la periodontitis estadios II, III o IV en el manejo integral de los pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada/alta.
- Es imprescindible implementar estudios con diseños adecuados en tamaño muestral y características de la misma, aleatorización, mayor tiempo de seguimiento y comparabilidad de tratamientos de la periodontitis que permitan valorar el posible impacto negativo sobre el efecto de los tratamientos de la AR y que puede contribuir a disminuir la refractariedad a los tratamientos empleados.
- Debemos informar y concienciar al paciente con AR sobre la importancia de la salud bucodental tanto a nivel local como en su estado de salud global y específicamente, en la posible repercusión en el desenlace de su enfermedad reumática.

8. Agenda de Investigación

El GE considera que es necesario el diseño y desarrollo, idealmente, de ECA con una precisa definición de la población y de las intervenciones, un adecuado tamaño muestral y definición de las variables de desenlace, y mantener tiempos de seguimiento más largos que permitan la evaluación de cambios significativos.

En estos nuevos estudios habría que considerar:

1. **Respecto a AR:**

- Que la población incluida en los estudios sea homogénea en tiempo de evolución de la enfermedad. Especial relevancia en diferenciar AR precoz.
- Tiempo de seguimiento de los estudios superior a seis meses.
- Que la actividad de la enfermedad se evalúe mediante índices validados: DAS28, SDAI o CDAI.
- Evaluar tratamientos como FAMEsc en monoterapia o combinada, terapia avanzada (FAMEb, FAMEsd).
- Que los estudios informen sobre las comorbilidades de los participantes.

2. **Respecto a Periodontitis moderada/avanzada:**

- Deben utilizarse clasificaciones de las periodontitis validadas y seguir una uniformidad de los parámetros periodontales a incluir.
- Una adecuada descripción de los tratamientos periodontales en los estudios y una homogeneidad que permitan la comparabilidad entre estudios: instrumentación supragingival, instrumentación subgingival (con o sin adyuvantes).
- El tiempo de seguimiento debe ser adecuado (≥ 1 año) y con un plan de mantenimiento establecido.
- Mejorar el control de sesgos en selección y realización (generación de secuencia aleatoria, ocultamiento/enmascaramiento).

BORRADOR

9. Responsabilidades éticas, agradecimientos y declaración de intereses

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

FINANCIADOR

Fundación Española de Reumatología

Agradecimientos

El grupo elaborador del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento expreso a los doctores Federico Díaz Gonzalez y Alejandro Balsa Criado, expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo. También quieren agradecer al Dr. José Luis Pablos Álvarez, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Declaración de intereses

10. Anexos

10.1 Abreviaturas

ACR: *American College of Rheumatology*

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

AR: Artritis reumatoide

BPC: Recomendación de buena práctica clínica

CAL: *Clinical attachment level*

EA: Eventos adversos

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

ENA: Estudios no aleatorizados

EO: Estudio observacional

EULAR: *The European alliance of associations for rheumatology*

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAMEsc: FAME sintéticos convencionales

FAMEb: FAME biológicos

FAMEsd: FAME sintéticos dirigidos

GC: Glucocorticoides

GE: Grupo elaborador

GPC: Guía de práctica clínica

NI: No informado

NS: No significativo

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

SER: Sociedad Española de Reumatología

SEPA: Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración

VS: Versus

10.2 De la evidencia a la decisión (EtD)

1. ¿En pacientes con diagnóstico de AR y Periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada) ¿cuál es el efecto del tratamiento no quirúrgico de la periodontitis en los desenlaces de la AR?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Artritis Reumatoide (Criterios ACR 1987 o EULAR/ACR 2010), con periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada), CAL ≥ 3 mm.

Intervención: Paso 2 del tratamiento de la periodontitis (tratamiento no quirúrgico de la periodontitis).

Comparación: Control, incluye ausencia de tratamiento, mínima intervención/profilaxis y cualquier otro).

Desenlaces/resultados (outcomes): Mejora de la actividad de la AR (DAS28 (VSG) o DAS28 (PCR); SDAI; DAI; Nº articulaciones tumefactas; Nº articulaciones dolorosas). Marcadores serológicos: VSG y PCR.

Desenlaces auto-informados por los pacientes (PROs; Capacidad funcional y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) genéricos y específicos (SF36, otros); HAQ; EVA del paciente; ...). Eventos adversos relacionados con la Intervención.

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

Raspado y alisado radicular (RAR) $\pm$ instrucciones de higiene oral (IHO) sin comparador

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: magnitud de los efectos deseables pequeños
- Evidencia procedente de la investigación:

Evaluación de la calidad/certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis- tencia	Evidencia indirecta	Impreci- sión	Raspado y alisado radicular (RAR) +/- instrucciones de higiene oral (IHO) (medida post-tto)	[no controlado] (medida pre- tto)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

DAS28 (seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas; evaluado con: DAS28-VSG (media (DE)); Escala de: 0 a 10)

4 ^{1,2,3,5} 1: N=60 (30, 30)" 2: N=18 3: N=28 5: N=10	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	1: 2.76 (0.51); 3.94 (0.66) 2: 3.45 (1.01) 3: 2.62 (0.47) 5: 2.09 (0.59)	1: 3 (0.39); 6.25 (0.94) 2: 4.6 (0.96) 3: 3.29 (1.24) 5: 4.15 (1)	-	NI	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO
---	----------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	---	---	----	-----------------------------

ADAS28 (seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas; evaluado: Diferencia T2-T1, DAS28-VSG (media); Escala de: 0 a 10)

4 ^{1,2,3,5} 1: N=60 (30, 30)" 2: N=18 3: N=28 5: N=10	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	1: -2.9; -19.53 2: -1.15 3: -0.67 5: -2.06	-	-	NI	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO
---	----------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	---	---	----	-----------------------------

VSG (seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas; evaluado con: VSG (mm/h) (media (DE)); Escala de: 0 a 100)

Evaluación de la calidad/certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis- tencia	Evidencia indirecta	Impreci- sión	Raspado y alisado radicular (RAR) +/- instrucciones de higiene oral (IHO) (medida post-tto)	[no controlado] (medida pre- tto)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
3 ^{1,2,3} 1: N=60 (30, 30)" 2: N=18 3: N=28	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	1: 11.03 (5.62); 20.3 (10.34) 2: 20.61 (14.23) 3: 48.6 (15.88)	1: 13.93 (8.14); 39.83 (20.36) 2: 37.55 (24.52) 3: 52.97 (23.35)	-	NI	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE

ΔVSG (seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas; evaluado con: Diferencia T2-T1 (media); Escala de: 0 a 100)

3 ^{1,2,3} 1: N=60 (30, 30)" 2: N=18 3: N=28	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	1: -2.9; -19.53 2: -16.94 3: -4.37	-	-	NI	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE
--	----------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	---	---	----	--------------------------------

PCR (seguimiento: rango 4 semanas a 24 semanas; evaluado con: mg/L (mediana (RIC)); Escala de: 0 a 13)

