



**UNIVERSIDAD MAYOR**  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
Escuela de Odontología

# **ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

SOLO USO ACADÉMICO

Constanza Belén Alvarado Barrera

Javiera Ignacia Cabrera Verdugo

Dr. Felipe Andrés Williamson Dargham

Periodoncia

## Introducción

La Enfermedad Periodontal (EP) corresponde a una alteración que afecta los tejidos de soporte del diente la cual se puede manifestar como gingivitis o periodontitis; la gingivitis se define como una inflamación de la encía en donde el tejido conectivo que se adhiere al diente permanece en su lugar habitual y puede generar irritación y/o sangrado, en cambio, la periodontitis es una inflamación con pérdida progresiva de inserción y destrucción ósea la cual genera una profundización patológica del surco gingivo dentario producto de la migración en dirección apical del epitelio de unión, resultando incluso en la pérdida dentaria; en ambos casos la enfermedad se asocia con la acumulación de bacterias en el margen dentogingival (1).

La cavidad bucal al ser un ambiente húmedo y cálido se encuentra constantemente colonizada con una microbiota bacteriana residente que es habitualmente comensal y mantiene un equilibrio homeostático siempre y cuando los tejidos se encuentren sanos. Estudios han demostrado que es posible encontrar hasta más de 700 diferentes especies de bacterias en la cavidad oral, sin embargo, para que un microorganismo se sitúe y crezca debe existir un hábitat que cumpla con todos los requerimientos necesarios, es por esto que la microflora oral varía dependiendo la superficie en que se encuentren dentro de la boca. (2)

Socransky agrupó a las especies bacterianas orales más predominantes en una pirámide formada por complejos diferenciados por color; su base está constituida por los complejos azul: donde se encuentran especies de *Actinomyces*, complejo amarillo: formado por miembros del género *Streptococcus*, complejo verde: formado por especies de *Capnocytophaga*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans serotipo a*, entre otras y complejo púrpura: formado por *Veillonella parvula* y *Actinomyces odontolyticus*. Todos los complejos de la base corresponden a bacterias colonizadoras tempranas, es decir, son posible de encontrar en presencia de biofilm supragingival. (3)

Hacia el ápice de la pirámide nos encontramos con los complejos naranja: en el que se encuentran especies del género *Campylobacter*, *Prevotella*, entre otros y complejo rojo: formado por las especies *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema Denticola* y *Tannerella Forsythia*, estos colonizadores tardíos al ser gramnegativos y anaerobios son capaces de dominar espacios más acidófilos de la biopelícula dental como lo es el biofilm subgingival y corresponden a patógenos periodontales principalmente asociados a periodontitis crónica. Por otro lado, el serotipo *b* de *A. actinomycetemcomitans* por sus características no se encuentra dentro de ningún complejo, sin embargo, es el principal patógeno asociado a tipos de periodontitis más severas o agresivas. (2, 3, 4)

Los colonizadores tempranos preceden a la formación de los complejos naranja y rojo, esto debido a que se ha visto que es improbable encontrar especies del complejo rojo en ausencia del complejo naranja, así como es improbable encontrar especies del complejo

naranja en ausencia de los complejos de la base, mientras que estos últimos no necesitan la presencia de los miembros superiores. (3)

Cuando se generan cambios en el ambiente y se ve alterado el equilibrio inicial dentro de la cavidad oral, ocurre que microorganismos competitivos como los colonizadores tardíos se intenten adaptar a este nuevo orden ambiental con el objetivo de poder sobrevivir a las nuevas características del medio. La enfermedad periodontal provocará que existan diversos y significativos cambios dentro de la cavidad oral, esto debido a que la respuesta inflamatoria se produce como respuesta a la acumulación de biofilm, lo que genera que haya un aumento del líquido crevicular gingival además de presentar comúnmente sangrado y aumento local de temperatura; esto a su vez genera distintas proteínas y glicoproteínas que sirven como alimento o sustrato para las especies anaerobias y proteolíticas que están presentes en la biopelícula como las ya mencionadas anteriormente. (2)

Que las bacterias relacionadas con la periodontitis se encuentren presentes en el biofilm dental no significa que el hospedero pueda desarrollar obligatoriamente la enfermedad, ya que los factores asociados a la enfermedad periodontal sean de conducta (hábitos de higiene, dieta, tabaco) o propios del hospedero (enfermedades sistémicas), deben estar presentes u ocurrir de manera simultánea con la infección bacteriana. (5)

La periodontitis también puede ser un factor de riesgo para diversas patologías, entre ellas alterar el funcionamiento del cerebro ayudando al progreso de enfermedades potencialmente degenerativas como la demencia.(6)

La Enfermedad de Alzheimer (EA) corresponde a la forma más común de demencia, es un tipo de enfermedad cerebral progresiva crónica la cual comienza con cambios imperceptibles a nivel cerebral que luego van avanzando hasta generar síntomas como pérdida de memoria, disfunción cognitiva y problemas del lenguaje debido al daño o destrucción parcial de las neuronas. A medida que este daño avanza se vuelve irreversible y se pueden ir generando problemas de comunicación, desorientación y trastornos del comportamiento llegando a su estado más grave donde los pacientes son incapaces de hablar, tragar o caminar. (7)

La EP y la EA, si bien afectan diferentes tejidos y poseen etiología distinta, comparten factores de riesgo en común como la edad, genética, obesidad, dieta poco saludable y el consumo de tabaco; ambas enfermedades tienen propiedades destructivas crónicas debido a la inflamación intermitente que se genera durante la lesión y/o presencia de infección que resulta en la incapacidad de lograr homeostasis tisular entre el factor irritante y la respuesta inmune inflamatoria del hospedero (HIIR). (8)

