

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Odontología



Trabajo de grado modalidad monográfico para optar por el título de:

Doctor en Odontología

Evidencia científica experimental y no experimental que relaciona la periodontitis con la enfermedad de Alzheimer en los últimos 10 años

Sustentantes

Br. Frecia Pamel Feliz Ramírez 14-0533

Br. Indhira López Velázquez 14-1905

Asesora temática

Dra. Laura Morillo

Asesora metodológica

Dra. Ruth Isabel Gómez Campusano

Santo Domingo, Distrito Nacional.

Año 2022

Los conceptos emitidos en este trabajo son responsabilidad exclusivamente de los autores.

Evidencia científica experimental y no experimental que relaciona la periodontitis con la enfermedad del Alzheimer en los últimos 10 años

Dedicatoria

A Dios, por darme la fortaleza para no desmayar, y cada familiar y amigo que estuvo presente así sea con unas palabras de aliento en momentos donde sentía que no podía más.

Debemos ser fuertes y seguir adelante. No importa que tan duro sea el camino, hay que luchar por cumplir cada sueño y cada meta, no permitamos que nuestra sociedad se quede sin buenos profesionales solo por conseguir las cosas de manera fácil.

Frecia P. Feliz Ramírez

Este trabajo de grado lo dedico con mucho amor y cariño en primer lugar a mi Dios por guiar mis pasos en cada momento de mi vida y colocar en mí la fuerza de voluntad, resiliencia, esmero, persistencia, optimismo y la capacidad de creer en mí en cualquier circunstancia presentada.

En segundo lugar, a mis padres Otto López Rodríguez y Carmen Velázquez Abreu, a mis hermanos, Hamlet López y Jazmín López, y demás personas que me sirvieron de apoyo en el transcurso de mi carrera para obtener el título Doctora en Odontología.

Indhira López V

Agradecimientos

A Dios: porque sin su voluntad nada de esto hubiese sido posible, porque gracias a Él pude levantarme y seguir adelante a pesar de tantos tropiezos y dificultades, me dio fuerzas cuando ya no las tenía y por escucharme todas las noches cuando le pedía que sea su voluntad y no la mía.

A mi amado padre: Juan Manuel Feliz, papi porque tú has sido la pieza más importante en todo esto. Sin tu apoyo y sin tu esfuerzo el camino hubiese sido aún más duro, gracias por ser mi motivación y el instrumento de Dios para darme fortaleza, por dejarme soñar y nunca soltarme la mano, gracias por creer en mí. Este logro es tuyo más que mío, sin ti no hubiese sido posible. ¡Lo logramos Pá, te amo!

A mi adorada madre: Keila Ramírez, porque fuiste testigo de las risas cuando las cosas salían perfectas, las lágrimas que en momentos no podía controlar, de mis noches de insomnio cuando tenía exámenes, fuiste mi cómplice en todo el proceso, mi apoyo incondicional, tú también fuiste ese instrumento de Dios para yo mantenerme de pie, nunca me dejaste sola, sin ti tampoco lo hubiese logrado, por eso este logro también te pertenece más que a mí. ¡Gracias má, te amo!

A mi Hermano: Oscar Valentín, por ser mi primer paciente, por confiar en mí, por darme tu ayuda siempre que lo necesite, fuiste mi motivación para lograrlo, quería ser un buen ejemplo para ti, te dedico este logro como muestra de que, si lo deseamos con el corazón, no importa que tan duro sea el camino, algún día llegaremos a la meta. ¡Te amo!

A mi Prometido: Lainer García, te agradezco cada día que me acompañaste, que me escuchaste, me impulsaste a lograrlo, por cada abrazo para llenarme de valor cuando no lo tenía, por ayudarme incondicionalmente en lo que fuera necesario, por abrazar y desear este logro tanto como yo, por creer en mí, formas parte de esto, porque sin ti también hubiese sido más fuerte el camino. ¡Llegamos a la meta amor, te amo!

A mi abuelita: Altagracia Méndez porque desde que empecé la carrera me decías que yo sería tu dentista, la mejor del mundo, y aunque el tiempo no nos dio para hacerlo realidad y ya no estas físicamente quiero que sepas allá en el cielo que siempre te tuve presente en cada proceso, pensando en tus palabras, sabía que no te podía defraudar, ni a ti ni a Mami Geovanny, que

también deseaba mucho este día, pero tampoco está conmigo ya, yo sé que estarían muy felices de verme convertida en odontóloga, ¡Las amo por siempre!

A mis hermanitos: Angelli y Maicol, les agradezco porque aun estando lejos de mí y siendo tan pequeños eran una motivación, unas ganas de salir adelante para poder ser un ejemplo a seguir para ustedes, los amo mucho.

A mi amiga Luz: gracias porque siempre estuviste cuando te necesité, me escuchaste cuando quise hablar y sufriste conmigo cada obstáculo que se presentó, fuiste una especie de escapatoria cuando sentía que las cosas se estaban poniendo difíciles siempre estuviste dispuesta a buscarme soluciones, eres como una hermana para mí y este logro también te pertenece, ¡te quiero mucho!

A mis amigas Nelvelyn Chalas y Matilde Gullón: les agradezco cada sacrificio, cada mano amiga y cada minuto de su tiempo para ayudarme a llegar, sin su apoyo y fortaleza créanme que esto no hubiese sido posible, siempre fueron de gran ayuda, mi familia universitaria, fueron ustedes. Juntas pasamos muchas, pero firmes para lograr llegar aquí, una antes y otras después, pero lo logramos... ¡Las quiero con todo el corazón!

A mis primas hermanas: Arleny, Elena, Chelin, Yamilka, Mircia, Lipsy y Walkiria, y a mi primo hermano Tito, porque de tan lejos venían a darme su apoyo, confiaron en mí, creyeron con los ojos cerrados en mi destreza, también con palabras de aliento estuvieron presentes cuando las cosas parecían no ir tan bien. ¡Gracias por su apoyo, los amo!

A mis asesoras: Dra. Ruth Gómez y Dra. Morillo, gracias por la paciencia y por guiarnos a culminar de manera correcta nuestro último paso hacia la meta, les deseo infinitas bendiciones en su vida personal y laboral.

Frecia P. Feliz Ramírez

La vida es hermosa, pero también existe momentos de dificultad, ahí entra la presencia de nuestro señor Jesucristo, por tal razón soy más que afortunada de poder compartir y disfrutar los logros de este trabajo de grado con aquellas personas que son importante en mi vida. Gracias a mis padres por guiarme en este trayecto que no fue nada fácil de alcanzar, quisiera exaltar la labor que hicieron conmigo durante todos estos años de vida.

Agradezco eternamente a mi padre Otto López Rodríguez y a mi madre Carmen Velázquez Abreu, ambos por su esfuerzo, sus sacrificios para sostener mis estudios y por su dedicación hacia mi persona durante todo este tiempo, me siento muy feliz y afortunada de tenerlos como mis padres.

Agradecer a mi hermano Hamlet López, por confiar en mí y mi hermana Jazmín López, por darme aliento en cada momento que fue necesario. Gracias a Dios por colocar en mi camino personas maravillosas que me brindaron su mano ayuda, todos aquellos que estuvieron presente durante todo el transcurso de desarrollo de este proyecto monográfico para culminar esta etapa de mi vida, el cual puedo hacer mención: Zuleydi Bodden, Matilde Grullón, Juan miguel Mendoza Fenton Y Dariolis Morel, gracias por su amor hacia mí, por contribuir de manera directa y agradecer aquellos que de manera indirecta dieron su apoyo.

Indhira López V.

Índice

Resumen.....	9
CAPÍTULO I. ESTUDIO DEL PROBLEMA.....	13
1.1. Antecedentes del estudio	13
1.1.1. Antecedentes internacionales.....	13
1.1.2. Antecedentes Nacionales	16
1.1.3. Antecedentes Locales	16
1.2. Planteamiento del problema.....	17
1.3 Justificación	18
1.4. Objetivos.....	19
1.4.1. Objetivo General.....	19
1.4.2. Objetivos Específicos	19
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	20
2.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)	20
2.1.1. Concepto	20
2.1.2. Epidemiología.....	21
2.1.3. Etiología y Prevalencia.....	21
2.1.4. Fases de la Enfermedad de Alzheimer.....	22
2.1.5. Patogenia.....	23
2.1.5.1. Hipótesis de la Cascada Amiloide	23
2.1.5.2. Hipótesis de la neuroinflamación.....	24
2.1.6. Signos y síntomas de la Enfermedad de Alzheimer	24
2.1.6.1. Síntomas.....	24
2.1.6.2. Signos.....	25
2.1.7. Alteraciones Neuropsicológicas.....	26
2.1.8. Diagnóstico y pruebas por imagen del cerebro.....	26
2.1.8.1. Criterios de diagnóstico	26
2.1.8.2. Pruebas por imágenes	26
2.1.9. Evolución y Pronóstico.....	27
2.1.10. Tratamiento no Farmacológico.....	28
2.1.11. Tratamiento farmacológico.....	28
2.2. Periodontitis	30

2.2.1 Etiología y factores de riesgo.....	30
2.2.1.1. Factores que dependen del huésped.....	31
2.2.1.2. Factores no modificables del huésped	31
2.2.1.3. Factores modificables del huésped	32
2.2.2. Clasificación de la periodontitis	33
2.2.3. Diagnóstico periodontal.....	35
2.2.4. Tratamiento.....	36
2.2.5. Enfermedad de Alzheimer y Periodontitis: una posible relación bidimensional	39
2.2.6. Relación entre agentes patógenos de la periodontitis con la Enfermedad de Alzheimer	40
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	42
3.1. Tipo de estudio.....	42
3.2. Variables	42
3.2.1. Dependientes.....	42
3.2.2. Independientes	42
3.3. Estrategia de búsqueda.....	42
3.4. Criterios de elegibilidad.....	44
3.4.1. Criterios de inclusión	44
3.4.2. Criterios de exclusión	44
3.5. Reportes de artículos encontrados e incluidos en el análisis	44
3.5.1. Diagrama de flujo PRISMA	45
3.5.2. Recolección de información	46
3.5.3. Metodología para la lectura crítica	46
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS.....	47
4.1. Influencia bidireccional de la enfermedad periodontal y la EA.	47
4.2. Proceso inflamatorio como el lazo de unión entre periodontitis y EA	48
4.3. Porphyromonas gingivalis	49
4.4. Actinobacillus actinomycetemcomitans	50
4.5. Resumen descriptivo de las características de artículos incluidos en la revisión	51
4.6. Conclusión	62
4.7. Referencias bibliográficas.....	63
Apéndice	70

Resumen

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria de etiología infecciosa (provocada por bacterias) que ataca los tejidos de soporte de los dientes, provocando la destrucción y pérdida dentaria cuando dicha enfermedad no es tratada. A su vez, la causa de la enfermedad de Alzheimer sigue siendo un misterio para la medicina, esta causa una gran cantidad de casos de demencia a nivel mundial, pero no se puede identificar una causa específica comprobada. A medida que la población envejece, la enfermedad de Alzheimer aumenta exponencialmente convirtiéndose en la quinta causa de muerte en todo el mundo. Scopus, PubMed, Google Scholar, Scielo y Lilacs fueron las bases de datos elegidas para buscar artículos científicos que vinculan la periodontitis con la enfermedad de Alzheimer. Como resultado se encontró que el declive paulatino de las funciones cognitivas en los pacientes enfermos con Alzheimer puede verse como una limitación a sus hábitos de higiene bucal, dando lugar a procesos inflamatorios inmunológicos y crónicos mediante el proceso inflamatorio periodontal, de igual manera al haber una inflamación sistémica primaria ocasionada por periodontitis puede que favorezca al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, pudiendo ser de doble vía la posible relación de estas enfermedades, gracias a que puede existir un vínculo entre los patógenos de ambas enfermedades, ya que el estudio de su patogenia en la literatura sugiere que la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer pudieran estar involucradas en los procesos inflamatorios que desencadenan ambas. Las investigaciones indican que *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum* son bacterias periodontales que probablemente agravan la EA. pero aun así se necesitan más estudios científicos que puedan corroborar esta teoría. Se concluyó que las bacterias periodontales y sus metabolitos interfieren directamente con la neuroinflamación y la desencadenan al infiltrarse en regiones del tejido cerebral que no tienen barrera hematoencefálica o mediante citocinas proinflamatorias que activan la microglía. También, los pacientes con enfermedad periodontal poseen más deterioro cognitivo que los pacientes sin periodontitis, al igual que los pacientes con deterioro cognitivo tenían mayor incidencia de periodontitis al tener limitaciones motoras y tener la imposibilidad de ir por sí mismos a citas con el profesional de la salud oral para así recibir un tratamiento adecuado y disminuir los

efectos de la enfermedad, lo que pudiera hacer que la relación entre ambas enfermedades sea de origen bidimensional, una enfermedad desencadena el avance de la otra.

Palabras Claves: *Absceso periodontal, enfermedades periodontales, enfermedad de Alzheimer, b-amiloide, porphyromonas gingivalis, proteína tau, periodontitis.*

Introducción

Todas las enfermedades bucales juegan un papel muy importante dado que estas pueden ser el foco de muchas enfermedades sistémicas, por lo que los odontólogos como profesionales en el área de la salud son fundamentales para tratar al paciente como una unidad integral, por ello, la formación de dichos profesionales para solucionar las condiciones clínicas específicas como la enfermedad periodontal es fundamental para brindar servicios de calidad, y en esta población en crecimiento, una de las afecciones sistémicas más comunes es la enfermedad del Alzheimer^{1,2}.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que afecta los tejidos de soporte de los dientes causando una destrucción de los mismos debido a los cambios inflamatorios que ocasiona la respuesta del huésped a los patógenos periodontales que al pasar los años se han relacionado con diversas enfermedades sistémicas^{1,3}. Los patógenos más frecuentes implicados en esta enfermedad son: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi), *Fusobacterium nucleatum* (Fn) y *Porphyromonas gingivalis* (Pg), siendo esta última la más común. La periodontitis, las citocinas y los productos proinflamatorios producidos localmente se transmiten a la circulación a través de la pared interna de la bolsa periodontal ulcerativa lo que la convierte en una afección sistémica⁴.