2 ^{4,5*} 4: N=15 5: N=10	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	4: 1.2 (0.6; 3.7) 5: 0.1 (0.1; 0.6)	4: 2.4 (1.05; 7.13) 5: 0.78 (0.26; 1.03)	-	NI	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE
---	----------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	---	---	----	--------------------------------

DAS28 (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: DAS28-PCR (media (DE)); Escala de: 0 a 10)

1 ⁶ N=31	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio c	no es serio	serio ^d	2.4 (1.5)	2.6 (1.7)	-	MD -0.2 (-1.01 a 0.61) p=0.625	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO
------------------------	----------------------------------	--------------------	------------------	-------------	--------------------	--------------	--------------	---	--	-----------------------------

DAS28 (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con: DAS28-VSG (mediana (RIC)); Escala de: 0 a 10)

2 ⁴ N=15	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	4.28 (3.97; 4.65)	4.8 (3.9; 5.68)	-	NI	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO
------------------------	----------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	-------------------	-----------------	---	----	-----------------------------

VSG (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con: VSG (mm/h) (mediana (RIC)); Escala de: 0 a 100)

2 ^{4,5} 4: N=15 5: N=10	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	4: 20 (15; 26) 5: 11 (10; 14.3)	4: 20 (12.8; 48.3) 5: 15.5 (13; 21)	-	NI	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE
--	----------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------------------------------------	---	---	----	--------------------------------

PCR (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: mg/L (media (DE)); Escala de: 0 a 13)

1 ³ N=28	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio c	no es serio	serio ^e	12.46 (1.27)	17.81 (3.93)	-	MD -5.35 (-6.91 a - 3.79) p<0.0001	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE
------------------------	----------------------------------	--------------------	------------------	-------------	--------------------	-----------------	-----------------	---	--	--------------------------------

PCRus (seguimiento: media 4 semanas; evaluado con: mg/L (media (DE)); Escala de: 0 a 9)

1 ² N=18	estudios observa- cionales	serio ^a	no es serio c	no es serio	serio ^d	7.27 (10.67)	14.06 (19.77)	-	MD -6.09 (-16.85 a 4.67) p=0.258	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE
------------------------	----------------------------------	--------------------	------------------	-------------	--------------------	-----------------	------------------	---	--	--------------------------------

Evaluación de la calidad/certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Raspado y alisado radicular (RAR) +/- instrucciones de higiene oral (IHO) (medida post-tto)	[no controlado] (medida pre-tto)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

DAS28: disease activity score 28. **DE:** desviación estándar. **Δ:** delta. **VSG:** velocidad de sedimentación globular. **NI:** no información. **PCR:** proteína C reactiva. **PCRus:** PCR ultra-sensible. **CI:** Intervalo de confianza; **MD:** Diferencia media

Explicaciones

- Estudios no controlados.
- N pequeña. No se pueden calcular IC.
- No evaluable.
- N pequeña. IC grande.
- N pequeña.
- mediana (rango intercuartílico)
- Erciyas (2013) no añadido debido a medición de PCR (mm/dL).
- Erciyas (2013) este estudio evalúa a 60 pacientes en total, pero los divide en 2 subgrupos: 30 AR con alta actividad y 30 AR con baja actividad.

Referencias

- Erciyas K, Sezer U, Ustün K, et al. Effects of periodontal therapy on disease activity and systemic inflammation in rheumatoid arthritis patients. *Oral Dis.* 2013;19:394-400.
- Zhao X, Liu Z, Shu D, et al. Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit.* 2018;24:5802-5810
- Ding N, Luo M, Wen YH, et al. The Effects of Non-Surgical Periodontitis Therapy on the Clinical Features and Serological Parameters of Patients Suffering from Rheumatoid Arthritis as Well as Chronic Periodontitis. *J Inflamm Res.* 2022;15:177-185.
- Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru RB, et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Oral Invest.* 2019;23:141-151.
- Biyikoğlu B, Buduneli N, Aksu K, et al. Periodontal therapy in chronic periodontitis lowers gingival crevicular fluid interleukin-1beta and DAS28 in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2013;33:2607-2616.
- Posada-López A, Botero JE, Pineda-Tamayo RA, et al. The Effect of Periodontal Treatment on Clinical and Biological Indicators, Quality of Life, and Oral Health in Rheumatoid Arthritis Patients: A Quasi-Experimental Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:1789.

Raspado y alisado radicular (RAR) ± instrucciones de higiene oral (IHO) vs no tratamiento o IHO

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio:** magnitud de los efectos deseables moderados.
- Evidencia** procedente de la investigación:

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	RAR +/- IHO Media (DE)	no tratamiento/ IHO Media (DE)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

DAS28 (seguimiento: rango 6 semanas a 24 semanas; evaluado con: DAS28 (VSG); Escala de: 0 a 10)

3 ^{2,4,5} N=20 ^{2,b} N=82 ^{4,d} N=28 ^{5,d}	ECA	serio ^{b,d}	no es serio	no es serio	serio ^e	2: 3.52 (1.11) 4: 3.2 (2.5, 4) (24 sem) ^{1*} , 4 3.5 (3, 4.7) (12 sem) ^{1*} 5: 1.23 (0.36, 7) ¹	2: 3.98 (0.63) 4: 3.6 (3.3, 4.5) (24 sem) ^{1*} , 4 (3.5, 4.7) (12 sem) ^{1*} 5: 4.1 (2, 7.4) ¹	NI	NI	⊕○○○ Muy Baja CRÍTICO
---	-----	----------------------	-------------	-------------	--------------------	---	--	----	----	-----------------------------

ADAS28 (seguimiento: rango 6 semanas a 24 semanas; evaluado con: DAS28 (VSG) diferencia T2-T1; Escala de: 0 a 10)

3 ^{2,4,5} N=20 ^{2,b} N=82 ^{4,d} N=28 ^{5,d}	ECA	serio ^{b,d}	no es serio	no es serio	serio ^e	2: -1.57 4: -1 (24 sem), -0.7 (12 sem) 5: -0.83	2: -0.31 4: -0.8 (24 sem), -0.1 (12 sem) 5: 0	NI	NI	⊕○○○ Muy Baja CRÍTICO
---	-----	----------------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	----	----	-----------------------------

SDAI (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: SDAI; Escala de: 0 a 50)

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsiste ncia	Evidencia indirecta	Impreci sión	RAR +/- IHO Media (DE)	no tratamiento/ IHO Media (DE)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1 ⁶ N=40 ^{6,f}	estudios observa cionales	serio ^f	no es serio ^h	no es serio	serio ^e	19.02 (7.18)	26.48 (8.36)	-	MD -7.46 (-12.45 a - 2.47) p=0.004	⊕○○○ Muy Baja CRÍTICO

ΔSDAI (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: Diferencia T2-T1; Escala de: 0 a 50)

