



RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER. UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LA LITERATURA.

Trabajo de Investigación

requisito para optar al

Título de Cirujano Dentista

Alumnos: Angel Martínez Aguad

Katherine Platz Morello

Aquiles Toledo Jiménez

Docente guía: Prof. Dr. Cristian Basili Escobar

Cátedra de Odontología Preventiva

Valparaíso – Chile

2021

## Dedicatoria

**Angel Martinez:** *Agradezco en primer lugar a mi madre, mi padre y a mis tías paternas por brindarme un apoyo incondicional en todos estos años, haciendo un poco más fácil este proceso pudiendo dedicarme a estudiar solamente, lo que es un esfuerzo enorme que a veces pocos ven, son la mayor bendición que pueda llegar a tener. También agradecer a mis amigos por las horas de risas y alegría, necesarias para refrescar la mente y continuar cada semana. Finalmente, a todos los que aportaron con su importante grano de arena, ya sea siendo paciente, ayudándome a solucionar algún problema o simplemente tirándome para arriba con una buena conversación. ¡Gracias infinitas!*

**Katherine Platz:** *Con mucho cariño y amor a mis dos grandes pilares, mi madre y padre quienes han estado conmigo en todo momento, por apoyarme durante todos estos años de estudio, por siempre creer en mí. Gracias mamá por enseñarme y mostrarme con tú ejemplo el espíritu de servicio y gracias papá por entregarme el valor de la disciplina, gracias a ustedes he podido cerrar este ciclo. También agradecer a mi pareja, quien siempre me alentó y nunca dudó de mí.*

**Aquiles Toledo:** *Agradezco profundamente a mi familia por ser un soporte fundamental, a mis amigos tanto de la universidad y fuera de ésta, a todos aquellos que hacían de este largo camino llamado odontología algo más agradable. Agradezco cada uno de los consuelos y risas, de las escapadas a la playa, de las noches de estudio acompañadas. Y finalmente agradezco a mi padre, que se fue al comienzo de este viaje, pero nunca dudo de donde yo llegaría. ¡Muchas gracias!*

## Agradecimientos

Esta tesis se la agradecemos a todas las personas que hicieron posible su desarrollo:

Dr. Cristian Basili; por su honestidad y visión crítica, lo que nos impulsó a mejorar nuestro trabajo para así lograr un buen resultado.

Dra. Yufon Chau; por su disponibilidad y comentarios constructivos, reuniones donde transmitía buena energía y los conocimientos entregados en el área periodontal.

Dra. Rosa Moya; por el apoyo en el área metodológica, lo que nos permitió seguir una línea correcta en la estructura de nuestra tesis. También por su entendimiento y flexibilidad en momentos donde necesitábamos darle una segunda vuelta a algunos detalles para entregar algo de buen nivel.

Profesor Mauricio Ibarra; por su apoyo incondicional en el área estadística, por su trato familiar, entrega y compromiso con nosotros. Faltaran líneas para agradecer el gran aporte.

## Índice

Resumen	
Introducción	1
Marco teórico	3
Pregunta de investigación	23
Objetivos	23
Materiales y métodos	24
Diseño metodológico	24
Metodología de la investigación	24
Búsqueda electrónica	24
Estrategia de búsqueda	24
Metodología de búsqueda	26
Primer <i>screening</i>	26
Eliminación de duplicados	26
Segundo <i>screening</i>	26
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	27
Determinación del tamaño muestral	27
Variables de estudio	29
Criterios de Evaluación de estudios	32
Nivel confiabilidad de la calificación de los investigadores	32
Efecto de los agentes infecciosos con la existencia de relación entre la EP o alguno de sus componentes y la EA o algún signo/síntoma	33
Proceso de codificación	35
Proceso de calibración	35
Resultados	42
Tipo de artículo	42
Diseño de estudio de los estudios primarios	42
Agente infeccioso	42
Vía etiopatogénica	50
Injuria:	55
Influencia de EP en EA - severidad:	56
Influencia del tratamiento de EP en EA	57

Resultado variable conclusión:	58
Discusión	61
Referencias bibliográficas	67

## Resumen

Introducción: Según la OMS hay 47,5 millones de personas que padecen demencia, siendo el Alzheimer la más común. Se ha sugerido que la inflamación sistémica crónica empeora los procesos inflamatorios en el cerebro, siendo el objetivo de esta revisión abordar como la EP influye en la EA según la literatura.

Materiales y métodos: Se utilizaron PubMed, WOS y EBSCO, obteniendo 1.761 resultados entre los años 2015 y 2020. Se realizó el primer *screening* donde el título y *abstract* debían mencionar relación entre EP y EA. Se eliminaron los duplicados, se realizó el segundo *screening*, resultando 52 artículos seleccionados.

Resultados: No es posible establecer una relación de los agentes infecciosos por sí solos con la existencia de vinculación entre EP y EA. Se estableció entre los agentes infecciosos del grupo rojo con *A. actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* un efecto aditivo que podría aumentar la probabilidad de que se relacionen ambas enfermedades. La hipótesis infecciosa inflamatoria con un 63% fue la más mencionada, 75% la vía hematológica y *P. gingivalis* con un 85% de los estudios. Un 40% de 12 artículos reporta que el tratamiento de EP reduce los efectos de EA. El 67% de todos los artículos revisados concluyen en la existencia de algún tipo de vínculo entre la EP y la EA.

Conclusión: Existe una relación entre EP y EA. La EP, a través de sus cargas inflamatorias y bacterianas, podría ser "un factor de riesgo biológicamente plausible" para la EA, pero no se evidenció una relación causal.

## Abstract

Introduction: According to the WHO, there are 47.5 million people suffering from dementia, Alzheimer's being the most common. It has been suggested that chronic systemic inflammation worsened inflammatory processes in the brain, the objective of this review being to address how PD influences AD according to the literature.

Materials and methods: PubMed, WOS and EBSCO were used, obtaining 1,761 results between the years 2015 and 2020. The first screening was carried out where the title and abstract had to mention the relationship between PE and AD. Duplicates were eliminated, the second screening was carried out, resulting in 52 selected articles.

Results: It is not possible to establish a relationship of infectious agents alone with the existence of a link between PD and AD. An additive effect was established among the infectious agents of the red group with *A. actinomycetemcomitans* and *F. nucleatum* that could increase the probability that both diseases are related. The infectious-inflammatory hypothesis with 63% was the most mentioned, 75% the hematogenous route and *P. gingivalis* with 85% of the studies. 40% of 12 articles report that PD treatment reduces the effects of AD. 67% of all the articles reviewed concluded that there was some kind of link between PD and AD.

Conclusion: There is a relationship between PD and AD. PD, through its inflammatory and bacterial loads, could be "a biologically plausible risk factor" for AD, but a causal relationship was not evidenced.

## Introducción

Con el avance de la medicina, tecnología, investigación y promoción en salud a nivel mundial, el promedio de la esperanza de vida de las personas aumenta, acompañado de un incremento de las enfermedades crónicas. Existen enfermedades más prevalentes que otras y coexistentes principalmente en los individuos de mayor edad, por lo que es fundamental abordar la relación que puede existir entre estas enfermedades y cómo prevenirlas o retrasar su progresión.

Actualmente es un hecho conocido que la salud oral es esencial para el bienestar general de las personas. Muchos estudios se han enfocado en la estrecha relación que existe entre las enfermedades sistémicas y la salud bucodental. Una de las enfermedades orales más prevalentes, solo superada por la caries dental, es la enfermedad periodontal (EP) o periodontitis, que podemos definirla como una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, asociada a biopelículas de placa disbiótica y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes. Sus características principales incluyen la pérdida de soporte del tejido periodontal, que se manifiesta a través de la pérdida de inserción clínica y la pérdida de hueso alveolar evaluada radiográficamente, la presencia de bolsas periodontales y sangrado gingival<sup>1</sup>. Esta enfermedad la presenta un 20% a 50% de la población general<sup>2</sup>.

Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer (EA) es muy común en la población que envejece, con la mayor prevalencia en los ancianos  $\geq 65$  años<sup>3</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo hay 47,5 millones de personas que padecen demencia, y se diagnostican 7,7 millones de casos nuevos cada año. En donde el 60% a 70% de los casos son diagnosticados con demencia de tipo Alzheimer. Se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 150 millones de personas para el 2050, implicando un sufrimiento significativo y una carga financiera sobre las familias y la sociedad<sup>4</sup>.

