



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

**Título “Demencia tipo Alzheimer y su relación con la enfermedad  
periodontal”**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Odontóloga**

**Autor:**

**Nájera Garófalo, María Belén**

**Tutor:**

**Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez**

**Riobamba, Ecuador. 2023**

## **DERECHOS DE AUTORÍA**

Yo, María Belén Nájera Garófalo, con cédula de ciudadanía 020219276-1, autora del trabajo de investigación titulado: Demencia tipo Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 30 de Junio del 2023

  
— —  
María Belén Nájera Garófalo

C.I: 020219276-1

## DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación Demencia tipo Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal, presentado por María Belén Nájera Garófalo, con cédula de identidad número 020219276-1, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 25 de septiembre del 2023.

Dra. María Mercedes Calderón

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Firma 

Dra. Kathy Llori Otero

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO

Firma 

Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez

TUTOR

Firma 

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Demencia tipo Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal, presentado por María Belén Nájera Garófalo, con cédula de identidad número 020219276-1, bajo la tutoría de Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 25 de septiembre del 2023.

Presidente del Tribunal de Grado

Dr. Cristian David Guzmán Carrasco



Firma

Miembro del Tribunal de Grado

Dra. María Mercedes Calderón



Firma

Miembro del Tribunal de Grado

Dra. Kathy Llori Otero



Firma



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID  
Ext. 1133

Riobamba 19 de julio del 2023  
Oficio N° 81-2023-IS-URKUND-CID-2023

**Dr. Carlos Alberto Albán Hurtado**  
**DIRECTOR CARRERA DE ODONTOLOGÍA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**UNACH**  
Presente.-


Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Javier Salazar**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0383-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

| No | Documento número      | Título del trabajo  | Nombres y apellidos del estudiante | % URKUND verificado | Validación |    |
|----|-----------------------|---|------------------------------------|---------------------|------------|----|
|    |                       |   |                                    |                     | Si         | No |
| 1  | 0325-D-FCS-18-04-2023 | Demencia tipo Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal | Nájera Garófalo María Belén        | 1                   | x          |    |

Atentamente,

0603371907  
GNA  
ALEXANDRA  
PILCO  
GUADALUPE

  
Servicio digitalizado por  
Sistema de Gestión de la Información  
Sistema de Gestión de la Información  
Sistema de Gestión de la Información

PhD. Alexandra Pilco Guadalupe  
Delegado Programa URKUND  
FCS / UNACH  
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

## **DEDICATORIA**

A mis queridos padres, su amor incondicional, sacrificio y constante motivación han sido la fuerza impulsora detrás de mis logros. Gracias por creer en mí desde el principio, por su apoyo emocional y económico, y por ser mi roca en momentos de dificultad. Su confianza en mí ha sido un motor para alcanzar mis metas y estoy eternamente agradecido por todo lo que han hecho por mí. A mi amado hermano, agradezco por ser mi compañero de vida y por estar siempre a mi lado. Gracias por ser mi confidente y por recordarme que puedo lograr todo lo que me proponga.

A mi querido novio le agradezco por su amor incondicional, comprensión y paciencia. Usted ha sido mi mayor apoyo emocional y mi fuente de inspiración. Gracias por estar a mi lado durante las largas noches de estudio, por celebrar mis éxitos y por animarme en los momentos difíciles.

A mis respetados docentes de la carrera de odontología, su dedicación, conocimiento y pasión por la enseñanza han sido cruciales en mi formación académica y profesional. Valoraré siempre la contribución que han hecho en mi vida y en mi camino hacia la excelencia profesional.

A mis amigos de la carrera de odontología, gracias por ser mi familia fuera de casa. Nuestras risas compartidas, nuestras horas de estudio juntos y nuestro apoyo mutuo han sido invaluable. Agradezco por los momentos de distracción, el compañerismo y el aliento constante. Saber que puedo contar con ustedes ha hecho esta experiencia universitaria mucho más enriquecedora.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, agradezco a Dios por brindarme la fortaleza, sabiduría y guía divina a lo largo de esta travesía académica. Su presencia constante ha sido mi mayor inspiración y fuente de motivación. Gracias por sostenerme en los momentos de dificultad y por bendecirme con las oportunidades para crecer y aprender.

A través de estas palabras, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Universidad Nacional de Chimborazo y a todos los miembros de la Facultad de Ciencias de la Salud y Carrera de Odontología. Ha sido un honor y un privilegio estudiar en esta prestigiosa institución y formar parte de esta comunidad académica.

A mi estimado tutor de tesis, Dr. Xavier Salazar, le agradezco sinceramente su dedicación, orientación y paciencia a lo largo de este proyecto. Su profundo conocimiento, experiencia y compromiso han sido fundamentales en mi desarrollo como investigador. Gracias por su orientación experta, sus valiosas sugerencias y su constante apoyo.

También quiero agradecer a los profesores miembros de mi jurado calificador. Su participación activa, su rigurosidad académica y sus valiosos comentarios han enriquecido enormemente mi trabajo de investigación. Aprecio profundamente su dedicación y el tiempo que han invertido en evaluar mi tesis. Sus aportes críticos y constructivos me han ayudado a mejorar y crecer como estudiante e investigador.

## ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| DERECHOS DE AUTORÍA.....  | 2  |
| DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....                         | 3  |
| CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DE TRIBUNAL.....                                      | 4  |
| CERTIFICADO ANTIPLAGIO .....  | 5  |
| DEDICATORIA.....  | 6  |
| AGRADECIMIENTO.....   | 7  |
| CAPÍTULO I.....   | 15 |
| 1. INTRODUCCIÓN.....  | 15 |
| 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....  | 16 |
| 1.2. JUSTIFICACIÓN.....   | 18 |
| 1.3. OBJETIVOS.....   | 19 |
| 1.3.1. Objetivo general:.....   | 19 |
| 1.3.2. Objetivos Específicos .....  | 19 |
| CAPÍTULO II.....  | 20 |
| 2. MARCO TEÓRICO.....   | 20 |
| 2.1. Enfermedad periodontal .....   | 20 |
| 2.1.1. Definición .....   | 20 |
| 2.1.2. Importancia y prevalencia.....   | 20 |
| 2.1.2.1. Relevancia para la salud pública .....                                   | 20 |
| 2.1.3. Etiología de la enfermedad periodontal .....                               | 20 |
| 2.1.3.1. Factores bacterianos: Biofilm.....                                       | 20 |
| 2.1.3.2. Factores genéticos y hereditarios .....                                  | 21 |
| 2.1.3.3. Factores ambientales y de estilo de vida .....                           | 21 |
| 2.1.3.4. Condiciones sistémicas y comorbilidades.....                             | 21 |
| 2.1.4. Clasificación y tipos de enfermedad periodontal.....                       | 22 |
| 2.1.5. Diagnóstico de la enfermedad periodontal .....                             | 24 |
| 2.1.5.1. Evaluación clínica .....   | 24 |
| 2.1.5.2. Exámenes radiográficos .....   | 24 |
| 2.1.5.3. Pruebas microbiológicas y genéticas.....                                 | 24 |
| 2.1.6. Prevención de la enfermedad periodontal.....                               | 25 |
| 2.1.6.1. Higiene bucal y técnicas de cepillado .....                              | 25 |
| 2.1.6.2. Control del tabaco y factores de riesgo modificables .....               | 25 |
| 2.1.6.3. Visitas regulares al odontólogo y limpiezas dentales profesionales ..... | 25 |
| 2.2. Introducción a la enfermedad de Alzheimer.....                               | 25 |



|                    |   |    |
|--------------------|---|----|
| 2.2.1.             | Definición de la enfermedad de Alzheimer .....  | 25 |
| 2.2.1.1.           | Importancia y prevalencia de la enfermedad de Alzheimer .....                               | 26 |
| 2.2.1.2.           | Relevancia para la salud pública y el envejecimiento de la población .....                  | 26 |
| 2.2.2.             | Etiología y factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer .....                          | 26 |
| 2.2.2.1.           | Factores genéticos y hereditarios .....   | 26 |
| 2.2.2.2.           | Factores ambientales y de estilo de vida .....  | 26 |
| 2.2.2.3.           | Enfermedades y condiciones asociadas.....   | 27 |
| 2.2.2.4.           | Neuropatología y fisiopatología.....  | 27 |
| 2.2.3.             | Diagnóstico .....   | 27 |
| 2.2.3.1.           | Evaluación clínica y cognitiva .....  | 27 |
| 2.2.3.2.           | Exámenes de neuroimagen.....  | 27 |
| 2.2.3.3.           | Pruebas de líquido cefalorraquídeo y biomarcadores .....                                    | 28 |
| 2.2.3.4.           | Diagnóstico diferencial .....   | 29 |
| 2.2.4.             | Clasificación y etapas de la enfermedad de Alzheimer .....                                  | 29 |
| 2.2.4.1.           | Alzheimer de inicio temprano y de inicio tardío.....  | 29 |
| 2.2.4.2.           | Etapas progresivas de la enfermedad <sup>(43)</sup> .....                                   | 30 |
| 2.2.5.             | Tratamiento y manejo de la enfermedad de Alzheimer .....                                    | 30 |
| 2.2.5.1.           | Tratamientos farmacológicos actuales .....  | 30 |
| 2.2.5.2.           | Terapias no farmacológicas.....   | 31 |
| 2.3.               | Relación de la enfermedad periodontal con la demencia tipo Alzheimer .....                  | 31 |
| CAPÍTULO III ..... |   | 32 |
| 3.                 | METODOLOGIA.....  | 32 |
| 3.1.               | Diseño de la investigación.....   | 32 |
| 3.1.1.             | Descriptiva .....   | 32 |
| 3.1.2.             | Cualitativa.....  | 32 |
| 3.2.               | Población .....   | 32 |
| 3.3.               | Muestra .....   | 32 |
| 3.4.               | Criterios de selección.....   | 32 |
| 3.4.1.             | Criterios de inclusión .....  | 32 |
| 3.4.2.             | Criterios de exclusión .....  | 33 |
| 3.5.               | Técnicas e instrumentos.....  | 33 |
| 3.6.               | Análisis y selección de publicaciones. ....   | 33 |
| 4.                 | RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....  | 39 |
| 4.1.               | La enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer en pacientes mayores de 60 años..... | 39 |

|                    |  |    |
|--------------------|--|----|
| 4.1.1.             | Generalidades.....   | 39 |
| 4.1.2.             | Efectos inflamatorios .....  | 39 |
| 4.1.2.1.           | Efectos inflamatorios relacionados con bacterias orales asociadas con la enfermedad periodontal y el desarrollo de placas amiloides.....               | 39 |
| 4.1.2.2.           | Enfermedades orales comunes distintas a la enfermedad periodontal .....  | 40 |
| 4.2.               | Mecanismos biológicos subyacentes que vinculan la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer.....   | 41 |
| 4.2.1.             | Teorías sobre los mecanismos biológicos subyacentes .....  | 41 |
| 4.2.2.             | Migración de Bacterias periodontales y su repercusión en el cerebro.....   | 43 |
| 4.2.3.             | Efectos de los mecanismos biológicos subyacentes .....   | 43 |
| 4.2.4.             | Consecuencia de la invasión bacteriana en el cerebro .....   | 43 |
| 4.2.4.1.           | Infiltración bacteriana .....  | 43 |
| 4.2.4.2.           | Gingipaínas.....   | 44 |
| 4.2.4.3.           | Respuesta inflamatoria crónica .....   | 44 |
| 4.2.4.4.           | Estrés oxidativo .....   | 44 |
| 4.2.4.5.           | Interacción con proteínas amiloides.....   | 44 |
| 4.2.4.6.           | Disfunción mitocondrial.....   | 44 |
| 4.2.5.             | Procesos moleculares que comparten la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer.....   | 45 |
| 4.3.               | Procesos inflamatorios.....  | 45 |
| 4.4.               | Respuestas inmunitarias .....  | 47 |
| 4.5.               | Tratamientos periodontales en la prevención o disminución de la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal ..... | 48 |
| 4.5.1.             | Tratamientos generales .....   | 48 |
| 4.5.2.             | Beneficios del tratamiento periodontal en pacientes con Alzheimer.....   | 50 |
| 4.6.               | Otras consideraciones .....  | 51 |
| 4.6.1.             | Biomarcadores .....  | 51 |
| 4.6.2.             | ¿La periodoncia se considera una disciplina médica preventiva? .....   | 51 |
| 4.7.               | Discusión .....  | 52 |
| CAPÍTULO V .....   |  | 54 |
| 5.                 | CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES .....   | 54 |
| 5.1.               | Conclusiones.....  | 54 |
| 5.2.               | Recomendaciones .....  | 54 |
| BIBLIOGRAFÍA ..... |  | 56 |

## ÍNDICE DE TABLAS.

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Tabla 1.  | Clasificación actual de la enfermedad periodontal .....   | 22 |
| Tabla 2.  | Etapas progresivas de la enfermedad de Alzheimer.....   | 30 |
| Tabla 3.  | Número de artículos por base de datos.....  | 33 |
| Tabla 4.  | Términos de búsqueda, utilizadas en base de datos .....   | 33 |
| Tabla 5.  | Análisis de fuentes mediante método PICO. ....  | 34 |
| Tabla 6.  | Análisis PICO por selección de resultados de búsqueda. ....   | 35 |
| Tabla 7.  | Criterios de inclusión y exclusión .....  | 36 |
| Tabla 8.  | Análisis comparativo de estudios sobre la relación de la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo tipo Alzheimer en adultos mayores..... | 40 |
| Tabla 9.  | Teorías sobre los mecanismos biológicos que relacionan el deterioro cognitivo tipo Alzheimer y la enfermedad periodontal .....                  | 41 |
| Tabla 10. | Análisis del mecanismo de migración bacteriana hacia el cerebro .....   | 43 |
| Tabla 11. | Tratamientos periodontales.....   | 49 |
| Tabla 12. | Terapias complementarias disponibles para el raspado y alisado radicular ..   | 49 |
| Tabla 13. | Terapia quirúrgica periodontal .....  | 49 |
| Tabla 14. | Terapia de mantenimiento periodontal .....  | 50 |
| Tabla 15. | Tratamientos periodontales enfocados a disminuir o reducir el deterioro.....  | 50 |

## **INDICE DE GRÁFICOS**

|   |    |
|---|----|
| Gráfico 1. Diagrama PRISMA .....  | 38 |
| Gráfico 2. Procesos inflamatorios .....   | 45 |
| Gráfico 3. Respuesta Inmunitaria que relaciona la enfermedad periodontal con la demencia tipo Alzheimer ..... | 47 |

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo realizar una revisión sistemática y crítica de la literatura científica disponible sobre la relación entre la enfermedad periodontal y la demencia tipo Alzheimer en pacientes mayores de 60 años. Se recopiló información de manera sistemática y organizada a partir del análisis de artículos científicos en bases de datos reconocidas como PubMed, MEDLINE, Wiley, ScienceDirect y Scopus, obteniendo un total de 60 artículos. Los estudios analizados revelaron una asociación significativa estos padecimiento, sugiriendo que la infiltración del cerebro con patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica e inmunológica, contribuyendo al daño neuronal y al progreso de la enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la salud bucal como un factor de riesgo en el desarrollo del Alzheimer en personas mayores. La revisión sistemática y crítica de la literatura científica disponible ha avanzado significativamente en el conocimiento de la relación entre las dos patologías en pacientes mayores de 60 años. Se identificaron los mecanismos biológicos subyacentes y se establecieron vínculos claros entre ambas enfermedades. Además, se obtuvieron hallazgos significativos sobre las mejores prácticas para la prevención y tratamiento, mejorando la atención médica y odontológica. Esta revisión sienta las bases para futuras investigaciones y abre nuevas perspectivas en el campo. Sin embargo, se requiere una mayor investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes y desarrollar enfoques integrales para abordar ambos padecimientos en esta población vulnerable.

**Palabras claves:** Alzheimer, enfermedad periodontal, neuroinflamación, prevención

## ABSTRACT

This research aims to review the available scientific literature systematically and critically on the relationship between periodontal disease and Alzheimer's dementia in patients over 60. Information was collected systematically and organized by analyzing scientific articles in recognized databases such as PubMed, MEDLINE, Wiley, ScienceDirect, and Scopus, obtaining 60 pieces. The studies examined revealed a significant association between these conditions, suggesting that the infiltration of the brain with periodontal pathogens, such as *P. gingivalis*, triggers a chronic inflammatory and immunological response, contributing to neuronal damage and the progression of Alzheimer's disease. These findings highlight the importance of considering oral health as a risk factor for developing Alzheimer's disease in elders. The systematic and critical review of the available scientific literature has significantly advanced the knowledge of the relationship between the two pathologies in patients over 60. The underlying biological mechanisms were identified, and clear links between the two diseases were established. In addition, significant findings were obtained on best practices for prevention and treatment, improving medical and dental care. This review lays the foundation for future research and opens new perspectives. However, further research is required to fully understand the underlying mechanisms and develop comprehensive approaches to address both conditions in this vulnerable population.