1 ⁶ N=40 ^{6,f}	estudios observa cionales	serio ^f	no es serio ^h	no es serio	serio ^e	-11.48 (4.21)	-4.24 (3.3)	-	MD -7.24 (-9.66 a - 4.82) p<0.0001	⊕○○○ Muy Baja CRÍTICO
---------------------------------------	---------------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	---------------	-------------	---	---	-----------------------------

SDAI moderado (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: SDAI moderado)

1 ⁶ N=40 ^{6,f}	estudio observa cional	serio ^f	no es serio ^h	no es serio	serio ^e	14/20 (70.0%)	12/20 (60.0%)	OR 1.56 (0.42 a 5.77) p=0.508	101 más por 1000 (de 213 menos a 296 más)	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO
---------------------------------------	------------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	------------------	---------------	--	---	-----------------------------

SDAI alto (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: SDAI alto)

1 ⁶ N=40 ^{6,f}	estudios observa cionales	serio ^f	no es serio ^h	no es serio	serio ^e	6/20 (30.0%)	8/20 (40.0%)	OR 0.64 (0.17 a 2.38) p=0.508	101 menos por 1000 (de 298 menos a 213 más)	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO
---------------------------------------	---------------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	--------------	--------------	--	---	-----------------------------

DAS28 remisión o baja actividad de la enfermedad (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con: DAS28 PCR)

1 ⁴ N=82 ^{4,d}	ECA	no es serio	no es serio ^h	no es serio	serio ^e	19/41 (46.3%)	8/41 (19.5%)	RR 0.58 (0.40 a 0.83) p=0.0028	82 menos por 1000 (de 117 menos a 33 menos)	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
---------------------------------------	-----	-------------	--------------------------	-------------	--------------------	------------------	--------------	---	---	-------------------------

DAS28 severo (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: DAS28 VSG)

1 ³ N=60 ^{3,c}	estudio observa cional	serio ^a	no es serio ^c	no es serio	serio ^b	24/30 (80.0%)	29/30 (96.7%)	OR 0.14 (0.02 a 1.23) p=0.08	164 menos por 1000 (de 600 menos a 6 más)	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
---------------------------------------	------------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	------------------	---------------	---------------------------------------	---	-------------------------

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	RAR +/- IHO Media (DE)	no tratamiento/ IHO Media (DE)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo; RAR: raspado y alisado radicular; IHO: instrucciones de higiene oral; *: media (mínimo, máximo); NI: no información; †: media (rango intercuartílico); ‡: DAS28-PCR; ††: mediana (mínimo, máximo); PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; DAS28: disease activity score 28; SDAI: simplified disease activity index; NAD: número de articulaciones dolorosas; NAT: número de articulaciones tumefactas; EVA: escala visual analógica.

Explicaciones

- Estudio no controlado. Los pacientes se emparejaron por edad, sexo y grado de periodontitis, pero no dan datos sobre esta gravedad periodontal. No dan información sobre pacientes perdidos (los reemplazan por pacientes nuevos). No especifican qué DAS28 se utiliza para el resultado (VSG o PCR). Sólo dan 1 variable de resultado (DAS28).
- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento o control, pero no se especifica el método de aleatorización y además existen diferencias significativas en algunas características basales de la muestra entre los grupos lo que podría sugerir desbalances en la creación de los grupos.
- Estudio observacional antes-después con grupo control. Escasa información sobre la selección de participantes y los datos perdidos. Sólo descritas como variables demográficas la edad y el sexo (posible confusión).
- El proceso de aleatorización no está totalmente aclarado.
- N pequeña
- Estudio no controlado. No dan información sobre datos perdidos. Dan datos de una medida de resultado (SDAI) pero no sobre la más ampliamente utilizada (DAS28).
- Los métodos de aleatorización no se explican, ni la asignación de cada grupo. No está cegado. Escasa información sobre la selección de participantes. No clarificadas las variables basales de los grupos, estando sin comprobar si hay diferencias significativas entre los grupos.
- No valorable

Referencias

- Atarbash-Moghadam F, Rashidi Maybodi F, Dehghan A, et al. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical signs of rheumatoid arthritis. J Adv Periodontal Implant Dent. 2018;10(1):13-17.
- Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. J Periodontol. 2009;80(4):535-540.
- Khare N, Vanza B, Sagar D, et al. Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. J Contemp Dent Pract. 2016;17(6):484-488.
- Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NC, et al. Effects of non-surgical periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A randomized clinical trial. Dent Med Probl. 2021;58(1):97-105.
- Thilagar S, Theyagarajan R, Mugri MH, et al. Periodontal Treatment for Chronic Periodontitis With Rheumatoid Arthritis. Int Dent J. 2022;72:832-838.
- Kaushal S, Singh AK, Lal N, et al. Effect of periodontal therapy on disease activity in patients of rheumatoid arthritis with chronic periodontitis. J Oral Biol Craniofac Res. 2019;9:128-132.
- Pinho MN, Oliveira RDR, Novaes AB, et al. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. Braz Dent J. 2009;20(5):355-364.

Raspado y alisado radicular (RAR) + instrucciones de higiene oral (IHO) vs instrumentación supragingival (IS) + IHO

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio:** magnitud de los efectos deseables no se sabe.
- Evidencia procedente de la investigación:**

VSG: este estudio evaluó cuántos pacientes tenían una **VSG ≥ 28 mm/h** a los 3 meses del tratamiento. El 75% de los pacientes en el grupo test y el 53.8% de los pacientes en el grupo control tuvieron valores de VSG ≥ 28 mm/h. El RR fue de 1.39 (IC95% 0.88 a 2.20, $p=0.176$). La calidad de la evidencia fue muy baja $\oplus\oplus\oplus\oplus$.

HAQ: este estudio evaluó el HAQ a los 3 meses del tratamiento, y los dividió en aquellos pacientes que tenían un HAQ = 0 (bajo), HAQ = 1 (moderado) y HAQ = 2 (severo):

- HAQ = 0:** 25% de los pacientes en el grupo test y 30.8% de los pacientes en el grupo control. El RR fue de 0.81 (IC95% 0.29 a 2.27, $p=0.691$). La calidad de la evidencia fue muy baja $\oplus\oplus\oplus\oplus$.
- HAQ = 1:** 12.5% de los pacientes en el grupo test y 19.2% de los pacientes en el grupo control. El RR fue de 0.65 (IC95% 0.14 a 2.96, $p=0.574$). La calidad de la evidencia fue muy baja $\oplus\oplus\oplus\oplus$.

- HAQ = 2: 62.5% de los pacientes en el grupo test y 50% de los pacientes en el grupo control. El RR fue de 1.25 (IC95% 0.73 a 2.15, p=0.435). La calidad de la evidencia fue muy baja ⊕⊕⊕⊕.