La enfermedad del Alzheimer es la causa más común de demencia progresiva y degenerativa en los ancianos y un problema de salud importante para estos pacientes en todo el mundo. Es una interacción entre factores genéticos y ambientales siendo los signos más comunes el deterioro cognitivo y la capacidad de recordar, seguido de un trastorno del comportamiento mental y del lenguaje⁴. La inflamación cerebral que causa la enfermedad de Alzheimer (EA) hace que haya un aumento de microglia y astrocitos que se multiplican con el tiempo para evitar que toxinas puedan dañar las células cerebrales, mientras que otras como la proteína amiloide-b actúan directamente para la degeneración progresiva de las neuronas⁴

Es importante señalar que a medida que avanza la enfermedad de Alzheimer la condición bucal del paciente se irá deteriorando lo que implica que el paciente debe ser atendido en las primeras etapas de la enfermedad mediante medidas preventivas y citas frecuentes para frenar el avance

de la enfermedad periodontal ya que puede ser relacionada con el deterioro cognitivo de las células cerebrales^{4,5}. De este modo es de suma importancia que la literatura se mantenga actualizada con respecto a estos temas, por lo cual el objetivo de este trabajo es analizar la evidencia científica experimental y no experimental que relaciona la periodontitis con la enfermedad de Alzheimer en la última década.

CAPÍTULO I. ESTUDIO DEL PROBLEMA

1.1. Antecedentes del estudio

1.1.1. Antecedentes internacionales

En el año 2014, Zhou et al⁶ en Japón, publicaron una revisión de literatura con el nombre de "Connection Between Periodontitis and Alzheimer's Disease: Possible Roles of Microglia and Leptomeningeal Cells" con el objetivo de relacionar la enfermedad de Alzheimer con la periodontitis mediante los posibles roles de las células leptomeníneas y la microglia, donde sugieren que la enfermedad periodontal induce la inflamación sistémica y que estimula la producción de proteína Amiloide-beta (Ab) y tau en el cerebro que conduce a la neuropatología de Alzheimer. Las leptomeníneas pueden transmitir señales inflamatorias sistémicas al cerebro, y expresan TLR2 y TLR4, los receptores lipopolisacáridos (LPS) de *Porphyromona gingivalis* LPS, mediante un sistema in vitro se encontró la posibilidad de que *Porphyromona gingivalis* LPS puede activar células leptomeníneas para provocar la liberación de moléculas inflamatorias directamente en el cerebro, lo que resulta en la activación de la microglía residente en el cerebro. Se concluyó que, durante la periodontitis crónica, macrófagos proinflamatorios y componentes bacterianos periodontales, incluidos LPS activan los receptores localizados en la superficie de las leptomeninges, que a su vez activan microglía residente en el cerebro para provocar neuroinflamación. La neuroinflamación intensa provocada por la microglía de tipo senescente puede contribuir al inicio y progresión del Alzheimer (EA), lo que resulta en déficits cognitivos.

Ide et al³ en el año 2016 publicaron un estudio en Londres que tuvo como objetivo determinar si la periodontitis se asocia con una mayor gravedad de demencia y deterioro cognitivo mediante un estado proinflamatorio sistémico. El método a utilizar fue mediante una cohorte de observación de seis meses donde participaron 60 personas de viviendas comunitarias que padecían la enfermedad de Alzheimer leve a moderada que fueron evaluados cognitivamente y también fue tomada una muestra de sangre para localizar marcadores inflamatorios sistémicos. La salud bucal de los participantes fue evaluada por un higienista dental; ciego a los resultados cognitivos. Todas las evaluaciones fueron repetidas a los seis meses. La presencia de periodontitis al inicio del estudio no se relaciona con el estado cognitivo inicial, pero sí se asoció con un aumento de seis veces en la tasa de declive según lo evaluado por el ADAS-cog que es

un sistema que permite evaluar el rendimiento de la memoria) durante un periodo de seguimiento de seis meses. Los resultados arrojaron que la periodontitis se asocia con un aumento en el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, independientemente del estado cognitivo inicial que puede estar mediada por efectos sobre la inflamación sistémica.

Chen et al⁷ en el año 2017 en Taiwán un estudio de cohorte retrospectivo utilizando la Base de Datos de Investigación de Seguros de Salud Nacional (NHIRD por sus siglas en inglés) con el objetivo de determinar si los pacientes con Periodontitis Crónica (PC) tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Se identificaron 9291 pacientes con diagnóstico reciente de periodontitis crónica entre 1997 y 2004, luego se emparejó un total de 18,672 pacientes sin periodontitis crónica con la cohorte de pacientes según el sexo, la edad, el año índice, la comorbilidad y el nivel de urbanización. Se realizaron análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el riesgo posterior de Alzheimer. Los pacientes con PC tuvieron una mayor prevalencia de hiperlipidemia, depresión, traumatismo craneoencefálico y comorbilidades que los de la cohorte no expuesta. En el seguimiento final, un total de 115 (1,24%) y 208 (1,11%) individuos en los grupos expuestos y no expuestos a PC, respectivamente, habían desarrollado EA. Los pacientes con 10 años de exposición a PC exhibieron un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer que los grupos no expuestos. El estudio concluye con los hallazgos que demuestran que la exposición a PC durante 10 años se asoció con un aumento de 1.7 veces en el riesgo de desarrollar EA. Estos hallazgos destacan la necesidad de prevenir la progresión de la enfermedad periodontal y promover el servicio de salud a nivel nacional.

En el año 2020 Olsen y Singhrao⁸ en Reino Unido realizaron una revisión de literatura titulada "Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for Alzheimer's disease onset" sobre la vinculación de la Porphyromona gingivalis con la Enfermedad de Alzheimer (EA), donde definen la periodontitis crónica como una enfermedad inflamatoria común que afecta los tejidos de soporte del diente destacando que esta ha podido ser asociada anteriormente a enfermedades sistémicas como son la diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedades respiratorias, Enfermedad de Alzheimer, entre otras. Las bacterias patógenas periodontales pueden diseminarse por el cuerpo siendo una de las vías de diseminación el torrente sanguíneo, considerando esta vía la más común. Existen variedad

de estudios que sitúan la *P. gingivalis* pero no a sus especies compañeras como un factor predisponente para padecer EA, esto debido a que dicha bacteria tiene la capacidad de modificar las respuestas inmunológicas periféricas e intracerebrales, además de esto la *P. gingivalis* tiene variedad de enzimas como son la catepsina B y la gingipainas que a su vez interactúan con la proteína precursora de amiloide y tau neuronal que resulta luego en la formación de amiloide-b que son proteínas que pueden destruir las neuronas sustentando dicho enunciado de un estudio experimental realizado en ratones donde la *P. gingivalis* indujo a respuestas inflamatorias y al aumento de amiloide-b.

En el año 2020, Rangel et al¹ en Madrid, España realizó una revisión literaria con el objetivo de determinar la conexión entre Enfermedad periodontal y Alzheimer. Se realizó una revisión extensa en PUBMED y MEDLINE, utilizando palabras clave de los cuales se registraron 1,675 artículos bibliográficos en los cuales se aplicaron criterios de inclusión y exclusión tales como: años de publicación, el idioma y accesibilidad de los artículos, de lo mismo se excluyeron 1.645 artículos bibliográficos. La enfermedad periodontal es una patología que afecta los tejidos que le proporcionan soporte al diente al igual que la enfermedad del Alzheimer son padecimientos de alta incidencia hoy en día a nivel mundial. Investigadores demuestran que actividades como la masticación o la propia higiene oral, los patógenos periodontales y sus productos estimulan a la producción de citoquinas proinflamatorias y el factor de necrosis tumoral alfa, cuando estos son sometidos a una exposición bacteriana pueden saturarse y llegar a la circulación produciendo una neuroinflamación que conlleva a una muerte neuronal y por ende a una disfunción cognitiva de la enfermedad del Alzheimer. Se concluyó que, aunque la mayoría de los estudios investigan sobre la enfermedad periodontal y el Alzheimer indican que tienen asociación entre sí, se desconoce el grado de afinidad con exactitud, ya que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos implícitos, por lo tanto, la enfermedad periodontal no es considerada ya como una bacteriemia transitoria ya que tiene la capacidad de permanecer en la circulación sistémica y prolongar su estadía.

En el año 2020, Kantarci et al⁹ en Estados Unidos, realizaron un estudio con el nombre de “ Respuesta Microglial a la periodontitis experimental en modelos murino (ratas) de enfermedad de Alzheimer”. Se ha sugerido que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la enfermedad del Alzheimer que se asocia a la edad y se caracteriza por una disminución

progresiva de la memoria y el lenguaje que además afecta la capacidad de aprendizaje. La función de las microglías son células del tejido nervioso con capacidad fagocitaria, la respuesta inmunitaria de las mismas a la acumulación de AB contribuye a la progresión de la enfermedad al liberar citocinas neurotóxicas. Este estudio se llevó a cabo en ratones de EA utilizando un modelo de EP en el que se colocaron ligaduras de seda en los segundos molares superiores, lo que resultó en la colonización de bacterias orales de ratón y el desarrollo de la EP en lugar de una introducción de un patógeno humano. Por ende, se obtuvo como resultado que en la EP inducida por ligadura da como resultado la pérdida de hueso alveolar y altera las respuestas neuroinflamatorias entre ratones modelados con Alzheimer (EA) y controles de tipo salvaje (WT). Con este estudio se concluyó que, en los seres humanos, la microbiota oral tiene un impacto en la patología cerebral, el deterioro cognitivo, la neurodegeneración y la neuroinflamación asociadas con amiloide y tau.

1.1.2. Antecedentes Nacionales

No se encontraron antecedentes de esta categoría.

1.1.3. Antecedentes Locales

No se encontraron antecedentes de esta categoría.

1.2. Planteamiento del problema

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que afecta los tejidos de soporte de los dientes que a lo largo de los años ha sido asociada con diversas afecciones sistémicas como la enfermedad cardiovascular, diabetes y enfermedad de Alzheimer entre otras, la misma puede ser de avance rápido o lento. El deterioro de los tejidos periodontales implica una actividad compleja de las bacterias patógenas. Durante el establecimiento de la enfermedad las bacterias gramnegativas principalmente la *Porphyromona gingivalis* aumentan hasta en un 80% y colonizan el surco gingival donde su producto tóxico destruye el tejido de soporte y luego las bacterias migran al torrente sanguíneo. Su prevalencia oscila en un 47% de la población adulta a nivel mundial aproximadamente después de los 30 años^{3,9}.

La demencia se conoce como un tipo de trastorno neurodegenerativo, progresivo e irreversible que afecta funciones cerebrales, el lenguaje, la memoria, la orientación, la percepción de espacio y percepción cognitiva que finalmente puede terminar en muerte³. La EA es la causa más común de enfermedades degenerativas de demencia primaria entre las personas mayores. Como la población, las edades y la esperanza de vida aumentan, la prevalencia de Alzheimer (EA) que tiene una media de un 5% a un 10% a nivel mundial es muy posible que siga aumentando. La inflamación cerebral precursora de la EA está caracterizada por una mayor activación de microglía y astrocitos que van aumentando con el envejecimiento para evitar sustancias o células que puedan dañar las células cerebrales, mientras que por otro lado el amiloide-b que son proteínas que asfixian las células del cerebro ayudando a la degeneración progresiva de las neuronas, aumenta cuando existe inflamación sistémica⁴.

La relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer se puede explicar de dos formas: por un lado, el deterioro progresivo de las funciones cognitivas puede limitar los hábitos de higiene bucal y afectar a la salud dental, mientras que por otro lado la inflamación sistémica secundaria provocada por la periodontitis y sus agentes patógenos puede inducir a fenómenos neuroinflamatorios y contribuir a la progresión de la enfermedad de Alzheimer.³.

Partiendo de lo dicho anteriormente se plantean las siguientes preguntas con fines de investigación:

- ¿Cuál es la relación que existe entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer?
- ¿Cuál es la relación de los agentes patógenos de la enfermedad periodontal con la enfermedad de Alzheimer?
- ¿Cuáles son las consecuencias de la enfermedad periodontal en la enfermedad de Alzheimer según la evidencia científica?

1.3 Justificación

Según la literatura, la infección e inflamación sistémica pueden alterar la neuroinflamación en el cerebro, por tanto, la periodontitis al ser una infección crónica muy común caracterizada por la inflamación de las estructuras de soporte de los dientes donde interactúan diversas bacterias, podría estar ligada a la inflamación de las células cerebrales debido a la carga bacteriana de dicha enfermedad, que puede migrar al torrente sanguíneo y por esta vía llegar a cualquier otro sistema del cuerpo. Como una forma de inflamación sistémica crónica la periodontitis no solo puede causar otras enfermedades sistémicas o enfermedades inflamatorias como puede ser aterosclerosis y diabetes, sino que también varios artículos la relacionan con que inicia o acelera el ritmo de progresión de Alzheimer (EA) directamente ya que la literatura específica que existe relación con la bacteria *Porphyromona gingivalis* que es uno de los principales patógenos de la enfermedad periodontal, especificando también que esta puede estar activamente relacionada con los niveles séricos de amiloide- β que puede contribuir a la asfixia de las neuronas y así la progresión de la demencia sea más rápida^{4,10-12}. Los estudios han demostrado que la periodontitis tiene un impacto sobre la EA, y estudios experimentales recientes aclararon que unas rutas de transducción de señales inflamatorias de periodontitis pueden estar presentes en el cerebro⁵. En 2017 un estudio de cohorte concluye que los hallazgos realizados en su investigación demuestran que la exposición a enfermedad periodontal crónica durante años se asoció con un aumento en el riesgo de desarrollar Alzheimer, por lo que se sugiere la necesidad de prevenir la progresión de la enfermedad periodontal y promover el servicio de salud oral⁶.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Analizar la evidencia científica experimental y no experimental que relaciona la periodontitis con la enfermedad de Alzheimer en los últimos 10 años.