**Keywords:** Alzheimer's disease, periodontal disease, neuroinflammation, prevention.



Reviewed by:

Ms.C. Ana Maldonado León

ENGLISH PROFESSOR

C.I.0601975980

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN

Este estudio corresponde a una revisión de la literatura con el objetivo de investigar la relación entre los pacientes con Alzheimer y las enfermedades periodontales. Se busca analizar artículos académicos de calidad recolectados de diversas fuentes científicas. El Alzheimer es la principal causa de trastornos neurocognitivos en la población adulta y se caracteriza por una pérdida progresiva de la función cognitiva. La neuroinflamación juega un papel fundamental en su aparición y progresión<sup>(1)</sup>.

Las enfermedades periodontales son patologías inflamatorias producidas por disbiosis y representan la principal causa de pérdida de dientes. Además, se ha sugerido que son un factor fundamental en diversas patologías sistémicas como enfermedades cardiovasculares, alteraciones en el embarazo, patologías hepáticas, diabetes y trastornos de degeneración cognitiva como el Alzheimer<sup>(2)</sup>.

La problemática abordada en esta investigación se relaciona con el incremento de la población afectada por Alzheimer. Actualmente, alrededor de 47 millones de personas en todo el mundo se ven afectadas por esta enfermedad<sup>(3)</sup>. El Alzheimer es más común en personas mayores de 65 años, al igual que la enfermedad periodontal, la cual tiene una mayor prevalencia en individuos de mayor edad. Considerando el aumento de la esperanza de vida, se estima que el número de personas con Alzheimer llegará a 152 millones para el año 2050, convirtiéndose así en un grave problema de salud a nivel mundial<sup>(4)</sup>.

El interés de esta investigación es académico y científico, ya que busca obtener un conocimiento actualizado sobre la relación entre los procesos inflamatorios resultantes de la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer. Además, pretende ayudar al personal de salud oral y general a prevenir el avance y la gravedad de estos procesos neurodegenerativos mediante un correcto diagnóstico y cuidado de la salud oral.

Para este estudio se utilizará una metodología de revisión de la literatura descriptiva y observacional. Se analizarán artículos científicos de las principales bases de datos científicas para visualizar las posibles asociaciones entre la demencia de tipo Alzheimer y la odontología en la rama de periodoncia.

El objetivo de esta investigación es realizar una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre la relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer en pacientes mayores de 60 años. Se busca comprender los mecanismos biológicos subyacentes, identificar las mejores prácticas para la prevención y tratamiento de estas enfermedades, y establecer futuras líneas de investigación en el campo.

## 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Alzheimer es la forma más común de demencia en los adultos mayores, conforma la principal causa de discapacidad y dependencia de este grupo de pacientes con sus familiares o cuidadores. El Informe Mundial sobre el Alzheimer realizado en el año 2018, indica que existe 50 millones de individuos en el mundo que viven con demencia, de las cuales dos tercios están afectados por la Enfermedad de Alzheimer, además se estima que para el año 2030, si no se dan descubrimientos científicos novedosos, se observará un aumento, alcanzando casi los 74,7 millones de personas perjudicadas y en el año 2050 esta patología aumentaría a 152 millones <sup>(5)(6)(7)</sup>.

Mientras tanto, con respecto a la periodontitis, la Organización Mundial de la Salud <sup>(8)</sup>, menciona que existe aproximadamente un 19% de adultos con padecimientos periodontales, lo que asume más de mil millones de casos en el mundo. En una encuesta global de patologías, se encontró que la afección periodontal grave es la sexta dolencia de la cavidad oral más común, que afecta aproximadamente al 11% de la población mundial, y su presencia también aumentará <sup>(8)(9)</sup>.

Según la BBC <sup>(6)</sup>, el Alzheimer es una epidemia creciente, con más de 5 millones de estadounidenses que la padecen. Se estima que para 2050, aproximadamente 14 millones de estadounidenses de 65 años o más vivirán con esta enfermedad a menos que los científicos desarrollen nuevos enfoques o tratamientos para prevenirla o curarla <sup>(7)</sup>. La Organización Panamericana de la Salud <sup>(10)</sup>, afirma que más de 10 millones de personas en América viven con demencia. Los países latinoamericanos con mayor aumento en la prevalencia de demencia fueron los de Centroamérica y algunos de Sudamérica <sup>(7,10)</sup>.

Con respecto a las patologías de origen periodontal en América Latina, los estudios existentes muestran que esta incidencia es mayor que en otras partes del mundo, y que las cifras son alarmantes. (15-18% en comparación con el 11% reportado a nivel mundial). Se ha sugerido que estas cifras altas en América Latina se explican por condiciones que no son específicas, como, condiciones biológicas de la región, niveles de pobreza, educación, desigualdad social y el acceso limitado a los servicios de salud <sup>(9)</sup>.

La esperanza de vida en el Ecuador y el mundo va en aumento, pero el número de enfermos de Alzheimer en el país es inquietante, pues se estima que unas 120.000 personas viven con esta afección. La junta de beneficencia de Guayaquil <sup>(11)</sup>, realizó una investigación, en la cual se ve un total de 840 casos de demencia que fueron diagnosticados y tratados en el año 2019, incluidos 543 casos en mujeres y 297 casos en hombres. Se considera que estos datos podrían estar disminuidos, la investigación se realizó en pandemia y no hubo un acercamiento favorable hacia los pacientes. Finalmente hay estudios realizados en el Ecuador acerca de las enfermedades periodontales, afirman que este grupo de molestias son patologías comunes con una frecuencia del 20% al 50% de la población, la cual aumenta con la edad, observado en el 70% de los adultos mayores de 65 años <sup>(9)</sup>.



Estudios recientes respaldan ahora la existencia de una relación directa entre la periodontitis, y la Enfermedad Alzheimer. Los mecanismos subyacentes a la asociación aún no se han dilucidado por completo, sin embargo, en general se acepta, aunque no se ha confirmado, que los patógenos orales ingresarían en el torrente sanguíneo, induciendo una inflamación sistémica de bajo grado que afecta negativamente la función cerebral. De hecho, un informe reciente demostró que los patógenos orales y sus proteínas tóxicas infectan el cerebro de los pacientes afectados<sup>(12)</sup>.

## **1.2. JUSTIFICACIÓN**

La importancia del presente proyecto de investigación radica en establecer posibles relaciones entre la presencia de la enfermedad periodontal y condición neurodegenerativa del Alzheimer, mediante la identificación del mecanismo patológico, lo que permitirá contribuir desde la mirada de las diferentes investigaciones aspectos de carácter teórico con el respaldo de evidencia científico-académica.

El aporte de esta revisión estará enfocado hacia la divulgación académica que brinda el estado del arte sobre el tema en cuestión, ubicando atributos, características y enfoques que permitirán dilucidar de forma clara y concisa la posible relación entre las variables descritas. El problema que se analiza tiene que ver con una de las enfermedades que desde el punto de vista clínico tiene una proyección importante de afectación en una población importante en el mundo; por lo que, este estudio pretende contribuir de gran manera al tratamiento preventivo de esta enfermedad, desde los hallazgos de una revisión sistemática de la literatura.

Actualmente no se ha evidenciado una aplicación desde la perspectiva del cuidado odontológico en la especialidad de periodoncia, asociado a este tipo de enfermedades neurodegenerativas, lo que implicaría el crear conciencia entre las distintas especialidades de la salud y su asociación a los cuidados de la salud oral.

Este proyecto se enmarca de forma pertinente en la línea de investigación correspondiente al área de la salud, responde idealmente a un problema de gran impacto, y además cuenta con el apoyo de un especialista en el área de la periodoncia como docente tutor; finalmente el acceso a bases de datos académicas de alto impacto es factible gracias a la cantidad de evidencia científica existente.

Los aportes que proporciona esta investigación al área de la salud son variados por tanto tiene varios beneficiarios, iniciado por el personal de la salud, al conocer esta posible relación, ayudaría a los especialistas en la derivación de los pacientes, no solo ver el problema desde un punto específico sino más general, analizando los factores de riesgo con la mejora de las condiciones de salud de este tipo paciente. Los individuos en estas condiciones de salud se beneficiarían de forma indirecta, debido a que el correcto diagnóstico y tratamiento precoz conseguiría mejorar sus condiciones y calidad de vida.

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **1.3.1. Objetivo general:**

Realizar una revisión sistemática y crítica de la literatura científica disponible sobre la relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer en pacientes mayores de 60 años, con el fin de comprender los mecanismos biológicos subyacentes, identificar las mejores prácticas para la prevención y tratamiento de estas enfermedades y establecer futuras líneas de investigación en el campo.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos**

Identificar los estudios más relevantes que analizan la relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer en pacientes mayores de 60 años.

Analizar los mecanismos biológicos subyacentes que vinculan la enfermedad periodontal y el Alzheimer, incluyendo los procesos inflamatorios y las respuestas inmunitarias.

Evaluar la eficacia de los tratamientos periodontales en la prevención o disminución de la progresión del Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal, mediante un análisis crítico de la literatura científica disponible.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO TEÓRICO.

#### 2.1. Enfermedad periodontal

##### 2.1.1. Definición

Esta patología engloba una gran cantidad de afecciones inflamatorias crónicas de la encía, hueso alveolar y ligamento periodontal que sostienen los dientes. Comienza con la gingivitis, que es la inflamación localizada de la encía iniciada por biofilm. La periodontitis ocurre cuando la gingivitis no tratada progresa hasta la creación de "bolsas" periodontales profundas, que si no son controladas conduciría a la pérdida de piezas dentales <sup>(14)(15)</sup>.

##### 2.1.2. Importancia y prevalencia

Este padecimiento, se considera una de las mayores amenazas para la salud oral. Existe prevalencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, afectan alrededor del 20-50% de la población mundial. La alta incidencia en adolescentes, adultos y personas mayores la convierte en un problema de salud pública<sup>(15)</sup>. Además estudios realizados en el año 2022 en países bajos <sup>(16)</sup>, han determinado que las enfermedades periodontales severas y generalizadas están presentes con mayor frecuencia en pacientes con afecciones sistémicas, estos resultados demuestran una mayor atención al cuidado oral.

##### 2.1.2.1. Relevancia para la salud pública

Las estrategias de prevención de dolencias bucodentales corresponden incorporarse en las iniciativas protectoras de enfermedades sistémicas para reducir la carga de morbilidad en las poblaciones. La reducción de la incidencia y la prevalencia de este padecimiento sería capaz de reducir las molestias sistémicas asociadas y minimizar su impacto financiero en los sistemas de atención de la salud<sup>(15)</sup>.

##### 2.1.3. Etiología de la enfermedad periodontal

##### 2.1.3.1. Factores bacterianos: Biofilm

La gingivitis y periodontitis son iniciadas y mantenidas por microorganismos de la placa dental. El biofilm microbiano ha sido ampliamente estudiado y comprende aproximadamente alrededor de 150 especies de bacterias en una sola persona, y hasta el momento se han identificado hasta 800 categorías diferentes. Los patógenos relacionados incluyen bacterias anaerobias gramnegativas, espiroquetas e incluso virus<sup>(14)</sup>.

Las formas agresivas de la enfermedad periodontal se han asociado con la colonización por clones específicos de *Aggregatibacter actinomycetemcomitansen*, otras especies, incluyendo *Porphyromonas gingivalis*, este microorganismo se ha considerado un patógeno clave y asociado con periodontitis severa <sup>(14,17)</sup>.

- **Patogénesis**

A medida que se han realizado avances tecnológicos en los campos de la microbiología, inmunología e inflamación, ahora reconocemos que la inflamación está en el centro de las respuestas destructivas que conducen a la descomposición gingival y soporte periodontal.

La acumulación de bacterias en el entorno subgingival da como resultado la difusión de productos bacterianos y toxinas a través del epitelio de unión hacia los tejidos del huésped. Como resultado, el huésped genera una respuesta inmunoinflamatoria que se caracteriza por una red compleja de interacciones celulares y moleculares en los tejidos del individuo infectado<sup>(18)</sup>.

- **Inflamación en la periodontitis**

Las citoquinas, quimioquinas, metaloproteinasas, mediadores lipídicos de respuesta temprana, leucotrieno B4 y prostaglandina E2 aumentan en los tejidos periodontales y líquido crevicular cuando existe periodontitis <sup>(18)</sup>.

### **2.1.3.2. Factores genéticos y hereditarios**

Se están llevando a cabo investigaciones para identificar los genes y polimorfismos asociados con todas las formas de enfermedad periodontal, lo cual resulta de gran importancia para la prevención, pues permite comprender la posible relación entre la herencia o la presencia de síndromes<sup>(14,19)</sup>.

Se ha prestado especial atención a los polimorfismos de los genes involucrados en la producción de citoquinas. Los cambios epigenéticos, como la metilación o acetilación de las bases del ADN y las alteraciones en la cromatina, afectan el patrón de expresión génica y son capaces de influir en la legibilidad del código genético. No obstante, aún se desconocen en gran medida las vías epigenéticas que participan en la modulación de los genes inflamatorios y antiinflamatorios <sup>(14)</sup>.

### **2.1.3.3. Factores ambientales y de estilo de vida**

Fumar es uno de los factores de riesgo más relevantes para la periodontitis, existe evidencia que sugiere cambios en la flora microbiana oral, aumenta el nivel de ciertos microorganismos periodontales y afecta la respuesta inmunológica del huésped. Hay investigaciones que demuestran que la nicotina presente en los cigarrillos podría provocar la descomposición del tejido, ya sea de forma directa o indirecta a través de su interacción con otros factores presentes en el entorno oral. Además, se observa una relación significativa entre una mala higiene bucal y un incremento en la acumulación de placa dental, así como una mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad periodontal<sup>(15)</sup>.

### **2.1.3.4. Condiciones sistémicas y comorbilidades**

La susceptibilidad del huésped sería influenciada por diversos factores sistémicos, y uno de ellos es el nivel de hormonas. Algunas mujeres experimentan inflamación gingival antes de la menstruación y durante la ovulación debido a un alto nivel de progesterona, que bloquea la reparación de las fibras de colágeno y provoca la dilatación de los vasos sanguíneos. De manera similar, las pacientes embarazadas tienen mayor propensión a presentar cambios gingivales, lo cual ha demostrado ser un factor de riesgo para el parto prematuro. La deficiencia de estrógeno, por otro lado, reduce la densidad ósea después de la menopausia, lo que resultaría en una disminución del hueso alveolar y, en última instancia, la pérdida dental<sup>(15,20)</sup>.

La diabetes mellitus se relaciona con la destrucción del ligamento periodontal, lo que ocasionaría la pérdida prematura de piezas dentales. Los fluidos creviculares gingivales y la saliva en pacientes diabéticos con periodontitis presentan concentraciones altas de mediadores inflamatorios, incluyendo diferentes tipos de citoquinas, en comparación con individuos sanos con enfermedad periodontal <sup>(15)</sup>.

Algunos medicamentos, como los antidepresivos tricíclicos, la atropina, los antihistamínicos y los bloqueadores beta, disminuyen el flujo de saliva y provocan sequedad bucal. Además, ciertos fármacos como la fenitoína, la ciclosporina y la nifedipina son capaces de inducir el crecimiento anormal de los tejidos gingivales, lo cual dificulta la adecuada remoción de la placa que se encuentra debajo de la masa gingival agrandada, agravando así su condición periodontal existente <sup>(15,20,21)</sup>.

Se ha demostrado que el estrés reduce el flujo de secreciones salivales, lo cual podría favorecer la formación de placa bacteriana. Además, se ha observado que individuos con depresión presentan una mayor concentración de cortisol en el líquido crevicular gingival y responden de manera deficiente al tratamiento periodontal <sup>(14,15)</sup>.

#### 2.1.4. Clasificación y tipos de enfermedad periodontal

En 2017, las enfermedades y alteraciones periodontales fueron clasificadas como "Salud periodontal, enfermedades y alteraciones gingivales"<sup>(21)</sup>.