Raspado y alisado radicular (RAR) + otros adyuvantes (enjuague de clorhexidina (CHX) + instrucciones de higiene oral (IHO); CHX solo; aceites esenciales (AE) y cúrcuma) vs otros (RAR solo; no tratamiento; no controlado)

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** magnitud de los efectos deseables no se sabe.
- **Evidencia procedente de la investigación:**

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	RAR + otros (CHX + IHO, AB, CHX, AE + cúrcuma) Media (DE)	otros (RAR, no tratamiento, no controlado) Media (DE)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

VSG (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: mm/h; Escala de: 0 a 100)

1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b	RAR + CHX N=15 55.27 (3.99)	RAR N=14 54.5 (4.83)	-	MD 0.77 (-2.6 a 4.14) p=0.643	⊕⊕⊕⊕ Baja IMPORTANTE
----------------	-----	-------------	--------------------------	-------------	--------------------	--------------------------------------	-------------------------------	---	-------------------------------------	----------------------------

PCR (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: mg/L; Escala de: 0 a 60)

1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b	RAR + CHX N=15 20.63 (1.94)	RAR N=14 22.28 (2.57)	-	MD -1.65 (-3.38 a 0.08) p=0.060	⊕⊕⊕⊕ Baja IMPORTANTE
----------------	-----	-------------	--------------------------	-------------	--------------------	--------------------------------------	--------------------------------	---	---------------------------------------	----------------------------

ΔPCR (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : Diferencia T2-T1; Escala de: 0 a 60)

1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^d	RAR + CHX N=15 -6.33	RAR N=14 -2.52	-	NI	⊕⊕⊕⊕ Baja IMPORTANTE
----------------	-----	-------------	--------------------------	-------------	--------------------	----------------------------	----------------------	---	----	----------------------------

ΔVSG (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: Diferencia T2-T1; Escala de: 0 a 100)

1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^d	RAR + CHX N=15 -9.4	RAR N=14 -5.85	-	NI	⊕⊕⊕⊕ Baja IMPORTANTE
----------------	-----	-------------	--------------------------	-------------	--------------------	---------------------------	----------------------	---	----	----------------------------

DAS28 (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: DAS28 (VSG); Escala de: 0 a 10)

1 ³ N=24	estudios observacionales (ENAI)	serio ^e	no es serio ^a	no es serio	serio ^c	Post-tto (RAR + CHX) 3.12 (0.71)	Pre-tto 4.34 (0.89)	-	NI p=0.011	⊕⊕⊕⊕ Muy baja CRÍTICO
------------------------	---------------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	--	---------------------------	---	---------------	-----------------------------

VSG (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: mm/h; Escala de: 0 a 100)

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis- tencia	Evidencia indirecta	Impreci- sión	RAR + otros (CHX + IHO, AB, CHX, AE + cúrcuma) Media (DE)	otros (RAR, no tratamiento, no controlado) Media (DE)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^b	RAR + AE + Cu N=15 52.6 (5.23)	RAR N=14 54.5 (4.83)	-	MD -1.9 (-5.74 a 1.94) p=0.320	⊕⊕⊕○ Baja IMPORTANTE
PCR (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: mg/L; Escala de: 0 a 60)										
1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^c	RAR + AE + Cu N=15 20.34 (2.46)	RAR N=14 22.28 (2.57)	-	MD -1.94 (-3.86 a -0.02) p=0.047	⊕⊕⊕○ Baja IMPORTANTE
ΔVSG (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: Diferencia T2-T1; Escala de: 0 a 100)										
1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^d	RAR + AE + Cu N=15 -11.87	RAR N=14 -5.85	-	NI	⊕⊕⊕○ Baja IMPORTANTE

ΔPCR (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con: Diferencia T2-T1; Escala de: 0 a 60)

1 ¹	ECA	no es serio	no es serio ^a	no es serio	serio ^d	RAR + AE + Cu N=15 -6.67	RAR N=14 -2.52	-	NI	⊕⊕⊕○ Baja IMPORTANTE
----------------	-----	----------------	--------------------------	-------------	--------------------	-----------------------------------	----------------------	---	----	----------------------------

DAS28 (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con: DAS28 (VSG); Escala de: 0 a 10)

1 ² N=22	estudios observacio nales (ENAI)	serio ^e	no es serio ^a	no es serio	serio ^c	Post-tto (RAR + IHO + CHX) 3.84 (2.03, 5.65)'	Pre-tto 4.32 (1.89, 7.3)'	-	NI p=0.04	⊕○○○ ○ Muy baja CRÍTICO
------------------------	---	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	--	---------------------------------	---	--------------	----------------------------------

DAS28 (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con: DAS28 (PCR); Escala de: 0 a 10)

1 ² N=22	estudios observacio nales (ENAI)	serio ^e	no es serio ^a	no es serio	serio ^c	Post-tto (RAR + IHO + CHX) 2.76 (1.1, 4.28)'	Pre-tto 3.26 (1.31, 5.66)'	-	NI p=0.002	⊕○○○ ○ Muy baja CRÍTICO
------------------------	---	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	---	----------------------------------	---	---------------	----------------------------------

SDAI (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con: Escala de: 0 a 50)

1 ² N=22	estudios observacio nales (ENAI)	serio ^e	no es serio ^a	no es serio	serio ^c	Post-tto (RAR + IHO + CHX) 13 (1, 29)'	Pre-tto 16.36 (4, 53.27)'	-	NI p=0.001	⊕○○○ ○ Muy baja CRÍTICO
------------------------	---	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	---	---------------------------------	---	---------------	----------------------------------

CDAI (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con: Escala de: 0 a 50)

1 ² N=22	estudios observacio nales (ENAI)	serio ^e	no es serio ^a	no es serio	serio ^c	Post-tto (RAR + IHO + CHX) 12 (0, 28)'	Pre-tto 15 (3, 50)'	-	NI p=0.002	⊕○○○ ○ Muy baja CRÍTICO
------------------------	---	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------	---	---------------------------	---	---------------	----------------------------------

HAQ (seguimiento: rango 4 semanas a 6 semanas; evaluado con: Escala de: 0 a 5)

Evaluación de certeza						Nº de pacientes		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	RAR + otros (CHX + IHO, AB, CHX, AE + cúrcuma) Media (DE)	otros (RAR, no tratamiento, no controlado) Media (DE)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
1 ² N=22	estudios observacionales (ENAI)	serio ^e	no es serio ^a	no es serio	Serio ^c	Post-tto (RAR + IHO + CHX) 1.5 (0, 2.5) ^f	Pre-tto 1.5 (0.25, 2.75) ^f	-	NI	⊕○○○ Muy baja CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo. VSG: velocidad de sedimentación globular. RAR: raspado y alisado radicular. CHX: clorhexidina. AE: aceites esenciales. Cu: cúrcuma. NI: no informa. PCR: proteína C reactiva. DAS28: disease activity score 28. NAD: número de articulaciones dolorosas. NAT: número de articulaciones tumefactas. SDAI: simplified disease activity index. CDAI: clinical disease activity index. HAQ: health assessment questionnaire. EVA: evaluación visual analógica. IHO: instrucciones de higiene oral. AB: antibiótico. EGP: evaluación global del paciente. EGM: evaluación global del médico. ACR: american college of rheumatology. ENAI: estudios de intervención no aleatorizados.