1.4.2. Objetivos Específicos

1.4.2.1. Identificar la relación entre los agentes patógenos de la enfermedad periodontal con la enfermedad de Alzheimer.

1.4.2.2. Documentar la evidencia científica que reporta las consecuencias de la enfermedad periodontal en la enfermedad de Alzheimer.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

En este apartado se desarrollan los principales conceptos que determinan una relación de causa y efecto entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer, se identifican sus características clínicas y su patología, mediante una revisión sistemáticas de ensayos clínicos y artículos de revisión en los buscadores PUBMED, Google Scholar y Scielo que cumplieron con los criterios de inclusión.

2.1. Enfermedad de Alzheimer (EA)

Antes de profundizar la temática, resulta relevante exponer estos conceptos con la finalidad de establecer su significado y poder diferenciarlos. Esto permite poder reconocer estas características en los usuarios que presentan periodontitis.

2.1.1. Concepto

Desde el inicio de la humanidad el fenómeno del envejecimiento ha sido un tema complejo que no ha dejado de preocupar y de sorprender, como sabemos el cerebro tiene la capacidad de recibir, analizar, procesar y almacenar información y de dar repuestas a los cambios que afectan el medio externo. Sin embargo, cuando el cerebro procede a tener cambios degenerativos de forma constante y progresivo, la persona afectada termina por desaparecer lo que es propio de él y característico y en este caso hacemos referencia de la identidad. El paciente que sufre estos cambios se encuentra en una confusión y desorientación, estando ajeno al presente, así actúa la enfermedad del Alzheimer.

La EA es una condición neurodegenerativa irreversible y progresiva¹⁴. Se considera peculiar y propio de la misma la inflamación causada mediante la activación microglial y el aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias en las regiones afectadas.¹⁵ La enfermedad de Alzheimer (EA) se clasifica como una forma de demencia que causa problemas con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Los síntomas generalmente se desarrollan lentamente y empeoran con el tiempo, hasta que son lo suficientemente graves como para interferir con las actividades diarias del individuo que lo padece. En el año 1906, Alois Alzheimer definió la enfermedad que hoy lleva su nombre como "demencia senil". Después del examen histológico de la corteza postmortem de un paciente con demencia, observó placas seniles y plexos en forma de espiral en la corteza cerebral de este.¹⁶

2.1.2. Epidemiología

La demencia afecta a más de 40 millones de personas en todo el mundo y se espera que se agrave con el envejecimiento de la población. El tipo de demencia más común es la enfermedad de Alzheimer, que representa el 60-70% de todos los casos¹. El Informe Mundial sobre la Enfermedad de EA publicado en el 2009, predijo que para el año 2010 un total de 35.6 millones de personas padecerán de EA en el mundo y se calculaba que esta cifra se duplicaría cada 20 años¹⁴. La República Dominicana tiene más de 85 mil personas con la enfermedad de EA, informó la geriatra Daysi Acosta. La especialista sostuvo que la prevalencia de esta enfermedad es de 12.6% en personas mayores de 65 años, es lo que equivale a 85 mil personas¹⁵.

En los últimos años debido al incremento del envejecimiento de la población, la EA se ha convertido en un problema de grandes proporciones médicas y sociales, es el cuarto gran problema de salud en el mundo¹. La epidemiología se considera como el estudio de la salud de la población humana, aportando datos de incidencia, prevalencia, etiología, entre otros, mediante recolecciones de datos que ayudan a descubrir el agente patógeno y los factores ambientales que afectan la salud del huésped con el objetivo de aportar una base científica para fomentar la salud y prevenirla.

2.1.3. Etiología y Prevalencia

Aunque la EA puede ser descrita de varias formas, existen varias hipótesis de la causa de esta enfermedad. Actualmente a luz de los conocimientos se puede decir que durante la enfermedad interviene una serie de factores genéticos y factores ambientales o externos que podría condicionar con mayor o menor probabilidad el desarrollo de la enfermedad.

Entre las maneras que se puede presentar la EA, la literatura dice que existe el tipo familiar de aparición temprana y menos común, también la llamada forma “esporádica”, que representa el 98% de los casos registrados produciéndose también de forma tardía¹⁶. La (EA) de tipo familiar tiene un componente únicamente genético en el que están implicados varios genes como causantes de la enfermedad de EA, estos genes son la Proteína precursora de amiloide (APP), la presenilina 1 (PSEN1), y por último la presenilina 2 (PSEN2). Entre ellos, las

mutaciones en el gen PSEN1 son las que con mayor frecuencia causan EA de inicio precoz con patrón autosómico dominante. La forma tardía se asocia con la expresión de la variante e4 del gen de la apolipoproteína E, así como con factores ambientales o adquiridos, como obesidad, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, diabetes tipo 2, depresión y el hábito de fumar¹⁴. Los estudios genéticos incluyen la actuación del sistema inmunitario innato como otro desencadenante, lo que mejora el papel de las bacterias en la inducción de respuestas inmunitarias.¹⁶.

La Enfermedad de Alzheimer (EA) se presenta con mayor prevalencia en adultos mayores a partir de los 65 años, pero en las formas hereditarias existen mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloidea, localizado en el cromosoma 21, los cuales son responsables de 5 a 20 % de los casos de enfermedad de Alzheimer familiar precoz, puede aparecer a los 40 años o antes. La evolución está caracterizada por un deterioro progresivo pero lento, aunque en ocasiones puede pasar por una etapa de relativa estabilidad clínica²⁴.

2.1.4. Fases de la Enfermedad de Alzheimer

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) analizando la fisiopatología y los síntomas clínicos que se presentan con la enfermedad divide la progresión de la EA en varias fases o etapas:

- Fase Preclínica: definida como el período asintomático durante el cual sujetos aparentemente sanos desarrollan posteriormente síntomas de EA.
- Fase preclínica presintomática: individuos tienen antecedentes familiares de la enfermedad de Alzheimer y desarrollan síntomas de la enfermedad. Estos individuos son asintomáticos, pero tienen al menos una mutación en el gen de EA familiar.
- Fase preclínica Asintomática: individuos que no tienen síntomas, pero tienen biomarcadores como aumento de proteína tau.
- Fase Prodrómica: el período sintomático de deterioro cognitivo leve (DCL), los síntomas no parecen ser lo suficientemente graves como para cumplir con los criterios de la EA. Esta fase se usa para determinar cuáles son los individuos que están en riesgo de desarrollar demencia.

- Enfermedad de Alzheimer en Fase Temprana: se presenta pérdida de memoria, dificultad para encontrar las palabras correctas, cambios de humor, pérdida de confianza que afecta las actividades diarias. La mayoría de individuos presentan síntomas entre los 30-60 años de edad. Debido a los síntomas inespecíficos, este subtipo también se conoce como presentación clínica atípica.
- Enfermedad de Alzheimer en Fase Tardía: también conocido como esporádico, comienza alrededor de los 65 años y es la forma más común de la enfermedad. Dado que esta unidad es una manifestación frecuente de la EA, se denomina presentación clínica clásica²⁴.

2.1.5. Patogenia

Todos los factores ambientales o adquiridos mencionados con anterioridad en la etiología de la enfermedad de Alzheimer, conlleva a la aparición de las principales lesiones de esta enfermedad las cuales son: las placas seniles extracelulares e insolubles formadas por la acumulación del péptido β -amiloide y enredos neurofibrilares de proteína tau- fosforilada¹⁴.

Durante el desarrollo de la enfermedad los patógenos o los mediadores inflamatorios pueden atravesar la barrera hematoencefálica y acceder al tejido cerebral, donde son capaces de desencadenar como respuesta la destrucción tisular. La hipótesis de que los depósitos de amiloide de las placas seniles son fundamentales en la génesis de la enfermedad de Alzheimer es una de las más aceptadas actualmente. La cascada amiloidea daría lugar a una cascada de alteraciones que darían lugar a la muerte cerebral.

2.1.5.1. Hipótesis de la Cascada Amiloide

Existen diversas teorías que sustentan el desarrollo de Alzheimer, la enfermedad de tipo familiar encuentra sentido en la hipótesis sobre la “cascada amiloide” que sugiere que el proceso neurodegenerativo observado en los cerebros con EA vendría dado como consecuencia de los eventos citotóxicos desencadenados por la formación y depósito de las péptidos B-amiloide, esta teoría fue propuesta por Glenner y Wong.

Otra característica fundamental de la enfermedad de Alzheimer (EA) son los ovillos neurofibrilares de la proteína TAU¹⁶. La proteína TAU es una proteína involucrada en el mantenimiento y formación de microtúbulos en las neuronas. La proteína β -amiloide activa la

acción de quinasas (proteínas que modifican otras moléculas), que producen la hiperfosforilación de la TAU, inhibe su degradación, interfiere en el transporte axonal de organelas causando estrés oxidativo y posteriormente la muerte neuronal¹⁴.

2.1.5.2. Hipótesis de la neuroinflamación

Como resultado de la hipótesis amiloide, surge el modelo intrínseco y extrínseco inflamatorio que influye en el inicio y desarrollo de la enfermedad¹⁵. El modelo intrínseco defiende la imposibilidad de que a través de la barrera hematoencefálica puedan ingresar al cerebro moléculas tóxicas y células del sistema inmune⁵, esto debe su explicación a la capacidad microglial de originar una respuesta inmune frente a patógenos o bacterias, que da como resultado la acumulación de péptidos amiloides¹⁷.

El modelo extrínseco, es el que hasta ahora ha cobrado más vida y credibilidad, defiende la comunicación entre el sistema nervioso central y el sistema inmunitario periférico a través de los órganos periventriculares y plexo coroideo que no tienen barrera hematoencefálica⁵. Según este modelo, la inflamación neuronal puede ocurrir debido a la reacción inflamatoria sistémica provocada por la infección periodontal. Las moléculas inflamatorias estimulan la inflamación de las neuronas a través de tres mecanismos:

- 1- Por una respuesta inflamatoria sistémica, generada por la infección periodontal
- 2- Al difundir directamente las bacterias o sus productos por la sangre, cruzan la barrera hematoencefálica que esta alterada (BBB) a través de las regiones donde hay ausencia de la mencionada barrera^{4,19}.
- 3- A través de células leptomeníngeas del parénquima cerebral que liberan receptores TLR para productos bacterianos y conducen a la activación de la microglía^{4,20}.

2.1.6. Signos y síntomas de la Enfermedad de Alzheimer

2.1.6.1. Síntomas

En la etapa temprana de la enfermedad de Alzheimer (EA) predomina la ansiedad, apatía (falta de interés), depresión, pérdida de memoria, alteraciones del sueño, agresión/irritabilidad y trastornos alimentarios²³. En la etapa más avanzada de EA el paciente puede sentir y predominar

la agitación, ideas delirantes y alucinaciones, se encuentran trastornos de identificación e interpretaciones, actividad motora anormal, desinhibición (conductas inapropiadas), ideación delirante, los delirios también pueden estar asociados con la agresión en personas con demencia²³.

El delirio más común de la enfermedad de Alzheimer es: delirios de robo (los pacientes sienten que la gente les está robando, como se ve en el 18-43% de los casos), trastornos recurrentes de la memoria (dicen que la casa donde viven no es su casa), síndrome de Capgras (su cónyuge o cuidador es un usurpador), sentimientos de abandono (3-18%), delirios de infidelidad (1-9%)²³.

Con esto se podría decir que la EA presenta un inicio sutil, lento y progresivo que, en sus fases iniciales, en muchas ocasiones, pudiera ser difícil de diferenciar del envejecimiento normal o de otras entidades clínicas pero la sospecha de la enfermedad se debería plantear cuando se observa trastornos cognitivos, es decir de lenguajes, memoria y orientación o cambios funcionales en el caso de no poder realizar una vida independiente.

Otros de los síntomas comunes aparte de las alteraciones de la memoria hay otros que son importante mencionar como son: dificultad para recordar eventos, dificultad para concentrarse, dificultad para planificar o resolver problemas, incapacidad para realizar las tareas diarias en el hogar o en el trabajo, desorientación en el camino, dificultades temporales, espaciales o visuales, como no comprender las distancias de conducción, perderse o extraviarse, problemas de lenguaje, como falta de palabras o vocabulario al hablar o escribir, falta de juicio al tomar decisiones, seguir eventos laborales o sociales y otros cambios en el comportamiento y la personalidad¹⁵.

2.1.6.2. Signos

Las diferentes enfermedades que puede experimentar un individuo en su vida conllevan consigo señales de alerta y signos que se presentan antes de desarrollarse dicha enfermedad o en el proceso de su desarrollo, en el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA), unos de los principales signos que presenta el paciente suele ser el llamado anomias, que es falta de nombre de un objeto o una persona determinada, el paciente suele hacer la misma preguntas varias veces en un lapso

de tiempo corto, y suelen hacer las mismas anécdotas 3 y 4 veces seguido, también es muy común la pérdida de dinero y objetos seguido de cambios en la personalidad, bajo nivel de energía, cambios de ánimos, dificultad para comunicarse, entre otros.

En estadios tardíos de la enfermedad de Alzheimer (EA) pueden aparecer signos neurológicos como: Extrapiramidalismo leve, que son efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos que incluye movimientos incontrolables, también se presentan movimientos involuntarios que se manifiestan de manera rápida y breve que son llamados Mioclonías, y por último Convulsiones o signos motores²³.

2.1.7. Alteraciones Neuropsicológicas

Los cambios neuropsicológicos en la enfermedad de Alzheimer (EA) no siempre ocurren de manera súbita, sino que a medida que avanza la enfermedad la memoria puede presentar deterioro inmediato, incluyendo deterioro verbal, visual, episódico y semántico²³. Luego el individuo empieza a sufrir de afasia, que es el deterioro de la comprensión, la denominación, la fluidez y la lectoescritura, también presentan apraxia, dificultad para vestirse, y finalmente agnosia, que se verá representado cuando la persona enferma empieza a tener alteraciones de lugar y espacio²³.