Con este panorama mundial, al entender que la EA es una enfermedad crónica-neurodegenerativa, y que hasta el momento no tiene cura, se hace pertinente la

búsqueda de causas y factores que puedan estar ligados a la aparición, severidad y progresión de esta enfermedad, puesto que en Chile y el mundo en general son pocas las estrategias preventivas difundidas para afrontar este problema y menor aun las que enlazan la salud oral.

Con el avance de estas corrientes investigativas, se sugirió que la inflamación sistémica crónica empeoraba los procesos inflamatorios en el cerebro; esto fue principalmente atribuido a niveles elevados de mediadores proinflamatorios<sup>3</sup>. Es por esto que podemos pensar que la EP tiene relación con la aparición, progresión y gravedad de la EA, pero en los estudios actuales existe poco consenso en cuanto al grado de asociación. Además, falta concordancia en si el tratamiento periodontal puede disminuir su gravedad.

En el presente estudio se realiza una revisión crítica de la literatura, para unificar las distintas posturas que existen respecto a la influencia de la EP en la aparición, progresión y severidad de la EA. Se identifican los agentes infecciosos involucrados, cuál es la etiopatogenia que los vincula e identificar cómo influye el tratamiento periodontal en la EA.

## Marco teórico

1. Enfermedad periodontal: patología inflamatoria, crónica de origen multifactorial, que tiene como factor etiológico primario una biopelícula de origen bacteriano altamente organizada en un nicho ecológico favorable para su crecimiento y desarrollo; la cual en conjunto a factores adicionales de origen local y sistémico ocasionan la contaminación y destrucción de los tejidos de soporte del diente (epitelios, tejido conectivo, ligamento periodontal, hueso alveolar, cemento radicular). Sus principales manifestaciones clínicas incluyen sangrado, movilidad dental, recesión gingival, formación de bolsa periodontal, disfunción masticatoria y pérdida dentaria<sup>5</sup>. Es una enfermedad muy prevalente, se habla de que entre un 20% a 50% de la población en general la presenta<sup>2</sup>. Otros estudios hablan de que es una de las enfermedades crónicas de origen infeccioso más comunes en humanos, con una prevalencia que varía entre 10% a 60% de acuerdo con los criterios utilizados para definirla<sup>6</sup>.

- 1.1 Enfermedad periodontal, definición operacional: Se puede clasificar como gingivitis (inflamación de los tejidos blandos que rodean al diente) o periodontitis (que involucra la destrucción del tejido que rodea al diente), en nuestro estudio utilizaremos como sinónimos “enfermedad periodontal” y “periodontitis”, ya que, en la evidencia encontrada se habla de estas dos maneras para referirse a la misma patología. El origen de la enfermedad periodontal es un crecimiento acelerado de algunas especies bacterianas en su mayoría Gram negativas y anaerobios, provocando la respuesta inflamatoria y produciendo una cantidad significativa de sustancias proinflamatorias, principalmente las interleuquinas IL-1  $\beta$ , IL-6, prostaglandina E2 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que pueden tener efecto sistémico en el huésped, con la subsecuente destrucción del tejido de soporte dental, lo que lleva a las manifestaciones clínicas<sup>7</sup>.

**2. Bacterias periodontales:** La periodontitis está asociada a complejos periodontales definidos. El complejo rojo es uno de los que aparece más tardíamente en la biopelícula y el más agresivo, incluye a tres patógenos: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. Estas bacterias poseen un arsenal de mediadores que permiten eludir la vigilancia inmunológica del huésped para crear y mantener un entorno rico en mediadores inflamatorios para crecer y sobrevivir<sup>9</sup>. Se ha demostrado que las bacterias del complejo rojo emplean neuraminidasas para eliminar el ácido siálico del huésped, este método ayuda a los patógenos periodontales para evitar las defensas inmunitarias.

**2.1 *Porphyromonas gingivalis*:** es uno de los patógenos más relevante y prevalente en la enfermedad periodontal<sup>8</sup>. Puede invadir localmente los tejidos periodontales y evadir los mecanismos de defensa del huésped utilizando factores de virulencia que provocan la desregulación de las respuestas inmunes e inflamatorias innatas. La capacidad de *P. gingivalis* de causar periodontitis crónica es resultado de su reserva de factores de virulencia y, luego de colonizar las áreas subgingivales, puede diseminarse a órganos distantes<sup>9</sup>.

**2.2 *Tannerella forsythia*:** es una especie de bacteria Gram negativa y anaeróbica de la familia Porphyromonadaceae. Posee un lipopolisacárido (LPS) presente en la membrana celular externa que está presente en la mayoría de las bacterias Gram negativas por su integridad estructural y funcional, es un agente inmunoestimulador bien conocido que actúa como principal objetivo del sistema inmunitario innato en los mamíferos<sup>10</sup>.

**2.3 *Treponema denticola*:** es una bacteria espiroqueta Gram negativa, anaerobia estricta, móvil y altamente proteolítica. Permanece en una comunidad microbiana compleja y diversa dentro de la cavidad oral y es

altamente especializada para sobrevivir en este ambiente. *T. denticola* se asocia con la incidencia y severidad de la enfermedad periodontal. En su membrana externa se estudió la presencia de un lipooligosacárido, similar en estructura y función general al LPS; tiene un patrón claramente diferente de moléculas de azúcar y carece del componente lípido A de un LPS típico, convirtiéndose en un activador primario de las respuestas inflamatorias<sup>10</sup>.

3. Lipopolisacárido: El LPS o endotoxina es el mayor componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas y con un importante papel en la virulencia de los microorganismos, desempeñan una importante función en la activación del sistema inmune al constituir el antígeno superficial más importante de este tipo de bacterias. El LPS está compuesto por una región lipídica y una glicosídica con funciones separadas y/o sinérgicas. Es una molécula glicolípida anclada a la membrana externa y considerada como el antígeno de superficie más importante de las bacterias Gram negativas. En la actualidad, se les atribuyen otras funciones entre las que se incluyen, mantenimiento y organización de la membrana externa, mimetismo molecular, inhibición de anticuerpos, variaciones antigénicas, activador del sistema inmune y mediación en la adherencia a las células y tejidos hospederos, entre otras<sup>11</sup>. El LPS es uno de los principales factores de virulencia de bacterias del complejo rojo siendo capaces de causar inflamación en los tejidos periodontales.

4. Gingipaínas: Son un grupo de proteasas producidas por *P. gingivalis*. Las gingipaínas RgpA y RgpB son codificadas por los genes *rgpA* y *rgpB*, respectivamente, y son específicas para péptidos ricos en arginina. Por otro lado, la gingipaína Kgp está codificada por el gen *kgp* y es específica para péptidos ricos en lisina<sup>8</sup>.

Rgp se clasifica en dos isoenzimas, RgpA y RgpB, donde el gen *rgpA* no presenta variaciones genómicas mientras que *rgpB* posee 5 genotipos

distintos. Kgp, en tanto, presenta 2 genotipos diferentes denominados kgp-1 y kgp-2, determinados por el alineamiento de los nucleótidos en el dominio catalítico. La literatura científica no ha revelado asociación entre estos genotipos y las condiciones periodontales<sup>8</sup>.

RgpA y RgpB son capaces de inactivar citoquinas y sus receptores, estimular la agregación plaquetaria, atenuar la actividad antibacteriana de los neutrófilos por medio de la inhibición del receptor de LPS, incrementar la permeabilidad vascular y la apoptosis de los queratinocitos gingivales y destruir macrófagos CD14+. Kgp es capaz de promover la adhesión e invasión bacteriana in vitro. En el fluido gingival crevicular de pacientes con periodontitis crónica RgpA y RgpB se asocian al aumento de los neutrófilos en los sitios periodontales infectados y Kgp, RgpA y RgpB al sangrado gingival<sup>8</sup>.

La gingipaína se ha detectado en el cerebro de pacientes con EA. La concentración de gingipaína es alta en el cerebro de los pacientes con EA y promueve la acumulación de proteína tau, mientras que la acumulación de  $\beta$ -amiloide es suprimida por el inhibidor de la gingipaína. La gingipaína activa la microglía y causa inflamación en el cerebro<sup>13</sup>. Se ha estudiado que las gingipaínas desempeñan un papel importante en la progresión de la EP, induciendo inflamación y destrucción de tejidos en el periodonto<sup>9</sup>.