Explicaciones

- a. No aplica
- b. N pequeña, IC grande
- c. N pequeña
- d. N pequeña, no se puede calcular IC
- e. Estudio no controlado
- ^f: mediana (mínimo, máximo)

Referencias

1. Anusha D, Chaly PE, Junaid M, et al. Efficacy of a mouthwash containing essential oils and curcumin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy among rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis: A randomized controlled trial. J Dent Res. 2019;30:506-11.
2. Bialowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, et al. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. Rheumatol Int. 2020;40:455-463.
3. Moura MF, Cota LOM, Silva TA, et al. Clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal treatment in individuals with rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. Odontology. 2021;109:484-493.
4. Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, 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;14:253.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los estudios identificados no informaron eventos adversos.
- **Consideraciones adicionales:**

En base a la literatura publicada, los efectos adversos relacionados con el tratamiento no quirúrgico de la periodontitis pueden ser dependientes del procedimiento o del operador que lo realiza y son intra o post-procedimiento (Graziani et al. 2023) ⁶¹. EA: Dolor, fiebre e hipersensibilidad dentaria y, menos frecuentemente, sangrado y enfisema subcutáneo.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró entre baja y muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna “Calidad/certeza de la evidencia e Importancia” en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.

f) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.

- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:**
El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
El GE consideró los siguientes desenlaces críticos para la toma de decisiones: DAS28, SDAI, HAQ.

g) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente aumentada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han identificado estudios al respecto.

h) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí

i) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí

--

BORRADOR

2. En pacientes con AR en tratamiento con FAME sintéticos convencionales, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre el efecto de los tratamientos de la AR?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Artritis Reumatoide (Criterios ACR 1987 o EULAR/ACR 2010), con Tratamiento convencional (FAME sintético): antipalúdicos (Hidroxicloroquina, Cloroquina), Metotrexato, Sulfasalazina, Leflunomida.

Intervención (factor pronóstico): Periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada), CAL ≥ 3 mm.

Comparación: AR sin periodontitis.

Desenlaces/resultados (outcomes): Mejora de la actividad de la AR (DAS28 (VSG) o DAS28 (PCR); SDAI; DAI; Nº articulaciones tumefactas; Nº articulaciones dolorosas). Marcadores serológicos: VSG y PCR.

Desenlaces auto-informados por los pacientes (PROs; Capacidad funcional y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) genéricos y específicos (SF36, otros); HAQ; EVA del paciente; ...). Eventos adversos relacionados con la Intervención.

3. En pacientes que inician terapia dirigida (refractarios al tratamiento convencional) en AR, ¿cuál es la influencia de la periodontitis estadios II, III y IV sobre el efecto de los tratamientos de la AR?

Paciente: Pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados de Artritis Reumatoide (Criterios ACR 1987 o EULAR/ACR 2010), con Terapia dirigida (Biológicos y/o iJAK): anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab), ANTI IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab), Rituximab, Abatacept), iJAK (Tofacitinib, Baricitinib, Upacitinib, Filgotinib)

Intervención (factor pronóstico): Periodontitis estadios II, III y IV (moderada o avanzada), CAL ≥ 3 mm.

Comparación: AR sin periodontitis.

Desenlaces/resultados (outcomes): Mejora de la actividad de la AR (DAS28 (VSG) o DAS28 (PCR); SDAI; DAI; Nº articulaciones tumefactas; Nº articulaciones dolorosas). Marcadores serológicos: VSG y PCR.

Desenlaces auto-informados por los pacientes (PROs; Capacidad funcional y Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) genéricos y específicos (SF36, otros); HAQ; EVA del paciente; ...). Eventos adversos relacionados con la Intervención.

a) ¿Es prioritario este problema?

- Juicio: Sí

FAME sintéticos convencionales

No se identificó evidencia que respondiera a esta pregunta.

Terapia dirigida

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- Juicio: magnitud de los efectos deseables pequeños/no se sabe
- Evidencia procedente de la investigación:

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

DAS28. Seguimiento 6 meses

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
EnA Savioli 2012 *1	Serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	n= 8 In: 5,5 (3,8 a 6,2) 6m: 3,6 (3,0 a 5,0); p=0,04	n= 10 In: 5,2 (3,7 a 6,2) 6m: 4,4 (1,7 a 6,9); p=0,11	-	-	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO

DAS28. Seguimiento 30 días

EnA Üstün 2013	Serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=6 In: 4,68 ±0,65 1m: 3,18 ±0,57; p=0,007	n=10 In: 5,31 ±0,57 1m: 3,56 ±0,73; p=0,001	-	-	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
----------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	---	---	---	-------------------------

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

*1. Un ECA de calidad baja informa de resultados positivos en la disminución de DAS28 y el nº de articulaciones inflamadas a las 6 semanas en el grupo de pacientes con AR y periodontitis que recibía anti-TNF y tto periodontal, pero no en el que no recibía el tto periodontal (Ortiz 2009).

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

CDAI. Seguimiento 6 meses

EnA Yamashita 2020	Serio ^c	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=27 In: 20,4 ±11,1 6m: 4,7 ±5,3; Cambio: -15,8 ±10,1	n=27 In: 16,4 ±8,5 6m: 7,6 (4,2) Cambio: -8,8 ±8,3	-	Dif.. Intergrupo 6m: p= 0,008 Cambio intergrupo: p=0,01	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	---	---	--	-------------------------

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

c. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado.

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Recuento de articulaciones inflamadas. Seguimiento 6 meses

EnA Yamashita 2020 *1	Serio ^c	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=27 In: 4,1 ± 4,5 6m: 1,0 ±2,1 Cambio: -3,1 ±4,0	n=27 In: 4,8 ±5,0 6m: 2,0 ±2,5; Cambio: -2,7 ±3,6	-	Dif.. Intergrupo 6m: p= 0,02 Cambio intergrupo: p= ns	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	---	---	-------------------------

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsisten- cia	Evidencia indirecta	Impreci- sión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

c. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado.

*1. Un ECA de calidad baja informa de resultados positivos en la disminución de DAS28 y el nº de articulaciones inflamadas a las 6 semanas en el grupo de pacientes con AR y periodontitis que recibía anti-TNF y tto periodontal, pero no en el que no recibía el tto periodontal (Ortiz 2009).