2.1.8. Diagnóstico y pruebas por imagen del cerebro

2.1.8.1. Criterios de diagnóstico

El diagnóstico certero de la enfermedad de Alzheimer (EA) puede ser confirmado patológicamente en estudios post mórtem por cambios característicos entre los cuales se presentan: los ovillos neurofibrilares intraneuronales que son formadas por proteínas tau anormalmente fosforilada y placas neuríticas extracelulares con proteína amiloide anómala, también se presenta pérdida sináptica, degeneración neuronal, y por último depósitos de amiloide en los vasos sanguíneo²⁵.

2.1.8.2. Pruebas por imágenes

Las pruebas por imagen son una gran herramienta hoy en día para el diagnóstico de enfermedades, ya que mediante ellas se puede establecer diagnóstico diferencial, se puede

ejecutar un plan de tratamiento, ver que tan evolucionada está la enfermedad y aparte de todo eso tiene la ventaja de que en su mayoría son pruebas rápidas que no requieren de mucho tiempo para obtener los resultados que luego deberán ser evaluados.

Para hacer un diagnóstico adecuado los médicos utilizan una serie de pruebas tecnológicas del cerebro, de las cuales se puede mencionar:

- Imágenes por resonancia magnética (IRM). Utiliza ondas de radio e imanes potentes para crear imágenes detalladas del cerebro²⁶.
- Tomografía computarizada (TC). Utiliza rayos X para obtener imágenes transversales del cerebro²⁶.
- Tomografía por emisión de positrones (TEP). Utiliza una sustancia radiactiva llamada marcador radiactivo para detectar contenidos dentro del cuerpo. Recientemente, se han desarrollado exploraciones TEP para detectar amiloide beta asociada con la EA, pero este tipo de exploración PET se usa ampliamente en entornos de investigación^{25,26}.

2.1.9. Evolución y Pronóstico

Han sido necesarios muchos años de estudio para poder describir sistemáticamente la historia natural de la enfermedad de Alzheimer: como empieza, la forma en que evoluciona y se desarrolla y cómo puede terminar la misma en los pacientes que la padecen. A pesar de que esta enfermedad degenerativa tiene una descripción general, hay que insistir que de cierta forma esta tiende a variar en cada paciente, no solo haciendo referencia en las lesiones cerebrales que sufre, sino por las propias características individuales de cada individuo tanto en su personalidad, cultura, intereses, su lengua, etc., a pesar de esto el resultado sobre su evolución puede ser muy desalentador ya que la enfermedad suele ser progresiva, razón por la cual se denomina enfermedad degenerativa²³.

La discapacidad total es común y la muerte generalmente ocurre en una media de 15 años luego de ser detectada la enfermedad, comúnmente por infección (neumonía por aspiración) o falla de otros sistemas del cuerpo. A pesar de que se ha estudiado la enfermedad no se ha podido encontrar respuesta sobre un medicamento que pueda frenar o en su defecto, triplicar la media de vida después de haber sido diagnosticada la enfermedad. A los pacientes de EA se les debe

proporcionar siempre calidad de vida ya que los pronósticos de esta enfermedad con el tiempo aun no mejoran y los síntomas y signos entre ellos la depresión pueden afectar su sistema inmune y consigo un deterioro más rápido de la memoria²³.

2.1.10. Tratamiento no Farmacológico

Existe alguna evidencia de que la estimulación cognitiva puede ayudar a retrasar la pérdida de las funciones y habilidades mencionadas en el apartado de alteraciones neuropsicológicas. La terapia dirigida por estímulos incluye arteterapia, musicoterapia, terapia con mascotas, ejercicio y cualquier actividad recreativa. La estimulación tiene como objetivo mejorar el comportamiento, el estado de ánimo y, en menor medida, la función del paciente^{28,41}. Los tratamientos no farmacológicos tienen como objetivo en el paciente²⁸:

- ✓ Mantener la comunicación
- ✓ Mejorar la calidad de vida
- ✓ Mantener la dignidad
- ✓ Reforzar la autoestima
- ✓ Mejorar la sintomatología cognitiva

Siempre hay que optar por brindar todas las opciones posibles a los enfermos de EA, incluyendo estos tratamientos no farmacológicos porque son coadyuvantes a la hora de tratar de lograr que la enfermedad progrese de manera más lenta, no hay que limitarse, y en este aspecto la familia juega un rol muy importante ya que de ellos depende el cuidado en casa, así mismo como la responsabilidad de que el tratamiento se lleve al pie de la letra ya que por motivo de la misma enfermedad y el grado de progresión, los pacientes mismos no tienen la capacidad para llevar el tratamiento por sí solos.

2.1.11. Tratamiento farmacológico

Los medicamentos actuales para el Alzheimer pueden aliviar temporalmente los síntomas que afectan la memoria y otros cambios cognitivos. Actualmente hay un tipo de fármaco que es utilizado arduamente contra los síntomas que afectan al sistema cognitivo:

- Inhibidores de la colinesterasa: estos son los principales medicamentos que se utilizan y la mayoría de los individuos notan mejoría en sus síntomas.¹⁴ Estos inhibidores también

pueden reducir los síntomas neuropsiquiátricos como la agitación o la depresión. Los inhibidores de la colinesterasa de uso común incluyen donepezil (Aricept), galantamina (Razadyne) y rivastigmina (Exelon) ¹⁴.

A través del tiempo no se ha encontrado intervenciones terapéuticas que hayan sido eficaces para detener la progresión y el deterioro neuronal causado por la EA.²² Sin embargo, hay algunos fármacos aprobados por la FDA que detienen o retrasan temporalmente el deterioro cognitivo, funcional y conductual. Tres de los medicamentos son inhibidores de la colinesterasa: donepezilo, rivastigmina y galantamina, que aumenta los niveles de acetilcolina, un neurotransmisor involucrado en el aprendizaje y la memoria. ²²

2.2. Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica impulsada por múltiples factores asociada a la acumulación de placa dental y se caracteriza por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes, incluidos el ligamento periodontal y el hueso alveolar¹⁶. La periodontitis implica una interrelación entre patógenos bacterianos específicos, respuestas inmunitarias destructivas del huésped y factores ambientales como el tabaquismo que pueden agravar la enfermedad¹⁷. Clínicamente se observa por la formación de bolsas que contienen bacterias¹⁸.

La enfermedad periodontal se caracteriza por un conjunto de peculiaridades, entre ellas podemos mencionar: un agrandamiento gingival, pérdida de inserción gingival clínico y sangrado. Es de suma importancia la evidencia radiográfica para confirmar el grado de la enfermedad tomando como criterio la evidencia radiográfica de pérdida de hueso alveolar, sitios con profundidades de sondaje profundas, movilidad, sangrado al sondaje y migración patológica¹⁶.

2.2.1 Etiología y factores de riesgo

La enfermedad periodontal tiene un origen multifactorial que depende de varios factores que pueden influir en su aparición, lo que quiere decir que son inespecíficos¹⁷. Varios de los factores predisponente es la raza, principalmente es característico en personas de raza negra o en filipinos, otro factor influyente es el sexo, tienen mayor prevalencia los hombres a diferencia de las mujeres¹⁸. La enfermedad periodontal es común en la edad avanzada, existen otros factores de riesgo que son determinante y de gran influencia en su aparición en el caso del tabaco que es un hábito tóxico o en casos de la diabetes que puede empeorar el cuadro clínico de la misma. La enfermedad periodontal, no obstante, puede verse afectada por la situación socioeconómica del individuo o el status educacional bajo y son citadas como factores etiológicos relevantes, aun así, tener un déficit alimenticio y la falta de algunas vitaminas (A, B, C, D, CALCIO) o algunas proteínas. Por otro lado, se ha encontrado que existen factores que dependen del huésped y otros que no¹⁷.

A todo esto, se debe que la periodontitis sea llamada una enfermedad multifactorial, porque para que progrese debe haber no uno, sino, muchos factores que la lleven a cabo, siendo estos a su vez, inespecíficos para cada persona, ya que una puede tener más factores predisponentes que otra y aun así desarrollar ambas personas la enfermedad, como también puede en una avanzar más lento que en la otra.

2.2.1.1. Factores que dependen del huésped

Los factores que dependen del huésped son las bacterias que viven y coexisten en la cavidad bucal en forma de suspensiones o biopelículas. Esta acumulación de placa bacteriana está regulada por mecanismos de adhesión y abrasión para evitar su diseminación, pero en condiciones patológicas, estas placas crecen sin control ¹⁷. Este grado de desequilibrio es la principal causa de la gingivitis, que puede convertirse en periodontitis en presencia de varios factores de riesgo y del estado inmunológico del huésped¹⁶.

Las espiroquetas y los anaerobios gramnegativos predominan cada vez más en la formación de placas y bolsas subgingivales. Los más importantes son los *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y las bacterias del "complejo rojo" las cuales son: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema dentate* y *Tannerella forsythia*⁹.

Aquí radica la importancia de un buen y correcto cepillado dental, del uso correcto del hilo y de enjuagues apropiados, porque llevar condiciones óptimas de salud bucal es impedir que una pequeña inflamación existente por la formación de placa bacteriana avance a algo más complejo como la inflamación de los tejidos de soporte que es como acciona la periodontitis.

2.2.1.2. Factores no modificables del huésped

Estos factores pueden ser aquellas enfermedades primarias y que a partir de ellas puede surgir la enfermedad periodontal como una enfermedad secundaria. Entre esas enfermedades se pueden mencionar enfermedades sistémicas como diabetes o enfermedades cardiovasculares, SIDA, osteoporosis en mujeres posmenopáusicas o embarazadas, leucemia aguda¹⁸. Entre los mencionados la diabetes es la más predisponente.

La diabetes es una enfermedad en la cual los niveles de glucosa en la sangre son altos. Los pacientes con diabetes no controlada tienen un mayor riesgo de desarrollar periodontitis en comparación con los pacientes sistémicamente sanos o los pacientes con diabetes bien controlada¹⁸. La asociación se debe en parte a alteraciones en el sistema inmunológico de pacientes con diabetes no controlada, que resultan en una función deficiente de los neutrófilos o macrófagos hipersensibles que producen citosinas proinflamatorias. Además, los pacientes con diabetes no controlada presentan alteraciones en el metabolismo del tejido conectivo, que modula el proceso de resorción y formación en el periodonto¹⁸.

Los pacientes con diabetes presentan un mayor porcentaje de dientes que tienen al menos un sitio con una profundidad de sondaje de 5 mm o más, un mayor porcentaje sangrado al sondaje y un mayor número de dientes perdidos en comparación con los pacientes no diabéticos. Además, los pacientes con diabetes no controlada pueden no responder tan favorablemente a la terapia periodontal como lo hacen los pacientes con periodontitis, pero con diabetes más leve. Por lo tanto, el estado glucémico de los pacientes debe controlarse continuamente y deben documentarse los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c). Idealmente, el nivel de HbA1c debería ser <7,0%. Para los pacientes con diabetes mal controlada, la práctica interprofesional es fundamental¹⁸.

2.2.1.3. Factores modificables del huésped

Los factores modificables por el huésped son todos aquellos que las personas adquieren con el pasar de los años, que también pueden ser llamados hábitos adquiridos por un estilo de vida perjudicial para la salud, incluyendo la salud bucal, y, que por tal razón deberían ser suprimidos a toda costa si se quiere evitar padecer ciertas enfermedades, entre ellas la enfermedad periodontal.

- Hábitos adquiridos que propician su aparición: tabaquismo, consumo de alcohol, educación higiénica y sanitaria, hábitos alimentarios y dietéticos ya que los pacientes obesos y adolescentes que tienen una menor ingesta de CA y vitamina C tienen mayor probabilidad de enfermedad periodontal¹⁸.

- Fumar. El tabaquismo es el factor de riesgo más importante de mencionar antes la manifestación de la enfermedad periodontal, el tabaquismo se considera un hábito ambiental tóxico y tiene cifras significativas en la prevalencia de patógenos periodontales¹⁸. Además, tiene un efecto sumamente negativo en el huésped ya que afecta directamente en las células inmunitarias, un ejemplo de esto a considerar son los neutrófilos que se presenta en mayor porcentaje haciendo que el huésped (paciente) sea más susceptible a la periodontitis¹⁹.
- Estrés: afecta el sistema inmunológico, aumentando así el riesgo de infección. Las investigaciones muestran que el estrés puede aumentar su riesgo de enfermedad periodontal hasta en un 40%¹⁹.

2.2.2. Clasificación

Un nuevo sistema de clasificación para las patologías y alteraciones periodontales y periimplantarias ha sido creado por la Academia Americana de Periodoncia (AAP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP), destacando cambios significativamente relevantes en comparación con la clasificación de Armitage de 1999 donde la periodontitis estaba subdividida en: periodontitis crónica, periodontitis agresiva y periodontitis como manifestación de enfermedad sistémica. Aunque dicha clasificación fue utilizada arduamente tanto en la práctica clínica como en la parte investigativa durante casi 2 décadas, le hacía falta una distinción más clara con base patobiología entre las categorías que describía, lo que hacía más difícil establecer un diagnóstico claro⁴⁹.

La periodontitis agresiva y la periodontitis crónica en la nueva clasificación fueron agrupadas en una única entidad, “periodontitis”, que es definida además aplicando la calificación de estadios y grados, donde la el primero dependerá de la gravedad de la enfermedad y la complejidad prevista de su tratamiento, y el segundo informará sobre el riesgo de progresión de la enfermedad y de obtención de malos resultados en el tratamiento, junto con los posibles efectos negativos sobre la salud sistémica⁴⁹.

Por tal razón, la clasificación nueva identificó tres tipos de periodontitis, basándose en su fisiopatología:

- Periodontitis necrosante⁴⁹.
- Periodontitis como manifestación directa de enfermedades sistémicas⁴⁹.
- Periodontitis, que debe ser caracterizada adicionalmente aplicando un abordaje de clasificación mediante estadios y grados (Tonetti y cols. 2018)⁴⁹.

Figura 1. Clasificación de periodontitis por grados, basada en evidencia directa y factores modificables.