**Tabla 1.** Clasificación actual de la enfermedad periodontal

| PERIODONTITIS ESTADIFICACIÓN: Clasifica la enfermedad periodontal por su gravedad y la cantidad medible de tejido destruido, en una etapa inicial se determina mediante la pérdida de inserción clínica, si esta variable no se encuentra disponible se determina la pérdida ósea radiográfica |                              |                        |                           |  |   |
|--|------------------------------|------------------------|---------------------------|--|---|
|  | Periodontitis                | Etapa I                | Etapa II                  | Etapa III                                    | Etapa IV  |
| Gravedad   | Pérdida de inserción clínica | 1-2 mm                 | 3-4 mm                    | Mayor o igual a 5mm                          | Mayor o igual a 5mm                               |
|  | Pérdida ósea radiográfica    | Tercio coronal<br>>15% | Tercio coronal<br>15%-33% | Extendiéndose al medio tercio de raíz        | Extendiéndose al medio tercio de raíz y más allá. |
|  | Pérdida de dientes           | Sin pérdida de dientes | Sin pérdida de dientes    | Menor o igual a 4 dientes por periodontitis. | Menor o igual a 5 dientes por periodontitis.      |
| Complejidad  | Local                        | Máx. profundidad       | Máx. Profundidad          | <b>Adicional a etapa II</b>                  | <b>Adicional a etapa II</b>                       |

|                          |   |   |   |  |  |
|--------------------------|---|---|---|--|--|
|                          |   | de sondeo $\leq 4$ mm<br>Mayormente horizontal pérdida de hueso | de sondeo $\leq 5$ mm.<br>Mayormente horizontal pérdida de hueso. | Profundidades de sondeo $\geq 6$ mm<br>Pérdida ósea vertical $\geq 3$ mm<br>Compromiso de bifurcación Clase II o III<br>Defectos de cresta moderados | Necesidad de rehabilitación compleja debido a:<br>Trauma oclusal secundario (movilidad II)<br>Defectos severos en el reborde, colapso de mordida, desplazamiento<br>Menos de 20 dientes remanentes (10 pares opuestos) |
| Extensión y distribución | Para cada estadio, describir la extensión como localizada ( $< 30\%$ de los dientes involucrados), generalizada ( $>30\%$ de los dientes involucrados), o patrón molar/incisivo |   |   |  |  |

**PERIODONTITIS CLASIFICACIÓN:** Tiene el objetivo de indicar la progresión de la enfermedad periodontal y la respuesta al tratamiento estándar, además de determinar el impacto en la salud sistémica.

|                     | <b>Progresión</b>                 |   | <b>Grado A:</b> Tasa de progresión lenta                           | <b>Grado B:</b> Tasa de progresión moderada             | <b>Grado C:</b> Tasa de progresión rápida  |
|---------------------|-----------------------------------|---|--|---|--|
| Criterios Primarios | Evidencia directa de progresión   | <b>Radiográfico</b> pérdida ósea o Pérdida de inserción clínica | Sin pérdida durante 5 años   | $< 2$ mm durante 5 años                                 | Mayor o igual a 2 mm en 5 años   |
|                     | Evidencia indirecta de progresión | % pérdida ósea / edad   | $< 0.25\%$   | 0,25 a 1,0%   | $> 1.0\%$  |
|                     |                                   | Fenotipo del caso   | Grandes depósitos de biopelículas con bajos niveles de destrucción | Destrucción proporcional a los depósitos de biopelícula | La destrucción excede la biopelícula presente:<br>Patrones clínicos específicos sugerentes de periodos rápida progresión y/o inicio temprano de la enfermedad. |

|                        |                    |          |                |                                       |  |
|------------------------|--------------------|----------|----------------|---------------------------------------|--|
|                        |                    |          |                |                                       | Patrón I-M poca respuesta al tratamiento inicial convencional. |
| Criterios modificables | Factores de riesgo | Fumar    | No fumar       | <10 cigarrillos/día                   | Fumador >10 cigarrillos al día                                 |
|                        |                    | Diabetes | Normoglucémico | HbA1c <7,0% en pacientes con diabetes | HbA1c mayor >7% en pacientes diabéticos                        |

Tomado de: American Academy of Peiodontology<sup>(23)(22)</sup>

### 2.1.5. Diagnóstico de la enfermedad periodontal

El diagnóstico oportuno y preciso es el primer desafío en el tratamiento de esta afección. La pérdida de tejido blando y hueso periodontal es gradual y en su mayoría irreversible. Sin embargo, diagnosticar la enfermedad periodontal en sus etapas tempranas será difícil, suele ser indolora y los pacientes rara vez buscan atención temprana<sup>(14)</sup>.

#### 2.1.5.1. Evaluación clínica

El primer síntoma de la gingivitis es el sangrado al cepillarse los dientes, y por lo general no se presenta dolor. Las características clínicas de la periodontitis incluyen enrojecimiento, cambio de textura e hinchazón de las encías, así como sangrado al realizar un sondaje. Durante este método diagnóstico, se observa la destrucción de las estructuras de soporte de los dientes, la recesión de la encía marginal, el aumento de la movilidad de los dientes y, en última instancia, la pérdida dental<sup>(14,24,25)</sup>.

#### 2.1.5.2. Exámenes radiográficos

Para minimizar la exposición a la radiación, se recomienda emplear técnicas paralelas al tomar radiografías periapicales intraorales. Existe una tendencia a evitar la exposición de series de imágenes de toda la boca. Por lo tanto, utilizar máquinas panorámicas modernas, se recomienda que una radiografía panorámica sea suficiente para evaluar el estado del hueso alveolar. Sin embargo, en situaciones clínicas específicas, se complementa con estudios de imagen periapicales seleccionados<sup>(18)</sup>.

#### 2.1.5.3. Pruebas microbiológicas y genéticas

- **Microscopía directa:** La microscopía de campo oscuro o de contraste se utiliza para identificar espiroquetas y otros organismos móviles<sup>(26)</sup>.
- **Cultivo bacteriano:** El cultivo bacteriano todavía se considera un método de referencia (estándar de oro). Las muestras se cultivan en condiciones anaeróbicas; debido a que la mayoría de los patógenos periodontales son de naturaleza anaerobia<sup>(26)</sup>.
- **Método de inmunodiagnóstico:** Los ensayos inmunológicos se utilizan para detectar microorganismos diana mediante el reconocimiento de sus antígenos



bacterianos. Esta reacción sería revelada mediante varios procedimientos, como ensayos inmunofluorescentes (IFA), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), citometría de flujo, aglutinación de látex y ensayos de membrana<sup>(26)</sup>.

### **2.1.6. Prevención de la enfermedad periodontal**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda implementar estrategias anticipadas de salud pública que se basen en un enfoque de factores de riesgo comunes. La prevención se centraría en la reducción o eliminación de causas como el tabaquismo, el estrés y el bajo nivel socioeconómico<sup>(15)</sup>

#### **2.1.6.1. Higiene bucal y técnicas de cepillado**

La limpieza adecuada de la boca, que incluye el cepillado regular de los dientes y el uso de hilo dental, es fundamental para evitar la enfermedad oral y la periodontitis. Estos hábitos de salud oral se complementan con un adecuado control por parte del odontólogo<sup>(28)</sup>.

#### **2.1.6.2. Control del tabaco y factores de riesgo modificables**

Aunque el papel de la dieta en la prevención de la caries es más relevante que en la periodontitis, una mala alimentación tendría un impacto negativo. Las vitaminas C y E, conocidas por sus propiedades antioxidantes, ayudan a reducir la producción de radicales de oxígeno reactivos durante el proceso inflamatorio. Para el control de bacterias periodontales específicas, se utilizan sustancias como la clorhexidina, el triclosán, los aceites esenciales y el zinc, presentes en pastas dentales, enjuagues bucales y geles. La clorhexidina reduce la placa dental y la inflamación gingival al disminuir los mediadores inflamatorios. Dejar de fumar no solo inhibe la progresión de la enfermedad periodontal, sino que también reduce la destrucción del tejido de soporte de los órganos dentales<sup>(15,29)</sup>.

#### **2.1.6.3. Visitas regulares al odontólogo y limpiezas dentales profesionales**

Una vez realizado el diagnóstico, el profesional de la salud elimina rápidamente los factores etiológicos, como el biofilm microbiano en las superficies de los dientes y las encías, y asesora al paciente sobre los posibles factores de riesgo<sup>(14)</sup>.

## **2.2. Introducción a la enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer es un padecimiento neurodegenerativo progresivo caracterizado por la acumulación de amiloide  $\beta$  en forma de placas extracelulares y ovillos neurofibrilares intracelulares, con neurodegeneración y demencia eventuales<sup>(30)</sup>. Abdulaziz<sup>(31)</sup>, menciona que la dolencia de Alzheimer es una afección neurodegenerativa que deteriora gradualmente las capacidades cognitivas.

### **2.2.1. Definición de la enfermedad de Alzheimer**

La demencia tipo Alzheimer se refiere a un inicio particular y un curso de deterioro cognitivo y funcional asociado con la edad junto con una neuropatología particular. Los déficits en la capacidad de codificar y almacenar nuevos recuerdos caracterizan las etapas iniciales de la enfermedad. Los cambios progresivos en la cognición y el comportamiento acompañan a las últimas etapas<sup>(32)</sup>.

### **2.2.1.1. Importancia y prevalencia de la enfermedad de Alzheimer**

Se ha informado que el número global de personas con demencia aumentó a 43,8 millones en 2016, y se estima que para 2050 habrá 152 millones de personas con Alzheimer y otras demencias. Dado que el inicio está estrechamente relacionado con la edad, se espera que la carga aumente con el envejecimiento de la población y el aumento de la esperanza de vida. Aunque no existen medidas efectivas para prevenir o curar la demencia, la creciente evidencia ha demostrado que más de un tercio de los casos podrían prevenirse o retrasarse mediante el manejo de los factores de riesgo controlables<sup>(33)</sup>.

### **2.2.1.2. Relevancia para la salud pública y el envejecimiento de la población**

El deterioro cognitivo tipo Alzheimer es la principal causa de demencia y se está convirtiendo rápidamente en una de los malestares más costosos y letales de este siglo. Afecta principalmente a las personas mayores y a menudo se considera un proceso normal de envejecimiento debido a la falta de conciencia. Según los informes, afecta al 3% de las personas de 65 a 74 años, al 17% de adultos de 75 a 84 años y al 32% de los individuos de 85 años o más<sup>(31)</sup>.

### **2.2.2. Etiología y factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer**

Este resulta del daño estructural y funcional en el sistema nervioso central, incluyendo la agregación anormal de proteínas y procesos neurodegenerativos. Se han identificado dos tipos de lesiones: las placas amiloides compuestas de péptidos beta-amiloides ( $A\beta$ ), que se acumulan fuera de las células nerviosas, y los ovillos neurofibrilares (NFT) formados por proteína tau hiperfosforilada, que se acumula en las neuronas. Esta patología implica trastornos bioquímicos, neurofisiológicos, neuroanatómicos y cognitivos de manera progresiva<sup>(30)</sup>.

#### **2.2.2.1. Factores genéticos y hereditarios**

El gen APOE es el principal factor de riesgo genético. Este gen está involucrado en el transporte de lípidos, incluido el colesterol, en los tejidos periféricos y en el sistema nervioso central. Su función es asegurar el suministro de lípidos a las neuronas y mantener la homeostasis de la membrana, lo cual es crucial en la reparación de lesiones neuronales y cerebrales. El gen APOE presenta tres alelos:  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ . El alelo  $\epsilon 4$  se considera un factor de riesgo genético debido a su asociación con el volumen hipocampal atrófico, la acumulación anormal de proteína  $A\beta$ , los depósitos de amiloide aumentados e hipometabolismo cerebral<sup>(30)</sup>.

#### **2.2.2.2. Factores ambientales y de estilo de vida**

El daño cardiovascular se asocia con un mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas debido a la amplia red de vasos sanguíneos que irriga el cerebro. Además, existen otros factores como la hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad, hábitos alimentarios, tabaquismo y nivel de actividad física que también influiría en el riesgo de empeorar estos malestares. Por tanto, el estilo de vida de los pacientes desempeña un papel crucial en la exacerbación de esta patología<sup>(30)</sup>.

### **2.2.2.3. Enfermedades y condiciones asociadas**

La falta de actividad cognitiva social y física es capaz de aumentar el riesgo de dolencias neurodegenerativas. Un entorno enriquecido, que incluya niveles educativos más altos, interacciones sociales de calidad, una variedad de actividades recreativas y la práctica regular de ejercicio físico, promueve la reserva cognitiva. Por otro lado, el consumo excesivo de tabaco y alcohol se ha asociado con un mayor deterioro cognitivo. Además, antecedentes de traumatismo craneoencefálico y pérdida de audición favorecería la aparición de enfermedades neurodegenerativas<sup>(30,34)</sup>.

### **2.2.2.4. Neuropatología y fisiopatología**

El cerebro, al igual que el tejido adiposo, es un órgano rico en lípidos. Estos son componentes esenciales de la materia gris, materia blanca y núcleos nerviosos, y desempeñan un papel crucial en el crecimiento neuronal y la sinaptogénesis. El colesterol y los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, son especialmente importantes para la función cerebral. La investigación ha demostrado que el desequilibrio en la homeostasis de los lípidos se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer<sup>(35)</sup>.

## **2.2.3. Diagnóstico**

### **2.2.3.1. Evaluación clínica y cognitiva**

La Enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo que afecta la función diaria. Los pacientes experimentan desorientación gradual en cuanto al tiempo y la ubicación, así como dificultades en el lenguaje, como la búsqueda de palabras, errores parafásicos y problemas de comprensión. Con el tiempo, sería capaz de presentarse confusión, fluctuaciones en la cognición, falta de conciencia, juicio deficiente, conductas disruptivas, dificultad para reconocer rostros (prosopagnosia) y problemas con la coordinación de movimientos (apraxia). Además, empeoraría síntomas como la agitación, alucinaciones y delirios paranoides, los cuales son difíciles de tratar<sup>(32)</sup>.

En la evaluación y seguimiento del deterioro cognitivo se utilizan pruebas neurocognitivas de detección como el Mini-Mental State Examination (MMSE) y la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA). Estas se complementan con evaluaciones específicas en áreas como el lenguaje, la capacidad visoespacial y ejecutiva, de acuerdo a las necesidades del paciente<sup>(32,36)</sup>.

### **2.2.3.2. Exámenes de neuroimagen**

La Academia Estadounidense de Neurología, establece que la neuroimagen estructural es adecuada para detectar lesiones que provocan un deterioro cognitivo<sup>(37)</sup>.

- **Resonancia magnética**

La resonancia magnética cerebral con secuencias potenciadas en T1 y T2 es útil para evaluar la anatomía cerebral, identificar la pérdida de volumen relativo y descartar otras causas anatómicas de los síntomas<sup>(37)</sup>.

En etapas tempranas del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer, se observa atrofia principalmente en la corteza entorrinal y el hipocampo. A medida que progresa la

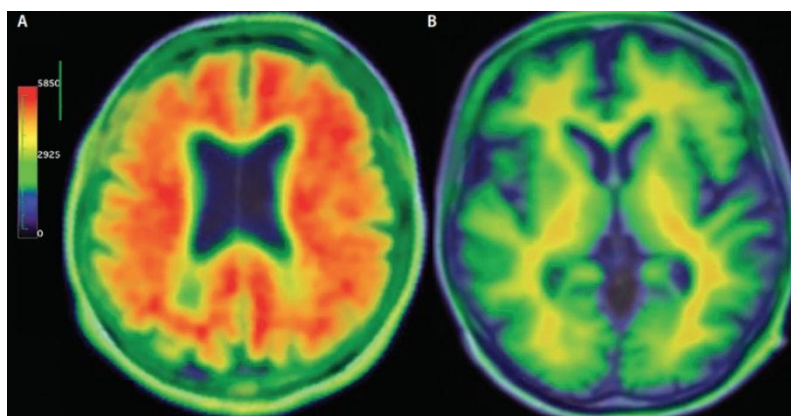
enfermedad, la atrofia se extiende al resto del lóbulo temporal medial, incluyendo las circunvoluciones temporal medial, parahipocampal y fusiforme, así como el polo temporal. Con el tiempo, la atrofia se extiende a otras áreas de la corteza, como los lóbulos temporal, parietal y frontal. En las etapas tardías de la enfermedad, también se ve afectado el lóbulo occipital. A medida que avanza la atrofia, los espacios del líquido cefalorraquídeo aumentan de tamaño. Las tasas de agrandamiento del ventrículo son más pronunciadas en el Alzheimer en comparación con el proceso de dilatación ventricular asociado al envejecimiento normal<sup>(37,38)</sup>.

- **Estudios de emisión de positrones**

**PET con 18F-fluorodesoxiglucosa:** Un isótopo radiactivo de flúor sustituye a un grupo hidroxilo en una molécula de glucosa. La glucosa es utilizada como fuente de energía por las neuronas. El hipometabolismo, describe diferentes tasas de utilización de glucosa, considerado como un indicador de neurodegeneración<sup>(37)</sup>. En el caso de la demencia tipo Alzheimer, se observan áreas con hipometabolismo en regiones como la corteza cingulada posterior, el precúneo y las cortezas temporal, parietal y frontal posterior<sup>(37,38)</sup>.