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis- tencia	Evidencia indirecta	Impreci- sión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Proteína C-reactiva. Seguimiento 6 meses

EnA Savioli 2012; Yamashita 2020	Serio ^{a, c}	no es serio	no es serio	Serio ^b	Savioli 2012 n=10 In: 7,4 (2,5 a 14,8) 6m: 2,1 (1,8 a 7,4); p=0,01 <u>Yamashita 2020</u> n=27 In: 2,6 ±2,5; 6m: 0,2 ±0,5; Cambio: -2,4 ±2,5	Savioli 2012 n=8 In: 9,0 (1,7 a 30,9) 6m: 8,8 (0,5 a 51,0); p=0,55 <u>Yamashita 2020</u> n=27 In: 2,5 ±2,9 6m: 0,4 0±0,7 Cambio: 2,1 ±2,4	-	-	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
---	-----------------------	----------------	----------------	--------------------	--	---	---	---	-------------------------

Proteína C-reactiva. Seguimiento 30 días

	Serio ^{a, c}	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=6 In: 11,00 ±7,23 1m: 3,66 ±1,03; p=0,042	n=10 In: 14,10 ±12,05 1m: 5,60 ±4,55; p=0,018	-	-	⊕○○○ Muy baja IMPORTANTE
--	-----------------------	-------------	-------------	--------------------	---	---	---	---	--------------------------------

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

c. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado.

d. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado retrospectivo, aunque controla por las variables confusoras más importantes.

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis- tencia	Evidencia indirecta	Impreci- sión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

VSG. Seguimiento 6 meses

EnA Savioli 2012 *2	Serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	n= 8 In: 23,0 (12,0 a 29,0) 6m: 11,5 (5,0 a 17,0) p=0,008	n= 10 In: 17,0 (7,5 a 45,5) 6m: 21,0 (7,0 a 47,5); p=0,56	-	-	⊕⊕○○ Baja IMPORTANTE
-------------------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	--	---	---	---	----------------------------

VSG. Seguimiento 30 días

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	
EnA Üstün 2013	Serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=6 In: 20,33 ±19,04 1m: 10,33 ±7,55; p=0,066	n=10 In: 32,30 ±25,0 1m: 23,00 ±29,45; p=0,066	-	-	⊕⊕○○ Baja IMPORTANTE

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

c. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado.

d. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado retrospectivo, aunque controla por las variables confusoras más importantes.

*2. Un ECA de calidad baja informa de resultados no significativos en VSG y la Valoración global del paciente a las 6 semanas en el grupo de pacientes con AR y periodontitis que recibía anti-TNF y tto periodontal, pero no en el que no recibía el tto periodontal (Ortiz 2009).

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Health Assessment Questionnaire (HAQ 0-3). Seguimiento 6 meses

EnA Savioli 2012	Serio ^a	no es serio	no es serio	Serio ^b	n= 8 p= ns	n= 10 p= ns	-	-	⊕⊕○○ Baja IMPORTANTE
---------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------------	----------------	---	---	----------------------------

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento; PD: Periodontitis

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Valoración global del paciente. Seguimiento 6 meses

EnA Yamashita 2020 *2	Serio ^c	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=27 Cambio 6m: -4,6 ±6,0	n=27 Cambio 6m: -1,4 ±3,8	-	p=0,05	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
------------------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------------------------------	---------------------------------	---	--------	-------------------------

Valoración Global del Evaluador. Seguimiento 6 meses

EnA Yamashita 2020	Serio ^c	no es serio	no es serio	Serio ^b	n=27 Cambio 6m: -4,3 ±4,6	n=27 Cambio 6m: -1,7 ±5,4	-	p=0,05	⊕⊕○○ Baja CRÍTICO
--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------------------------------	---------------------------------	---	--------	-------------------------

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Calidad/ certeza de la evidencia e Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

EnA: Estudio no aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo serio en los estudios observacionales por poca información sobre las variables confusoras y selección de pacientes en el estudio. El ECA presenta riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización y probable no cegamiento de participantes.

b. Tamaño de muestra pequeño.

c. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado.

d. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado retrospectivo, aunque controla por las variables confusoras más importantes.

*2. Un ECA de calidad baja informa de resultados no significativos en VSG y la Valoración global del paciente a las 6 semanas en el grupo de pacientes con AR y periodontitis que recibía anti-TNF y tto periodontal, pero no en el que no recibía el tto periodontal (Ortiz 2009).

Evaluación de certeza					Nº de pacientes / Eventos		Efecto		Certeza Importancia
Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	AR sin periodontitis	AR con periodontitis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

Duración del tratamiento. Seguimiento 6 meses

ECA Chen 2013	Serio ^d	no es serio	serio	no es serio	n= 778	n= 2581	HR= 1,27 (1,01 vs 1,60) vs. 1,17 (1,06 a 1,30); p=0,823	-	⊕⊕○○ Baja IMPORTANTE
---------------------	--------------------	-------------	-------	-------------	--------	---------	--	---	----------------------------

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; CI: Intervalo de confianza; In: Inicio; HR: Hazard ratio; m: Mes; tto: tratamiento

Explicaciones

d. Riesgo de sesgo moderado por tratarse de un estudio no aleatorizado retrospectivo, aunque controla por las variables confusoras más importantes.

c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** magnitud pequeña
- **Evidencia procedente de la investigación:** Los estudios identificados no informaron eventos adversos.

d) ¿Cuál es la calidad/certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** La calidad global de la evidencia se consideró entre baja y muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver columna "Calidad/certeza de la evidencia e Importancia" en la tabla de evidencia más arriba.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** Probablemente favorece la intervención
- **Evidencia procedente de la investigación:** Ver secciones superiores.
- **Consideraciones adicionales:**

j) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** La incertidumbre o la variabilidad probablemente no sea importante.
- **Evidencia procedente de la investigación:**
- **Información adicional:**
El GE, en base a su propio criterio, ha considerado poco probable que exista variabilidad en cuanto a cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.
El GE consideró los siguientes desenlaces críticos para la toma de decisiones: DAS28, SDAI, HAQ.

k) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** Probablemente aumentada.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han identificado estudios al respecto.
- **Consideraciones adicionales:**

l) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** Sí

m) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** Probablemente sí

BORRADOR

10.3 Cuestionario sobre salud periodontal

Fuente: Apéndices 1 y 2 en Montero E, La Rosa M, Montanya E, Calle-Pascual AL, Genco RJ, Sanz M, Herrera D. Validation of self-reported measures of periodontitis in a Spanish Population. J Periodontal Res. 2020 Jun;55(3):400-409. doi: 10.1111/jre.12724. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31872881.

Preguntas auto informadas relacionadas con la salud periodontal ⁸⁹.

Preámbulo: Las enfermedades de las encías son un problema común en la boca. Las personas que sufren estas enfermedades pueden tener las encías inflamadas, retraídas, con dolor o molestias, infectadas y los dientes pueden desplazarse o moverse.