	Grado A	Grado B	Grado C	
Evidencia directa	Radiografías o evaluación periodontal en los 5 años anteriores	No evidencia de pérdida de hueso/inscripción	Pérdida < 2 mm	Pérdida ≥ 2 mm
	Pérdida ósea vs. edad	< 0,25	0,25-1,0	> 1,0
Evidencia indirecta	Fenotipo	Grandes depósitos de <i>biofilm</i> con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de <i>biofilm</i>	El grado de destrucción supera las expectativas teniendo en cuenta los depósitos de <i>biofilm</i> ; patrones clínicos específicos que sugieren periodos de progresión rápida y/o patología de aparición temprana... Por ejemplo, patrón molar-incisivo; falta de respuesta prevista a tratamientos de control bacteriano habituales
Factores modificadores	Tabaquismo	No fumador	< 10 cig./día	≥ 10 cig./día
	Diabetes	Normal con/sin diabetes	HbA1c < 7 con diabetes	HbA1c > 7 con diabetes

Fuente: Revista Científica de la sociedad Española de Periodoncia 2018⁴⁹

Figura 2. Clasificación de periodontitis por estadios, según gravedad del diagnóstico inicial y la complejidad.

		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Gravedad	CAL interdental en zona con la mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 6 mm
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal (< 15 %)	Tercio coronal (15-33 %)	Extensión a tercio medio o apical de la raíz	Extensión a tercio medio o apical de la raíz
	Pérdida dentaria	Sin pérdida dentaria por razones periodontales		≤ 4 pérdidas dentarias por razones periodontales	≥ 5 pérdidas dentarias por razones periodontales
Complejidad		Profundidad de sondaje máxima ≤ 4 mm	Profundidad de sondaje máxima ≤ 5 mm	Profundidad de sondaje ≥ 6 mm	Profundidad de sondaje ≥ 6 mm
		Pérdida ósea principalmente horizontal	Pérdida ósea principalmente horizontal	Además de complejidad Estadio II:	Además de complejidad Estadio III:
	Local			Pérdida ósea vertical ≥ 3 mm	Necesidad de rehabilitación compleja, debido a:
				Afectación de furca grado II o III	Disfunción masticatoria
			Defecto de cresta moderado	Trauma oclusal secundario (movilidad dentaria ≥ 2)	
				Defecto alveolar avanzado	
				Colapso de mordida, abanicamiento dental, migraciones dentarias	
				Menos de 20 dientes residuales (10 parejas con contacto oclusal)	
Extensión y distribución	Añadir a estadio como descriptor	En cada estadio, describir extensión como localizada (< 30 % de dientes implicados), generalizada, o patrón molar/incisivo			

Fuente: Revista Científica de la sociedad Española de Periodoncia 2018⁴⁹

2.2.3. Diagnóstico periodontal

Una de las fases más importantes para obtener un plan de tratamiento adecuado para una condición o enfermedad, ya sea primaria o secundaria, es el diagnóstico. Esto porque sin un buen diagnóstico, eficiente y certero no se le podría brindar a los pacientes una solución correcta a su padecimiento.

En el caso de la periodontitis, se debe obtener el historial médico del paciente antes de la evaluación periodontal. Esto proporcionará la identificación de cualquier factor de riesgo sistémico o ambiental de periodontitis, como diabetes y tabaquismo¹⁸. Una evaluación periodontal integral incluye varios parámetros clínicos: índice de biopelícula, profundidad de sondaje periodontal, presencia de sangrado al sondaje, recesión gingival, deformidad mucogingival, afectación de furca, movilidad dentaria y trauma oclusal. Una evaluación radiográfica integral es parte de la evaluación periodontal inicial para determinar el grado de pérdida de hueso alveolar horizontal y vertical^{19,18}.

Si se siguen todos los pasos para establecer un buen diagnóstico, la probabilidad de éxito al seleccionar el tratamiento correcto y conseguir resultados óptimos a largo o corto plazo aumenta significativamente y con esto se pudiera evitar que mediante la periodontitis progresen otras enfermedades.

2.2.4. Tratamiento

Sin un tratamiento periodontal preciso y continuo, la enfermedad periodontal puede avanzar y causar daños en las estructuras del periodonto. Este puede variar según la gravedad de dicha enfermedad, en un estado inicial de la enfermedad puede ser un tratamiento no quirúrgico, sin embargo, si la enfermedad ha avanzado bastante entonces pasa a ser un tratamiento quirúrgico con ayuda de antibióticos y terapia coadyuvante.

Las terapias complementarias: son de gran ayuda al tratamiento periodontal, estas terapias pueden ser mediante fármacos, soluciones sépticas o procedimientos clínicos secundarios. Dentro de los fármacos más utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento auxiliar de la enfermedad periodontal está la amoxicilina con ácido clavulánico, la doxiciclina, la minociclina y la clindamicina, ^{18,19}. Dentro de las soluciones sépticas que son de gran ayuda está la Clorhexidina, que es el adyuvante más eficaz en el tratamiento de la periodontitis

El tratamiento periodontal consta de varias fases que en definitiva depende directamente del paciente, de su motivación por su salud bucal y de los diferentes tratamientos que son utilizados para su mejoría. Dentro del tratamiento existen algunas fases las cuales podemos mencionar las siguientes:

2.2.4.1. Fase inicial o higiénica

- **Educación y motivación al paciente:** durante esta fase se trata de concientizar al paciente y motivarlo durante las consultas a entender el estado bucal actual del mismo para que pueda visualizar la importancia de mantener una buen y adecuado cuidado bucal.
- **Control de placa:** se realiza con el fin de medir las áreas donde existan placa bacteriana y se le procede a enseñar al paciente con un espejo para que tenga en cuenta las áreas donde debe de cepillarse mejor.

- **Las instrucciones de higiene:** se le explica y se concientiza al paciente a utilizar la técnica adecuada durante el cepillado y los movimientos que debe realizar ya sea horizontales, verticales, vibratorios, rotatorios y combinados, también se le debe de informar cada que tiempo se debe de cambiar el cepillo, la importancia de usar el hilo dental, las características del cepillo que debe comprar y utilizar. En definitiva, la motivación que el paciente tenga desde el inicio de su tratamiento es lo que determinará el éxito del tratamiento y tratará de realizar el proceso en casa lo mejor que pueda, se le explica que hay factores de riesgo como es el tabaco que puede empeorar su salud bucal y sistémica.⁴⁸
- **El raspado y alisado radicular:** es un procedimiento que se utiliza en la terapia inicial por el que opta un especialista del área (periodoncista), ya que mediante el procedimiento se pueden eliminar la placa dental y mantener limpia la zona, y por ende que las bolsas periodontales causadas por la inflamación de los tejidos de soporte y el acumulo de placa en zonas profundas puedan ceder y disminuir. Durante este procedimiento se procede a colocar anestesia local infiltrativa o troncular dependiendo donde se vaya a realizar el procedimiento ya sea por arcadas o cuadrantes. Se realiza con instrumentos manuales llamados curetas.
- **La reevaluación:** es el último punto de la fase inicial del tratamiento periodontal que se basa en la evaluación de la respuesta de los tejidos blandos periodontales a todos los procedimientos realizados desde el inicio de la enfermedad periodontal. El chequeo se realiza al mes prácticamente después que se da por terminado el procedimiento de raspado y alisado radicular, con el propósito de realizar la reevaluación para definir un diagnóstico y plan de tratamiento definitivo y verificar si el paciente necesita o no la fase quirúrgica o si solo necesitara los mantenimientos y controles periodontales cada cierto 3 o 6 meses.⁴⁸

2.2.4.2. Fase correctiva

La finalidad de esta fase es lograr la salud oral mediante un enfoque interdisciplinario. Si el paciente lo amerita y dependiendo de sus necesidades, se realiza terapia periodontal quirúrgica como raspado y alisado radicular a campo abierto es decir mediante levantamientos de colgajos, gingivectomía, gingivoplastia, frenectomía, regeneración ósea, ajuste oclusal, tratamiento ortodóntico, fabricación de férulas de descarga, alargamiento coronario, implantes, cirugía mucogingival, entre otros.⁵⁰

2.2.4.3. Fase Quirúrgica

La fase quirúrgica en el tratamiento periodontal debe ser evaluada sobre la base de su potencial para así facilitar la eliminación de los depósitos subgingivales de placa bacteriana que están afectando al periodonto, también como facilitar el autocontrol de la placa y así proveer la preservación a largo plazo de los tejidos de soporte de la dentadura. Estos procedimientos clínicos se pudieran mencionar como la cirugía resectiva periodontal o regenerativa.

- **La cirugía resectiva periodontal:** son aquellos procedimientos que logran eliminar y reducir las bolsas periodontales por medio de técnicas quirúrgicas en los tejidos de soporte dental y en las paredes de las bolsas, dando como resultado la reducción de la profundidad de la mismas²⁰.
- **La cirugía regenerativa periodontal:** el propósito de este tipo de cirugía es la restauración de los tejidos de soporte, es decir la neoformación del cemento periodontal, el hueso alveolar, y la encía ya sea por traumas o por infección periodontal. En este caso el material de relleno puede ser de varios tipos en los cuales podemos mencionar autoinjerto, (hueso del propio paciente, aloinjerto), hueso desmineralizado seco congelado, xenoinjerto (hueso proveniente de bovino, de animales), aloplásticos (material de relleno artificial reabsorbible o no reabsorbible). Para terminar el procedimiento quirúrgico se coloca la membrana que permitirá el desarrollo osteogénico.⁴⁸

2.2.4.4. Fase de mantenimiento

El objetivo de esta fase es mantener la salud periodontal y de las encías que se obtuvo en las fases anteriores a ella, independientemente de si elegimos tratamientos protésicos removibles, fijos o implantes para reponer los dientes perdidos si fuera el caso, es importante que los pacientes deben mantener unos buenos hábitos de higiene oral. Se debe desarrollar un programa de contención adecuado para prevenir la recurrencia y garantizar el apoyo psicológico y la motivación continua a la higienización en los pacientes, reevaluaciones periódicas, profilaxis y control de placa.⁴⁹

2.2.5. Enfermedad de Alzheimer y Periodontitis: una posible relación bidimensional

Existe una relación bidireccional entre la enfermedad neurodegenerativa y la periodontitis, aunque ni el mecanismo subyacente ni el impacto clínico están completamente dilucidados. Dado que no existe un tratamiento eficaz para frenar la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, es importante identificar nuevos enfoques terapéuticos basados en una nueva comprensión de las posibles interacciones entre microorganismos e inflamación crónica en el cerebro²¹. La literatura apunta que existe una relación entre la aceleración de la aparición de la enfermedad de Alzheimer y determinadas infecciones periféricas, como la periodontitis, lo que abre las puertas a un nuevo factor sobre el que podría actuarse para frenar la incidencia de esta demencia. Cada vez son más las evidencias sobre el papel que desarrolla la inflamación en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer. Según los investigadores, las moléculas inflamatorias producidas como consecuencia de infecciones periféricas, como la enfermedad periodontal, podrían contribuir al aumento de las moléculas inflamatorias en el cerebro³⁹.

Entre las grandes incertidumbres que han surgido en esta área de investigación, la prioridad es determinar si las enfermedades neurodegenerativas son procesos inflamatorios, si pueden ser infecciosos o no y si existe una relación independiente entre enfermedades infecciosas de la cavidad bucal y neurodegenerativas. Del mismo modo, se ha avanzado en aclarar otras inquietudes interesantes, como si la microbiota bucal puede acceder al sistema nervioso central o si existe evidencia experimental de una relación entre la cavidad bucal y el sistema nervioso central. Y lo más importante, queda por determinar qué consecuencias para la salud puede tener la relación de estas dos enfermedades²³.

En cualquier caso, es indiscutible que la EA y la periodontitis suelen coexistir. Actualmente, la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en España se estima entre un 4% y un 9%, siendo la edad el factor de riesgo más importante, ya que la incidencia se duplica cada 5 años a partir de los 65 años. En consecuencia, la demencia tiene un gran impacto en su morbilidad, mortalidad y discapacidad, y tiene un gran impacto social porque el 80% de estos pacientes son atendidos por sus familias, lo que también afecta directamente a su salud y calidad. Los tratamientos actuales son principalmente sintomáticos, con efectos cognitivos y conductuales limitados²².

Las bacterias periodontales, como *Porphyromonas gingivalis*, podrían causar inflamaciones sistémicas, ya sea por un proceso de bacteriemia, de endotoxemia o de transmisión de factores virulentos a la circulación, que estarían relacionadas con el origen o la progresión de la enfermedad de Alzheimer. De confirmarse, podría afirmarse que tratando la enfermedad periodontal podría disminuir la incidencia de enfermedad de Alzheimer²⁵.

Si a esto se le suma el hecho de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer suelen mostrar un peor estado de salud oral, que decrece progresivamente a medida que la demencia progresa, podría hablarse de una relación bidireccional entre la periodontitis y la demencia. Así, mientras que, por una parte, el deterioro cognitivo progresivo de la enfermedad de Alzheimer limitaría los hábitos de higiene bucal y afectaría a la salud bucodental, por la otra, los procesos inflamatorios e inmunitarios crónicos y la inflamación sistémica secundaria a la periodontitis pueden inducir fenómenos neuroinflamatorios que contribuyen a la aparición o exacerbación de la enfermedad de Alzheimer⁴⁰.

Finalmente, se ha planteado una asociación bidireccional entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, sigue siendo posible que la EA pueda contribuir al desarrollo de la periodontitis crónica. Esto se puede explicar porque los pacientes con EA tienen una higiene oral deficiente porque tienen habilidades manuales reducidas o nulas para controlar mecánicamente la placa en el hogar o porque el paciente no puede visitar al dentista por sí mismo y recibir la terapia adecuada como, por ejemplo: instrucciones en higiene bucal, detartraje supragingival o raspado y alisado radicular. Todo esto puede conducir al desarrollo de periodontitis, que finalmente conduce a la pérdida de dientes. Como resultado, un estudio encontró que las personas con demencia necesitaban mucha más ayuda para cepillarse los dientes que las personas sin demencia (58,2 vs. 0,9% ; $p < 0,01$)²⁵.