La asociación real entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo aún no está clara, sin embargo, la bibliografía existente habla de posibles mecanismos que explicarían la asociación de ambas enfermedades, entre ellos, la migración directa de las bacterias

periodontales desde la cavidad oral puede comunicarse con órganos distantes y generar una respuesta inflamatoria secundaria distante al órgano de origen. (8)

### **Marco Teórico**

A nivel global, la enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia y puede contribuir al 60-70% de los casos. En Estados Unidos, 6,7 millones de personas padecen EA y se espera que el número de personas con Alzheimer u otros siga aumentando en los próximos años debido a que el riesgo de demencia ha ido incrementando con la edad (9). Por otro lado, la prevalencia de la enfermedad periodontal aumenta de forma direccional con la edad (10). Según el informe mundial sobre el estado de salud bucodental de la OMS, la región de América tiene una prevalencia de 18,89% de enfermedad periodontal, reportando al año 2019 un total de 148.617.765 casos en la población total mayores a 15 años. A nivel mundial, la enfermedad periodontal en un estado más avanzado tiene una prevalencia a nivel mundial de un 19% en personas mayores de 15 años. (11)

Numerosos estudios publicados recientemente han relacionado la EP con la EA basándose en una población de estudio y en una posible ruta fisiopatológica común; el vínculo entre la EP y la EA podría explicarse por la propagación de agentes infecciosos o inflamatorios que migran desde la cavidad oral al cerebro, entre otras teorías. (12)

Muchos investigadores tratan de poder concretar un vínculo entre la EP y la EA con el fin de poder contribuir en la explicación de la EA y poder ayudar además en el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

El Dr. Xianfang Rong y colaboradores realizaron un estudio en el Hospital de Mujeres y Niños de Shenzhen Baoan, perteneciente a la Universidad de Jinan, Shenzhen, donde identificaron un vínculo directo entre la EA y la EP mediante la presencia de proteínas séricas. En este estudio se analizaron muestras de suero de 12 pacientes con EP y 12 pacientes control mediante electroforesis diferencial bidimensional en gel, en la cual, para poder determinar el vínculo molecular entre ambas enfermedades, se trató con células de neuroblastoma de lipopolisacárido de *Porphyromonas gingivalis* (Pg-LPS). Al realizar la comparación entre ambas muestras, en los pacientes con EP se identificaron diez tipos de proteínas expresadas de forma diferencial, de estas diez proteínas, cinco estaban involucradas directamente en la patología de la EA. (13)

Durante el último tiempo, la investigación de este posible vínculo entre EP y EA ha aumentado en gran cantidad ya que para muchos investigadores, el tratamiento de la enfermedad periodontal podría ser una forma de explorar la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Este trabajo de investigación busca poder actualizar información sobre la EP y la EA, además de exponer diversos estudios que relacionen ambas enfermedades con el fin de poder generar una visión más exhaustiva del tema.

**Pregunta de Investigación:**

¿Existe una relación tanto etiológica como fisiopatológica entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer?

- Población: Personas con Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad Periodontal
- Intervención / exposición: Enfermedad Periodontal
- Controlador / comparación: Personas con Enfermedad Periodontal sin Enfermedad de Alzheimer
- Resultado / outcome: Relación fisiológica y etiológica entre ambas enfermedades

**Objetivos:**Objetivo general:

Comprender la relación etiológica y fisiopatológica entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer.

Objetivos específicos:

1. Identificar un posible vínculo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad del Alzheimer.
2. Describir etiología y fisiopatología de la enfermedad periodontal y de la enfermedad de Alzheimer.

## Metodología:

El presente trabajo de investigación corresponde a una revisión narrativa por medio de revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, estudios observacionales, meta análisis y scope reviews en la base de datos PubMed, Scopus, Clinical Key.

Para la búsqueda de información se realizó un análisis completo de un total de 71 artículos.

Se utilizó la siguiente metodología:

### 1. Identificación del tema:

- “Relación entre la enfermedad periodontal y enfermedad de alzheimer”

### 2. Acotación del tema

- “Efecto de la periodontitis en la enfermedad de alzheimer”

### 3. Conformar la estructura de búsqueda:

- Definición de palabras claves:
  - Periodontal disease
  - Alzheimer 's disease
  - Periodontitis
  - Dementia
  - Bacterias periodontales
  - Oral Health
  - Reviews
- Operadores booleanos
  - AND
  - OR
- Construcción:
  - **En español:**
    - (Enfermedad periodontal AND Enfermedad de Alzheimer)
    - (Enfermedad periodontal AND (Demencia OR Enfermedad de Alzheimer”))
  - **En inglés:**
    - (“Periodontal Disease” OR “Chronic Periodontitis”) AND Alzheimer’s disease)
- Términos MESH:
  - ((Alzheimer’s disease [MeSH Terms]) AND (Periodontal disease [MeSH Terms])) OR (chronic periodontitis [MeSH Terms])
- Filtros seleccionados:
  - Publicaciones no mayores a 7 años de antigüedad
  - Systematic Review
  - Meta-Analysis
  - Randomized Controlled Trial

## Resultados

En este trabajo de investigación se identificaron 71 estudios a través de las plataformas de búsqueda de información basado en los criterios de búsqueda ya establecidos. De estos estudios, 42 fueron seleccionados como potenciales y revisados cuidadosamente, obteniendo finalmente 19 estudios relevantes y necesarios, siendo incluidos en esta revisión.