**Tomografía por emisión de positrones de amiloide:** Existen diversos marcadores radiomarcados que se unen a las placas de  $\beta$ -amiloide in vivo, algunos de los cuales han sido aprobados por la FDA. El PET-amiloide proporciona una respuesta cualitativa en relación a la presencia o ausencia de estas placas en el cerebro<sup>(37)</sup>.

**Figura 1.** Tomografía por emisión de positrones



Los resultados de la tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide arrojan un resultado positivo (A) o negativo (B) para la presencia de amiloide<sup>(37)</sup>.

### 2.2.3.3. Pruebas de líquido cefalorraquídeo y biomarcadores

Una herramienta prometedora para mejorar la precisión diagnóstica de la demencia tipo Alzheimer es el uso de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual proporciona información sobre el metabolismo y la patología cerebral. El LCR se recolecta fácilmente mediante una punción lumbar. Estos están asociados con los tres principales cambios patológicos que ocurren en el cerebro de los pacientes afectados: el depósito de amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ) en placas extracelulares, la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) y la pérdida neuronal<sup>(39)</sup>.

#### 2.2.3.4. Diagnóstico diferencial

- **Demencia Frontotemporal:** El deterioro generalizado que implica daño en los lóbulos frontales y temporales es característico de la demencia. Se ha propuesto que la presencia de marcadores de placas beta amiloide es un predictor diferencial, estos se encuentran presentes únicamente en la demencia tipo Alzheimer y no en pacientes con demencia frontotemporal <sup>(40)</sup>.
- **Demencia con cuerpos de Lewy:** Se caracteriza por el deterioro cognitivo leve, el inicio de delirio y presentaciones de inicio psiquiátrico. A diferencia del Alzheimer, se distingue por la presencia de depósitos de proteínas llamados cuerpos de Lewy en los nervios que desempeñan un papel en el funcionamiento cognitivo<sup>(28)</sup>.
- **Demencia vascular:** Suele ser causada por daño a los vasos sanguíneos pequeños en el mesencéfalo, lo que resulta en mini-infartos causados por sangrado en el cerebro. A diferencia del Alzheimer, este tipo de demencia no se caracteriza por una pérdida de memoria habitual. Los síntomas de la demencia vascular se presentan de forma rápida y su causa está relacionada con una lesión fuerte en el cerebro<sup>(28,41)</sup>.

#### 2.2.4. Clasificación y etapas de la enfermedad de Alzheimer

##### 2.2.4.1. Alzheimer de inicio temprano y de inicio tardío

- **Alzheimer de inicio temprano:** La demencia de inicio temprano es menos común que la forma de Alzheimer de inicio tardío y generalmente afecta a pacientes menores de 65 años, siendo más frecuente en aquellos con edades entre 40 y 50 años. Las personas con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de desarrollar esta forma de deterioro cognitivo. Se caracteriza por la presencia de placas y ovillos en el cerebro, así como una disminución del volumen cerebral. Además, se ha observado una posible relación entre la forma temprana de demencia y un error en el cromosoma 14 del ADN humano<sup>(42)</sup>.
- **Alzheimer de inicio tardío:** La forma más común es el Alzheimer de inicio tardío, que afecta a personas de 65 años o más. Esta forma se presenta tanto esporádica como hereditaria, aunque hasta ahora no se ha identificado un gen específico que sea responsable de su aparición. El agente causal aún no se conoce con certeza<sup>(42)</sup>.

### 2.2.4.2. Etapas progresivas de la enfermedad<sup>(43)</sup>

**Tabla 2.** Etapas progresivas de la enfermedad de Alzheimer

| <b>Deterioro cognitivo leve:</b>   | <b>Alzheimer leve:</b>   |
|--|--|
| La persona experimenta lapsos de memoria, pero los síntomas de demencia no son detectables durante un examen médico ni por parte de amigos, familiares o compañeros de trabajo.  | Los amigos, familiares o compañeros de trabajo comienzan a notar dificultades, mientras que durante una entrevista médica detallada, los médicos detectan problemas de memoria o concentración.  |
| <b>Alzheimer moderado:</b>   | <b>Alzheimer severo:</b>   |
| Una entrevista médica cuidadosa diagnostica síntomas en varias áreas, como el olvido de hechos recientes, dificultad para realizar tareas complejas (como planificar la cena de los invitados, pagar cuentas o administrar las finanzas), olvido de la propia historia personal, cambios de humor y síntomas de depresión. | A medida que la enfermedad avanza, la memoria sigue deteriorándose y produciéndose cambios de personalidad. Los pacientes requieren asistencia para llevar a cabo actividades diarias. En etapas avanzadas, es común que pierdan la capacidad de responder a su entorno y necesiten ayuda para el cuidado personal diario. |

Tomado de: Alzheimer association<sup>(43)</sup>

### 2.2.5. Tratamiento y manejo de la enfermedad de Alzheimer

Se han investigado numerosas estrategias terapéuticas, aunque los tratamientos actualmente disponibles se centran principalmente en el manejo de los síntomas en lugar de ofrecer terapias curativas efectivas<sup>(37,44)</sup>.

#### 2.2.5.1. Tratamientos farmacológicos actuales

- **Inhibidores de la colinesterasa:** Los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, galantamina, rivastigmina) y el antagonista del N-metil-d-aspartato (NMDA), la memantina, se han demostrado beneficiosos a corto y largo plazo para reducir el declive cognitivo y funcional, así como retrasar la aparición y el impacto de los síntomas neuropsiquiátricos<sup>(44)</sup>.
- **Aducanumab:** En junio de 2021, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) aprobó un nuevo fármaco, el cual es un anticuerpo monoclonal de nueva generación que es selectivo para los agregados de A $\beta$ , lo que lo convierte en el primer fármaco arraigado en la fisiopatología del Alzheimer<sup>(45)</sup>.
- **Antagonistas de los receptores NMDA** (Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA) Están asociados con los procesos de aprendizaje, memoria, desarrollo y la plasticidad neural<sup>(44)</sup>.
- **Antidepresivos:** El 90% de las personas que reciben un diagnóstico de demencia también son diagnosticados con apatía, depresión, ansiedad, trastornos del sueño e incluso psicosis. La intervención farmacológica se introduce si los enfoques no farmacológicos han fallado. El citalopram y el escitalopram son los más comunes. Sin embargo, el uso de antipsicóticos típicos y benzodiazepinas es controvertido y no recomendado<sup>(45)</sup>.

## **2.2.5.2. Terapias no farmacológicas**

### **a. Estimulación cognitiva y terapia ocupacional**

Durante el curso de la enfermedad, aproximadamente el 85 % al 90 % de los pacientes experimentarán síntomas neuropsiquiátricos o comportamientos problemáticos. La psicoeducación es fundamental e involucra la educación tanto del cuidador como del paciente. Además, la modificación del entorno, mantener la coherencia y seguir rutinas simples sería de gran ayuda<sup>(44)</sup>.

### **b. Actividades físicas**

El ejercicio se ha establecido como una opción de tratamiento viable y se utilizaría como terapia adyuvante en el tratamiento. Los estudios han demostrado que la actividad física tiene efectos beneficiosos en el proceso de deterioro cognitivo. Además, se ha observado que el ejercicio reduce y retrasa la aparición de síntomas neuropsiquiátricos graves, como depresión, confusión y apatía<sup>(45)</sup>.

### **c. Actividades sociales**

El aislamiento social es un factor de riesgo importante para el estrés mental y psicosocial, lo cual aumenta la vulnerabilidad a enfermedades neurológicas. Participar en actividades sociales tiene beneficios para el cerebro, como mejorar la neurogénesis, la plasticidad sináptica y las capacidades cognitivas. Además, la musicoterapia se basa en la interacción de la música con las regiones cerebrales asociadas a las emociones y la toma de decisiones<sup>(44,45)</sup>.

## **2.3. Relación de la enfermedad periodontal con la demencia tipo Alzheimer**

Estudios recientes respaldan la existencia de una relación directa entre estas dos enfermedades. Aunque los mecanismos subyacentes aún no se han dilucidado por completo, se acepta en general, aunque no confirmado, que los patógenos orales son competentes de ingresar al torrente sanguíneo, desencadenando una inflamación sistémica de bajo grado que afecta negativamente la función cerebral. Además, se ha demostrado que los patógenos orales y sus proteínas tóxicas infectan el cerebro de los pacientes afectados<sup>(12)</sup>.

A medida que el Alzheimer progresa de las etapas tempranas a las más avanzadas, los pacientes tendrían dificultades para mantener una adecuada higiene oral, conduce a una disbiosis oral que alimenta la infección, como la periodontitis, agravando los síntomas de deterioro cognitivo. Hallazgos recientes también han demostrado evidencia de que la terapia periodontal en general, así como terapias dirigidas específicamente contra *Porphyromonas gingivalis* y sus proteasas secretadas, retardarían la progresión de la enfermedad de Alzheimer<sup>(3,12)</sup>.

## CAPÍTULO III

### 3. METODOLOGIA.

#### 3.1. Diseño de la investigación

##### 3.1.1. Descriptiva

Esta investigación es de tipo descriptiva observacional, mediante un análisis de artículos científicos sobre neuroinflamación, Alzheimer y odontología en la rama de periodoncia, emitidas por revistas indexadas, estas reseñas científicas fueron seleccionadas a través de dos bases de datos como: PubMed, Wiley, y Elsevier durante el periodo comprendido entre los años 2013 hasta el año 2023, de manera organizada y bien estructurada pero enfocados en las variables independiente (Enfermedad periodontal), y la variable dependiente (Relación con los pacientes con Alzheimer). Es bibliográfica debido a que requiere la revisión de información de diversas fuentes de investigativas como lo son: libros, revistas, periódicos, publicaciones científicas y demás para sustentar las variables de investigación y sostener los resultados reportados en el estudio.

##### 3.1.2. Cualitativa

La presente investigación tendrá un enfoque cualitativo porque se busca adquirir información relevante sobre los pacientes con Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal, determinando sus características más importantes tiene un comportamiento cuantitativo porque se hace uso de la información sobre el tema planteado, mediante la revisión de la literatura actual.

#### 3.2. Población

En el presente trabajo investigativo se incluirá investigaciones, publicaciones y demás estudios desarrollados en el contexto nacional e internacional que tengan relación con los pacientes con Alzheimer y la presencia de enfermedad periodontal, para lo cual se utilizará varios motores de búsqueda como: Pubmed, Elsevier, Scielo, LILACS, Redalyc, Dialnet y repositorios institucionales.

#### 3.3. Muestra

El número aproximado de estudios sometidos a análisis mediante una muestra intencional no probabilística será de 60 publicaciones académico-científicas aproximadamente, en base a los criterios de selección.

#### 3.4. Criterios de selección

##### 3.4.1. Criterios de inclusión

- Investigaciones afines a los descriptores y palabras clave relacionadas al tema.
- Artículos de meta - análisis, artículos de revisión sistemática, revistas científicas y revisión de literatura libres de pago con publicaciones subsecuentes al año 2013
- Investigaciones actualizadas (5 años atrás)
- Investigaciones disponibles en repositorios institucionales de educación superior y bases de datos científicas.



- Artículos científicos publicados en idioma inglés u otros de carácter internacional
- Artículos científicos que sigan los lineamientos requeridos con el factor de impacto SJR (Scimago Journal Ranking) y ACC (Average Count Citation).

### 3.4.2. Criterios de exclusión

- Artículos sin texto completo o que presenten información básica del estudio.
- Artículos que presenten aplicación o estudios experimentales en animales.

### 3.5. Técnicas e instrumentos

Análisis documental: técnica que a través de una guía de análisis documental permitirá obtener información sobre el comportamiento de la población objeto de estudio.

Análisis de contenido: técnica que a través de una guía de análisis de contenido permitirá analizar y destacar información precisa respecto al tema en cuestión.

### 3.6. Análisis y selección de publicaciones.

**Tabla 3.** Número de artículos por base de datos

| Base de datos  | Nro. Artículos |
|----------------|----------------|
| Pubmed         | 30             |
| Elsevier       | 18             |
| Scielo         | 1              |
| Wiley          | 11             |
| Google Scholar | 0              |

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

**Tabla 4.** Términos de búsqueda, utilizadas en base de datos

| BASE DE DATOS | ECUACIÓN DE LA BÚSQUEDA  |
|---------------|--|
| PubMed        | Alzheimer's and periodontal disease<br>Biomarkers and its relationship with Alzheimer's<br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's<br>Oral microbiota and Alzheimer's<br>Neuroinflammation and neurodegeneration and periodontal disease   |
| Elsevier      | Alzheimer's and periodontal disease<br>Biomarkers and its relationship with Alzheimer's<br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's<br>Oral microbiota and Alzheimer's<br>Oral health and cognitive degeneration<br>Neuroinflammation and neurodegeneration and periodontal disease |
| Scielo        | Alzheimer's and periodontal disease  |
| Wiley         | Alzheimer's and periodontal disease<br>Biomarkers and its relationship with Alzheimer's<br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's   |

|                |  |
|----------------|--|
|                | Oral microbiota and Alzheimer's<br>Oral health and cognitive degeneration<br>Neuroinflammation and neurodegeneration and periodontal disease |
| Google Scholar | Alzheimer's and periodontal disease<br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's   |

**Tabla 5.** Análisis de fuentes mediante método PICOs.

| <b>Frase</b> | <b>Palabra natural</b>  | <b>Decs</b>  |
|--------------|---|--|
| Pacientes    | Personas con demencia tipo Alzheimer<br><br>Pacientes con enfermedad periodontal<br><br>Pacientes con demencia tipo Alzheimer y enfermedad periodontal.<br><br>Pacientes mayores de 60 años   | Alzheimer Disease<br><br>Alzheimer Dementia<br><br>Periodontitis |
| Intervención | Periodontitis<br>Deterioro cognitivo<br>Bacterias<br>Endotoxinas<br>Neuroinflamacion<br>Calidad de vida<br>Demencia tipo Alzheimer<br>Salud bucodental<br>Microorganismos orales<br><i>Porphyromonas gingivalis</i><br>Respuesta microglial<br>Prevención de la enfermedad periodontal<br>Biomarcadores | Cognitive decline<br><br>Neuroinflammation<br><br>Oral Health    |
| Comparador   | Enfermedad periodontal<br><br>Demencia tipo Alzheimer   |  |
| Variable     | Enfermedad periodontal<br><br>Demencia tipo Alzheimer   | Periodontitis  |

| <b>Frase</b>    | <b>Palabra natural</b>   | <b>Decs</b>  |
|-----------------|--|--|
| Tipo de estudio | Metaanálisis<br>Revisión bibliográfica<br>Revisión sistemática<br>Estudio de casos   | Meta-analysis<br>Bibliographic review<br>Systematic review<br>Study of cases |
| Limites         | Artículos publicados en los últimos 5 años.<br>Idioma inglés y español.<br>Artículos de texto completo<br>Artículos de disponibilidad gratuita |  |

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

**Tabla 6.** Análisis PICO por selección de resultados de búsqueda.

| <b>Fecha</b> | <b>Base de datos</b> | <b>Combinación Decs</b>  | <b>Selección/ resultados</b>                             |
|--------------|----------------------|--|--|
| 24/06/2021   | PudMed               | Alzheimer's and periodontal disease<br><br>Biomarkers and its relationship with Alzheimer's<br><br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's<br><br>Oral microbiota and Alzheimer's<br><br>Neuroinflammation and neurodegeneration and periodontal disease | 16/226<br><br>2/30<br><br>6/48<br>5/136<br><br>1/15      |
| 24/06/2021   | Elsevier             | Alzheimer's and periodontal disease<br><br>Biomarkers and its relationship with Alzheimer's<br><br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's<br><br>Oral microbiota and Alzheimer's  | 8/21<br><br>2/210<br><br>1/10<br>4/75<br><br>3/63<br>0/3 |

| Fecha      | Base de datos  | Combinación Decs   | Selección/ resultados   |
|------------|----------------|--|---|
|            |                | Oral health and cognitive degeneration<br><br>Neuroinflammation and neurodegeneration and periodontal disease  |   |
| 26/06/2021 | SCIELO         | Alzheimer's and periodontal disease  | 0/6   |
| 26/06/2021 | WILEY          | Alzheimer's and periodontal disease<br><br>Biomarkers and its relationship with Alzheimer's<br><br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's<br><br>Oral microbiota and Alzheimer's<br><br>Oral health and cognitive degeneration<br><br>Neuroinflammation and neurodegeneration and periodontal disease | 0/55<br><br>0/2228<br>4/187<br><br>2/235<br>3/596<br><br>2/14 |
| 27/06/2021 | GOOGLE SCHOLAR | Alzheimer's and periodontal disease<br>Porphyromona gingivalis and its relationship with Alzheimer's   | 0/ 5.330<br>1/1750  |