2.2.6. Relación entre agentes patógenos de la periodontitis con la Enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva que hasta ahora se ha asociado con déficits cognitivos, lo que conduce a una mala higiene bucal en los pacientes. A pesar de la gran cantidad de información científica sobre la periodontitis como factor de riesgo

para el desarrollo y/o exacerbación de la EA sistémica, se dispone de poca información para comprender mejor las asociaciones y la definición del posible mecanismo de acción ²⁰.

Estudios recientes en pacientes con enfermedad de Alzheimer han mostrado niveles plasmáticos elevados de anticuerpos contra patógenos periodontales como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Porphyromonas gingivalis*. Estos patógenos ahora tienen más atención ya que se sugiere que la enfermedad de Alzheimer puede estar relacionada con la bacteria que causa la periodontitis²⁰. Al aislar *P. gingivalis* del cerebro de pacientes fallecidos con la enfermedad de Alzheimer, se encontró ADN de bacterias periodontales en el líquido cefalorraquídeo de pacientes vivos. Además, se han detectado enzimas tóxicas llamadas gingipainas, producidas y secretadas por *P. gingivalis*, en los cerebros del 90% de los pacientes con Alzheimer. Los cerebros con más gingipaina tenían niveles más altos de proteínas asociadas con la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, los niveles de gingipaina afectan la cantidad de tau, una proteína necesaria para el funcionamiento normal de las neuronas, y la ubiquitina, una proteína marcadora de daño, ambas implicadas en la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que *P. gingivalis* forma amiloide en ratones y su acumulación induce a la neurodegeneración en el cerebro de los roedores. Se cree que el patógeno va de la boca al cerebro mientras que la gingipaina provocará la destrucción de las células nerviosas del cerebro²⁰.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Tipo de estudio

Esta investigación fue de tipo explicativa no experimental, la cual se llevó a cabo a través de la búsqueda en bases de datos electrónicas de estudios realizados desde el 2010 al 2020 sobre la relación existente entre la EA y la periodontitis mediante una revisión de literatura.

3.2. Variables

3.2.1. Dependientes

- Agentes patógenos periodontales

3.2.2. Independientes

- Enfermedad de Alzheimer
- Periodontitis

3.3. Estrategia de búsqueda

Este estudio se realizó revisando los artículos publicados sobre la relación existente entre la EA y la periodontitis. Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en bases de datos electrónicas en las que se incluyeron GOOGLE SCHOLAR, PUBMED, SCIELO, LILACS y SCIENCE DIRECT. En estas bases de datos se realizaron búsquedas de artículos publicados entre los años 2000 y 2020.

Se utilizó una adaptación del modelo P.I.C.O.S como herramienta auxiliar en la identificación de los descriptores para la estrategia de búsqueda.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en base de datos

Base de Datos	Búsqueda(Fecha de búsqueda: 11/03/21)
PubMed	''periodontitis AND Alzheimer disease Filters: Clinical Trial, Systematic Review''
Scielo	(* Periodontitis) Y (Enfermedad de Alzheimer)

	Filtros: (Colección: *) (Tipo de literatura: Artículo de revisión)
Lilacs	“(periodontitis) AND (enfermedad de Alzheimer) AND (db.(“LILACS”)) AND (year_cluster: [2010 TO 2020]) ”
ScienceDirect	“ ”Periodontitis AND Alzheimer Disease” Filters: Review articles, Investigation articles (2010 TO 2020)
Google Scholar	“Periodontitis y enfermedad de Alzheimer” Filtros: INTERVALO ESPECÍFICO 2010/2020

Para la elaboración de búsqueda adecuada de la estrategia de búsqueda nos apoyaremos en las palabras y sinónimos de estas identificadas.

P	Adultos, hombres y mujeres.
I	Relación entre enfermedad de Alzheimer y periodontitis.
C	N/A
O	Relación de la enfermedad periodontal con la enfermedad de Alzheimer
S	Revisión de literaturas, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos.

Se leyeron los textos completos de todos los artículos que mencionaron la relación de la EA con la periodontitis en sus resúmenes, y de ahí se realizó la selección de aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Así mismo, se hizo la recopilación de cualquier referencia que pudiera contribuir al propósito de la revisión sistemática.

3.4. Criterios de elegibilidad

Los artículos científicos fueron seleccionados a través de la búsqueda avanzada empleando las bases de datos electrónicas anteriormente citadas, tomando en cuenta los siguientes criterios.

3.4.1. Criterios de inclusión

- Artículos que describen y relacionan la enfermedad de Alzheimer con la periodontitis.
- Artículos de investigaciones publicados entre 2010 y 2020.
- Artículos publicados dentro del alfabeto latino, como son el español, inglés, portugués, francés.

3.4.2. Criterios de exclusión

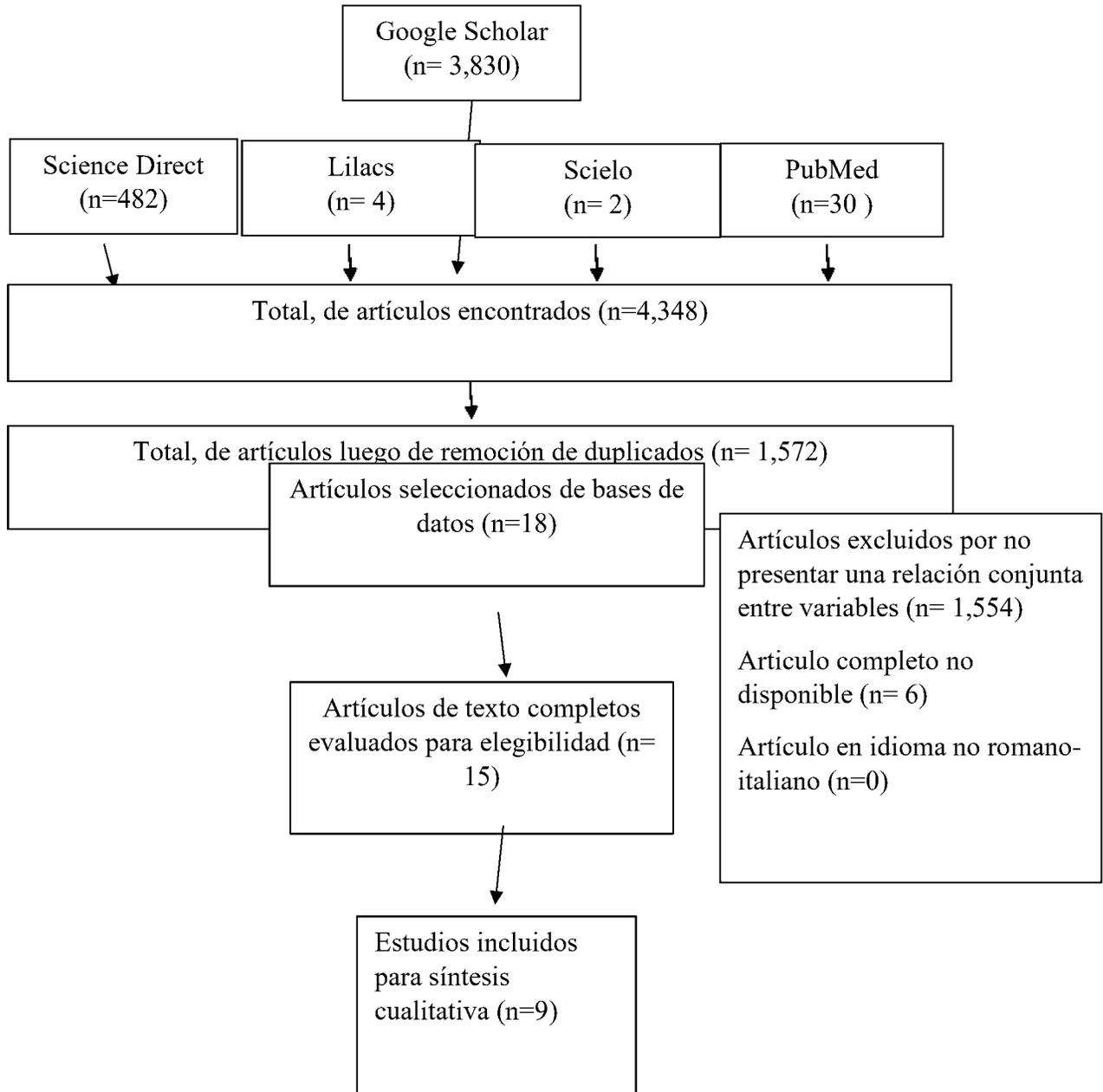
- Estudios que no dispongan acceso de texto completo.
- Artículos que aparecen repetidos en diferentes búsquedas en las distintas bases de datos empleadas.
- Artículos en idiomas árabes y mandarín.
- Reportes o series de caso.

3.5. Reportes de artículos encontrados e incluidos en el análisis

3.5.1. Diagrama de flujo PRISMA

Los artículos fueron seleccionados por medio de la estructura de diagrama de flujo PRISMA 2009, la cual sirvió de guía para organizar los artículos encontrados mediante la búsqueda avanzada electrónica, permitiendo excluir todos aquellos estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión, lo que permitió tener un orden de todos los artículos encontrados para su posterior clasificación y poder obtener una representación gráfica del orden de búsqueda.

Diagrama de Flujo PRISMA



3.5.2. Recolección de información

Todos los artículos que formaron parte de la revisión fueron examinados y se detallaron las informaciones relevantes tales como: autor, título, metodología, resultados y conclusiones. Logrando así extraer los datos necesarios para poder ejecutar los objetivos del estudio, obteniendo de la misma forma informaciones enriquecedoras acerca de la relación de la enfermedad de Alzheimer con la periodontitis.

3.5.3. Metodología para la lectura crítica

El análisis de la información se basó en la revisión y recopilación de la información relevante acerca del tema de investigación, luego de realizar la búsqueda avanzada en las bases de datos utilizadas, se inició con el análisis detallado y descriptivo, en el cual se evaluó la calidad de la evidencia científica encontrada, teniendo en cuenta los aspectos relacionados a la metodología utilizada. Se aplicó una guía práctica para la lectura y posterior selección de los artículos científicos, en la tabla del punto 4.5 se observan las consideraciones elegidas.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS

En esta revisión, recopilamos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y establecían una relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer utilizando una variedad de parámetros. Así, encontramos esencialmente dos tipos de artículos: artículos que corroboran la evidencia a través de estudios observacionales, pero no explican cómo surgen o qué mecanismos están involucrados, y artículos que muestran claramente la relación entre las dos variables a través de estudios experimentales.

4.1. Influencia bidireccional de la enfermedad periodontal y la EA.

Varios estudios observacionales han demostrado una asociación entre ambos trastornos, incluido un estudio de Santos et al.⁴⁷ que, tras estudios periodontales y cognitivos utilizando la escala MMSE (Mental Status Test, traducido al español como: Escala de Estado Mental) en pacientes con Alzheimer y cognitivamente sanos, se observó que los índices periodontales fueron significativamente más severos en sujetos con EA que en sujetos sanos, y entre los 4 subtipos de EA, el grupo con más deterioro cognitivo era el afectado por la enfermedad periodontal.

En otro estudio de casos y controles con características similares, realizado por Holmer et al.¹³ en pacientes con EA, DCL (deterioro cognitivo leve), SCD (deterioro cognitivo subjetivo), el parámetro de mala higiene y pérdida de hueso alveolar marginal, es más significativo en los casos que en los controles.

Esto también es cierto para el estudio de Gil et al.⁴² donde examinaron clínicamente los parámetros periodontales en 180 pacientes con deterioro cognitivo y 229 sujetos sanos, y encontraron una fuerte asociación entre los parámetros de deterioro cognitivo y pérdida del nivel de inserción en pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo y demencia.

Como puede verse, estos estudios sugieren una posible relación bidireccional. La enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo modificable para la enfermedad de Alzheimer, con el potencial de influir en la progresión de la enfermedad. Pero también se sugiere que los pacientes con deterioro cognitivo pueden tener una higiene bucal más deficiente que puede predisponer a la enfermedad periodontal y exacerbar los factores explorados en estos estudios (higiene, pérdida del nivel de inserción y resorción ósea). Estos estudios son el primer paso y punto de

partida para confirmar la hipótesis en la que estamos trabajando, pero no son suficientes para probar esta relación.

4.2. Proceso inflamatorio como el lazo de unión entre periodontitis y EA

Numerosos estudios han detallado cómo se produce esta asociación y han encontrado respuestas inflamatorias provocadas por la enfermedad periodontal que viaja a través de la sangre y los nervios hasta el cerebro, provocando la inflamación de las neuronas lo que conlleva a un fallo cerebral.

Ide et al.³ realizaron un estudio observacional y experimental de 6 meses de análisis serológico de 42 pacientes con EA para observar la progresión del deterioro cognitivo en pacientes con y sin periodontitis. Además, se utilizaron las escalas ADAS-cog y MMSE para determinar el grado de deterioro cognitivo. Los resultados de este estudio mostraron que, dentro de los 6 meses de estudio, el deterioro cognitivo (en la escala ADAS-cog) aumentó 6 veces en pacientes con periodontitis, y se observaron células proinflamatorias en la sangre de los pacientes con periodontitis y también se observó una disminución de las citosinas inmunorreguladoras.

En un estudio de Shirin Zahra et al.²⁷, observaron que, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, los niveles de citoquinas proinflamatorias TNF- α (células que juegan un papel en la respuesta inmune innata o inflamatoria) en la sangre de pacientes con periodontitis eran tres veces mayores.

Con base en estos estudios, pudimos creer en que la infección periodontal conduce a la neuroinflamación, creando una respuesta inflamatoria sistémica guiada por PMN y macrófagos que producen la liberación de citosinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF α) que se propagan a través de la sangre y que activan la microglía en el cerebro donde entran a través de áreas sin la barrera hematoencefálica, denominada BBB por sus siglas en inglés.