La mayor parte de los estudios corresponden a estudios primarios, reviews, metaanálisis y en menor medida estudios observacionales. El estudio de estos 19 artículos científicos nos indica que sí puede existir una relación entre ambas enfermedades o un efecto de la enfermedad periodontal sobre la enfermedad de Alzheimer y su correspondiente desarrollo.

Lo anterior se puede apreciar en la Figura N°1, teniendo en cuenta que la selección de documentos fue realizada mediante los criterios PRISMA del año 2020, que se ve presentado en la Figura 1.

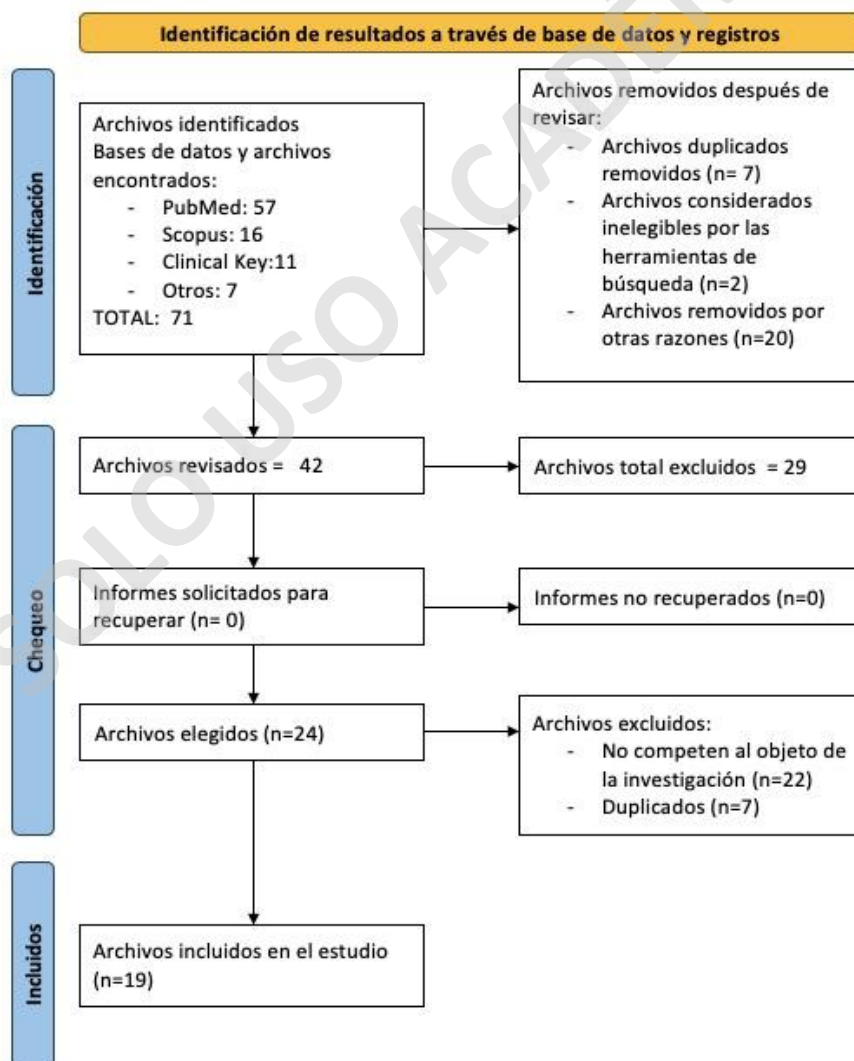


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

**Tabla 1: Características de los estudios incluidos.**

Fecha de publicación, autor y país.	Título del archivo	Tipo de estudio	Aporte a la pregunta de investigación
2023 Rachel Pei - Hsuan, Jianpan Huang, Kannie Wai Yan, Wai Keung, Tetsuya Goto, Yuen - Shan Ho & Raymond Chuen - Chung China	IL-1 $\beta$ and TNF- $\alpha$ play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease.	Estudio experimental de animales con diseño de modelo transgénico	La neuroinflamación que genera la periodontitis puede acelerar el deterioro progresivo de las funciones neuronales durante el envejecimiento o exacerbar enfermedades neurodegenerativas preexistentes como la EA.
2020 Xianfang Rong, Liping Xiang, Yanfen Li, Hongfa Yang, Weijian Chen, Lei Li, Defeng Liang, Xincai Zhou. China	Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics.	Estudio observacional	Se identificó un vínculo directo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer mediante la presencia de proteínas séricas específicas, trabajando con células de lipopolisacárido de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
2021 Qing Zeng, Qin Fang, Xincai Zhou, Hongfa Yang, Yang Dou, Wenhao Zhang, Pu Gong, Xianfang Rong. China	Cofilin 2 Acts as an Inflammatory Linker Between Chronic Periodontitis and Alzheimer's Disease in Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Mice.	Estudio experimental de animales con diseño de modelo transgénico	La enfermedad periodontal deteriora el aprendizaje y genera un déficit de memoria en investigaciones realizadas con ratones. La patología de la EP está acompañada de factores inflamatorios, demostrando que IL-1B es un mediador inflamatorio que vincula la EP con la EA.
2020 Friedrich Leblhuber, Julia Huemer, Kostja Steiner, Johanna M. Gostner & Dietmar Fuchs. Austria	Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?.	Estudio observacional transversal	<i>P. gingivalis</i> se asocia con un mayor deterioro cognitivo en pacientes con EA. El deterioro cognitivo es significativamente mayor en pacientes con EA que tienen EP.
2022 Arkadiusz Dziedzic. Polonia	Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment	Metaanálisis	No hay una relación directa entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo en relación con la edad de las personas, aun así, no se descarta una posible hipótesis de que la periodontitis como tal tenga una relación bidireccional con el deterioro cognitivo.