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

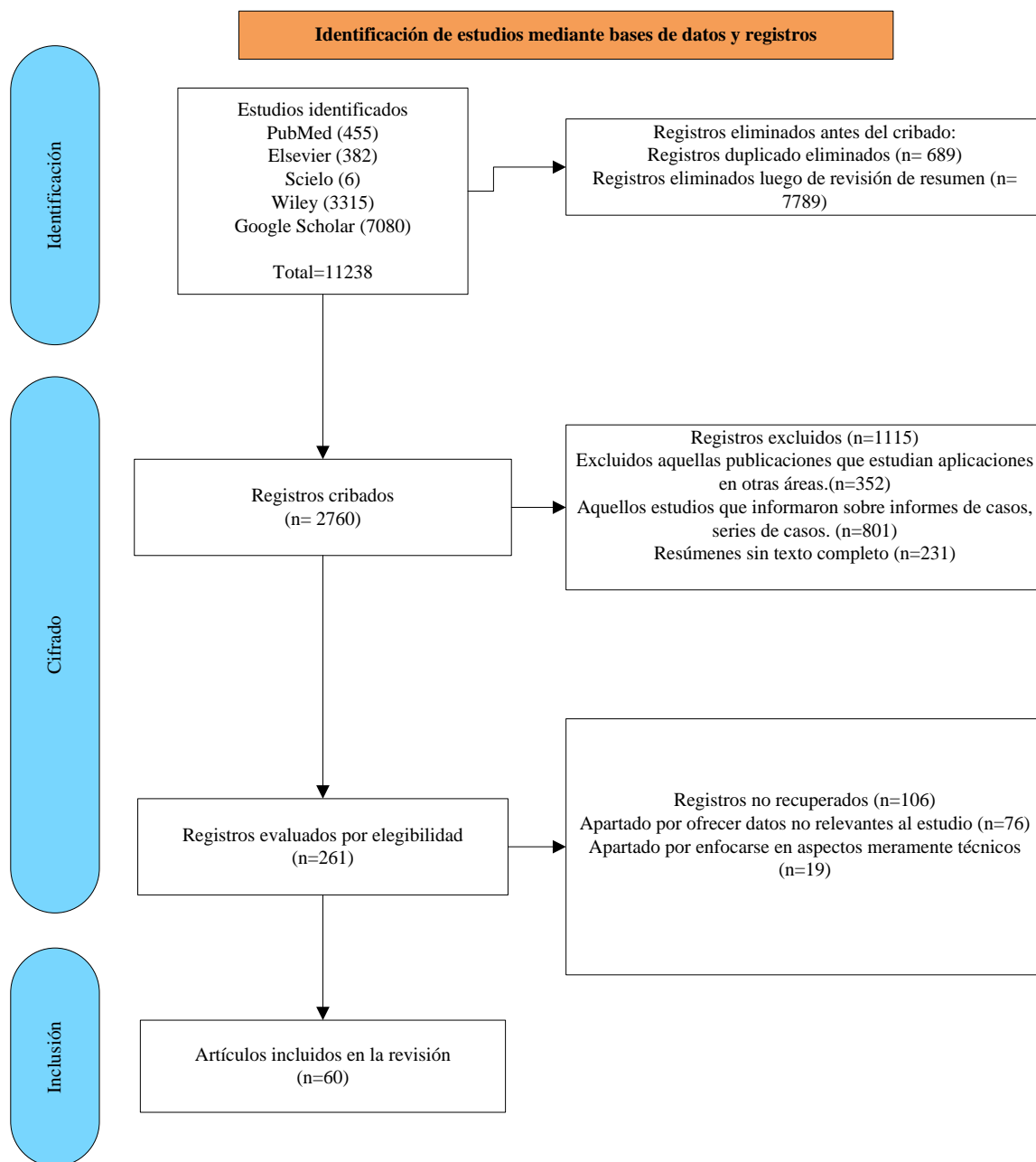
**Tabla 7.** Criterios de inclusión y exclusión

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN  | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Artículos de revisión o de investigación publicados en las bases mencionadas.</li> <li>- Base de datos que presenten resumen; se utilizará este filtro para mejor fluidez de información.</li> <li>- Se usará como tema base: Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No estar dentro del periodo de publicación 2013-2023</li> <li>- Artículos no relacionados con Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal</li> <li>- Publicaciones que carezcan de rigurosidad científica.</li> </ul> |

|   |  |
|---|--|
| - Archivos publicados dentro del periodo de publicación 2013 – 2023 | Artículos científicos realizados en animales |
|---|--|

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

**Gráfico 1. Diagrama PRISMA**



## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 4.1. La enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer en pacientes mayores de 60 años.

##### 4.1.1. Generalidades

Los estudios en pacientes mayores de 60 años han encontrado una asociación entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo en personas de edad avanzada<sup>(46)(47)(48)(49)</sup>. La periodontitis crónica y la pérdida dental se consideran factores de riesgo para padecimientos neurodegenerativos. Se ha observado una correlación entre niveles elevados de inflamación periodontal y niveles cognitivos bajos en adultos mayores<sup>(50)</sup>.

Para respaldar esta afirmación, se menciona un metanálisis realizado en varios países del mundo<sup>(50)</sup>, muestra una conexión entre la salud bucal y el deterioro cognitivo. Por ejemplo, un estudio en Francia, encontró una asociación significativa entre la mala salud bucal y el riesgo de demencia en mayores de 65 años. En Finlandia, se encontró una relación importante entre la demencia y los problemas dentales en individuos de 75 años. En Japón reveló una correspondencia entre la periodontitis y el deterioro cognitivo leve. Estos estudios sugieren que existe una relación significativa entre la periodontitis y el riesgo de demencia<sup>(51)(52)(53)</sup>.

La incidencia del Alzheimer y la periodontitis aumenta de manera significativa con la edad, pasando del 3% en el grupo de edad de 65 a 74 años, hasta casi el 50% en el grupo de edad de más de 85 años. Además, se menciona que la periodontitis se desarrolla después de los 30 años, mientras que la dolencia de Alzheimer tardía comienza después de los 80 años. La demencia y las patologías orales tienen una mayor prevalencia en personas mayores<sup>(54)(55)</sup>. Esta dolencia que afecta encías y periodonto, está relacionada con diversas enfermedades crónicas y debilitantes, que incluyen artritis reumatoide, cáncer pancreático y orodigestivo, así como el Alzheimer<sup>(56)</sup>.

En la literatura se muestra una relación bidireccional entre el deterioro tipo Alzheimer y la periodontitis. Se ha encontrado que los pacientes con periodontitis tienen un mayor riesgo de desarrollar esta patología neurodegenerativa, mientras que las personas con este tipo de demencia son más propensas a sufrir daño en el tejido periodontal, pérdida de órganos dentales y enfermedades mucosas debido a la disminución de la capacidad cognitiva<sup>(57)</sup>. La pérdida de dientes aumentaría el riesgo de Alzheimer mediante la reducción de la masticación, lo cual causa cambios degenerativos en los dominios cognitivos del cerebro. Además, a medida que disminuye la capacidad para masticar, se reduce la ingesta de alimentos como verduras crudas, origina deficiencias nutricionales<sup>(58)(57)(59)</sup>.

##### 4.1.2. Efectos inflamatorios

###### 4.1.2.1. Efectos inflamatorios relacionados con bacterias orales asociadas con la enfermedad periodontal y el desarrollo de placas amiloides

Varios estudios indican una relación entre las bacterias asociadas con la enfermedad periodontal y el desarrollo de placas amiloides cerebrales<sup>(46)</sup>. Estos microorganismos

forman biopelículas en la superficie dental, interactúan con las células huésped, liberan mediadores inflamatorios y poseería efectos patogénicos en un entorno propicio. La periodontitis, una inflamación crónica de los tejidos de soporte de los dientes, se ha identificado como una causa común de pérdida dental en adultos y un factor de riesgo para la neurodegeneración cognitiva<sup>(60)(53)</sup>.

Se han encontrado niveles altos de anticuerpos contra las bacterias periodontales en adultos mayores con periodontitis en comparación con pacientes sanos, se asocia con una carga significativa de amiloide cerebral y desarrollo de placas amiloides<sup>(61)(62)(63)(64)</sup>. Además, han encontrado indicios de colonización bacteriana cerebral por ciertos patógenos orales en pacientes con Alzheimer<sup>(65)</sup>. Por este motivo, es importante controlar la carga microbiana de la cavidad bucal, así como prevenir la enfermedad periodontal, para regular el inicio y la exacerbación del deterioro cognitivo en ancianos<sup>(66)(51)(50)(67)</sup>.

#### 4.1.2.2. Enfermedades orales comunes distintas a la enfermedad periodontal

Investigaciones realizadas en ancianos han encontrado una asociación significativa entre el Alzheimer y padecimientos bucales como caries dentales y estomatitis. Además, se descubrió que la carga inflamatoria relacionada con estas afecciones aumentaba el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer<sup>(68)</sup>. Se observa que la disbiosis del microambiente oral en personas afectadas con Alzheimer contribuye al declive cognitivo. Mantener una buena salud oral a través de tratamientos periodontales y cuidados del aparato estomatognático podría prevenir o retrasar la progresión de este tipo de demencia<sup>(15,47,69)</sup>.

Hay que destacar que en este estudio se mencionan los procesos biológicos tomando como agente causal principal a la bacteria *Porphyromonas gingivalis*, no obstante, no es el único microorganismo que se ha encontrado en el cerebro y tiene relación con la boca.

**Tabla 8.** Análisis comparativo de estudios sobre la relación de la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo tipo Alzheimer en adultos mayores

| AUTOR                        | DESCRIPCIÓN   | ANÁLISIS  |
|------------------------------|---|---|
| <b>Delaby (2022)</b>         | Este artículo menciona dos estudios realizados en el año 2019 por la revista PLOS ONE y en 2020 por Journal of Alzheimer's Disease, en los cuales se encontró una asociación significativa entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo en adultos de 60 años. Además, se sugiere una posible relación entre las bacterias orales y el desarrollo de placas amiloides cerebrales. <sup>(46)</sup> | Algunos estudios han encontrado colonización cerebral por bacterias orales como <i>P. gingivalis</i> en personas con Alzheimer.<br><br>La inflamación crónica causada por la enfermedad periodontal contribuye al desarrollo de Alzheimer y otras formas de demencia. |
| <b>Pei-Hsuan Wang (2019)</b> | Hallazgos de niveles elevados de inflamación periodontal correlacionados con grados cognitivos más bajos en personas mayores <sup>(51)</sup> .  | Varios estudios citados en esta investigación encontraron una asociación entre los dientes  |



|                              |  |  |
|------------------------------|--|--|
| <b>Li (2022)</b>             | Propone una posible asociación entre la presencia de anticuerpos contra patógenos periodontales en el suero sanguíneo y un cuantioso riesgo de desarrollar Alzheimer. <sup>(70)</sup> .              | cariados, bolsas periodontales profundas, y la enfermedad de Alzheimer, en comparación con controles emparejados por edad y género.  |
| <b>Hajishengallis (2021)</b> | Estudios epidemiológicos han orientado una asociación entre la enfermedad periodontal y Alzheimer en pacientes mayores de 60 años <sup>(49)</sup> .  | Es importante destacar que la investigación científica continúa evolucionando, y siempre existe la posibilidad de que nuevos estudios lleguen a diferentes conclusiones en el futuro |
| <b>Nadim (2020)</b>          | Este autor muestra estudios realizados en Finlandia y Japón que encontraron una asociación significativa entre la demencia y los problemas dentales en personas mayores de 75 años <sup>(50)</sup> . |  |

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

## 4.2. Mecanismos biológicos subyacentes que vinculan la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer

### 4.2.1. Teorías sobre los mecanismos biológicos subyacentes

**Tabla 9.** Teorías sobre los mecanismos biológicos que relacionan el deterioro cognitivo tipo Alzheimer y la enfermedad periodontal

|  |  |
|--|--|
| <b>INFLAMACIÓN CRÓNICA Y RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL CEREBRO</b>  | Se sugiere que la inflamación crónica causada por la enfermedad periodontal contribuye al desarrollo del Alzheimer. Esta inflamación crónica daña los tejidos y células cerebrales, aumentando el riesgo de demencia <sup>(71)(46)</sup> .<br>Además, es causada por mecanismos como la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la neuroinflamación <sup>(72)(51)</sup> . |
| <b>MIGRACIÓN DE BACTERIAS ORALES AL CEREBRO</b>                    | Se ha propuesto que las bacterias periodontales ingresan al torrente sanguíneo y llegan al cerebro, desencadenando una respuesta inflamatoria <sup>(71)</sup> . También existen estudios que sugieren que las bacterias acceden al cerebro a través de vías nerviosas <sup>(58)</sup> .  |
| <b>PRODUCCIÓN DE GINGIPAÍNAS Y DAÑO A LAS PROTEÍNAS CEREBRALES</b> | Las bacterias periodontales producen enzimas llamadas gingipaínas. Estas dañan proteínas cerebrales y contribuyen a la formación de las placas amiloides <sup>(71)</sup> .   |

**INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y DAÑO VASCULAR** La inflamación crónica daña los vasos sanguíneos, reduciendo el suministro de sangre y oxígeno al cerebro, aumentando el riesgo de daño cerebral y demencia<sup>(46)(62)</sup>.

**INTERACCIÓN DE BACTERIAS ORALES Y PROTEÍNAS AMILOIDES** Bacterias orales interactúan con las proteínas amiloides en el cerebro, formando agregados tóxicos que dañan las células cerebrales y contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer<sup>(69)(73)</sup>.

**BACTERIAS ORALES Y NERVIOS TRIGÉMINO** Las infecciones crónicas podrían activar las terminaciones del nervio trigémino y enviar señales inflamatorias al cerebro. Esto lograría desencadenar respuestas inflamatorias crónicas y daño neuronal<sup>(74)</sup>.

---

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

#### 4.2.2. Migración de Bacterias periodontales y su repercusión en el cerebro

La siguiente tabla plantea la hipótesis de que las bacterias orales accederían al cerebro a través del torrente sanguíneo, cruzando la barrera hematoencefálica o directamente por medio del nervio trigémino.

**Tabla 10.** Análisis del mecanismo de migración bacteriana hacia el cerebro

| TORRENTE SANGUÍNEO  | BARRERA HEMATOENCEFÁLICA  | NERVIO TRIGÉMINO   |
|---|---|--|
| Las bacterias periodontales pueden ingresar al torrente sanguíneo y viajar al cerebro | Es una estructura que protege el cerebro y regula el paso de sustancias desde el torrente sanguíneo hacia el cerebro                                  | El nervio trigémino es un nervio craneal que tiene múltiples ramificaciones y proporciona sensibilidad a la cara y la cavidad oral.                      |
| <b>MECANISMOS</b>   | Una vez en el cerebro, estas bacterias desencadenarían una respuesta inflamatoria crónica y dañar las células cerebrales<br>(69)(50)(67)(46)(51)(45). | Las bacterias orales asociadas con la enfermedad periodontal podrían ingresar al cerebro directamente a través del nervio trigémino<br>(75)(76)(65)(77). |

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

#### 4.2.3. Efectos de los mecanismos biológicos subyacentes

La neuroinflamación es una respuesta inflamatoria en el cerebro que estaría relacionada con la presencia de bacterias orales, como *Porphyromonas gingivalis*<sup>(75)(76)</sup>. Se propone que estas ingresan al cerebro a través de la barrera hematoencefálica y desencadenan una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central, contribuyendo al daño neuronal observado en el Alzheimer<sup>(77)</sup>. Además, la inflamación crónica oral aumenta la inflamación sistémica y altera la respuesta inmune, desencadenando la neuroinflamación<sup>(51)</sup>. Esta contribuye a la acumulación de placas amiloides compuestas de péptidos beta-amiloides (A $\beta$ ) y los ovillos neurofibrilares (NFT) formados por proteína tau hiperfosforilada, que se acumula en las neuronas lo cual implica la pérdida progresiva de las células nerviosas en el cerebro<sup>(78)(60)</sup>.

Algunos estudios sugieren que las bacterias orales producen enzimas o productos tóxicos que dañan las células cerebrales, lo que conseguiría contribuir a la neurodegeneración<sup>(54)(72)(79)(80)</sup>.

#### 4.2.4. Consecuencia de la invasión bacteriana en el cerebro

##### 4.2.4.1. Infiltración bacteriana

Las bacterias periodontales ingresarían al torrente sanguíneo y viajarían al cerebro, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica<sup>(71)(49)(55)</sup>.