También es de interés otro estudio de Kubota et al.⁴³ en tejido gingival con periodontitis, recolectados mediante recesión quirúrgica, que demostró la presencia de APP (proteína precursora de amiloide) en macrófagos CD68 en tejido gingival. Esto sugiere una estrecha relación entre las dos enfermedades, dando lugar a que la APP, provoca la acumulación de beta-

amiloide en el tejido cerebral, siendo esta una de las características histopatológicas que definen la EA.

Los avances han identificado muchas bacterias que causan directamente la enfermedad periodontal, aunque se cree que existen "placas inespecíficas". Entre ellos, los más importantes son *Actinobacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. Estos son los llamados "marcadores" porque tienen una gran cantidad de factores de virulencia (toxinas, y enzimas proteasas) que los convierten en las bacterias más fuertes para competir con su huésped.⁴⁴

Otras bacterias, pero menos virulentas, aunque frecuentes en la microbiota periodontal son *Forsythia* y *Treponema*, que forman el llamado "complejo rojo" junto a la *P. gingivalis*. En menor medida encontramos otras bacterias, como *Prevotella intermedia* o *Fusobacterium nucleatum*.⁴⁴

4.3. Porphyromonas gingivalis

Es el patógeno periodontal más importante y uno de los agentes más estudiados asociados con la enfermedad de Alzheimer. Es una bacteria gramnegativa estrictamente anaeróbica, por lo que se presenta en bolsas periodontales y aumenta en número cuando la bolsa periodontal se hace más profunda. Consta de diferentes factores de virulencia que la hacen más agresiva con el huésped: los más importantes son el LPS y la gingipaína⁹. La gingipaína es una proteína similar a la tripsina que puede existir como Arg-gingipaína (RGP) o Lys-gingipaína (KGP) y actúa como supresor de la actividad inmunitaria²⁶.

En un estudio de Yicong Liu et al.³⁸, la inyección directa de gingipaína (Rgp y Kgp) en el tejido cerebral detectó la migración de la microglía hacia la región inyectada, liberando mediadores inflamatorios gracias a la proteasa activada receptor 2 (PAR2) en la microgliales MG6 llevando así a un deterioro cognitivo.

Dominy et al.⁴⁷ estudiaron humanos utilizando tejido cerebral post-mortem de pacientes con Alzheimer. Se encontró que los niveles altos de gingipaína estaban asociados con un alto grado de descomposición de la proteína TAU.

Todo esto sugiere una marcada respuesta inflamatoria y degenerativa del tejido cerebral a *P. Gingivitis* y al aumento de la expresión de APP que provocan desequilibrios en la secreción,

síntesis y reciclaje de β -amiloide y de la fosforilación de TAU. En otras palabras, esto sugiere que esta bacteria puede ser un agente causal del inicio de la EA.

4.4. Actinobacillus actinomycetemcomitans

Es una bacteria gramnegativa anaerobia viviente que está implicada en la patogenia de la periodontitis. Junto con Porphyromonas gingivalis, contiene los factores de virulencia más potentes, las leucotoxinas (que pueden combatir y eliminar las moléculas de leucocitos) y LPS. Entre las diferentes cepas, las más comunes son los serotipos a, b y c, donde el "serotipo a" corresponde al estado de la salud y el "serotipo b" a la enfermedad³⁶.

Un estudio de Díaz-Zúñiga et al.³⁷ encontró recientemente que esta bacteria puede ser un agente causante o exacerbante de la enfermedad de Alzheimer. Usando cultivos corticales de rata y células gliales mixtas, el potencial de virulencia de diferentes serotipos de LPS, se observó que la producción de citosinas proinflamatorias (IL-1 β IL-6, IL-17 y TNF- α) y la expresión de TLR2 y 4 aumentaron en las células gliales cuando fueron tratadas con el serotipo b, mientras que las que fueron tratadas con el serotipo a, c o ninguno no fue muy alto su aumento. También se observaron cambios estructurales, como la pérdida de dendritas y el aumento de la producción de A β 1-42 en las neuronas del hipocampo, en los explantes tratados con el serotipo b en comparación con a y c.

4.5. Resumen descriptivo de las características de artículos incluidos en la revisión

Características del estudio			Población			Resultados	
Autor, año y país	Diseño de estudio	Objetivo principal del estudio	N total	Sujetos en la muestra	Edad promedio	Resultado post-tratamiento	Conclusión principal
Santos h S. Martand e et al, 2014	Analitico, experimental.	Comparar el estado de salud periodontal en personas con y sin enfermedad de Alzheimer.	118 individuos	58 Individuos con EA y 60 individuos adultos cognitivamente normales (ND)	50 - 80 años	Los parámetros periodontales realizados como índice de placa, profundidad de sondaje, nivel de inserción clínica y sangrado fueron mayores en individuos con EA que en los individuos cognitivamente normales.	Se concluyó que el estado de salud bucal empeora a medida que avanza la EA y se encuentra estrechament

							e relacionada con la misma, lo que ocasiona un déficit en la capacidad para realizar una buena higiene oral
--	--	--	--	--	--	--	---

<p>Jacob Holm et al, Suecia, 2013-2017.</p>	<p>Estudio de control observacion al</p>	<p>El objetivo del estudio era observar la asociación entre el EA y el riesgo de la enfermedad periodontal</p>	<p>230 individuos</p>	<p>52 individuos con diagnóstico de EA, 51 con deterioro cognitivo leve y 51 con deterioro subjetivo y 76 controles</p>	<p>61-70 años</p>	<p>El deterioro del estado bucal, la pérdida de hueso alveolar marginal, movilidad, sangrado bolsa periodontal y caries fueron más prevalente entre los casos con diagnóstico de deterioro cognitivo que en los casos controles</p>	<p>se determinó que la periodontitis realmente se asocia con el deterioro cognitivo y la EA.</p>
--	--	--	-----------------------	---	-------------------	---	--

<p>José A. Gil et al, Granada, España, 2014.</p>	<p>Estudio de caso y controles</p>	<p>El objetivo del estudio fue determinar si la periodontitis clínica está asociada con el diagnóstico de deterioro-demencia tomando en cuenta la edad, hábitos de higiene oral, sexo y nivel educacional.</p>	<p>409 individuos</p>	<p>180 individuos con deterioro cognitivo y 299 sanos</p>	<p>Personas mayores de 50 años en grupo de casos y mayores de 30 en grupo control</p>	<p>Se observó una asociación moderada significativa entre la pérdida de inserción clínica y el deterioro cognitivo tomando en consideración la edad, sexo, nivel educacional, etc.</p>	<p>Se concluyó que la periodontitis está asociada con deterioro cognitivo considerando el sexo, la edad, el nivel educacional y hábitos de higiene dental</p>
---	------------------------------------	--	-----------------------	---	---	--	---

<p>Ide M, et al, United Stated, 2016.</p>	<p>Estudio cohorte observacion al</p>	<p>Determinar que la periodontitis aumenta con el aumento de la gravedad de la enfermedad de EA, pero que la periodontitis se asociaría con una mayor tasa de deterioro cognitivo independientemente del grado de severidad de EA.</p>	<p>60 individuos</p>	<p>60 participantes de los cuales 30 fueron hombres, los participantes fueron escogido de viviendas no fumadores con leve a moderada demencia y un mínimo de 10 dientes que no habían recibido tratamiento para la periodontitis en los últimos</p>	<p>77 años</p>	<p>los participantes tenían placa detectable, sangre, profundidad de sondeo. Se determinó que los participantes portaban el alelo e4 incluyendo o no la periodontitis.</p>	<p>La periodontitis es un reflejo de un factor de confusión como una respuesta inflamatoria e inmunitaria comprometida o modificada que también es un impulsor de la progresión de EA</p>
--	---------------------------------------	--	----------------------	---	----------------	--	---

				6 meses, al final se eliminó 1 porque resultó ser fumador intermitente y fue excluido			
--	--	--	--	---	--	--	--

<p>Pamela Starks et al, Lexington, USA, 2012.</p>	<p>Estudio cohorte.</p>	<p>El objetivo de este estudio fue examinar los niveles de anticuerpos séricos contra las bacterias de la enfermedad de EA en comparación con sujetos controles</p>	<p>158 participant es</p>	<p>pacientes adultos biológicamente resilientes en neurología.</p>	<p>Edad media 70 años.</p>	<p>los niveles de anticuerpos contra <i>F. Nucleatum</i> y <i>P. intermedia</i> aumentaron significativamente en la extracción de suero basal en los pacientes con EA, en comparación con los controles.</p>	<p>Se demostró que los anticuerpos elevados contra las bacterias de la enfermedad periodontal en sujetos con deterioro cognitivo sugieren que la enfermedad periodontal podría contribuir a al riesgo de aparición de EA.</p>
--	-------------------------	---	---------------------------	--	----------------------------	--	---

<p>Shirin zahra, 2014</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>Evaluar los efectos de la periodontitis crónica sobre los niveles séricos del factor de necrosis tumoral-α en la enfermedad de EA</p>	<p>80 pacientes</p>	<p>todos con enfermedad de EA, 40 tenían enfermedad periodontal crónica y 40 periodontal sano.</p>	<p>40-70 años</p>	<p>La media del factor de necrosis tumoral fue de 749,1 ng / μl en el grupo de casos y de 286,8 ng / μl en el grupo control. La prueba <i>t</i> independiente arrojó que la media del factor de necrosis tumoral α en pacientes con Alzheimer y periodontitis fue aproximadamente tres veces más alta que en los pacientes que solo tenían Alzheimer, lo que <i>significo</i> estadísticamente una diferencia muy notoria.</p>	<p>Se concluyó que el nivel de factor de necrosis tumoral-α en suero puede actuar como marcador de diagnóstico de enfermedad periodontal en pacientes con enfermedad de Alzheimer</p>
----------------------------------	---------------------------	--	---------------------	--	-------------------	--	---

<p>T. Kubota et al, Niigata, Japón, 2014.</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>Determinar la localización de la proteína precursora de amiloide (APP) debajo de los tejidos gingivales.</p>	<p>28 pacientes</p>	<p>14 pacientes con periodontitis crónica y 14 pacientes sanos, poseía un mínimo de 20 dientes con buena higiene bucal, no tenían diabetes, no estaba embarazada, estaba no fumadores actuales, y no habían tomado antibióticos sistémicos o</p>	<p>-</p>	<p>Mediante la periodontitis los tejidos gingivales son afectados causando inflamación crónica mediante análisis de microarrays y se encontró elevación de los genes relacionados con la vía de la EA IL-1b, APP y C1QA usando qRT-PCR. Además, demostraron inmunofluorescencia de APP en tejidos gingivales humanos inflamados.</p>	<p>Se detectó asociación entre periodontitis y EA con el uso combinado de microarrays y análisis de minería de datos asistidos por computadora. Estos resultados sugieren posibles mecanismos de cómo la periodontitis</p>
--	---------------------------	---	---------------------	--	----------	--	--

				medicamentos antiinflamatorios en los 6 meses anteriores			crónica se relaciona biológicamente con los trastornos cerebrales y el inicio o la progresión clínica.
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Raquel de oliveira et al, Germani a, 2020.</p>	<p>Estudio de caso y controles</p>	<p>Determinar la relación de la periodontitis con la enfermedad de EA y su impacto negativo en la salud bucal</p>	<p>102</p>	<p>50 Pacientes ambulatorios con EA leve a moderada y 52 controles.</p>	<p>Edad media</p>	<p>Los casos tuvieron un porcentaje superior de sitios con placa, cálculo y sangrado al sondaje que los controles.</p>	<p>La periodontitis está asociada con la enfermedad de Alzheimer, dando lugar a lo que las personas con EA tienen una condición oral más deficiente</p>
--	------------------------------------	---	------------	---	-------------------	--	---

4.6. Conclusión

En cuanto a la identificación del vínculo entre los patógenos periodontales y la enfermedad de Alzheimer, el estudio de su patogenia sugiere que la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer están involucradas en los procesos inflamatorios que desencadenan ambas. Las investigaciones indican que *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum* son bacterias periodontales que probablemente agravan la EA.

Al tratar de determinar cómo las características sociodemográficas se asocian con la enfermedad de Alzheimer, se mostró que el 67% de los pacientes eran hombres con una edad promedio de 74 años, la duración de la demencia fue de 61 meses. Presentan deterioro cognitivo moderado y deterioro funcional moderado/grave, mientras que para la enfermedad periodontal es más prevalente en hombres siendo los más afectados las personas mayores de 55 años con una media de 60%, también se determina que en las personas de clase social media/alta los parámetros de la periodontitis son más bajos.

También existe evidencia científica documentada que describe las consecuencias de la enfermedad periodontal en la enfermedad de Alzheimer, se muestra que las bacterias periodontales y sus metabolitos interfieren directamente con la inflamación neuroinflamación y la desencadenan al infiltrarse en regiones del tejido cerebral que no tienen BBB o mediante citosinas proinflamatorias que activan la microglía. Además, los pacientes con enfermedad periodontal mostraron más deterioro cognitivo que los pacientes sin periodontitis, al igual que los pacientes con deterioro cognitivo tenían mayor incidencia de periodontitis al tener limitaciones motoras y tener la imposibilidad de ir por sí mismos a citas con el profesional de la salud oral para así recibir un tratamiento adecuado y disminuir los efectos de la enfermedad, lo que pudiera hacer que la relación entre ambas enfermedades sea de origen bidimensional.

Aun así, se necesitan más estudios experimentales que aporten más evidencia científica para comprender mejor la relación entre una enfermedad y otra.