	and Meta-Analysis of Clinical Studies.		
2021 Xiang Qi, Zheng Zhu, Brenda Plassman & Bei wu China	Does-response meta-analysis on tooth loss with the risk of cognitive impairment and dementia.	Metaanálisis	Una alta pérdida dentaria aumenta el riesgo de deterioro cognitivo y el riesgo de demencia de forma direccional. Este riesgo también es mayor en aquellos pacientes que no poseen dentadura removible a comparación de quienes sí poseen.
2020 Che Qiu, Wei Zhou, Wen-Tao Shi, Zhong-Chen Song China	Association between periodontitis and Alzheimer disease: a meta analysis.	Metaanálisis	Se encuentra relación entre ambas enfermedades. Aquellos pacientes que padecen de EP tienen un mayor riesgo de desarrollar EA, y este riesgo aumenta en pacientes con periodontitis grave.
2021 Sriram Kaliamoorthy, Mahendirakumar Nagarajan, Vijayparthiban Sethuraman, Kavitha Jayavel, Vijayalakshmi Lakshmanan, Santosh Palla. India	Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and metaanalysis of evidence from observational studies.	Revisión sistemática y Metaanálisis	La respuesta del sistema inmune (en EP y EA) tienen en común la inflamación, ésto genera la secreción de mediadores inflamatorios específicos que son observados en ambas enfermedades.
2021 Xin Hu, Jing Zhang, Yulan Qiu, Zhaonan Liu. China	Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática y Metaanálisis	La enfermedad periodontal aumenta el riesgo de desarrollar EA o deterioro cognitivo. La importancia de recibir una intervención temprana de ambas enfermedades.
2021. Leslie Borsa, Margaux Dubois, Guillaume Sacco, Laurence Lupi. Francia	Analysis the Link Between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review.	Revisión sistemática	El vínculo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer se puede explicar por la propagación de agentes infecciosos o inflamatorios que viajan desde la cavidad oral hasta el cerebro.
2020. Mario Dioguardi, Vito Cricoli, Luigi Laino,	The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria	Revisión sistemática	Hay dos mecanismos asociados a la enfermedad periodontal que pueden estar relacionados con la enfermedad

Mario Alovisi, Diego Sovereto, Filiberto Mastrangelo, Lucio Lo Russo & Lorenzo Lo Muzio. Italia	in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review.		de Alzheimer, siendo estos la inflamación y las bacterias.
2021 Abdelrahman Elwishahy, Khatia Antia, Sneha Bhusari, Nkorika Chiamaka Ilechukwu, Olaf Horstick, Volker Winkler. Alemania	<i>Porphyromonas Gingivalis</i> as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review.	Revisión sistemática	No hay suficiente evidencia científica sobre la conexión directa entre la EA y la bacteria <i>P. gingivalis</i> . Se respalda la hipótesis inflamatoria y se sugiere la probabilidad de la importancia de esta bacteria en el proceso de inflamación a nivel cerebral.
2023. Abrielle Lamphere, Valerie Nieto, Jessica Kiser & Chris Haddlesey. USA	Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping review.	Scope Review	Bacterias gramnegativas llegan al cerebro debido a la diseminación sistémica desde el periodonto generando una respuesta inmune inflamatoria en hospederos con EA.
2017 Francis Hane, Morgan Robinson, Brenda Lee, Owen Bai, Zoya Leonenko & Mitchell albert Canadá	Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment.	Revisión Sistemática	La alteración en la producción o eliminación de péptidos A $\beta$ producidos por la proteína precursora de amiloide (APP) conlleva a una acumulación de este péptido en el parénquima, conformando las placas amiloides características de la EA.
2022 Alexandr� Delport & Raymond Hewer Sudáfrica	The amyloid precursor protein: a converging point in Alzheimer's disease.	Revisión bibliográfica	La proteína precursora amiloide (APP) genera en su procesamiento a nivel celular un dominio intracelular denominado AICD. Este AICD es responsable de la acumulación de proteína TAU y de la formación de ovillos neurofibrilares característicos de la EA.
2018 Jefferson Kinney, Shane Bemillerb, Andrew Murtishawa, Amanda Leisganga, Arnold	Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease.	Revisión Bibliográfica	Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Acumulación extracelular del péptido A<math>\beta</math> en forma de placas de amiloides</li> <li>- Acumulación intracelular de la</li> </ul>

Salazara & Bruce Lamb USA			proteína TAU en forma de ovillos neurofibrilares - Respuesta inflamatoria a nivel del cerebro.
2018 M Isabel Lopez, Peter van Wijngaarden & Ian Trounce Australia	Amyloid precursor protein-mediated mitochondrial regulation and Alzheimer's disease.	Revisión Bibliográfica	Funcionamiento de proteína precursora de amiloide (APP), y su procesamiento a nivel celular mediante vía amiloidogénica y no amiloidogénica.
2021 George Hajishengallis & Triantafyllos Chavakis Alemania	Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities.	Revisión Bibliográfica	Fisiopatología de la enfermedad periodontal. Asociación de la periodontitis con otros trastornos provocados por la inflamación crónica como enfermedades neurodegenerativas.
2020 Yuhui Yang, Yiping Huang & Weiran Li China	Autophagy and its significance in periodontal disease.	Revisión Bibliográfica	Fisiopatología de la enfermedad periodontal. Relación de la autofagia con la EP.