5. **Mediadores inflamatorios:** Las citoquinas son polipéptidos reguladores que intervienen en la comunicación intercelular con un amplio espectro de propiedades inflamatorias, hematopoyéticas, metabólicas e inmunomoduladoras. Junto con sus receptores asociados forman una compleja red funcional de estricto control biológico, que incluye el *feedback* o retroalimentación. Actúan regulando las células endoteliales y las moléculas de adhesión leucocitarias, hecho imprescindible para que los leucocitos abandonen los vasos sanguíneos y se infiltren en los tejidos circundantes. En tejidos clínicamente sanos, se ha observado la presencia

en baja cantidad de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , ya que la concentración de citoquinas debe ser adecuada para mantener la homeostasis de los tejidos. Sin embargo, en condiciones patológicas puede producirse un desequilibrio en la actividad de las citoquinas y adoptar patrones proinflamatorios destructivos. La periodontitis se inicia por una serie de patógenos que inducen una cascada inflamatoria que estimula la destrucción de los tejidos, mediada por el huésped. Están implicados un gran número de mediadores inflamatorios, entre los que destacan IL-6 y TNF- $\alpha$ . Por lo tanto, podemos decir que juegan un papel crítico en el desarrollo de la respuesta inmunológica del huésped ante la agresión bacteriana. De forma simultánea, además de promover y mantener el estado proinflamatorio, también pueden reducir la capacidad de reparación de los tejidos dañados.

IL-1 es una citoquina pleiotrófica con diversas actividades que incluyen al factor activador del osteoclasto y al factor activador de linfocitos en vista de su capacidad para estimular la proliferación de células T (linfocito T). Se sabe también que interviene en la activación de células *T helper* (Th), el fomento de la maduración de células B (linfocito B), la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la mejoría de la actividad de células *natural killer* (NK), así como en otras reacciones.

La IL-1 está secretada por monocitos, macrófagos, células B, fibroblastos, neutrófilos, células epiteliales y muchos otros tipos de células estimuladas. Esta estimulación causa fagocitosis, componentes del complemento (C3a y C5a) y otras diferentes sustancias. La IL-1 aparece en los tejidos gingivales y en el líquido del surco, y decrece después del tratamiento periodontal. También aumenta el procolágeno de fibroblastos, la prostaglandina E2 (PGE2) y la actividad de la reabsorción ósea<sup>14</sup>. Su liberación es estimulada a partir de estas células por lipooligosacáridos (LOS) de periodontopatógenos como: *P.gingivalis* y *C.rectus*. La IL-1 motiva la proliferación de los timocitos, las células T, las células B y los fibroblastos, así como otras células. Además, mejora la producción de linfocinas, entre

ellas el factor de crecimiento de células T (IL-2) y el factor activador de osteoclastos. Así mismo la IL-1 mejora la producción de anticuerpos por las células B, y de colagenasa y prostaglandinas por los fibroblastos. La IL-1 aparece en mayores cantidades en el líquido gingival de lugares inflamados; lo que sugiere que podría intervenir en la enfermedad periodontal influyendo en las reacciones inmunitaria e inflamatoria del huésped ante los mitógenos y antígenos bacterianos<sup>15</sup>.

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica que puede ser secretada por distintas células, como monocitos/macrófagos, células T, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales y neuronas. Las principales fuentes en el organismo humano son las células T y B, fibroblastos, y monocitos/macrófagos. La síntesis de IL-6 por células secretoras es compleja y depende de la interrelación celular. De esta manera, las células T requieren de la estimulación previa por monocitos para su secreción, mientras que los monocitos son capaces de sintetizar IL-6 sin la necesidad de otras células. Se ha demostrado que el antiinflamatorio no esteroideo indometacina, inhibidor de la producción de PGE<sub>2</sub>, puede inhibir la producción de IL-6 por parte de los fibroblastos, sugiriendo que la PGE<sub>2</sub> es un importante modulador endógeno de IL-6.

La superfamilia de TNF está formada por 20 proteínas, entre los que se incluye TNF- $\alpha$ , cuya acción principal se desarrolla en el sistema inmune, modulando tanto la inmunidad innata como adquirida, aunque se han descrito funciones no inmunológicas. Originariamente descrito como una proteína capaz de eliminar células tumorales in vitro, su principal función es el reclutamiento y estimulación de neutrófilos y monocitos, junto con la inducción y regulación de mediadores de la inflamación, ya que desempeña un importante papel en la protección frente a la infección bacteriana. A nivel sistémico se relaciona con estados febriles, shock, necrosis tumoral y apoptosis celular. Su sobreproducción ha sido descrita como un factor nocivo relacionado con la patogénesis de procesos crónicos, tales como la

autoinmunidad, el rechazo de órganos trasplantados, artritis reumatoide y fallo cardíaco congestivo.

TNF- $\alpha$  es una citoquina pro inflamatoria e inmunomoduladora producida por un amplio espectro de células como monocitos, macrófagos, linfocitos B y T, células NK, así como células no pertenecientes al sistema inmune como fibroblastos y queratinocitos. Su incremento ha sido detectado en localizaciones de pacientes con periodontitis, y está asociado a la destrucción y reabsorción ósea<sup>14</sup>.

6. Inmunopatogénesis periodontal: podemos dividir el sistema inmunitario en un sistema inmunitario innato o inespecífico, el cual es la primera línea de defensa del huésped y se encuentra presente permanentemente en el organismo, antes de que produzca una noxa e ingresen microorganismos al cuerpo; y el sistema inmunitario adquirido o específico, el cual está constituido por componentes avanzados que reaccionan una vez se reconoce el antígeno infeccioso y que, a su vez, lo podemos dividir en inmunidad adaptativa celular que está mediada por células defensivas y en inmunidad adaptativa humoral mediada por inmunoglobulinas<sup>16</sup>.

Las células epiteliales funcionan como una barrera de protección frente a microorganismos externos que pueden ingresar al cuerpo mediante una noxa. Cuando se rompe esta barrera inicia el proceso con las células dendríticas de Langerhans presentes en el epitelio, que por medio del proceso de fagocitosis absorben el antígeno microbiano y los llevan al tejido linfóide para su presentación a los linfocitos<sup>16</sup>. Comienza la infiltración de polimorfonucleares neutrófilos, que alcanzan la zona de la injuria en pocas horas y representan la mayor cantidad de linfocitos del total. Actúan de forma inespecífica y mediante fagocitosis comienzan a engullir y destruir a las bacterias, pero al verse sobrepasados por la magnitud y persistencia de biofilm microbiano en la enfermedad periodontal se produce una respuesta inflamatoria crónica que conduce a la reabsorción de hueso alveolar por los

osteoclastos y la degradación de las fibras del ligamento periodontal por las metaloproteinasas de la matriz y formación de tejido de granulación<sup>16</sup>.

Las células de Langerhans mediante moléculas específicas llamadas moléculas de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) en su superficie exhibe las moléculas del patógeno y las presenta a los linfocitos B comenzando una respuesta adaptativa altamente específica<sup>17</sup>. Las células B al recibir la información del antígeno son inducidos a transformarse en células plasmáticas con la capacidad de producir y liberar inmunoglobulinas, considerados importantes en la protección contra la periodontitis<sup>16</sup>. Además de la respuesta humoral, los Linfocitos T podrían contribuir a respuestas inmunitarias estimulando diversas respuestas, principalmente por los linfocitos T CD4+ o *helper*, que a su vez se dividen en Th1 y Th2. Se ha estudiado que los linfocitos Th1 estarían presentes durante la primera etapa de la enfermedad periodontal y los Th2 cobran mayor relevancia en etapas posteriores<sup>16,18</sup>.

7. Tratamiento periodontal: Según la Federación Dental Internacional (FDI) consiste en la eliminación mecánica de biofilm y cálculo supra y subgingival, su objetivo es devolver al paciente su salud periodontal, retirando por completo estos residuos de las superficies radiculares afectadas.

El tratamiento integral de los pacientes con enfermedad periodontal se divide en tres fases. La primera es llamada “fase etiológica” dirigida a controlar las caries y gingivitis, para esto se utiliza como herramienta el raspado y alisado radicular junto con instrucciones de higiene oral. Luego de la fase inicial de tratamiento continúa la “fase correctiva” orientada a establecer la función y estética. Tras estas fases los pacientes pasan a la “fase de mantenimiento” que se caracteriza por entregar medidas designadas a la prevención de caries y de enfermedad periodontal<sup>19</sup>.