- ***Porphyromonas gingivalis***: Asociada con la enfermedad periodontal. Se ha observado su presencia y sus antígenos gingipainas en especímenes cerebrales de pacientes con Alzheimer, sugiere una posible conexión entre ambos padecimientos. Se ha planteado que *P. gingivalis* atraviesa la barrera hematoencefálica, ya sea directamente a través del nervio trigémino o indirectamente por medio del torrente sanguíneo, y contribuye a la neuroinflamación. Esta activa una respuesta inmune sistémica y aumenta los niveles de citoquinas inflamatorias en el cerebro, alcanzando impulsar el desarrollo y la progresión del deterioro cognitivo. Además, se propone que interactúa con proteínas amiloides en el cerebro, participando en la formación de placas <sup>(76)(81)</sup>.
- ***Treponema denticola***: Se la ha encontrado en el cerebro post-mortem de pacientes con Alzheimer. Su relación exacta y los procesos inflamatorios aún se están investigando.<sup>(82)</sup>
- ***Fusobacterium nucleatum***: Hallada en el cerebro de pacientes con Alzheimer, se cree que desencadena una respuesta inflamatoria en el cerebro, contribuyendo a la patogénesis de la enfermedad<sup>(82)</sup>.
- ***Prevotella intermedia***: Junto con *P. gingivalis*, se asocia con una respuesta proinflamatoria que contribuye a la irritación cerebral y la patología amiloidea<sup>(74)</sup>.

#### 4.2.4.2. Gingipainas

Son enzimas producidas por *P. gingivalis*, estas son capaces de dañar las proteínas cerebrales y contribuir a la formación de placas amiloides características del Alzheimer. Se ha encontrado la presencia de gingipainas en asociación con neuronas, ovillos neurofibrilares y beta-amiloide<sup>(71)(65)(83)</sup>.

#### 4.2.4.3. Respuesta inflamatoria crónica

La inflamación crónica que se produce como resultado de la enfermedad periodontal ocasionaría daño en los tejidos cerebrales y favorecería la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares.<sup>(71)(75)(69)(67)</sup>.

#### 4.2.4.4. Estrés oxidativo

La enfermedad periodontal crónica incrementa el estrés oxidativo en el cerebro, lo cual favorece el desarrollo del Alzheimer<sup>(72)(78)(80)</sup>.

#### 4.2.4.5. Interacción con proteínas amiloides

Las bacterias orales interactúan con las proteínas amiloides en el cerebro y contribuyen a la formación de placas, una característica distintiva de esta patología neurodegenerativa <sup>(75)(50)(67)</sup>.

#### 4.2.4.6. Disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial en el Alzheimer se atribuye a la acumulación de proteínas amiloides y la inflamación crónica, que afectan el funcionamiento normal de las mitocondrias, las cuales son responsables de la producción de energía en las células<sup>(84)</sup>.

#### 4.2.5. Procesos moleculares que comparten la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer

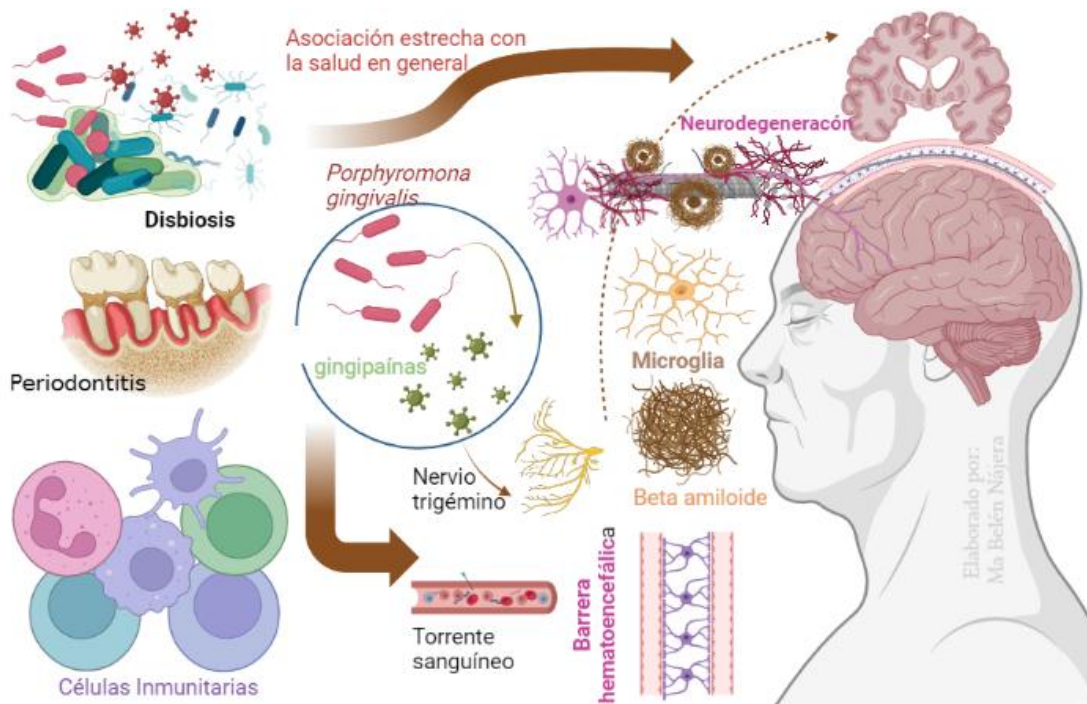
Los procesos inflamatorios y la respuesta inmunitaria son elementos clave en ambas enfermedades, lo que respalda la conexión entre ellas. Además, se han identificado genes de interacción cruzada y factores de transcripción que podrían desempeñar un papel relevante en la patogénesis de ambas. Estos genes y factores están relacionados con los procesos inflamatorios y de respuesta inmunitaria mencionados anteriormente. Además, se identifican seis genes de interacción cruzada (C4A, C4B, CXCL12, FCGR3A, IL1B y MMP3) y tres factores de transcripción (FOS, MEF2C y USF2). También se nombra varias vías moleculares (JAK-STAT, MAPK, NF-kappa B y citotoxicidad mediada por células asesinas naturales) que podrían desempeñar un papel importante en ambas molestias. Estos hallazgos respaldan la idea de que la inflamación crónica y la respuesta inmunitaria son mecanismos comunes <sup>(85)</sup>.

#### 4.3. Procesos inflamatorios

Los estudios sugieren que existe una conexión entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo tipo Alzheimer a través de procesos inflamatorios. En el **grafico 1** y en el siguiente texto se muestra el proceso que relaciona estas dos patologías. En la periodontitis, la inflamación afecta los tejidos de soporte dental debido a la acumulación de placa bacteriana, si la respuesta inmunitaria del cuerpo no logra controlarla, esta disbiosis causa inflamación crónica localizada, esta se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades sistémicas, como la diabetes y las patologías cardiovasculares <sup>(68)(83)</sup>.

Las bacterias orales y sus subproductos como gingipaínas, ingresan al sistema nervioso central a través del nervio trigémino o indirectamente por medio del torrente sanguíneo <sup>(50)(60)(83)(86)</sup>. Se ha demostrado que las bacterias orales, como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, impulsan la respuesta inmunitaria e inflamación en el cerebro activando células (microglia, astrocitos), mediante la liberación de moléculas proinflamatorias, como citocinas y radicales libres de oxígeno y nitrógeno <sup>(80)(66)(52)</sup>.

#### Gráfico 2. Procesos inflamatorios



Elaborado por: Ma. Belén Nájera

Los mecanismos por los que se produce la neuroinflamación incluyen:

- **Activación de los microglia:** Son células inmunitarias residentes del cerebro que se activan en respuesta a estímulos proinflamatorios, como la acumulación de proteínas anormales, las infecciones y las lesiones. Esta activación lleva a la liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno y nitrógeno<sup>(69)</sup>.
- **Activación de los astrocitos:** Son células gliales que brindan soporte estructural y metabólico a las células cerebrales. Además, se precipitan en respuesta a estímulos proinflamatorios, liberando citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno y nitrógeno, lo cual causa daño y muerte celular<sup>(69)</sup>.
- **Liberación de citocinas proinflamatorias:** Las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), son moléculas liberadas en respuesta a estímulos proinflamatorios, activando la respuesta inmunitaria y la inflamación<sup>(54)</sup>.
- **Liberación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno:** Los radicales libres de oxígeno y nitrógeno, como el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), su liberación ocasiona daño y muerte de las células<sup>(69)(87)</sup>.

La neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer provoca la acumulación de proteínas anormales, como la beta amiloide y la proteína tau, formando placas de péptido beta amiloide extracelular y enredos neurofibrilares intraneuronales de proteína tau hiperfosforilada. Estas desencadenan la respuesta inmunitaria y la inflamación en el cerebro, dando lugar a la neuroinflamación crónica<sup>(61)(88)(82)</sup>.

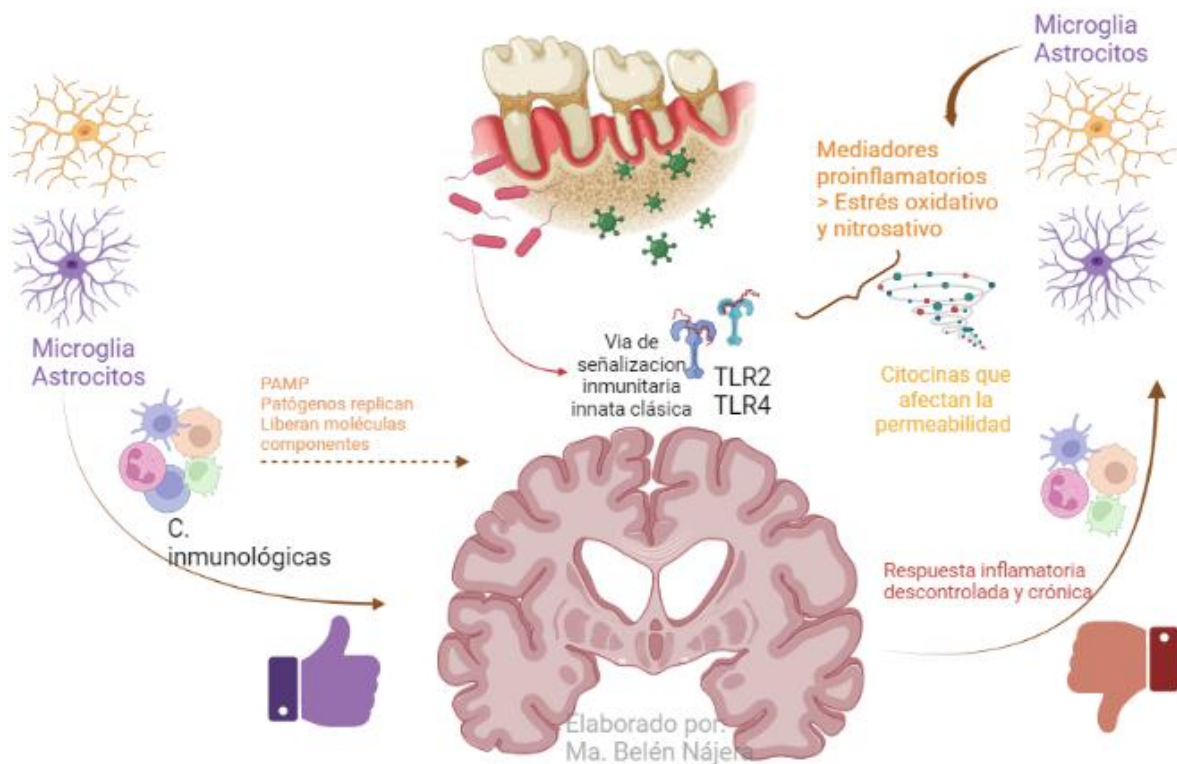
Esta contribuye a la neurodegeneración a través de diversos mecanismos. En primer lugar, estimula la producción de proteínas anormales, que se acumulan formando placas amiloides

en el cerebro. En segundo lugar, acelera la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno. En tercer lugar, promueve la producción de citocinas proinflamatorias. Por último, incrementa la producción de enzimas proteolíticas, como la cathepsina B, que degradan las proteínas cerebrales y ocasionan la muerte celular<sup>(82)(31)</sup>.

#### 4.4. Respuestas inmunitarias

La respuesta inmune a la *P. gingivalis* es un proceso complejo que involucra la interacción entre la bacteria y el sistema inmune del huésped. La *P. gingivalis* es capaz de evadir la respuesta inmune y establecer una infección crónica en el tejido periodontal. La respuesta inmune incluye la producción de anticuerpos, la activación de células inmunitarias como los neutrófilos y los macrófagos, y la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias<sup>(71)(89)(84)</sup>.

**Gráfico 3.** Respuesta Inmunitaria que relaciona la enfermedad periodontal con la demencia tipo Alzheimer



Elaborado por: Ma. Belén Nájera

En el **gráfico 2** ilustra la respuesta inmunitaria del cerebro a la invasión bacteriana:

**1. Reconocimiento:** El sistema inmune del huésped reconoce la presencia de la *P. gingivalis* en el tejido periodontal. Esto ocurre a través de la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en las células inmunitarias<sup>(90)</sup>.

**2. Activación:** La detección de la *P. gingivalis* por el sistema inmune del huésped activa una respuesta inmunitaria. Esto incluye la activación de células inmunitarias como los

neutrófilos y los macrófagos, la producción de anticuerpos y la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias<sup>(83)(69)</sup>.

**3. Eliminación:** Las células inmunitarias activadas, como los neutrófilos y los macrófagos, se dirigen al sitio de la infección y tratan de eliminar la *P. gingivalis* del tejido periodontal. Esto incluye la fagocitosis de la bacteria y la producción de enzimas y radicales libres que dañan la bacteria<sup>(50)</sup>.

**4. Modulación:** La *P. gingivalis* es capaz de modular la respuesta inmune del huésped a su favor. Encierra la producción de factores de virulencia que inhiben la fagocitosis y la activación de células y la modulación de la señalización de las células inmunitarias para evitar la apoptosis<sup>(91)</sup>.

**5. Persistencia:** La *P. gingivalis* es capaz de persistir en el tejido periodontal y causar daño tisular crónico. Debido a la capacidad de la bacteria para evadir la respuesta inmune del huésped y establecer una infección crónica en el tejido periodontal<sup>(44)</sup>.

Tradicionalmente se ha considerado que la barrera hematoencefálica física y la ausencia del sistema linfático en el cerebro crean una condición inmunológicamente privilegiada, permitiendo el aislamiento del sistema nervioso central. Sin embargo, se ha descubierto que tanto los astrocitos como las neuronas tienen la capacidad de responder a la infección, y la microglía cumple un papel fundamental en la protección de la salud cerebral<sup>(2,47,67,70)</sup>.

Las bacterias logran infiltrarse en el cerebro a través de diversos mecanismos, y se ha observado la presencia de gingipains y/o LPS de *P. gingivalis* en las células cerebrales. La acumulación de placa de amiloide-beta (A) conduce a la formación de placas seniles (SP) y la hiperfosforilación de la proteína tau (p-Tau), que se asocian con ovillos neurofibrilares (NFT), importantes marcadores diagnósticos y neuropatológicos en la enfermedad de Alzheimer. Este aumento de depósitos patológicos activa las células gliales (astrocitos y microglía), los macrófagos y los linfocitos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios, como citocinas, neurotransmisores, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno (ROS). Como resultado, los astrocitos reactivos y la microglía induce apoptosis neuronal y disfunción de la barrera hematoencefálica<sup>(92)(56)(55)(93)</sup>.

#### **4.5. Tratamientos periodontales en la prevención o disminución de la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal**

##### **4.5.1. Tratamientos generales**

La evidencia actualmente disponible sugiere una posible relación entre el tratamiento de la enfermedad periodontal y la prevención o disminución de la progresión del Alzheimer en pacientes afectados. Algunos estudios han demostrado que intervenciones como el raspado y alisado radicular y la terapia antimicrobiana alcanza reducir los niveles de citoquinas inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes<sup>(75) (66)(73)(61)</sup>.