La progresión de la EP está influenciada por múltiples factores, siendo el desequilibrio entre la inmunidad del hospedero y los patógenos uno de los más importantes. Cuando existe acumulación de biofilm bacteriano el hospedero responde con una reacción inflamatoria la cual se genera con el objetivo de eliminar los microorganismos patógenos. La activación de la respuesta inmune innata corresponde a la primera línea de defensa contra la infección bacteriana donde los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluidos los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR) en la superficie de los fagocitos son los encargados de desencadenar la respuesta inmunitaria primaria con el fin de mantener la homeostasis e inducir y/o activar la defensa antimicrobiana. Sin embargo, esta reacción no siempre logra eliminar al agente etiológico ya que este puede volverse crónico gracias al reclutamiento de diferentes poblaciones celulares como granulocitos, macrófagos y linfocitos. Además, se activa al sistema del complemento incentivando la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que provoca remodelación tisular y destrucción periodontal. El daño tisular es causado predominantemente por las proteasas liberadas debido a la reacción inmune y por las colagenasas de los neutrófilos las cuales degradan el colágeno del tejido conectivo para que se produzca la infiltración inflamatoria. Por otro lado, la señalización de PRR se induce una vez que se han reconocido patrones moleculares asociados a patógenos y patrones moleculares asociados a daños tras el ataque de los patógenos a los tejidos del hospedero. (22, 29)

Aunque la HIR aparentemente se induce para controlar a los microorganismos causantes de la disbiosis, la respuesta inflamatoria suele ser ineficaz y está mal controlada en individuos susceptibles, es decir, aquellos individuos que presenten factores de riesgo asociados a la enfermedad, lo que lleva a la destrucción del periodonto, dado que, las citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1, INF- $\gamma$  y PGE2, se pueden encontrar concentradas en los tejidos de las bolsas periodontales, siendo una fuente desde la cual se pueden liberar estos intermediarios inflamatorios. Por esta razón, la periodontitis representa un importante factor de riesgo para diversas patologías. (22, 28)

Durante los últimos años se ha estudiado la fisiopatología de la EA con el fin de buscar un tratamiento a esta. Los rasgos neuropatológicos se resumen en una acumulación extracelular del péptido A $\beta$  en forma de placas de amiloides, una acumulación intracelular de la proteína TAU en forma de ovillos neurofibrilares, o en su defecto, se ha visto en pacientes con EA una respuesta a nivel de la glía que conlleva un proceso neuroinflamatorio de forma sostenida en el cerebro. (26)

La proteína precursora de amiloide (APP) es una proteína transmembrana que consta de un dominio extracelular, un único dominio transmembrana y un fragmento citoplasmático corto. APP pertenece a una familia compleja de péptidos, es procesada y unida a la membrana a través de dos vías principales, una vía no amiloidogénica y una vía amiloidogénica. (27)

La enfermedad periodontal conlleva un mecanismo inflamatorio que implica la síntesis de moléculas inflamatorias, generando una producción de citoquinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y PCR. En casos de periodontitis avanzadas, estas citoquinas pueden llegar a generar una inflamación del tipo sistémico, siendo capaz de alcanzar el sistema nervioso central por medio de la circulación. Si la enfermedad periodontal llega a generar una inflamación sistémica, las citoquinas liberadas en este proceso pueden tener un efecto en la glía ya activada por la EA, provocando una reacción amplificadora, favoreciendo la progresión de la EA. (22)

## Discusión

Distintos investigadores han buscado establecer una relación directa entre la EP y la EA con el objetivo de poder encontrar una solución tanto en tratamiento y/o prevención para la aparición y progresión del deterioro cognitivo.

Dentro de estos investigadores, Rachel Pei - Hsuan y colaboradores, utilizaron una muestra de ratones sanos a los cuales se les induce la enfermedad de periodontitis de forma experimental a través de diversas formas y otra muestra de ratones con presencia de EA a los que se les induce EP. Los ratones, además de exhibir un alto porcentaje de reducción de tejido óseo periodontal, presentan un aumento de las respuestas inmunitarias de citoquinas en las encías y el cerebro; esta inflamación sistémica dió como resultado que la enfermedad periodontal contribuyó al desarrollo de la proteína TAU de la EA, conduciendo a un deterioro cognitivo en los ratones. Por otro lado, en los ratones que ya padecen EA, la inflamación sistémica que es producida por la EP aumentó las respuestas inflamatorias cerebrales, exacerbando la patología de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo en estos ratones. (14)

Otro estudio realizado por Quing Zeng y colaboradores, investiga un posible vínculo a nivel proteico con respecto a la inflamación entre la EP y la EA, para esto compara una muestra de ratones con EA a la cual se le agrega *Porphyromonas gingivalis*, con una muestra de ratones control que presentan enfermedad periodontal. Se identifican 15 proteínas de interés mediante el sistema de cromatografía líquida - espectrofotometría de masas y electroforesis diferencial bidimensional. Este estudio demuestra que los ratones que poseen EP muestran un déficit de memoria a comparación de los ratones control, evidenciando que la EP tiene un componente de deterioro a nivel cerebral. Por otro lado, se evidencia un aumento significativo en la muestra de ratones con EP de Cofilin 2, siendo una proteína biomarcador propia de la EA, por lo que se concluye que esta proteína puede funcionar como un enlace molecular entre ambas enfermedades, pudiendo ser en un futuro el camino terapéutico de ambas. (15)

Xianfang Rong y colaboradores identificaron un vínculo directo entre la EA y EP mediante la presencia de proteínas séricas, en el cual a los pacientes con EP, se les identifican diez tipos de proteínas expresadas de forma diferencial, y de estas diez proteínas, cinco se encuentran involucradas de forma directa en la patología de la EA. (13)