Q1. *¿Piensa usted que puede tener enfermedad en sus encías? Sí/No/No sabe /No contesta*

Q2. *En general, ¿cómo considera que es el estado de salud de sus dientes y encías? Excelente/Muy bueno/Bueno/Regular/Malo/No sabe/No contesta*

Q3. *¿Alguna vez ha recibido tratamiento en las encías, tipo raspado y alisado radicular o “curetaje” o “limpiezas profundas”? Sí/No/No sabe/No contesta*

Q4. *¿Alguna vez ha notado “flojo” o que se le mueve algún diente, sin haber sufrido un traumatismo? Sí/No/No sabe/No contesta*

Q5. *¿Alguna vez le ha dicho dentista que haya perdido hueso alrededor de los dientes, que tiene periodontitis o “piorrea”? Sí/No/No sabe/No contesta*

Q6. *¿En los últimos tres meses, ha notado que alguno de sus dientes tenga algún problema? Sí/No/No sabe/No contesta*

Q7. *¿Aparte del cepillado de los dientes, cuántas veces ha usado la seda/hilo dental o algún otro medio o utensilio para limpiarse entre los dientes, en los últimos siete días?*

_____ Número de veces/No contesta

Q8. *¿Aparte del cepillado de los dientes, cuántas veces ha usado un enjuague o colutorio bucal, para el tratamiento de enfermedades o problemas bucodentales, en los últimos siete días?*

_____ Número de veces/No contesta

11. Bibliografía

1. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Dent Res*. 2013;92(5):399-408.
2. Rodríguez-Lozano B, González-Febles J, Garnier-Rodríguez JL, Dadlani S, Bustabad-Reyes S, Sanz M, et al. Association between severity of periodontitis and clinical activity in rheumatoid arthritis patients: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):27.
3. Quirke AM, Lugli EB, Wegner N, Hamilton BC, 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):263-9.
4. Engström M, Eriksson K, Lee L, Hermansson M, Johansson A, Nicholas AP, et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *J Transl Med*. 2018;16(1):214.
5. Hendler A, Mulli TK, Hughes FJ, Perrett D, Bombardieri M, Hourii-Haddad Y, et al. Involvement of autoimmunity in the pathogenesis of aggressive periodontitis. *J Dent Res*. 2010;89(12):1389-94.
6. de Pablo P, Dietrich T, Chapple IL, Milward M, Chowdhury M, Charles PJ, et al. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):580-6.
7. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.
8. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Rönnelid J, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R13.
9. Jørgensen KT, Wiik A, Pedersen M, Hedegaard CJ, Vestergaard BF, Gislefoss RE, et al. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):860-6.
10. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):218-24.
11. Havemose-Poulsen A, Holmstrup P. Factors affecting IL-1-mediated collagen metabolism by fibroblasts and the pathogenesis of periodontal disease: a review of the literature. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1997;8(2):217-36.
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(7):905-9.
13. König 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.

14. Wolff B, Berger T, Frese C, Max R, Blank N, Lorenz HM, et al. Oral status in patients with early rheumatoid arthritis: a prospective, case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(3):526-31.

15. Schmickler J, Rupprecht A, Patschan S, Patschan D, Müller GA, Haak R, et al. Cross-Sectional Evaluation of Periodontal Status and Microbiologic and Rheumatoid Parameters in a Large Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Periodontol*. 2017;88(4):368-79.

16. Courbon G, Rinaudo-Gaujous M, Blasco-Baque V, Auger I, Caire R, Mijola L, et al. *Porphyromonas gingivalis* experimentally induces periodontitis and an anti-CCP2-associated arthritis in the rat. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):594-9.

17. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep*. 2020;10(1):21551.

18. Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*. 2023;50(5):604-26.

19. Bravo-Pérez M, Casals-Peidro E, Cortés-Martinicorena FJ, Llodra-Calvo JC, Álvarez-Arenas Pardina I, Hermo-Señariz P, et al. Encuesta de Salud Oral en España 2005. *RCOE*. 2006;11:409-56.

20. Lamster IB, Asadourian L, Del Carmen T, Friedman PK. The aging mouth: differentiating normal aging from disease. *Periodontol 2000*. 2016;72(1):96-107.

21. Möller B, Bender P, Eick S, Kuchen S, Maldonado A, Potempa J, et al. Treatment of severe periodontitis may improve clinical disease activity in otherwise treatment-refractory rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(1):243-5.

22. Zhao X, Liu Z, Shu D, Xiong Y, He M, Xu S, et al. Association of Periodontitis with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Non-Surgical Periodontal Treatment on Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2018;24:5802-10.

23. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bagán L, Bagán JV. Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e349-54.

24. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):948-59.

25. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036.

26. Li TH, Chang YS, Liu CW, Su CF, Tsai HC, Tsao YP, et al. The prevalence and risk factors of sarcopenia in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-regression analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):236-45.

27. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.

28. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):99-112.

29. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 1997;14:173-201.

30. Michalowicz BS, Aeppli D, Virag JG, Klump DG, Hinrichs JE, Segal NL, et al. Periodontal findings in adult twins. *J Periodontol*. 1991;62(5):293-9.
31. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*. 2007;356(9):911-20.
32. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2008;117(13):1668-74.
33. Sanz M, Marco Del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D'Aiuto F, Bouchard P, et al. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol*. 2020;47(3):268-88.
34. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):279-92.
35. Sumayin Ngamdu K, Mallawaarachchi I, Dunipace EA, Chuang LH, Jafri SH, Shah NR, et al. Association Between Periodontal Disease and Cardiovascular Disease (from the NHANES). *Am J Cardiol*. 2022;178:163-8.
36. Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlol R, Basyal B, et al. Periodontal Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(7):28.
37. Hatta K, Ikebe K. Association between oral health and sarcopenia: A literature review. *J Prosthodont Res*. 2021;65(2):131-6.
38. Han CH, Chung JH. Association Between Sarcopenia and Tooth Loss. *Ann Geriatr Med Res*. 2018;22(3):145-50.
39. Kawamura N, Ohnuki Y, Matsuo I, Suita K, Ishikawa M, Mototani Y, et al. Effects of chronic *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide infusion on skeletal muscles in mice. *J Physiol Sci*. 2019;69(3):503-11.
40. Kaymaz K, Wiessner C, Bahat G, Erdogan T, Cruz-Jentoft AJ, Zapf A. Association of periodontitis with handgrip strength and skeletal muscle mass in middle-aged US adults from NHANES 2013-2014. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(9):1909-16.
41. Cano-García L, Manrique-Arija S, Domínguez-Quesada C, Vacas-Pérez JC, Armenteros-Ortiz PJ, Ruiz-Vilchez D, et al. Sarcopenia and Nutrition in Elderly Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-Sectional Study to Determine Prevalence and Risk Factors. *Nutrients*. 2023;15(11).
42. Brance ML, Di Gregorio S, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, et al. Prevalence of Sarcopenia and Whole-Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(6s):S153-s60.
43. Silness J, Loe H. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. II. CORRELATION BETWEEN ORAL HYGIENE AND PERIODONTAL CONDITON. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-35.
44. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229-35.
45. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S149-s61.
46. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1984;11(1):63-76.