4.7. Referencias bibliográficas

1. Alejandra Rangel M, Boquete A. Conexión entre enfermedad periodontal y Alzheimer. Revisión bibliográfica actualizada. *Rev Cient PgO*. 2020; 20:1–7.
2. Jesus A, Arreaza I. Enfermedad de Alzheimer: consideraciones odontológicas. *Scielo* [Internet]. 2007 [citado el 28 de enero de 2021];45(1). Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652007000100023
3. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer’s disease. Garg P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado el 28 de noviembre de 2020];11(3): 0151081. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0151081>
4. Gurav AN. Alzheimer’s disease and periodontitis - An elusive link. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2014 [citado el 28 de enero de 2021];60(2):173–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.60.02.015>
5. Haya Fernández MC, Blasco Garrido I, Cabo Pastor MB. Dental management of the geriatric patient with cognitive impairment. *Av Odontoestomatol* [Internet]. 2015 [citado el 28 de enero de 2021];31(3):117–27. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852015000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Wu Z, Nakanishi H. Connection Between Periodontitis and Alzheimer’s Disease: Possible Roles of Microglia and Leptomeningeal Cells. *J Pharmacol Sci* [Internet]. 2014 [citado el 28 de noviembre de 2020];126(1):8–13. Disponible en: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/jphs/14R11CP?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>

7. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2017 [citado el 28 de noviembre de 2020];9(1):56. Disponible en: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0282-6>
8. Olsen I, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for Alzheimer's disease onset. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2020 [citado el 28 de noviembre de 2020];18(11):1063–6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1792292>
9. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghoob W, Marghalani A, Stephens D. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado el 28 de noviembre de 2020 Nov 28];10(1):18561. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-75517-4>
10. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I, et al. Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018 [citado el 28 de noviembre de 2020 Nov 28];66(1):105–14.
11. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2017 [citado el 28 de noviembre de 2020 Nov 28];58(2):337–48.
12. Oliveira Araújo R, Villoria G, Luiz RR, Esteves JC, Leão A, Feres-Filho E. Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. *Clin Oral Investig*. 2020
13. Holmer J, Eriksson M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1287–98.

14. Gurav AN. La enfermedad de Alzheimer y la periodontitis: un vínculo difícil de alcanzar. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2014 [citado el 7 de junio de 2022];60(2):173–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919005/>
15. Botero B. Determinantes del diagnóstico periodontal. Rev Scielo [Internet]. 2010 [citado el 28 de enero de 2021];45(1). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071901072010000200007&lang=es
16. Arasay A. Terapia periodontal regenerativa: antecedentes y perspectivas. [Internet]. 2013 [citado el 28 de enero de 2021] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2013000500006
17. Martín RM. Enfermedad de Alzheimer. Elsevier. [Internet]. 2019 [citado el 28 de enero de 2021] Disponible en: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista175/3_175.pdf
18. Ramirez F, Tovar S. ENSAB IV. Colombia; 2012. 381 p.
19. Taehyun B, Lamster L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. ScienceDirect [Internet]. 2021 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020653920365606>
20. Falcao C. Antibioterapia en Periodoncia. Situación actual: Antibióticos Sistémicos. Scielo. [Internet]. 2019 Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-65852001000100005&script=sci_arttext&tlng=en
21. Bascones M. Antisépticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Scielo. [Internet]. 2019 Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/peri/v14n3/original1.pdf>
22. Escudero N. Revisión de la periodontitis crónica: Evolución y su aplicación clínica. Scielo. [Internet]. 2015 Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852008000100003
23. Zurita E. Estimulación Neurocognitiva en la enfermedad de Alzheimer a través de la Terapia Ocupacional. Universidad central del Ecuador. Disponible en <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/250000/24585/1.pdf>
24. Ricardo F. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. Elsevier. [Internet]. 2019 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-enfermedad-alzheimer-guia-practica-clinica-S185300281170026X>

25. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekataan M, Mafi M, Barekataan M. El efecto de la periodontitis crónica en los niveles séricos del factor alfa de necrosis tumoral en la enfermedad de Alzheimer. *Dent Res J (Isfahán)* [Internet]. 2014 [citado el 11 de febrero de 2021];11(5):549–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25426144/>
26. Mayo Clinic Diagnosticar enfermedad de Alzheimer: cómo se diagnostica la enfermedad de Alzheimer <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048075>
27. Herrera MR. Enfermedad de Alzheimer: inmunidad y diagnóstico [Internet]. 2014 [citado el 11 de febrero de 2021] Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Marisol-HerreraRivero/publication/45276395_Alzheimer's_disease_Immunity_and_diagnosis/links/0912f50e5aaae958fd000000/Alzheimers-disease-Immunity-and-diagnosis.pdf
28. Lau W, Ho R, Tsang M.K, Yuen P.M. Patient's Acceptance of Outpatient Hysteroscopy [Internet] [citado el 11 de febrero de 2021]; Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/10092>
29. Marco J. Albert C. Patogenia y tratamientos actuales de la enfermedad de Alzheimer. Scielo. [Internet]. 2019 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300016iela
30. Bui FQ, Almeida C, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J. Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise *Gerodontology*. 2013;30(3):239–42. 3
31. Bui FQ, Almeida C, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J. Asociación entre patógenos periodontales y enfermedad sistémica. *Biomed J* [Internet]. 2019 [citado el 7 de marzo de 2021];42(1):27–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987702/>
32. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, et al. The possible causal link of periodontitis to neuropsychiatric disorders: More than psychosocial mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):1–12

33. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*. 2018;15(1):1–8
34. D'Alessandro G, Costi T, Alkhamis N, Bagattoni S, Sadotti A, Piana G. Oral health status in Alzheimer's disease patients: a descriptive study in an Italian population. *J Contemp Dent Pract* 2018; 19(5):483-489.
35. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis*. 2012;28:613—24. 19.
36. Díaz J, Muñoz Y, Melgar S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 2019;11(1):1–12
37. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–13
38. Mark S, Pradeep A, Singh S, Kumari M, Suke D, Raju A, et al. Periodontal Health Condition in patients with Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias*. 2014;29(6):498–502.
39. Maurer K, Rahming S, Prvulovic D. Dental health in advanced age and Alzheimer's Disease: A possible link with bacterial toxins entering the brain. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;282(March):13
40. Pamela S, Michelle J. Steffenc, Charles S, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Natl Institutes Heal*. 2013;8(3):196–203.

41. Gil J, Sanchez I, Carnero C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R. Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study. *J Periodontol.* 2015;86(2):244
42. Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol.* 2014;59(6):586–94
43. Santos J. The Infectious Etiology of Alzheimer’s Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15:996–1009.
44. Rojas L, Melgar S, Díaz J, Alvarez C, Monasterio G, Rojas C. Serotype a of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* down-regulates the increased serotype b-induced cytokine and chemokine production in dendritic cells. *Arch Oral Biol.* 2018;93(June):155–62.
45. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, David M, et al. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias [Internet]. Available from: https://www.sepa.es/web_update/wp-content/uploads/2018/10/p11ok.pdf
46. Dominy S, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* en cerebros con enfermedad de Alzheimer: Evidencia de la causalidad de la enfermedad y el tratamiento con inhibidores de molécula pequeña. *Ciencia avanzada* [Internet]. 2019 [citado el 1 de marzo de 2022];5(1):eaau3333. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30746447/>
47. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza’s Clinical Periodontology - E-Book.* 11a ed. Saunders; 2011.
48. Sanz-Sánchez I, Bascones-Martínez A. Terapéutica periodontal de mantenimiento. *Av periodoncia implantol oral* [Internet]. 2017 [citado el 12 de abril de 2022];29(1):11–21. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852017000100002

49. Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* y la enfermedad de Alzheimer: hallazgos recientes y terapias potenciales. *J Periodontol* [Internet]. 2020;91 Suplemento 1(S1): S45–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/JPER.20-010>

Apéndice

Ensayo científico

“Periodontitis y su posible nexos con la Enfermedad de Alzheimer”

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia principalmente en los ancianos, constituye la causa principal de dependencia y discapacidad en este grupo de población. Aparece con mayor frecuencia a partir de los 65 años de edad, aunque se ha determinado que suele ocurrir en grupos más jóvenes, a medida que avanza el tiempo se estima que para el año 2050 habrá más de 152 millones de personas padeciendo esta enfermedad convirtiéndose en una condición de salud importante, ya que se ha determinado que hay aproximadamente 50 millones de personas en el mundo que viven con demencia de las cuales dos tercios son afectados por EA, estos datos fueron proporcionados por el World's Alzheimer Report del año 2018. La EA que se presenta a temprana edad está estrictamente relacionado con factores genéticos, sin embargo el que se presenta en una edad avanzada se desarrolla por factores ambientales y adquiridos, el sinnúmero de factores incluyen desde el nivel educacional, antecedentes familiares, una dieta alta en grasa, hipertensión, diabetes , abuso de sustancias, edad, antecedentes de traumatismo craneoencefálico o genes de susceptibilidad como es el de la proteína amiloide (APP), Beta-secretasa (BACE), y Apolipoproteína e (APOE). Consideramos que a través del tiempo la ciencia que forma parte del avance científico va encaminado por buen camino abriendo campo cada día a más investigaciones extremadamente importante y que, aunque conllevan tiempo para su estudio partiendo de las hipótesis sacadas nos permiten de cierta forma llegar a una conclusión^{1,2}.

Actualmente, la EA presenta diferentes causas, pero la principal se deriva de la neuroinflamación que juega un papel importante en la famosa hipótesis de la cascada amiloide todo esto mediante los mediadores inflamatorios (IL1, IL6, TNF α), donde la neuroinflamación constituye el evento inicial que conduce a la acumulación del péptido de B- amiloide, seguido de la formación de ovillos neurofibrilares (NFT), formados por una forma hiperfosforilada de la proteína Tau¹.

Se ha especulado que las infecciones sistémicas pueden jugar un papel importante en el establecimiento de un estado inflamatorio en el sistema nervioso central. En este sentido, la periodontitis es una de las infecciones orales más comunes en la población adulta, es

considerada la segunda enfermedad bucal más común en humanos y en grupos de mayor edad una de las principales causas de pérdida de dientes. Deriva del establecimiento de un microbioma disbiótico generado por patógenos claves³. Los patógenos periodontales asociados con la periodontitis como es el caso de la *Porphyromona gingivalis*, son ricos en endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS) que estimulan la actividad de las células inmunitarias y la producción de citocinas. Las citocinas, como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , pueden propagarse al cerebro por el torrente sanguíneo o por las terminales nerviosas periféricas. Una vez en el cerebro, las citocinas, las bacterias o sus factores de virulencia podrían, eventualmente, estimular las células gliales e inducir neuroinflamación, lo que puede contribuir a la aparición o progresión de la EA, de ahí radica la importancia del porque debe darse un seguimiento continuo ante la enfermedad periodontal y en caso de estar propenso a su aparición mantener un buen tratamiento para evitar complicaciones a futuro^{1,3}. Estudios han confirmado la presencia de la *P. gingivalis*, en la autopsia del cerebro de individuos postmortem, además el ADN de dicha bacteria estaba presente en el líquido cefalorraquídeo y la saliva. Es importante saber que existe la casualidad de que una simple bacteria primordial de la enfermedad periodontal puede viajar desde la boca del paciente al cerebro causando daños que son irreversible y que a través del tiempo este sube su tasa de gravedad³.

Es de suma importancia llevar a cabo los tratamientos correspondiente de la enfermedad periodontal para disminuir los riesgos de la enfermedad de EA, el correcto tratamiento comienza con un buen diagnóstico que conlleva una historia médica detallada en los cuales se valoran antecedentes y factores de riesgo de enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, fármacos con efectos adversos en los tejidos periodontales, tabaquismo, embarazos o cualquier condición que pueda alterar los tejidos de la cavidad bucal. Luego de la historia médica, se realiza un diagnóstico bucodental que incluye un examen extra e intraoral y dental, un examen periodontal mediante un sondaje completo, una evaluación radiográfica para confirmar diagnósticos determinados. Las terapias periodontales varían según el paciente y las condiciones a considerar, generalmente se comienza con la terapia básica para eliminar las biopelículas supra y subgingivales de las bolsas periodontales, añadiendo uso de antisépticos y en ciertos grados antibióticos en caso de ser necesarios. El tratamiento será exitoso si el paciente cumple con las normas para su adecuada mejoría con el control de placa. Hay casos periodontales que son necesarias las

terapias quirúrgicas que se basa en eliminar a campo abierto los cálculos de las superficies radiculares, mediante cirugía a colgajo y otros que también son cirugías resectivas para ganar hueso y por último las cirugías regenerativas².

A pesar del interés en el vínculo entre las dos enfermedades, no hay pruebas suficientes para establecer un vínculo entre las dos condiciones, por lo que se cree que se necesita más investigación para determinar si la periodontitis causa o provoca la exacerbación de la neuroinflamación que desencadena la enfermedad de Alzheimer, pero según las investigaciones actuales, promover la salud bucal es lo mismo que promover la salud general, por lo que los odontólogos somos de cierto modo cuidadores de la salud general ya que la enfermedad periodontal es un factor de riesgo tratable y modificable para varias enfermedades sistémicas, por lo tanto, debemos tomar todas las medidas de prevención y tratamiento disponibles actualmente para mejorar la salud general partiendo de la salud oral¹⁻

3.

Referencias bibliográficas del ensayo

1. Sansores D, Carrillo A, Melgar S, Díaz J, Martínez V. Periodontitis y enfermedad de Alzheimer. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* [Internet]. 2021 [citado el 21 de febrero de 2022];26(1): e43–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7806353/>
2. Gomez G. Patogenia y tratamiento de las enfermedades gingivo-periodontales [Internet]. *Rcoe.es*. [citado el 21 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://rcoe.es/articulo/60/patogenia-y-tratamiento-de-las-enfermedades-gingivo-periodontales>
3. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis y la enfermedad de Alzheimer: hallazgos recientes y terapias potenciales. *J Periodontol* [Internet]. 2020;91 Suplemento 1(S1): S45–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/JPER.20-010>



Trabajo de grado modalidad monográfico para optar por el título de:

Doctor en Odontología

**Evidencia científica experimental y no experimental que relaciona la periodontitis
con la enfermedad de Alzheimer en los últimos 10 años.**

Sustentantes:

Br. Frecia Pamel Feliz Ramírez

Br. Indhira López Velázquez

Dra. Laura Morillo
Asesora Temática

Dra. Ruth Gómez
Asesora Metodológica

Dra. Alejandra Méndez
Coordinadora del área

Dra. Guadalupe Silva
Comité Científico

Dra. Rocío Romero
Comité Científico

Dr. Eduardo Khouri
Comité Científico

Director escuela de odontología

Dr. Rogelio Cordero