El metaanálisis de Che Qui y colaboradores buscó relacionar la EP con la EA. Para esto se comparó un grupo con enfermedad de alzheimer y enfermedad periodontal versus un grupo control. En sus resultados se ve reflejado que la EP se encuentra relacionada con la EA, y que los pacientes que presenten una EP agresiva tienen un mayor riesgo de desarrollar EA. Además, indica que los pacientes con EA tienden a tener una peor salud periodontal. Esto último pudo ser confirmado por Xiang Qi y colaboradores, quienes explicaron una nueva hipótesis que relaciona la pérdida de piezas dentarias con el deterioro cognitivo. En este

estudio, se concluyó que cada pieza dentaria perdida aumenta en un 1,4% el riesgo de deterioro cognitivo, y en un 1,1% el riesgo de demencia. (18, 19)

No obstante, Arkadiusz Dziedzic en una revisión sistemática y metaanálisis, sostiene que no hay evidencia suficiente ni directa que relacione la enfermedad periodontal con la enfermedad de alzheimer, pero, aún así, no descarta la posibilidad de una hipótesis en que la EP y la EA estén vinculadas y puedan tener una relación de tipo direccional. (17)

Otros investigadores buscan relacionar la EP con la EA mediante una hipótesis inflamatoria entre ambas enfermedades. Sriram Kaliamoorthy y colaboradores, en una revisión sistemática - metaanálisis de estudios observacionales, proponen que la inflamación funciona como un fuerte conector entre la EP y la EA, teniendo un papel fundamental los mediadores inflamatorios, y afirman que esta puede ser producida por los microbios periodontales debido a una defensa alterada en el hospedero. (20)

Otra revisión sistemática - metaanálisis realizado por Xin Hu y colaboradores defiende que la EP aumenta el riesgo de desarrollar EA; este vínculo se puede dar por medio de tres hipótesis: por la comunicación de citocinas proinflamatorias generadas en una inflamación sistémica producida por la EP ya sea por vías neuronales, humorales o celulares. Otra de las hipótesis descritas en este estudio explica que las bacterias periodontales juegan un papel importante en la invasión directa del cerebro por medio del torrente sanguíneo, y por último describe que existe un sitio de comunicación más permeable entre las bacterias periodontales y la microglía del hospedero. (21)

En concordancia a la primera hipótesis planteada por Xin Hu, Alzheimer's Association Journals publica un artículo realizado por Jefferson et al, en el que sugieren una hipótesis inflamatoria en la patogénesis y progresión de la EA, siendo esta el resultado de un conjunto de alteraciones que ocurren en el cerebro la cual causa una respuesta inmune inflamatoria en el hospedero de forma sostenida. Jefferson et al, explican que, al tener un aumento en la producción de ovillos fibrilares de proteína TAU y de placas amiloide, se activan las células del sistema inmune, lo que resulta en citoquinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , entre otras. (21, 26)

Relacionado a lo anterior, Dioguardi et al, en una revisión sistemática, plantean que la enfermedad periodontal posee un mecanismo de inflamación que implica la síntesis de moléculas inflamatorias, teniendo una alta producción de citoquinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y PCR. Explican que, en casos de encontrarnos frente a enfermedades periodontales avanzadas, estas citoquinas inflamatorias son capaces de producir una inflamación a nivel sistémico, pudiendo llegar al sistema nervioso central (SNC) por medio de la circulación. Estas citoquinas, al llegar al SNC, pueden tener un efecto inflamatorio sobre la glía que ya ha sido activada previamente por la EA, pudiendo generar una reacción amplificadora de la enfermedad, favoreciendo la progresión de la EA. (22)

Abrielle Lamphere y colaboradores reflejan resultados que pueden confirmar la segunda hipótesis planteada anteriormente por Xin Hu y colaboradores. Sostienen que la neuroinflamación puede ser causada por bacterias gramnegativas, que tienen la capacidad de poder llegar al cerebro por medio de la diseminación sistémica desde el periodonto a través del epitelio para poder ingresar al sistema vascular. Esto se puede confirmar en un estudio realizado por Friedrich Leblhuber y colaboradores, que describe la presencia de bacterias periodontales: *T. denticola*, *T. forsythia* y *P. gingivalis* en la saliva de pacientes con EA, indicando que estas causan una inflamación oral crónica. (8, 21)

Según Dioguardi et al. "Las especies con mayor asociación a ambas patologías incluyen *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* y *F. nucleatum*". Estas bacterias pueden invadir el SNC y desencadenar enfermedades neurodegenerativas al interactuar con mecanismos patológicos preexistentes". (8)

Aunque diferentes estudios exponen que la EA tiene una alta relación con la EP debido a la presencia de bacterias periodontales a nivel de marcadores cerebrales, gran parte de estos estudios no consideran que en pacientes con EA existe una deficiencia en la higiene oral debido a que cursan con problemas mentales y motrices que llevan a la disminución en el autocuidado por estas características propias de la enfermedad lo que se consideraría una limitante en los análisis.

Los cuatro estudios primarios de la presente revisión (13, 14, 15 y 16) tienen un tamaño muestral que podría resultar insuficiente, siendo tres realizados en animales de forma experimental, y solo uno basado en exámenes biológicos de pacientes con EA y EP. Por tanto, el diseño no permite establecer con certeza el juicio de causalidad entre las dos enfermedades y es probable que se necesiten más estudios de cohorte poblacionales para poder confirmar los hallazgos de la presente revisión narrativa.

Los estudios recolectados en este trabajo de investigación nos dan una nueva perspectiva sobre la comprensión de la enfermedad periodontal y su relación en el desarrollo de la enfermedad de alzheimer.