La instrumentación subgingival generalmente se divide en tres procedimientos distintos: desbridamiento, *scaling* y alisado radicular. El

desbridamiento se define como la eliminación o ruptura de la estructura de la placa subgingival y es equivalente al pulido supragingival. El *scaling* se realiza para eliminar las acumulaciones calcificadas. El alisado radicular tiene como objetivo eliminar el cemento radicular enfermo mediante la remodelación de la superficie radicular. Más específicamente, el *scaling* implica la eliminación de placa, sarro y manchas de una corona clínica y superficie radicular, mientras que el alisado radicular consiste en la eliminación de cemento o dentina superficial que contiene cálculo, toxinas o microorganismos contaminantes<sup>20</sup>.

También se ha definido como el desbridamiento periodontal como el *scaling* o raspado y alisado radicular en conjunto, cuyo objetivo es la eliminación mecánica completa de la biopelícula y el cálculo de las superficies radiculares periodontalmente enfermas. Es la base para el tratamiento de todas las enfermedades periodontales inflamatorias y sigue siendo el *gold standard* como terapia inicial en el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico. No parece importar si la raíz se trata con instrumentación manual, motorizada o una combinación, ambos tienen éxito en manos de profesionales capacitados.

Se puede dividir en tratamiento periodontal quirúrgico y no quirúrgico. El tratamiento no quirúrgico comprende la motivación del paciente en la eliminación de placa, el *scaling* o destartraje supragingival y subgingival, alisado radicular, tratamiento farmacológico en algunos casos y uso de agentes químicos. El tratamiento quirúrgico consiste en facilitar la eliminación de los depósitos subgingivales por parte del profesional, remodelar para facilitar el autocontrol de la placa y así mejorar la preservación a largo plazo del periodonto por medio de cirugías como por ejemplo, la cirugía de colgajo<sup>19</sup>. El desbridamiento en comparación a la terapia quirúrgica se mantiene bien en el tiempo especialmente en áreas poco profundas y sacos moderadamente profundos, mientras que en sacos profundos pueden inicialmente responder mejor a terapia quirúrgica, disminuyendo la profundidad de sondaje y ganando inserción clínica<sup>21</sup>.

**8. Enfermedad de Alzheimer:** es la principal causa de demencia entre los adultos mayores, salvo en los japoneses, donde predomina la demencia vascular. Es una enfermedad de compleja patogenia, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico, por pérdida de neuronas, sinapsis, la presencia de placas seniles y degeneración neurofibrilar<sup>22</sup>. Clínicamente se expresa como una demencia de comienzo insidioso y lentamente progresiva, que habitualmente se inicia con fallas de la memoria reciente y termina con un paciente postrado en cama, totalmente dependiente<sup>22</sup>.

**8.1 Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer:** La incidencia de la EA aumenta con la edad, excepcional antes de los 50 años, se puede presentar en 1% o 2% de los sujetos de 60 años, en 3% a 5% de los sujetos de 70 años, en el 15% a 20% de los sujetos de 80 años y en un tercio o la mitad de los mayores de 85 años<sup>22</sup>. Es más frecuente en la mujer que en el hombre. Esto se debe a que entre los adultos mayores sobreviven más mujeres que hombres, también podría influir la carencia de estrógenos en la mujer postmenopáusica.

Los epidemiólogos han observado que en los pacientes con EA son frecuentes los antecedentes como traumatismo encéfalo craneano (TEC), patología tiroidea, enfermedades cardiovasculares, en muchos casos existen signos radiológicos de isquemia de sustancia blanca, antecedentes de hipertensión arterial mal controlada y baja escolaridad. Los sujetos con mayor escolaridad presentan menor demencia, esto podría deberse a que el mayor uso de las neuronas favorece los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis, y/o a que contaban con una mayor dotación de neuronas desde la partida, lo que les facilita compensar su pérdida<sup>23</sup>.

La duración de la EA es muy variable, existen pacientes que fallecen postrados antes de 4 años del inicio de la enfermedad, y otros que sobreviven más de 12 o 15 años. La sobrevivida promedio es de 7 a 8 años.

**8.2** Patogenia de la enfermedad de Alzheimer: El *Gold Standard* para el diagnóstico histopatológico de la EA es la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el neocórtex frontal y los sistemas límbicos del cerebro. Estos metabolitos se forman mediante la conversión de la proteína precursora amiloide (APP) en el péptido  $\beta$ -amiloide, ya sea a través de una amiloidosis primaria o secundaria<sup>3</sup>.

Se han propuesto dos hipótesis, la cascada amiloide, en donde la EA es siempre una amiloidosis primaria y la cascada mitocondrial en la cual la mayor parte de la EA es una amiloidosis secundaria, para explicar estos fenómenos.

**8.2.1** Hipótesis de la “cascada de Amiloide”: Según esta teoría, el péptido  $\beta$ -amiloide se produce a partir de su proteína madre, APP, a través de un proceso de amiloidosis primaria. El gen que codifica la APP está presente en el cromosoma número 21.

Además, la presencia de la “apolipoproteína E” (APOE) en su isoforma disfuncional del alelo 4 (ApoE- $\epsilon$ 4) y otros dos genes, la presenilina 1, en el cromosoma 14, y la presenilina 2, en el cromosoma 1, son factores de riesgo importantes para la EA. La ApoE- $\epsilon$ 4 acorta el inicio de la EA entre 5 y 10 años, influye en la expresión microglial de varios mediadores inflamatorios, así como promueve las deposiciones de  $\beta$ -amiloide. Asimismo, mutaciones en genes de presenilina podrían producir productos que son un componente integral del complejo de secretasa, beta y gamma, involucrado en el procesamiento proteolítico de la APP<sup>3</sup>.

La formación del péptido  $\beta$ -amiloide es un proceso complejo, en el que participan varios sistemas enzimáticos de forma secuencial. Uno de ellos es la  $\gamma$ -secretasa, la cual se encuentra compuesta por varias proteínas: nicastrina, PEN-2, Aph-1, proteínas accesorias implicadas en la estabilización y maduración del complejo y presenilinas 1 y 2 (PS1 y PS2), siendo las dos últimas las que conforman el sitio catalítico del complejo<sup>24</sup>.

En definitiva, el péptido  $\beta$ -amiloide es el principal componente de las lesiones histopatológicas más características de la EA, que surge a partir del procesamiento proteolítico de la APP, la cual es llevada a diferentes niveles por 3 enzimas:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasa, en donde su actividad secuencial da como resultado el péptido  $\beta$ -amiloide con 38-43 aminoácidos que son letales para las células neuronales<sup>3,24</sup>. Estos péptidos tóxicos se absorben en las células neuronales y gliales en concentraciones muy bajas. Se internalizan, se pliegan y se apilan entre sí para formar largas fibras y agregados conocidos como “placas amiloides”, que promueven la neurodegeneración<sup>25</sup>.

**8.2.2 Hipótesis de la cascada mitocondrial:** Según esta hipótesis, la EA está relacionada con el envejecimiento cerebral, que provoca disfunción mitocondrial. El daño oxidativo al ADN, ARN, lípidos y proteínas mitocondriales amplifica la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que desencadena tres eventos: (i) una respuesta de reinicio en la que las células responden al estrés oxidativo generando el  $\beta$ -amiloide, lo que resulta en un círculo vicioso de disfunción mitocondrial; (ii) una respuesta de eliminación en la que las células comprometidas se eliminan mediante un mecanismo de muerte celular programada; y (iii) una respuesta de reemplazo en la que los progenitores neuronales intentan sin éxito volver a entrar en el ciclo celular, con la consiguiente aneuploidía, luego fosforilación de la proteína Tau que conlleva a la formación de “ovillos neurofibrilares” que son un conglomerado anormal de filamentos neurofibrilares helicoidales cuyo componente principal es la proteína tau. Esta última proteína, la proteína Tau, la que producto de su hiperfosforilación afecta a su unión con los microtúbulos, desencadenando una desestabilización que conlleva a la formación de agregados de esta proteína, lo cual induce daño y muertes neuronales, también conocida como “hipótesis de Tau”. Posteriormente a esta hiperfosforilación acontecería la formación de placas amiloides. Dando a entender que, dependiendo de la teoría, ya sea de Tau o Amiloidea, es si la hiperfosforilación de Tau es antes (en el caso de la teoría de Tau) o

después (en el caso de la teoría Amiloidea) de la formación de las placas amiloides<sup>3</sup>.