**Tabla 11.** Tratamientos periodontales

| TRATAMIENTOS PERIODONTALES                      | EXPLICACIÓN  |
|---|--|
| <b>Terapia inicial relacionada con la causa</b> | La atención domiciliaria adecuada es fundamental para prevenir la enfermedad periodontal. Los médicos han de educar a los pacientes sobre la importancia de eliminar eficazmente la biopelícula dental en casa, especialmente antes de recibir terapia periodontal activa <sup>(94)(71)(83)</sup> .  |
| <b>Raspado y alisado radicular</b>              | Después de lograr el control del biofilm, es necesario realizar un raspado y alisado radicular en sitios con sondajes periodontales de 5 mm o más. Esta fase incluye, la corrección de factores locales. Se recomienda administrar anestesia local antes del raspado y alisado radicular para garantizar la comodidad del paciente. Además, se utiliza instrumentos, como equipos ultrasónicos, en combinación con instrumentos manuales <sup>(94)(50)</sup> . |
| <b>Reevaluación periodontal</b>                 | Después de 4 a 6 semanas de finalizar el tratamiento, se recomienda realizar una reevaluación. Se actualiza un registro periodontal completo y se compara con el registro inicial para determinar el nivel de mejoría <sup>(94)</sup> .  |

**Tabla 12.** Terapias complementarias disponibles para el raspado y alisado radicular

|  |   |
|--|---|
| <b>Antibióticos/ antimicrobianos</b>   | Amoxicilina y metronidazol<br>Azitromicina<br>Doxiciclina <sup>(94)</sup> . |
| <b>Entregados localmente*</b>          | Enjuagues con clorhexidina <sup>(94)</sup> .                                |
| <b>Otras terapias complementarias*</b> | Probióticos<br>Propóleos<br>Clorhexidina <sup>(94)</sup> .                  |

**Tabla 13.** Terapia quirúrgica periodontal

|   |   |
|---|---|
| <b>Cirugía periodontal resectiva</b>    | En áreas con profundidades de sondaje persistentemente profundas, suele haber defectos verticales o infraóseos subyacentes. Durante la cirugía, se requiere reducir o eliminar estos defectos óseos mediante osteotomía y osteoplastia. Después, el tejido gingival se reposiciona apicalmente a la nueva altura de la cresta alveolar. Esto resultará en la resolución o reducción de las profundidades de sondaje profundas <sup>(94)</sup> . |
| <b>Cirugía periodontal regenerativa</b> | La cirugía periodontal regenerativa busca restaurar los tejidos periodontales perdidos. Su objetivo principal es mejorar la unión entre los dientes y el periodonto, así como promover la regeneración ósea y el soporte dental.  |

Un enfoque común en esta cirugía es la regeneración tisular guiada, que implica el uso de una membrana de barrera junto con materiales de injerto óseo en partículas<sup>(94)</sup>.

**Tabla 14.** Terapia de mantenimiento periodontal

Para los pacientes con antecedentes de enfermedad periodontal, proporcionar un mantenimiento periodontal de forma regular y recurrente, generalmente a intervalos de 2 a 6 meses<sup>(94)</sup>

Elaborado por: Ma. Belén Nájera

**Tabla 15.** Tratamientos periodontales enfocados a disminuir o reducir el deterioro

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Péptidos antimicrobianos</b></p> | <p>Estudios actuales indican que los inhibidores de moléculas pequeñas se utilizan para reducir la carga bacteriana en la enfermedad periodontal y prevenir la progresión del Alzheimer. También se plantea la posibilidad de que los péptidos antimicrobianos tengan propiedades neuroprotectoras al interactuar con las proteínas beta amiloides</p> <p>Este enfoque de tratamiento se centra en reducir la carga bacteriana, prevenir la inflamación y proteger contra las infecciones microbianas.<sup>(62)(79)</sup>.</p> |
| <p><b>Vitamina D</b></p>               | <p>Se han descubierto una asociación entre niveles bajos de vitamina D y la relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer, lo que sugiere que tienen propiedades protectoras debido a su acción antiinflamatoria y antioxidante. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente su papel.<sup>(47)</sup>.</p>  |
| <p><b>Metodología 5S</b></p>           | <p>La metodología 5S es un sistema de organización y gestión de la calidad compuesta por cinco pasos: <b>clasificación, orden, limpieza, estandarización y sostenibilidad</b>. Estos pasos se emplean para organizar y mantener los elementos necesarios que aseguren una higiene oral adecuada. La implementación de la metodología 5S consigue reducir el estrés y la confusión asociados a las prácticas de limpieza bucal, mejorar la calidad de vida en personas afectadas con Alzheimer.<sup>(95)</sup>.</p>             |

Mientras se espera más investigación, es importante tener en cuenta que el tratamiento adecuado de la enfermedad periodontal sigue siendo esencial para mantener una buena salud oral y general<sup>(76)(70)</sup>.

#### 4.5.2. Beneficios del tratamiento periodontal en pacientes con Alzheimer

Los estudios mencionados ofrecen evidencia limitada acerca de los posibles beneficios de los tratamientos periodontales en la prevención o ralentización del Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal. A continuación, se presenta un análisis de los beneficios señalados en cada estudio.

- Reducción de la carga bacteriana asociada con la enfermedad periodontal.

- Disminución de la inflamación sistémica en el cuerpo.
- Mejora de la función cognitiva en pacientes con Alzheimer.
- Reducción de la carga amiloidea en el cerebro.
- Posible reducción del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer

Es importante destacar que la evidencia es limitada y se requieren más investigaciones para confirmar estos beneficios y comprender mejor su eficacia en la prevención o ralentización del Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal<sup>(51,53,62,81)</sup>.

#### **4.6. Otras consideraciones**

##### **4.6.1. Biomarcadores**

El uso de biomarcadores de sangre, líquido cefalorraquídeo y saliva es una estrategia prometedora para detectar Alzheimer en sus etapas iniciales y evaluar los procesos inflamatorios asociados. Las poliaminas, compuestos orgánicos que regulan el crecimiento celular, han demostrado alteraciones en diversas enfermedades, como el cáncer, patologías cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas, incluyendo el Alzheimer<sup>(46)(87)(88)</sup>. Por tanto, podrían ser útiles en el diagnóstico temprano y seguimiento de estos padecimientos, proporcionando información diagnóstica y permitiendo un tratamiento más personalizado y efectivo<sup>(46)(89)</sup>.

##### **4.6.2. ¿La periodoncia se considera una disciplina médica preventiva?**

Para mejorar la colaboración entre medicina y odontología, se proponen medidas como la educación interdisciplinaria, la formación de equipos de atención médica y dental, el intercambio de información del paciente, exámenes orales regulares y la promoción de la investigación conjunta. Es importante fortalecer el conocimiento de los médicos generales sobre la relación entre enfermedades orales y sistémicas, y existen recursos disponibles para su educación continua<sup>(96)</sup>.

Qué medidas se tomarían para mejorar la colaboración entre odontología y medicina:

- **Fomentar la educación interdisciplinaria:** Los programas educativos médicos y dentales incumben incluir cursos que promuevan la colaboración interdisciplinaria y la comprensión de enfermedades sistémicas asociadas a la periodontitis
- **Establecer equipos de atención médica y dental:** Es recomendable formar equipos de profesionales de la salud médica y dental que trabajen conjuntamente en el diagnóstico, tratamiento y prevención de padecimientos sistémicos relacionados con la periodontitis
- **Compartir información del paciente:** Los odontólogos deberían compartir información relevante del paciente para garantizar una atención integral y coordinada
- **Realizar exámenes orales regulares:** Los médicos realizarían exámenes orales periódicos para detectar tempranamente signos de periodontitis en sus pacientes
- **Promover la investigación interdisciplinaria:** Fomentar la investigación interdisciplinaria para mejorar la comprensión de molestias sistémicas relacionadas

con la periodontitis y desarrollar estrategias más efectivas de prevención y tratamiento<sup>(84)</sup>.

#### 4.7. Discusión

La relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer en pacientes mayores de 60 años ha sido objeto de investigación en varios estudios. Estos han encontrado una asociación significativa entre la periodontitis y un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer en esta población, los autores Borsa L, Hajishengallis G, Dibello, Matsushita K, Leblhuber F, etc.<sup>(73)(63)(49)(66)(64)</sup>, sugieren una asociación entre la periodontitis y el Alzheimer, la literatura propone la infiltración del cerebro con patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, podría ser un mecanismo plausible que vincula estas patologías.

Fu et al<sup>(55)</sup>, en el año 2023 demuestra que patógenos orales desencadenarían una respuesta inflamatoria crónica que contribuye al daño neuronal y al desarrollo de este padecimiento. Si bien estos estudios sugieren una asociación entre estos dos trastornos en pacientes mayores de 60 años, la mayoría de autores incluyendo a Ma K, Holmer J, Bhuyan R<sup>(48)(81)(81)</sup> mencionan que es importante tener en cuenta que la relación exacta aún no se comprende completamente.

Holmer en el año 2021<sup>(59)</sup>, menciona que la enfermedad periodontal está asociada con la disbiosis de la microbiota subgingival y la inflamación de los tejidos periodontales. Kamer<sup>(74)</sup> asimismo indica que la disbiosis bacteriana desencadenaría una respuesta inmunitaria anormal que afectaría negativamente la función cerebral y contribuir al deterioro cognitivo. Los autores creen que la inflamación crónica ocasionaría una respuesta inmunitaria sistémica, caracterizada por la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación de células inmunitarias. Estos procesos inflamatorios y las respuestas inmunitarias tendrían efectos perjudiciales en el cerebro, incluyendo la neuroinflamación y la disfunción neuronal. Agregando a lo anterior el autor Wu<sup>(50)</sup>, enumera estudios que han demostrado que la enfermedad periodontal desencadenaría una respuesta inflamatoria crónica en el cuerpo, lo que a su vez contribuiría al desarrollo y progresión del Alzheimer.

Sin K y Nadim R<sup>(97)(50)</sup> han observado que la presencia de periodontitis está asociada con un aumento en la tasa de declive cognitivo.

Con respecto a invasión para apoyar el mecanismo biológico Chi L,<sup>(76)</sup> mencionan estudios que sugieren la participación de *Porphyromonas gingivalis*, en la inducción de la disfunción cognitiva y la neuroinflamación. Además, Wu<sup>(55)</sup>, ha sugerido que las bacterias periodontales, como el *Fusobacterium nucleatum*, el cual migra desde la boca al cerebro a través de la circulación sanguínea o el nervio trigémino. Una vez en el cerebro, estas bacterias consiguen desencadenar una respuesta inflamatoria y promover la acumulación de placas de proteína beta-amiloide. Sin embargo en el año 2022, Harding<sup>(98)</sup> a pesar de que hace referencia a la neuroinflamación como una lesión importante en la comprensión del proceso de la enfermedad de Alzheimer, no proporciona una explicación detallada de los mecanismos biológicos subyacentes que vinculan estos padecimientos.

El artículo de Wu<sup>(50)</sup> publicado en el año 2023 afianza la idea de la activación de células microgliales y la neuroinflamación, respaldando los conceptos discutidos previamente sobre

la relación entre la neuroinflamación, la neurodegeneración y la enfermedad periodontal en el contexto del Alzheimer. Igualmente, en esa misma línea Bui<sup>(78)</sup>, ha encontrado la presencia de células gliales activadas que producen niveles significativos de citocinas inflamatorias, lo cual es característico de la enfermedad de Alzheimer.

Con respecto a la respuesta inmunitaria Bui<sup>(78)</sup> ha demostrado que las bacterias periodontales y sus productos modularían la respuesta inmunitaria más allá de la cavidad oral, encontró que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y los anticuerpos contra las bacterias periodontales alcanzan discriminar entre pacientes con afectados y sujetos normales. Wu D, Yamawaki, Dziedzic A<sup>(77)(71)(84)</sup>, a pesar de que tienen hallazgos importantes sobre los mecanismos biológicos que relacionan están dos patologías mencionan que es importante tener en cuenta que aún se está investigando y se necesita más evidencia clínica para comprender completamente los mecanismos biológicos subyacentes.

La relación entre los tratamientos periodontales y la prevención o disminución de la progresión del Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal ha sido objeto de investigación. Shah A<sup>(93)</sup> uno de los pocos autores que cree que en el tratamiento periodontal en la prevención o disminución de la progresión del Alzheimer, el cual implica el tratamiento de la enfermedad periodontal para reducir los niveles sistémicos de inflamación y mejorar la salud oral. El tratamiento incluye procedimientos como limpiezas dentales profesionales, raspado y alisado radicular, terapia antimicrobiana y cirugía periodontal en casos graves. Se ha demostrado que el tratamiento periodontal reduce los niveles sistémicos de inflamación, lo que tendría un efecto beneficioso en la prevención o disminución de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Además, algunos estudios sugieren que el tratamiento periodontal mejoraría la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer y reducir el riesgo de demencia.

Vigasova<sup>(61)</sup> refiere que si bien los tratamientos periodontales podrían ayudar a controlar la periodontitis y reducir la carga bacteriana en la boca, no hay evidencia suficiente para afirmar que estos tratamientos previenen o disminuyen la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal.

Nonaka<sup>(75)</sup>, menciona que la enfermedad periodontal es una condición tratable y prevenible, mantener una buena salud bucal y recibir tratamientos periodontales adecuados serían beneficioso para la salud general y conseguiría tener un impacto positivo en la prevención o disminución de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Goldstein<sup>(80)</sup> en el año 2021, considera que en individuos mayores de 60 años diagnosticados con enfermedad periodontal, se podría investigar el uso de doxiciclina en dosis bajas diarias o un placebo similar durante 5-10 años.

Varios autores dentro de esta investigación entre estos Pei-Hsuan Wang, Yang M, no mencionan específicamente el efecto de los tratamientos periodontales en la prevención o disminución de la progresión del Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal.

## CAPÍTULO V

### 5. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

#### 5.1. Conclusiones

- Se han analizado estudios relevantes que examinan la relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer en pacientes mayores de 60 años. Estos estudios han encontrado una asociación significativa entre ambas enfermedades, sugiriendo que la infiltración del cerebro con patógenos periodontales, como *P. gingivalis*, es un mecanismo plausible de vinculación. Además, se ha demostrado que estos patógenos desencadenarían una respuesta inflamatoria crónica e inmunológica que contribuye al daño neuronal y al desarrollo del Alzheimer. Aunque la relación exacta entre ambos padecimientos no se comprende completamente, es evidente la importancia de considerar la salud bucal como un factor de riesgo para el desarrollo del Alzheimer en personas mayores.
- Se analizaron los mecanismos biológicos subyacentes que vinculan la enfermedad periodontal y el Alzheimer, incluyendo los procesos inflamatorios y las respuestas inmunitarias. En conclusión, existen diversas teorías que explican los distintos mecanismos, centradas en la inflamación crónica, la migración de bacterias orales al cerebro, la producción de gingipaínas, el daño vascular, la interacción de bacterias orales y proteínas amiloides, y la activación del nervio trigémino. Estos mecanismos podrían contribuir al desarrollo y progresión del Alzheimer a través de respuestas inflamatorias crónicas, daño neuronal, formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Además, se ha identificado una conexión molecular entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer, involucrando genes de interacción cruzada, factores de transcripción y vías moleculares comunes.
- Se evaluó la eficacia de los tratamientos periodontales en la prevención o disminución de la progresión del Alzheimer en pacientes con padecimiento periodontal. Después de analizar la literatura científica, se concluyó que la relación entre los tratamientos periodontales y la prevención o disminución del Alzheimer en pacientes con enfermedad periodontal ha sido objeto de investigación y en la actualidad no se ha comprobado que con terapia periodontal se puede disminuir el riesgo de fomentar esta patología neurodegenerativa. Sin embargo algunos estudios sugieren que el tratamiento periodontal podría reducir los niveles sistémicos de inflamación y mejorar la salud oral, lo que podría tener un efecto beneficioso en la prevención o disminución del Alzheimer.
- Por último, se necesita más investigación para obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia de estos tratamientos en relación con este tipo de deterioro. Es importante destacar que se requiere más investigación para comprender plenamente esta relación y confirmar la existencia de una conexión causal entre ambas patologías.

#### 5.2. Recomendaciones

- Aunque la asociación entre la periodontal y el riesgo de Alzheimer se ha estudiado principalmente en poblaciones mayores, es importante investigar el impacto del estado periodontal en poblaciones más jóvenes. El deterioro cognitivo leve es común en la

enfermedad de Alzheimer en estos grupos, resaltando la relevancia de ampliar nuestro entendimiento en este aspecto. Se recomienda realizar investigaciones adicionales en poblaciones jóvenes y de mediana edad para comprender mejor la relación entre la periodontal y el riesgo de Alzheimer en diferentes etapas de la vida, brindando información valiosa para el desarrollo de estrategias preventivas y mejorar la salud cognitiva en todas las etapas de la vida.