La teoría más aceptada entre las expuestas corresponde al proceso inflamatorio que comparten ambas enfermedades, es decir, la EP es capaz de generar un proceso inflamatorio aumentando el nivel de citoquinas proinflamatorias más relevantes en el desarrollo de la EA que corresponden a: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ . Otra teoría que no queda fuera es la posibilidad de que patógenos periodontales sean capaces de migrar desde el saco periodontal del paciente con EP y llegar de forma directa al cerebro, específicamente a la glía por medio de la circulación, cruzando la barrera hematoencefálica, produciendo una gran inflamación a nivel del sistema nervioso central, lo que puede aumentar la posibilidad de generar este tipo de demencia, o en su defecto, incrementar la severidad en caso de que ya se encuentre presente.

Actualmente existe una gran cantidad de revisiones sistemáticas y metaanálisis, donde además, se tiene un amplio rango de búsqueda en el área de enfermedad periodontal y enfermedad de alzheimer, pudiendo formar una nueva línea que puede ser clave en la investigación del desarrollo de la EA, sin embargo, son muy pocos los estudios que tratan de buscar una relación o un vínculo como objetivo específico, y aquellos que existen, en su gran mayoría sólo abordan el tema desde un punto de vista teórico en vez de realizar estudios experimentales que expliquen las posibles causas y evidenciar científicamente la relación de ambas enfermedades, siendo otra limitante en la investigación. Para poder mejorar el nivel de evidencia, se puede requerir de una mayor biotecnología, un mayor financiamiento, mejores condiciones éticas para poder llevar a cabo investigaciones y una mayor cantidad de análisis previos a estos.

SOLO USO ACADÉMICO



## Conclusión

La enfermedad de alzheimer corresponde a una enfermedad compleja y progresiva cuya etiología y fisiopatología es aún más complicada. La acumulación de placas de proteína beta-amiloide y la aparición de ovillos neurofibrilares de proteína Tau son las dos anomalías neuropatológicas características de la enfermedad, sin embargo, a pesar de que sus estudios se remontan hace décadas, en la actualidad todavía no se conocen las causas específicas que dan origen al desarrollo de la enfermedad.

La enfermedad periodontal, por otro lado, presenta una fisiopatología conocida, siendo una de las principales afecciones de la cavidad oral. Según estudios la EP dado su estado crónico contribuye a una mayor respuesta inflamatoria que podría llegar a provocar una respuesta sistémica debido a la propagación de las bacterias periodontales desde la cavidad oral hacia el SNC.

Luego de examinar diferentes estudios se puede llegar a la conclusión de que la hipótesis infecciosa inflamatoria corresponde a la más prevalente dentro de los estudios analizados, esto debido a que en la mayoría se expone que la neuroinflamación de la EA se podría incrementar debido a la presencia de mediadores proinflamatorios sistémicos elevados que provienen de la inflamación generada por la EP. Además, los artículos dejan evidencia de que existe una exacerbación de la EA cuando se encuentra presente la EP debido a que presentan vías fisiopatológicas comunes que trabajan de manera concomitante en presencia de ambas enfermedades en un mismo hospedero.

De acuerdo con todos los artículos revisados en mayor y menor medida se expresa que sí existe una relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de alzheimer. Se sostiene en todos los estudios que la EP a través de su respuesta inflamatoria y función bacteriana, puede ejercer como un factor de riesgo para la EA, pero se niega que sea un factor causal de la enfermedad, esto debido a que sólo se trata de una relación asociativa entre ambas enfermedades. Para ser considerado como factor de riesgo, además, requeriría comprobarse su asociación y causalidad a través de estudios longitudinales de cohorte.

Ciertos artículos mencionan la influencia de la EP en el inicio o progresión de la EA y otros hablan de cómo afecta en la severidad de esta última, sin embargo, la relación entre ambas todavía contiene campos inciertos y son necesarios más estudios que diferencien estas aristas a modo de poder definir con certeza el vínculo que se genera entre la EP y la EA y en qué etapa afecta una por sobre la otra.

La EP es una afección prevenible y tratable, que, al ser un posible factor de riesgo de la EA, podría abrir paso a diferentes estudios que se focalicen en la intervención temprana para prevenir un futuro deterioro cognitivo. Es debido a esto que la función del odontólogo sería vital para prevenir los efectos de la enfermedad de alzheimer, ya que el cuidado periodontal podría disminuir la incidencia de la EA y las repercusiones asociadas a la enfermedad.

## Bibliografía:

1. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000* [Internet]. 2014 [citado 2023 Mayo]; 64(1): 57-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12002>
2. Marsh, P. D., Moter, A., & Devine, D. A. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontology 2000* [Internet]. 2011 (citado 2023 Junio) 55(1),16. Disponible en DOI: [10.1111/j.1600-0757.2009.00339.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00339.x)
3. Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*. [Internet]. 2002 [Citado 2023 Junio] 28, 12–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x>
4. Höglund Å.C, Kelk .P & Johansson. A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis, Virulence, 6:3. [Internet]. 2015 [Citado 2023 Junio], 188-195, disponible en: DOI:[10.4161/21505594.2014.982428](https://doi.org/10.4161/21505594.2014.982428)
5. Camarena AH, Anaya YB, Pérez MDLM, Mendoza JAL. Bacterias asociadas a enfermedades periodontales. *ORAL [Internet]*. (2017) [citado 2023 Mayo]; 17(54), 1374-78. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=72938>
6. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine acausative relationship with Alzheimer’s disease. *ORAL MICROBIOLOGY* [Internet] 2019 [citado 2023 Mayo]; 11(1) Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>
7. Jungbauer G, Stähli A, Zhu X, Alberi LA, Sculean A, Eick S. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship?. *Periodontology 2000* [Internet] 2022 [citado 2023 Mayo]; 89 (1): 59-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12429>
8. Lamphere AK, Nieto VK, Kiser JR, Haddlesey CB. Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer’s disease: a scoping review. *Canadian Journal of Dental Hygiene* [Internet]. 2023 [citado 2023 Mayo]; 57(1): 52–60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10032644/>
9. Alzheimer’s Association. 2017 ALZHEIMER’S DISEASE FACTS AND FIGURES. Alzheimer's Association Report [Internet]. 2017 [citado 2023 Mayo]; 13(4): 325-373. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.02.001>
10. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *The Scientific World Journal*