La formación excesiva de  $\beta$ -amiloide a través de cualquiera de las vías, desencadena una respuesta inflamatoria innata en el cerebro, que activa la microglía.

9. **Microglías:** Las microglías son pequeñas células gliales de origen mesodérmico distribuidas por la sustancia gris y blanca del sistema nervioso. En reposo, apoyan a las neuronas, pero cuando se activan se vuelven fagocíticas, secretan una amplia gama de mediadores inflamatorios, migran a los sitios de actividad inflamatoria, eliminan los tejidos dañados y las proteínas anormales acumuladas. Expresan numerosos receptores relacionados con la inflamación, que son muy sensibles a la exposición de  $\beta$ -amiloide<sup>3</sup>.

La activación progresiva de la microglía durante varias semanas aumenta la expresión del MHC-II, proteína inflamatoria de macrófagos-1a, factor estimulante de colonias de macrófagos, péptido quimioatrayente de monocitos (MCP) -1, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . La activación de las vías del complemento genera moléculas, como anafilatoxinas (C3a y C5a) y opsoninas (C4b, C3b y C5b), que promueven el agrupamiento de microglías y astrocitos en los sitios donde existe  $\beta$ -amiloide depositado. El complejo de ataque a la membrana generado a través de estas vías promueve la fagocitosis de las células neuronales y, por tanto, la muerte celular<sup>3</sup>.

10. **Barrera hematoencefálica:** Es una estructura microvascular compleja, formada por células endoteliales, por los pericitos, la lámina basal abluminal, los astrocitos perivasculares y la microglía. Está compuesta de células de alta densidad que restringen el paso de sustancias del torrente sanguíneo mucho más de lo que lo hacen las células endoteliales capilares en otras partes del cuerpo. Actúa de manera eficaz al proteger al cerebro de la mayoría de los patógenos. Por lo tanto, las infecciones del cerebro son muy

raras, graves y difíciles de tratar. Los anticuerpos son demasiado grandes para cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), y sólo ciertos antibióticos son capaces de traspasarla. En algunos casos, un fármaco tiene que ser administrado directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR), para que así pueda entrar en el cerebro mediante el cruce de la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, no todos los medicamentos que se entregan directamente en el LCR pueden penetrar eficazmente la BHE y entrar al cerebro. La barrera hematoencefálica es más permeable durante la inflamación. Esto permite a algunos antibióticos y fagocitos moverse a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, esto también permite que las bacterias y los virus puedan infiltrarse<sup>26</sup>. Durante el envejecimiento normal y en varias enfermedades del sistema nervioso central (SNC), incluida la EA, se producen ciertos cambios en la BHE, que facilitan el paso de células inmunitarias periféricas y mediadores inflamatorios (p. Ej. IL-1 e IL-6) a través de ella<sup>27</sup>.

Estos últimos se transportan activamente al SNC. Se unen a los receptores endoteliales en la vasculatura cerebral con la posterior liberación de otros mediadores que dificultan la cohesión de la BHE<sup>3</sup>.

Por lo general, ingresan a través de los capilares fenestrados en los órganos circunventriculares cerca de la base del cerebro. Se ha informado que la trans migración de leucocitos a través de la BHE es un evento temprano en el desarrollo de la EA<sup>27</sup>.

Las citocinas inflamatorias, IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , producidos por microglías activadas y astrocitos, generan un círculo vicioso para su posterior activación y propician la formación de placas amiloides al estimular la conversión de formas no fibrilares de  $\beta$ -amiloide, al insoluble  $\beta$ -amiloide<sup>3</sup>.

**11. Leptomeninge:** Las meninges son las tres membranas de tejido conjuntivo que recubren el cerebro y la médula espinal. La función principal de las meninges, así como del líquido cefalorraquídeo es proteger el SNC. Estas

tres capas, de afuera a dentro son: duramadre, aracnoides y piamadre. La leptomeninge es la cubierta fina que, bajo la duramadre, recubre al encéfalo y a la médula espinal. El conjunto de estas dos membranas, la aracnoides y la piamadre, recibe el nombre de leptomeninge. Las leptomeninges pueden transmitir señales inflamatorias sistémicas al cerebro. Además, las células leptomeníngeas expresan TLR2 y TLR4, que son los receptores para los LPS de *P. gingivalis*. Estos hechos llevaron a examinar más a fondo la posibilidad de que el LPS de *P. gingivalis* puede activar las células leptomeníngeas para provocar la liberación de moléculas inflamatorias directamente en el cerebro, lo que da como resultado la activación de la microglía residente en el cerebro<sup>28</sup>.

12. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: Para hacer el diagnóstico de demencia el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) que es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la *American Psychiatric Association* (APA) exige: pérdida de dos o más funciones cognitivas, una de las cuales debe ser la memoria, la otra puede ser el lenguaje, capacidad ejecutiva, praxis, u otras. La cuantía de esta pérdida es tal que interfiere con las actividades habituales del paciente. La causa demostrada o presunta debe ser una afección orgánica cerebral y debe excluirse el compromiso de conciencia. Para formular el diagnóstico de EA los requisitos son, que exista una demencia, un comienzo gradual y curso lentamente progresivo, descartar que la demencia se deba a otras afecciones del SNC, un compromiso de conciencia o una psicosis. Estos criterios no diferencian entre la EA y las demencias fronto-temporales. Para diferenciarlas debe agregarse la evaluación de la capacidad ejecutiva (o programación de la conducta, en términos de Luria). La aplicación de estos criterios implica una anamnesis cuidadosa, una evaluación médica general y neurológica, con pruebas neuropsicológicas de complejidad variable. Es muy usado el *minimal test* de *Folstein*, matrices progresivas coloreadas, pruebas de aprendizaje verbal, el test de *Stroop*, y una evaluación clínica para detectar la actitud del paciente, la existencia de afasias, defectos de

lectoescritura o cálculo, apraxias y elementos del síndrome de *Gerstmann*. Los exámenes complementarios habituales son la tomografía computarizada cerebral, generalmente sin contraste, hemograma y velocidad hemática de sedimentación (VHS), perfil bioquímico y tiroideo, *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), nivel de vitamina B12, ácido fólico y orina completa<sup>22</sup>.

**13.** Etapas Clínicas de la enfermedad de Alzheimer: en la primera etapa de la EA destacan las fallas de la memoria y los conflictos. La falla más evidente es la pérdida de memoria episódica reciente, se comprueba al interrogar sobre sucesos recientes o con pruebas de aprendizaje de series de palabras. Además, fallas en la atención-concentración (inversión de series, retención de cifras), en la memoria remota, memoria semántica, aprendizaje procedural y de la capacidad ejecutiva o de juicio. Si sólo existieran fallas de memoria deberíamos hablar de un síndrome amnésico y no de una demencia. En esta primera etapa pueden existir trastornos del discurso: imprecisión o perseverancia en el contenido, faltas de coherencia, dificultades en la comprensión de discursos de cierta complejidad.

En la segunda etapa se agregan afasias, apraxias y elementos del síndrome de *Gerstmann*. En esta etapa el problema de la familia es cuidar al paciente. Existe una demencia severa, pero el sujeto conserva la movilidad y existe gran riesgo de accidentes.

La pérdida de la marcha en la tercera etapa se instala en forma insidiosa. Las alteraciones del tono muscular pueden ser precoces, en el sentido de una paramimesis; pero en la segunda etapa se agregan paratonía y luego rigidez. Junto a esto se pierde la agilidad, le cuesta entrar y salir de un vehículo, la marcha se hace insegura, a pasos cortos, con giros descompuestos, con escaso braceo; existe parkinsonismo. Luego el paciente requiere ayuda, corre riesgo de caer, y finalmente queda postrado en cama o en un sillón con cuidado permanente imperativo<sup>22</sup>.

**14.** Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: Involucra tratamiento farmacológico, estimulación de la actividad y la orientación familiar. A su vez, el tratamiento farmacológico se refiere a medicamentos cuyo objetivo es mejorar los defectos cognitivos y otros destinados a corregir los trastornos conductuales. Finalmente, el tratamiento de la EA incluye como uno de los aspectos fundamentales la orientación familiar<sup>29</sup>.