- Se sugiere implementar campañas de prevención de patologías orales en adultos mayores mediante la colaboración interdisciplinaria de profesionales de la salud. Actualmente existen campañas de prevención dirigidas principalmente a pacientes jóvenes y pediátricos. El enfoque principal sería la educación y concientización sobre los cuidados bucales específicos para esta población, considerando factores de riesgo previamente mencionados como el consumo de medicación, enfermedades sistémicas y disminución de la cognición debido al desgaste natural de la edad. Además, se recomienda ofrecer exámenes dentales gratuitos, promover la detección temprana de problemas orales, capacitar a cuidadores y personal de centros geriátricos, fomentar hábitos saludables y establecer alianzas con instituciones relevantes, con el objetivo de mejorar la salud oral en los adultos mayores.
- Se recomienda realizar investigaciones exhaustivas y multidisciplinarias para comprender los mecanismos biológicos que relacionan el Alzheimer y la periodontitis. Estos estudios deben incluir análisis detallados de muestras biológicas, como tejido cerebral y tejido periodontal, y utilizar modelos animales pertinentes. Es importante explorar marcadores inflamatorios, disfunción vascular, estrés oxidativo y la disbiosis bacteriana oral como posibles vínculos entre ambas enfermedades. Estas investigaciones podrían proporcionar información crucial para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento conjuntos, así como para identificar posibles intervenciones terapéuticas. Se enfatiza la importancia de fomentar la colaboración entre investigadores, médicos, odontólogos y otros profesionales de la salud para un enfoque integral en el abordaje de estas enfermedades relacionadas.
- Aunque no se dispone de información directa sobre la efectividad de los tratamientos periodontales para prevenir o reducir la progresión del Alzheimer en pacientes con periodontitis, es importante considerar la asociación reconocida entre la mala salud oral y el deterioro cognitivo. Se recomienda realizar investigaciones adicionales en esta área para obtener nuevas perspectivas y enfoques para abordar el Alzheimer. Además, es crucial promover la atención y el cuidado adecuados de la salud oral en las personas mayores, teniendo en cuenta su posible impacto en la salud cognitiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ryder MI, Xenoudi P. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontol 2000*. 2021;87(1).
2. Janakiram C, Dye BA. A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2020;84(1):202–14.
3. Ryder MI. The Link Between Periodontitis and Alzheimer’s Disease: Reality or Yet Another Association. *Curr Oral Heal Reports* [Internet]. 2022;9(4):157–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40496-022-00319-8>
4. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and Alzheimers disease. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2021;26(1):e43–8.
5. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer’s disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):242–71.
6. BBC News Mundo. Los países de América Latina en los que más aumentarán los casos de demencia en las próximas décadas [Internet]. BBC News Mundo. 2022. Available from: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-59917913>
7. Foundation B. Enfermedad de Alzheimer: Datos y Cifras [Internet]. 2021. Available from: <https://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/enfermedad-de-alzheimer-datos-y-cifras>
8. Organizacion mundial de la Salud. Salud bucodental [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>
9. Marín Jaramillo R, Duque Duque A. Condiciones modificadoras del riesgo de enfermedad periodontal: una revisión narrativa sobre la evidencia en américa latina. *CES Odontol*. 2021;34(1):82–99.
10. OPS. Demencia [Internet]. 2023. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/demencia#:~:text=En la Región de las Américas%2C más de 10 millones,7%2C6 millones en 2030.>
11. Junta de Beneficiencia de Guayaquil. “Instituto de Neurociencias cuenta con Residencias Geriátricas para su atención.” 2020;10–1. Available from: <https://www.juntadebeneficencia.org.ec/prensa/boletines-de-prensa/3634-el-alzheimer-una-enfermedad-que-no-debe-quedar-en-el-olvido>
12. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, et al. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer’s Disease. *Front Physiol*. 2020;11(July):1–13.
13. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. Clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales y perimplantares desde una perspectiva evolutiva. *J Periodontol*. 2018;89(S1):S1–8.
14. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017;3(September 2018):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
15. Wang Y. ePortfolios: A new peer assessment technology in educational context. *Proc - Int Symp Inf Process ISIP 2008 Int Pacific Work Web Min Web-Based Appl WMWA 2008*. 2008;1(2):360–3.



16. Leung TJT, Nijland N, Gerdes VEA, Loos BG. Prevalence of Periodontal Disease among Patients at the Outpatient Clinic of Internal Medicine in an Academic Hospital in The Netherlands: A Cross-Sectional Pilot Study. *J Clin Med.* 2022;11(20).
17. Sufaru IG, Martu MA, Solomon SM. Advances in Periodontal Pathogens. *Microorganisms.* 2022;10(7):2–4.
18. Curtis MA, Diaz PI, Van Dyke TE. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):14–25.
19. Wankhede A, Wankhede S, Wasu S. Role of genetic in periodontal disease. *J Int Clin Dent Res Organ.* 2017;9(2):53.
20. Jafri Z, Bhardwaj A, Sawai M, Sultan N. Influence of female sex hormones on periodontium: A case series. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6:S146–9.
21. Ahuja V, Pandey AK. Effects of Ageing on Periodontal Tissues. *Asian Man - An Int J.* 2019;13(2):162.
22. Yáñez Ocampo BR, Vargas Casillas AP. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Segunda parte. *Rev Odontológica Mex.* 2022;25(4):10–26.
23. American Academy of Periodontology (AAP). *Chairside Guide to Periodontitis Staging and Grading. 2017 World Work Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions.* 2017;2017–8.
24. Dubey P, Mittal N. Periodontal diseases- A brief review. *Int J Oral Heal Dent.* 2020;6(3):177–87.
25. Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Periodontol.* 2018;89(April):S9–16.
26. Panda SR. Microbiological aids in periodontics. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2020;14(4):9068–70.
27. Kortemeyer B, Kortemeyer B. Higienistas y auxiliares: profilaxis 436 Técnicas de cepillado y ámbitos de aplicación. *Quintessenz Team-Journal.* 2012;25:441–6.
28. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020;94(17):743–55.
29. Suvan JE, Sabalic M, Araújo MR, Ramseier CA. Behavioral strategies for periodontal health. *Periodontol 2000.* 2022;90(1):247–61.
30. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22).
31. Alorf A, Khan MUG. Multi-label classification of Alzheimer's disease stages from resting-state fMRI-based correlation connectivity data and deep learning. *Comput Biol Med [Internet].* 2022;151(PA):106240. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.106240>
32. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231–55.
33. Li X, Feng X, Sun X, Hou N, Han F, Liu Y. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2019. *Front Aging Neurosci.* 2022;14.

34. Bhushan I, Kour M, Kour G, Gupta S, Sharma S, Yadav A. Alzheimer's disease: Causes & treatment-A review. *Ann Biotechnol* [Internet]. 2018;1(1):1–8. Available from: <http://meddocsonline.org/>
35. Kao YC, Ho PC, Tu YK, Jou IM, Tsai KJ. Lipids and alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1–37.
36. González Palau F, Berrios W, Mercedes García Basalo M, Ojea Quintana M, Fernández M, José García Basalo M, et al. Validez de la prueba de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) como una herramienta de screening para detectar Deterioro Cognitivo Leve en población de Buenos Aires, Argentina. *Rev Arg Psiquiat*. 2018;XXIX:261–9.
37. Bamberger ME, Landreth GE. and Alzheimer ' s Disease. 2002;(December):276–83.
38. Kim J, Jeong M, Stiles WR, Choi HS. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Clinical Features. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11).
39. Niemantsverdriet E, Valckx S, Bjerke M, Engelborghs S. Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(3):591–602.
40. Toloza D. Diagnóstico neuropsicológico diferencial en enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal: una revisión sistemática cualitativa. *Neurol Perspect* [Internet]. 2021;1. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-neurology-perspectives-17-articulo-diagnostico-neuropsicologico-diferencial-enfermedad-alzheimer-S2667049621000077>
41. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia [Internet]. 1st ed. Vol. 165, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019. 5–32 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2>
42. Felson S. Types of Alzheimer's Disease [Internet]. WebMD Editorial Contributors. 2022. Available from: <https://www.webmd.com/alzheimers/guide/alzheimers-types>
43. Alzheimer association. The Seven Stages of Alzheimer's [Internet]. 2023. Available from: [https://act.alz.org/site/DocServer/sevenstages.pdf;jsessionid=00000000.app20124b?docID=16881&NONCE\\_TOKEN=2BF163A597D4CEBAD4237A6D9D9E0BB2](https://act.alz.org/site/DocServer/sevenstages.pdf;jsessionid=00000000.app20124b?docID=16881&NONCE_TOKEN=2BF163A597D4CEBAD4237A6D9D9E0BB2)
44. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(2):263–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.009>
45. Zhu Y, Tan JK, Wong SK. Therapeutic Effects of microRNAs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease ( NAFLD ) and Nonalcoholic Steatohepatitis ( NASH ): A Systematic Review and Meta-Analysis. 2023;
46. Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: Promises and challenges. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2022;179(3):161–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.09.003>
47. Botelho J, Leira Y, Viana J, Machado V, Lyra P, Aldrey JM, et al. The role of inflammatory diet and vitamin d on the link between periodontitis and cognitive function: A mediation analysis in older adults. *Nutrients*. 2021;13(3):1–13.
48. Holmer J, Eriksdotter M, Häbel H, Hed Myrberg I, Jonsson A, Pussinen PJ, et al.

- Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. *J Periodontol.* 2022;93(9):1378–86.
49. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(7):426–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
  50. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, et al. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2020;35(9):821–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00648-x>
  51. Wang RPH, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RCC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2019;81(July):63–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.002>
  52. Gil Montoya JA, Barrios R, Sanchez-Lara I, Ramos P, Carnero C, Fornieles F, et al. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology.* 2020;37(1):11–8.
  53. Ma KS, Hasturk H, Carreras I, Dedeoglu A, Veeravalli JJ, Huang JY, et al. Dementia and the Risk of Periodontitis: A Population-Based Cohort Study. *J Dent Res.* 2022;101(3):270–7.
  54. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of alzheimer's disease: A systematic review. *J Clin Med.* 2020;9(2).
  55. Fu Y, Xu X, Zhang Y, Yue P, Fan Y, Liu M, et al. Oral Porphyromonas gingivalis Infections Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent* [Internet]. 2023;21(1):7–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651311>
  56. du Teil Espina M, Fu Y, van der Horst D, Hirschfeld C, López-Álvarez M, Mulder LM, et al. Coating and Corruption of Human Neutrophils by Bacterial Outer Membrane Vesicles. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):1–16.
  57. He X, Yan C, Zhao S, Zhao Y, Huang R, Li Y. The preventive effects of probiotic Akkermansia muciniphila on D-galactose/A $\beta$ 1 $\beta$  mediated Alzheimer's disease-like rats. *Exp Gerontol* [Internet]. 2022;170(September):111959. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111959>
  58. Schnaider L, Arnon ZA, Gazit E. Reevaluating the Microbial Infection Link to Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2020;73(1):59–62.
  59. Holmer J, Aho V, Eriksson M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2021;13(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1854552>
  60. Nakamura T, Zou K, Shibuya Y, Michikawa M. Oral dysfunctions and cognitive impairment/dementia. *J Neurosci Res.* 2021;99(2):518–28.
  61. Vidasova D, Nemergut M, Liskova B, Damborsky J. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2021;20(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01520-7>
  62. Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of Porphyromonas gingivalis Outer

- Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10(January):1–12.
63. DiBello V, Lozupone M, Manfredini D, DiBello A, Zupo R, Sardone R, et al. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 2021;16(11):2149–53.
  64. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17–18):493–8.
  65. Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol.* 2020;91(S1):S45–9.
  66. Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y. Periodontal disease and periodontal disease-related bacteria involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Inflamm Res.* 2020;13:275–83.
  67. Marruganti C, Baima G, Aimetti M, Grandini S, Sanz M, Romandini M. Periodontitis and low cognitive performance: A population-based study. *J Clin Periodontol.* 2023;(January):418–29.
  68. Mao S, Huang CP, Lan H, Lau HG, Chiang CP, Chen YW. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. *J Dent Sci [Internet].* 2022;17(4):1762–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2022.07.001>
  69. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuuttila M, et al. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Spec Care Dent.* 2019;39(2):158–65.
  70. Li A, Du M, Chen Y, Marks LAM, Visser A, Xu S, et al. Periodontitis and cognitive impairment in older adults: The mediating role of mitochondrial dysfunction. *J Periodontol.* 2022;93(9):1302–13.
  71. Yamawaki Y, So H, Oue K, Asano S, Furusho H, Miyauchi M, et al. Imipramine prevents *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-induced microglial neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun [Internet].* 2022;634:92–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.09.109>
  72. Tsuneishi M, Yamamoto T, Yamaguchi T, Kodama T, Sato T. Association between number of teeth and Alzheimer's disease using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *PLoS One [Internet].* 2021;16(4 April):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0251056>
  73. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17).
  74. Kamer AR, Pushalkar S, Gulivindala D, Butler T, Li Y, Annam KRC, et al. Periodontal dysbiosis associates with reduced csf aβ42 in cognitively normal elderly. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2021;13(1):1–9.
  75. Nonaka S, Kadowaki T, Nakanishi H. Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* increase permeability in human cerebral microvascular endothelial cells through intracellular degradation of tight junction proteins. *Neurochem Int [Internet].* 2022;154(December 2021):105282. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105282>

76. Chi L, Cheng X, Lin L, Yang T, Sun J, Feng Y, et al. Porphyromonas gingivalis-Induced Cognitive Impairment Is Associated With Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, and Glymphatic Dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11(December):1–13.
77. Wu DT, Cho YW, Spalti MD, Bishara M, Nguyen TT. The link between periodontitis and Alzheimer’s disease – emerging clinical evidence. *Dent Rev [Internet].* 2023;3(1):100062. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>
78. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J [Internet].* 2019;42(1):27–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
79. Li F, Hearn M, Bennett LE. The role of microbial infection in the pathogenesis of Alzheimer’s disease and the opportunity for protection by anti-microbial peptides. *Crit Rev Microbiol [Internet].* 2021;47(2):240–53. Available from: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1876630>
80. Sureda A, Daglia M, Argüelles Castilla S, Sanadgol N, Fazel Nabavi S, Khan H, et al. Oral microbiota and Alzheimer’s disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacol Res.* 2020;151(November).
81. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Abu IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines.* 2022;10(10):1–18.
82. Wu H, Qiu W, Zhu X, Li X, Xie Z, Carreras I, et al. The Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Exacerbates Alzheimer’s Pathogenesis via Specific Pathways. *Front Aging Neurosci.* 2022;14(June):1–15.
83. Goldstein MR, Cheslock M. On the prevention and treatment of Alzheimer’s disease: Control the promoters and look beyond the brain. *Med Hypotheses [Internet].* 2021;154(February):110645. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110645>
84. Dziejdz A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23).
85. Jin J, Guang M, Ogbuehi AC, Li S, Zhang K, Ma Y, et al. Shared molecular mechanisms between alzheimer’s disease and periodontitis revealed by transcriptomic analysis. *Biomed Res Int.* 2021;2021.
86. Villalobos V, Garrido M, Reyes A, Fernández C, Diaz C, Torres VA, et al. Aging envisage imbalance of the periodontium: A keystone in oral disease and systemic health. *Front Immunol.* 2022;13(October):1–8.
87. Amin M, Tang S, Shalamanova L, Taylor RL, Wylie S, Abdullah BM, et al. Polyamine biomarkers as indicators of human disease. *Biomarkers [Internet].* 2021;26(2):77–94. Available from: <https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1875506>
88. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez 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 [Internet].* 2019;11(1).

Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586423>

89. Bathini P, Foucras S, Dupanloup I, Imeri H, Perna A, Berruex JL, et al. Classifying dementia progression using microbial profiling of saliva. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2020;12(1):12–6.
90. Lunar Silva I, Cascales E. Molecular Strategies Underlying *Porphyromonas gingivalis* Virulence. *J Mol Biol [Internet].* 2021;433(7):166836. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2021.166836>
91. Genco RJ, Sanz M. Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):7–13.
92. Yang B, Tao B, Yin Q, Chai Z, Xu L, Zhao Q, et al. Associations Between Oral Health Status, Perceived Stress, and Neuropsychiatric Symptoms Among Community Individuals With Alzheimer's Disease: A Mediation Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2022;13(January):1–14.
93. Shah AF, Morris JA, Wray M. Pathogenesis of Alzheimer's disease: Multiple interacting causes against which amyloid precursor protein protects. *Med Hypotheses [Internet].* 2020;143(March):110035. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110035>
94. Kwon TH, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021;71(6):462–76.
95. Gao SS, Chu CH, Young FYF. Integrating 5S methodology into oral hygiene practice for elderly with Alzheimer's disease. *Dent J.* 2020;8(2):1–7.
96. Slots J. Life-threatening pathogens in severe/progressive periodontitis: Focal infection risk, future periodontal practice, role of the *Periodontology 2000.* *Periodontol 2000.* 2020;84(1):215–6.
97. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol [Internet].* 2019;11(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>
98. Harding A, Singhrao SK. Periodontitis and Dementia: A Bidirectional Relationship? *J Dent Res.* 2022;101(3):245–6.

**ANEXOS** ( si aplica)