- [internet]. 2020 [citado 2023, Mayo]; 2020: 2146160. Disponible en: doi: [10.1155/2020/2146160](https://doi.org/10.1155/2020/2146160).
11. World Health Organization. Global Oral Health Status Report: Towards Universal Health Coverage for Oral Health by 2030. Geneva: World Health Organization; 2022 [Junio, 2023].
  12. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo]; 18(17): 9312. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179312>
  13. Rong X, Xiang L, Li Y, Yang H, Chen W, Li L, Liang D, Zhou X. Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative Link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2020 [citado 2023 Mayo]; 12 (1): 248. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00248>
  14. Pei - Hsuan R, Huang J, Wai Yan K, Keung W, Goto T, Ho YS, Chuen - Chung R. IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* [internet]. 2023 [Citado 2023, Junio]; 20:71. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02747-4>
  15. Zeng Q, Fang Q, Zhou X, Yang H, Dou Y, Zhang W, Gong P, Rong X. Cofilin 2 Acts as an Inflammatory Linker Between Chronic Periodontitis and Alzheimer's Disease in Amyloid Precursor Protein/Presenilin 1 Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. [internet]. 2021 [citado 2023, Junio]; 30;14:728184. Disponible en: DOI: [10.3389/fnmol.2021.728184](https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.728184)
  16. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?. *Wiener Klinische Wochenschrift*. [Internet]. 2020 [Junio, 2023]; 132(17):493-498. Disponible en: doi: [10.1007/s00508-020-01638-5](https://doi.org/10.1007/s00508-020-01638-5)
  17. Dzedzic A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences* [internet]. 2022 [Citado 2023, Julio]; 5;23(23): 15320. Disponible en: DOI: [10.3390/ijms232315320](https://doi.org/10.3390/ijms232315320)
  18. Qi X, Zhu Z, Plassman b, Wu B. Does-response meta-analysis on tooth loss with the risk of cognitive impairment and dementia. *Journal of the American Medical Directors Association* [Internet]. 2021 [Junio, 2023]; 22(10): 2039-2045. Disponible en: [doi:10.1016/j.jamda.2021.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.05.009).
  19. Qiu C, Zhou W, Shi WT, Song ZC. Association between periodontitis and Alzheimer disease: a meta analysis. *Shanghai journal of stomatology* [internet]. 2020 [Citado

2023, Junio]; 29(6): 661-668. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778838/>

20. Kaliamoorthy S, Nagarajan M, Sethuraman V, Jayavel K, Lakshmanan V, Palla S. Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Medicine and Pharmacy Reports*. [internet]. 2022 [Citado 2023, Julio]; 95(2): 144-151. Disponible en: <https://doi.org/10.15386/mpr-2278>
21. Hu X, Zhang J, Qiu Y, Liu Z. Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *The Official Journal of the Japanese psychogeriatric society*. [internet]. 2021 [Citado 2023 Junio]; 21(5): 813-825. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/psyg.12743>
22. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovivi M, Sovereto D, Mastrangelo F, Lo Russo L, Lo Muzio L. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Jornal of clinical Medicine* [Internet]. 2020. [Junio, 2023]; 9 (2), 495. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9020495>
23. Elwishahy A, Antia K, Bhusari A, Chiamaka Ilechukwu N, Horstick O, Winkler V. Porphyromonas Gingivalis as a Risk Factor to Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* [internet]. 2021 [Citado 2023, Junio]; 13(5): 721-732. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/ADR-200237>
24. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*. [Internet]. 2017. [Junio, 2023]; 57 (3): 645-665. Disponible en: [DOI 10.3233/JAD-160907](https://doi.org/10.3233/JAD-160907)
25. Delpont A, Hewer R. The amyloid precursor protein: a converging point in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology* [Internet]. 2022 [Junio, 2023]; 59: 4501 – 4516. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02863-x>
26. Kinney WJ, Bemiller MS, Murtishaw SA, Leisgang MA, Salazar MA, Lamb TB. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement NY*. [Internet]. 2018 [Junio, 2023]; 4: 575-590. Disponible en: doi: [10.1016/j.trci.2018.06.014](https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014)
27. Lopez MI, Van Wijngaarden P, Trounce I. Amyloid precursor protein – mediated mitochondrial regulation and Alzheimer's disease. *British Journal of Pharmacology*. [internet]. 2018 [Junio, 2023]; 176 (18): 3464 – 3474. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bph.14554>

28. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology* [internet]. 2021 [Citado 2023, Junio]; 21(17): 426-440. Disponible en: <https://doi.org/10.1038%2Fs41577-020-00488-6>
29. Yang Y, Huang Y, Li W. Autophagy and its significance in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* [internet]. 2020 [Citado 2023, Junio]; 56(1): 18-26. Disponible en: <https://doi-org.bibliotecadigital.umayor.cl:2443/10.1111/jre.12810>

SOLO USO ACADÉMICO