**15.** Demencia: La demencia es un síndrome que implica el deterioro de la memoria, el intelecto, el comportamiento y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Aunque afecta principalmente a las personas mayores, la demencia no constituye una consecuencia normal del envejecimiento<sup>30</sup>.

**15.1** Formas más comunes de demencia: Las formas de la demencia son múltiples y diversas. La EA es la forma más común de demencia, se calcula que representa entre un 60% y un 70% de los casos. Otras formas frecuentes son la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy (agregados anormales de proteínas en el interior de las células nerviosas) y un grupo de enfermedades que pueden contribuir a la demencia frontotemporal (degeneración del lóbulo frontal del cerebro). Los límites entre las distintas formas de demencia son difusos y frecuentemente coexisten formas mixtas.

**15.2** Signos y síntomas de demencia: La demencia afecta a cada persona de manera diferente, dependiendo del impacto de la enfermedad y de la personalidad del sujeto antes de empezar a padecerla. Los signos y síntomas relacionados con la demencia se pueden entender en tres etapas.

La etapa temprana, a menudo pasa desapercibida, ya que el inicio es paulatino y los síntomas más comunes incluyen tendencia al olvido, pérdida de la noción del tiempo, desubicación espacial, incluso en lugares conocidos. En la etapa intermedia los signos y síntomas se vuelven más evidentes y más limitadores. En esta etapa las personas afectadas empiezan a olvidar acontecimientos recientes, así como los nombres de las personas, se

encuentran desubicadas en su propio hogar, tienen cada vez más dificultades para comunicarse, empiezan a necesitar ayuda con el aseo y cuidado personal, sufren cambios de comportamiento, por ejemplo, dan vueltas por la casa o repiten las mismas preguntas.

En la última etapa de la enfermedad, la dependencia y la inactividad son casi totales. Las alteraciones de la memoria son graves y los síntomas y signos físicos se hacen más evidentes. Los síntomas incluyen una creciente desubicación en el tiempo y en el espacio, dificultades para reconocer a familiares y amigos, una necesidad cada vez mayor de ayuda para el cuidado personal, inconvenientes para caminar, alteraciones del comportamiento que pueden exacerbarse y desembocar en agresiones.

**15.3** Tratamiento y atención de demencia: no hay ningún tratamiento que pueda curar la demencia o revertir su evolución progresiva. Existen numerosos tratamientos nuevos que se están investigando y se encuentran en diversas etapas de los ensayos clínicos. Sin embargo, sí existen numerosas intervenciones que se pueden ofrecer para apoyar y mejorar la vida de las personas con demencia, sus cuidadores y familia. Los objetivos principales de los servicios de atención relacionados con la demencia son diagnosticarla precozmente para posibilitar un tratamiento precoz y óptimo, optimizar la salud física, la cognición, la actividad y el bienestar, identificar y tratar enfermedades físicas concomitantes, detectar y tratar los síntomas conductuales y psicológicos problemáticos y proporcionar información y apoyo a largo plazo a los cuidadores<sup>30</sup>.

**16.** Sistema nervioso: el sistema nervioso es un conjunto de órganos y estructuras, ampliamente distribuidos por todo el organismo, que realiza la función integradora de regulación nerviosa.

Está compuesto por una parte central, llamado sistema nervioso central (médula espinal y encéfalo) y una parte periférica llamada sistema nervioso periférico (nervios, ganglios y terminaciones nerviosas). Además, incluye el

sistema sensorial u órganos de los sentidos donde radican los receptores de la sensibilidad general (somática y visceral) y especial (órganos del gusto, olfato, vista y vestibulococlear).

El sistema nervioso está estructurado por cadenas de neuronas conectadas por las sinapsis. La agrupación de los cuerpos neurocelulares constituyen en la parte periférica los ganglios, que son órganos macizos nerviosos y en la parte central, la sustancia gris, en forma de núcleos, columnas y láminas donde radican los distintos niveles de los centros nerviosos. La agrupación de prolongaciones neurocelulares o fibras nerviosas constituyen a la parte periférica de los nervios y en la parte central, la sustancia blanca, que en conjunto forman un sistema cordonal por donde se conducen los impulsos nerviosos<sup>31</sup>.

16.1 Sistema nervioso central: consta de dos tipos de tejidos, materia gris y materia blanca. La materia gris está compuesta por cuerpos celulares neuronales, dendritas y sinapsis, mientras que la materia blanca está compuesta por axones y mielina. Los tractos de fibra de materia blanca conectan diferentes regiones del cerebro para formar redes funcionales. Las fibras de asociación conectan las diversas regiones corticales dentro de cada hemisferio, las fibras comisurales conectan las regiones correspondientes de los dos hemisferios y las fibras de proyección conectan la corteza y las partes inferiores del cerebro<sup>32</sup>. Las materias blancas y grises siguen diferentes patrones de cambio a lo largo de la vida. Por ejemplo, la materia blanca se desarrolla más lentamente que la materia gris, pero también muestra una pérdida más rápida en la vejez<sup>33</sup>. Las innovaciones en las técnicas de neuroimagen han llevado a la comprensión de que los trastornos principalmente de la materia blanca también muestran cambios en la materia gris y viceversa. Durante mucho tiempo se ha pensado en la EA como una enfermedad de la materia gris con atrofia severa, que se observa primero en la corteza entorrinal y el hipocampo<sup>34</sup>. Sin embargo, recientemente se observó un

daño extenso de la materia blanca en pacientes con formas atípicas y de inicio temprano de EA<sup>35</sup>. Por tanto, se ha propuesto la degeneración de la materia blanca como un marcador temprano de esta enfermedad. Por el contrario, la esclerosis múltiple, una enfermedad de la sustancia blanca, también se ha relacionado con el daño temprano de la sustancia gris, lo que puede tener consecuencias para la detección y el tratamiento de esta enfermedad<sup>36</sup>.

## Pregunta de investigación

¿Cómo la enfermedad periodontal influye en la enfermedad de Alzheimer según la literatura?

## Objetivos

### ➤ Objetivo General:

Determinar los factores etiopatogénicos que podrían explicar la relación entre la EP y la EA además de la influencia de la EP y su tratamiento en el inicio, progresión y severidad de la EA, según la literatura actual.

### ➤ Objetivos específicos:

1. Determinar los agentes infecciosos que podrían relacionar la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer.
2. Determinar las vías etiopatogénicas que podrían relacionar la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer.
3. Identificar si la enfermedad periodontal o sus componentes influyen en el inicio, progresión o severidad de la enfermedad de Alzheimer.
4. Identificar si el tratamiento periodontal influye en el inicio, progresión o severidad de la enfermedad de Alzheimer.

## Materiales y métodos

### **Diseño metodológico**

El diseño de estudio de la presente investigación es: una revisión crítica de la literatura.

### **Metodología de la investigación**

La siguiente revisión se realizó en base a las indicaciones del protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>37</sup> Después de una fase de selección inicial las publicaciones elegibles se filtraron mediante dos *screening* por medio de un análisis cualitativo.

### **Búsqueda electrónica**

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos *online*: *PubMed*, *Web of Science* y *EBSCO*.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó la búsqueda por medio de la biblioteca virtual de la facultad de Odontología de la Universidad de Valparaíso, para obtener acceso abierto a los artículos. Para esta revisión se incluyeron las bases de datos *PubMed*, *Web of Science* y *EBSCO*. En el caso de la base de datos *Google Scholar* se descartó por poco rigor científico y de calidad en la publicación de los estudios. *Scielo*, que en un comienzo se contempló como base de datos se excluyó al estar contenidos sus resultados en *PubMed*. *Scopus* se decidió no utilizar por presentar pobre filtración de la información y por ser solo una base de datos referencial.

Se establecieron *keywords* con términos amplios, para así abarcar de forma más completa el árbol de términos *MeSH* (*Medical Subject Headings*), usando sinónimos que podríamos encontrar en la literatura, de forma de no excluir por terminología estudios con información atinente a la revisión. También utilizamos *keywords* con

términos específicos y entre comillas para incluir estudios que estén fuertemente relacionados con los objetivos de nuestra investigación.