47. Hung HC, Douglass CW. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *J Clin Periodontol*. 2002;29(11):975-86.
48. Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1981;8(1):57-72.
49. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47 Suppl 22(Suppl 22):4-60.
50. Graziani F, Cei S, Tonetti M, Paolantonio M, Serio R, Sammartino G, et al. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol*. 2010;37(9):848-54.
51. Unit TEI. Time to take gum disease seriously. The societal and economic impact of periodontitis. 2021 [Available from: https://www.efp.org/fileadmin/uploads/efp/Documents/Other_publications/FINAL_article_EIU178_-_Gum_Disease_-_DV5.pdf.
52. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
53. Carasol M, Llodra JC, Fernandez-Meseguer A, Bravo M, Garcia-Margallo MT, Calvo-Bonacho E, et al. Periodontal conditions among employed adults in Spain. *J Clin Periodontol*. 2016;43(7):548-56.
54. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001.
55. Watanabe R, Okano T, Gon T, Yoshida N, Fukumoto K, Yamada S, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1049875.
56. Biyikoğlu 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.
57. Cosgarea R, Tristiu R, Dumitru RB, Arweiler NB, Rednic S, Sirbu CI, et al. Effects of non-surgical periodontal therapy on periodontal laboratory and clinical data as well as on disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):141-51.
58. Ding N, Luo M, Wen YH, Li RY, Bao QY. The Effects of Non-Surgical Periodontitis Therapy on the Clinical Features and Serological Parameters of Patients Suffering from Rheumatoid Arthritis as Well as Chronic Periodontitis. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:177-85.
59. 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.
60. Posada-López A, Botero JE, Pineda-Tamayo RA, Agudelo-Suárez AA. The Effect of Periodontal Treatment on Clinical and Biological Indicators, Quality of Life, and Oral Health in Rheumatoid Arthritis Patients: A Quasi-Experimental Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3).
61. Graziani F, Tinto M, Orsolini C, Izzetti R, Tomasi C. Complications and treatment errors in nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2023;92(1):21-61.

62. Cordisco AJ, Olave M, George MD, Baker JF. Identifying Factors Associated With Treatment Response in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(9):811-8.
63. Patil VA, Desai MH. Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: a clinicobiochemical study. *J Contemp Dent Pract*. 2013;14(2):233-7.
64. Atarbashi-Moghadam F, Rashidi Maybodi F, Dehghan A, Haerian Ardakani A. Effect of non-surgical periodontal treatment on clinical signs of rheumatoid arthritis. *J Adv Periodontol Implant Dent*. 2018;10(1):13-7.
65. Buwembo W, Munabi IG, Kaddumukasa M, Kiryowa H, Mbabali M, Nankya E, et al. Non-surgical oral hygiene interventions on disease activity of Rheumatoid arthritis patients with periodontitis: A randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2020;14(1):26-36.
66. Kaushal S, Singh AK, Lal N, Das SK, Mahdi AA. Effect of periodontal therapy on disease activity in patients of rheumatoid arthritis with chronic periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2019;9(2):128-32.
67. Khare N, Vanza B, Sagar D, Saurav K, Chauhan R, Mishra S. Nonsurgical Periodontal Therapy decreases the Severity of Rheumatoid Arthritis: A Case-control Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(6):484-8.
68. Nguyen VB, Nguyen TT, Huynh NC, Nguyen KD, Le TA, Hoang HT. Effects of non-surgical periodontal treatment in rheumatoid arthritis patients: A randomized clinical trial. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):97-105.
69. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol*. 2009;80(4):535-40.
70. Thilagar S, Theyagarajan R, Mugri MH, Bahammam HA, Bahammam SA, Bahammam MA, et al. Periodontal Treatment for Chronic Periodontitis With Rheumatoid Arthritis. *Int Dent J*. 2022;72(6):832-8.
71. Ribeiro J, Leão A, Novaes AB. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. *J Clin Periodontol*. 2005;32(4):412-6.
72. Anusha D, Chaly PE, Junaid M, Nijesh JE, Shivashankar K, Sivasamy S. Efficacy of a mouthwash containing essential oils and curcumin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy among rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res*. 2019;30(4):506-11.
73. Białowas K, Radwan-Oczko M, Duś-Ilnicka I, Korman L, Świerkot J. Periodontal disease and influence of periodontal treatment on disease activity in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):455-63.
74. Monsarrat P, Fernandez de Grado G, Constantin A, Willmann C, Nabet C, Sixou M, et al. The effect of periodontal treatment on patients with rheumatoid arthritis: The ESPERA randomised controlled trial. *Joint Bone Spine*. 2019;86(5):600-9.
75. Moura MF, Cota LOM, Silva TA, Cortelli SC, Ferreira GA, López MM, et al. Clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal treatment in individuals with rheumatoid arthritis: a controlled clinical trial. *Odontology*. 2021;109(2):484-93.
76. Sanidad Md. Atención a la salud bucodental [Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/ContenidoCS/2AtencionPrimaria/AP-SaludBucoDental.htm>].

77. Arigbede AO, Babatope BO, Bamidele MK. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *J Indian Soc Periodontol*. 2012;16(4):487-91.
78. Chapple IL, Van der Weijden F, Doerfer C, Herrera D, Shapira L, Polak D, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S71-6.
79. Romero-Sanchez C, Rodríguez C, Santos-Moreno P, Mesa AM, Lafaurie GI, Giraldo QS, et al. Is the Treatment with Biological or Non-biological DMARDS a Modifier of Periodontal Condition in Patients with Rheumatoid Arthritis? *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(2):139-51.
80. de Pablo P, Serban S, Lopez-Oliva I, Rooney J, Hill K, Raza K, et al. Outcomes of periodontal therapy in rheumatoid arthritis: The OPERA feasibility randomized trial. *J Clin Periodontol*. 2023;50(3):295-306.
81. Savioli C, Ribeiro AC, Fabri GM, Calich AL, Carvalho J, Silva CA, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(4):180-4.
82. Üstün K, Erciyas K, Kısacık B, Sezer U, Pehlivan Y, Öztuzcu S, et al. Host modulation in rheumatoid arthritis patients with TNF blockers significantly decreases biochemical parameters in periodontitis. *Inflammation*. 2013;36(5):1171-7.
83. Yamashita M, Kobayashi T, Ito S, Kaneko C, Murasawa A, Ishikawa H, et al. The periodontal inflamed surface area is associated with the clinical response to biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Mod Rheumatol*. 2020;30(6):990-6.
84. Chen HH, Chen DY, Lai KL, Chen YM, Chou YJ, Chou P, et al. Periodontitis and etanercept discontinuation risk in anti-tumor necrosis factor-naïve rheumatoid arthritis patients: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(8):432-8.
85. D'Aiuto F, Gkraniias N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(12):954-65.
86. Luthra S, Orlandi M, Hussain SB, Leira Y, Botelho J, Machado V, et al. Treatment of periodontitis and C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. 2023;50(1):45-60.
87. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Actualización. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2025.
88. 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.
89. Montero E, La Rosa M, Montanya E, Calle-Pascual AL, Genco RJ, Sanz M, et al. Validation of self-reported measures of periodontitis in a Spanish Population. *J Periodontal Res*. 2020;55(3):400-9.