Cabe destacar que se incluyeron los términos “*edentulous*” y “*dental loss*” ya que hacen referencia a consecuencias de la enfermedad periodontal; también utilizamos “*treatment*” para localizar estudios que hagan referencia a la influencia del tratamiento periodontal en la enfermedad de Alzheimer; los términos *gingivalis*, *denticola* y *forsythia*, debido a que apuntan a bacterias del complejo rojo, que son propias de la enfermedad periodontal; y por último los términos “*dementia*”, “*neurodegeneration*” pues la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa y un tipo de demencia. De no ser incluidos estos términos se perdería información relevante en la búsqueda. Los resultados son expuestos en la tabla I:

Palabras claves	PubMed	WOS	EBSCO	Total
Alzheimer’s disease AND periodontal	158	99	70	327
Alzheimer’s disease AND periodontitis	158	107	71	336
Dementia AND (periodontitis OR periodontal)	167	181	78	426
“Alzheimer’s Disease” AND “tooth” OR “dental loss”	96	117	79	292
“Alzheimer’s Disease” AND “edentulous”	5	3	3	11
“Alzheimer’s Disease” AND periodontal treatment	46	17	8	71
“Alzheimer’s Disease” AND “gingivalis”	62	85	39	186
“Alzheimer’s Disease” AND “denticola”	8	10	3	21
“Alzheimer’s Disease” AND “forsythia”	6	8	6	20
(Periodontal OR periodontitis) AND “Neurodegeneration”	26	26	19	71
Total	732	653	376	1761

Tabla I: estrategias de búsqueda aplicadas a las bases de datos

## **Metodología de búsqueda**

Se realizó la primera búsqueda utilizando *keywords* en las tres plataformas digitales seleccionadas. Se consideró el año de publicación del estudio abarcando entre los años 2015 y 2020.

### **Primer *screening***

Evaluación del título y *abstract*. Deben existir una relación entre la enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer.

Cabe destacar que hoy en día la enfermedad periodontal no es sinónimo de periodontitis, pero se utilizan de esta manera en gran parte de los artículos.

### **Eliminación de duplicados**

Se eliminaron los registros repetidos entre las bases de datos resultantes luego del primer *screening*.

### **Segundo *screening***

Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión a los artículos elegidos posterior al primer *screening*. Fueron divididos de forma equitativa entre los tres revisores, realizando el análisis de cada publicación a texto completo.

### **Criterios de inclusión**

- Dirección del estudio apunte desde la influencia de la enfermedad periodontal hacia la enfermedad de Alzheimer.
- Estudio que mencione factores etiológicos que puedan relacionar ambas enfermedades.
- Disponibilidad de texto completo.
- Idioma inglés.
- Diseños de estudio: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, y revisiones de literatura.

### Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan otras enfermedades sistémicas.
- Estudios que incluyan otras enfermedades bucales inmunoinflamatorias e infecciosas.

### **Determinación del tamaño muestral**

El tamaño muestral fue determinado mediante un flujograma de *PRISMA* (figura I). La búsqueda inicial arrojó un total de 1.761 resultados realizada al 4 de enero del 2021, obteniendo 732 artículos mediante el buscador *PubMed*, 653 por *Web of Science* y 376 a través de *EBSCO* (tabla I), los cuales se obtuvieron realizando la búsqueda con un único filtro por año de publicación correspondientes entre 2015 y 2020, para luego ser sometidos a selección mediante el primer *screening*, evaluando su pertinencia tanto en título como en *abstract* y se refieran a una relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer, dejando un total de 293 artículos, siendo 136 de *PubMed*, 78 de *Web of Science* y 79 de *EBSCO*.

Posterior a este primer *screening* se restaron los artículos repetidos (superposiciones) dejando un total de 174 artículos para ser sometidos al segundo *screening* aplicando los criterios de inclusión y exclusión, resultando en un total de 52 artículos seleccionados y aprobados (Anexo 1).

### Diagrama de flujo

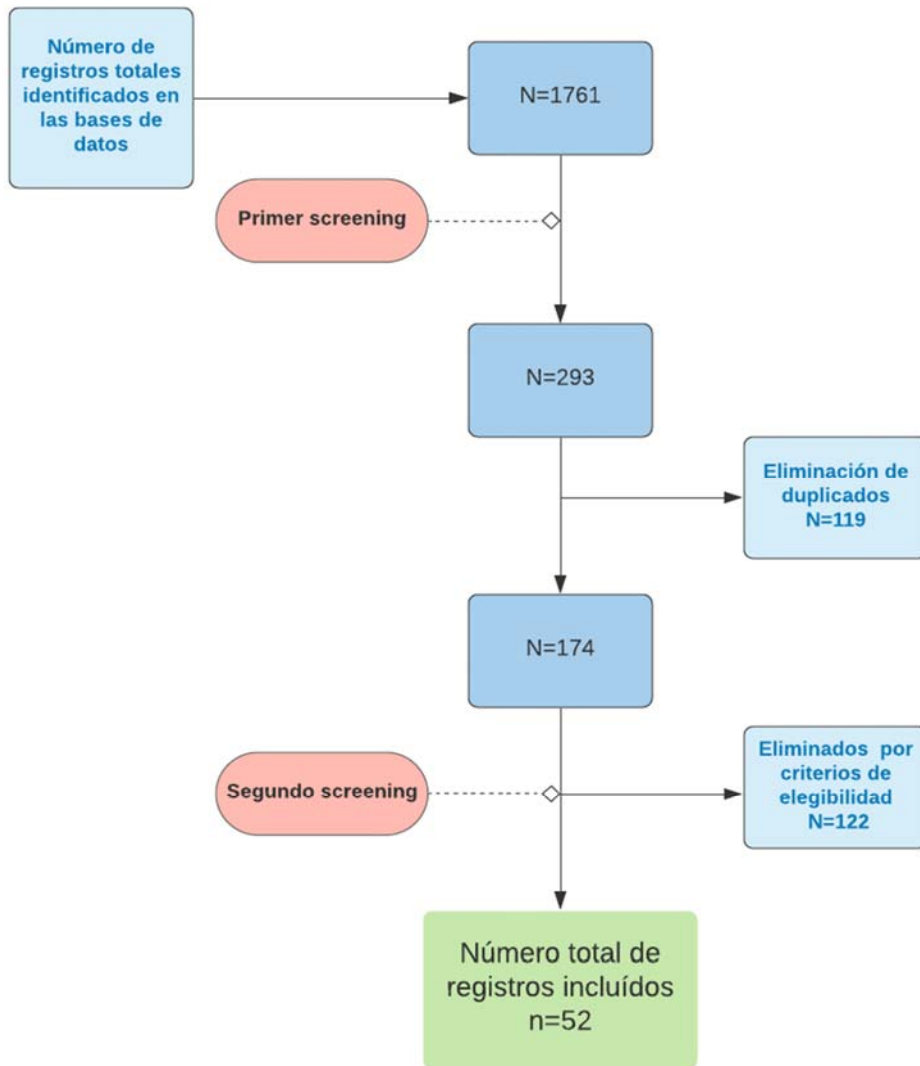


Figura I: Diagrama de flujo

## VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables seleccionadas para el estudio se describen a continuación (Tabla II).

Nombre variable	Tipo de variable	Definiciones
Tipo de artículo	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: El artículo científico es un texto de carácter académico que muestra el cumplimiento de normas específicas tanto en su estructura general como en su contenido. Estos aspectos fundamentales se determinan por el tipo de lector y medio de divulgación. Cubre una extensa variedad de temas relacionados con la investigación.</p> <p>Def. operacional: Se consideran solamente los estudios primarios, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las revisiones narrativas son aquellas que carecen del capítulo de materiales y métodos y no especifican el tamaño muestral.</p>
Diseño de estudio	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Procedimientos, métodos y técnicas mediante los cuales el investigador selecciona a los pacientes, recoge una información, la analiza e interpreta los resultados.</p> <p>Def. operacional: Corresponden a los diseños descriptivos transversales, diseños experimentales, casos y controles y cohorte.</p>
Tamaño muestral	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Proporción significativa de sujetos o cosas que se extrae de una población y que cumple con los objetivos de la investigación.</p> <p>Def. operacional: Se clasificará la cantidad y tipo de muestra.</p>

Agente infeccioso	Categoría nominal	<p>Def. conceptual: Toda aquella entidad biológica capaz de producir una enfermedad infecciosa en un huésped sensiblemente predispuesto. Existen diferentes tipos de agentes infecciosos o patógenos aunque los más comunes son el virus y la bacteria.</p> <p>Def. operacional: Bacterias patógenas <i>P. gingivalis</i>, <i>T. denticola</i> y <i>Tannerella forsythia</i>, <i>A. actinomycetemcomitans</i>, <i>Fusobacterium nucleatum</i>, otras bacterias periodontales, otras bacterias no periodontales, virus, hongos, inflamación periodontal.</p>
Vía etiopatogénica	Categoría nominal	<p>Def. conceptual: Origen o causa del desarrollo de una patología.</p> <p>Def. operacional: Vía etiológica dependiente del agente patógeno o del huésped, y su recorrido ligado a la enfermedad periodontal, que muestra la causa-origen y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.</p>
Injuria producida en el SNC	Categoría nominal	<p>Def. conceptual: Término que en medicina se suele utilizar con el mismo significado que el vocablo inglés injury, que significa daño, lesión.</p> <p>Def. operacional: Daño que se produce en el SNC, ya sean físico/estructurales o en sus capacidades.</p>
Influencia de la EP en la EA	Categoría nominal	<p>Def. conceptual: Acción y efecto de influir. Poder, valimiento, autoridad de alguien para con otra u otras personas o para intervenir.</p> <p>Def. operacional: Acción y efecto de la enfermedad periodontal, sobre el inicio, progresión y severidad de la enfermedad de Alzheimer.</p>

Significancia estadística en la influencia de EP en EA	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Resultado o efecto es estadísticamente significativo cuando es improbable que haya sido debido al azar.</p> <p>Def. operacional: Valores estadísticamente significativos (<math>p &lt; 0,05</math>) al relacionar influencia de EP o un componente de la EP en EA o algún trastorno neurodegenerativo.</p>
Influencia del tratamiento de la EP en la EA	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.</p> <p>Def. operacional: Capacidad de lograr algún efecto deseado producto del tratamiento de la enfermedad periodontal, en el inicio, progresión o severidad de la enfermedad de Alzheimer.</p>
Significancia estadística en la influencia del tratamiento de EP en EA	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Resultado o efecto es estadísticamente significativo cuando es improbable que haya sido debido al azar.</p> <p>Def. operacional: Valores estadísticamente significativos (<math>p &lt; 0,05</math>) al relacionar influencia de tratamiento periodontal en el inicio, progresión y severidad de EA.</p>
Limitaciones	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Problemas con los que el investigador se encontrará durante el desarrollo de su investigación.</p> <p>Def.operacional: Problemas de los artículos reportados por los mismos investigadores.</p>
Conclusiones	Categórica nominal	<p>Def. conceptual: Acción y efecto de concluir. Puede referirse al fin o la terminación de alguna cosa.</p>

Tabla II: Tabla de variables

## **Criterios de Evaluación de estudios**

En la presente revisión se llevó a cabo el análisis de contenidos y resultados obtenidos por cada estudio de la revisión de la literatura realizada. Dentro de aquellos que más relevancia adquieren a la hora de estudiar la influencia de la enfermedad periodontal en la enfermedad de Alzheimer, se encuentran criterios en el mecanismo de las vías hipotéticas que pueden desencadenar la enfermedad de Alzheimer, como cascada de amiloide o de cascada mitocondrial e identificar en los artículos si el origen de estos procesos puede tener su inicio en vías etiopatogénicas ligadas a la inflamación crónica, teniendo agentes infecciosos relacionados a la periodontitis como desencadenantes.

Respecto a la influencia de la EP en EA, así como también de la eficacia del tratamiento de la EP en EA, se referirán a una influencia que puede ser tanto del inicio, progresión o severidad de la enfermedad de Alzheimer.

## **Nivel confiabilidad de la calificación de los investigadores**

La fiabilidad en la categorización de las respuestas por parte de los investigadores se puede establecer mediante el cálculo del Coeficiente Kappa de Cohen (caracterizado con el símbolo  $k$ ), que se define como un estadístico de concordancia entre dos investigadores que corrige el efecto del azar. Como es obvio, al ser una probabilidad, toma su valor en el intervalo  $[0, 1]$ . Éste coeficiente se representa según la fórmula:

$$K = \frac{P_0 - P_c}{1 - P_c}$$

No obstante lo anterior, al ser tres los investigadores, no es posible utilizar dicho coeficiente, por lo que, se evaluará la fiabilidad por medio del coeficiente Kappa de Fleiss (1981), que corresponde a una generalización de la aplicación del índice Kappa de Cohen, para medir el acuerdo entre más de dos codificadores u observadores para datos de escala nominal y ordinal. Este estadístico, añade el cálculo del sesgo del codificador (precisión-error) y el cálculo de la concordancia (calibración), a partir de la siguiente ecuación:

$$\underline{K} = 1 - \frac{nm^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^r x_{ij}^2}{nm(m-1) \sum_{j=1}^r \underline{p}_j \underline{q}_j}$$

donde:

$n$ : corresponde al número total de códigos o respuestas;

$m$ : identifica el número de la codificación;

$x_{ij}$ : define el número de registros de la conducta  $i$  en la categoría  $j$ ;

$r$ : indica el número de categorías que componen el sistema nominal;

$p$ : es la proporción de acuerdos positivos entre codificadores;

$q$ : es la proporción de desacuerdos entre codificadores ( $1 - p$ )

El nivel de fiabilidad estará dado por el valor del índice de Kappa, tal como se muestra en la Tabla X:

Valor de K	Nivel de concordancia
0.4-0.6	Regular
0.61-0.75	Bueno
> 0.75	Excelente

Tabla III: Interpretación del índice kappa de Fleiss (1981).

### **Efecto de los agentes infecciosos con la existencia de relación entre la EP o alguno de sus componentes y la EA o algún signo/síntoma**

Para establecer si los agentes infecciosos pueden vincular la existencia de relación entre la EP o alguno de sus componentes y la EA o algún signo/síntoma, se utilizó el modelo de regresión logística por medio del programa estadístico R, el cual

relaciona la variable dependiente con las variables independientes  $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_k$  a través de la función logística:

$$y_i = \frac{1}{1 + \exp(-z)} + \mu$$

donde:

$y_i$ : corresponde a la variable dependiente, la que puede tomar valores cero o uno.

$z$ : corresponde al "Scoring Logístico", cuya ecuación es:

$$z = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$$

cuya expresión matricial corresponde a

$$Z = \beta X$$

$\mu$ : es el error de estimación, que corresponde a una variable aleatoria que se distribuye normal  $N \sim (0, \sigma^2)$ .

Si se denota como  $Y$  la variable a predecir, y por  $x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_k$ , las  $k$  variables predictoras, la regresión logística se expresa de la siguiente manera:

$$P(Y = 1 | X) = P(X_1 = x_1, \dots, X_k = x_k) = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i)]}$$

Donde  $X$  representa un patrón a clasificar y por  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$  son los parámetros, que deben ser estimados a partir de los datos, para tener determinado un modelo concreto de regresión logística.

Si la variable a predecir  $Y$  es binaria, como ocurre en la presente investigación se puede calcular  $P(Y = 0 | X)$  de la siguiente manera:

$$P(Y = 0 | X) = 1 - P(X) = 1 - \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i)]} = \frac{\exp[-(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i)]}{1 + \exp[-(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i)]}$$

Para analizar la información de los artículos seleccionados se dividieron los 52 estudios entre los tres investigadores para su lectura a texto completo. En la tabla matriz consignamos y completamos las variables de: título del estudio, año de publicación, tipo de artículo, diseño de estudio, tamaño muestral, agente infeccioso,

vía etiopatogénica, injuria producida en el sistema nervioso central, influencia de la enfermedad periodontal en la enfermedad de Alzheimer, significancia estadística de esta influencia en el artículo, influencia del tratamiento periodontal, significancia estadística de esta influencia del tratamiento en el artículo, limitaciones del estudio y conclusiones. Esta tabla matriz se encuentra escrita de forma narrativa en el anexo 2. Con la intención de procesar los datos y resultados generamos una tabla matriz con las variables codificadas y se realizaron divisiones de las variables tamaño muestral, vía etiopatogénica, influencia de la EP en la EA e influencia del tratamiento de la EP en la EA en esta nueva tabla matriz codificada, para facilitar el análisis de los resultados en el anexo 3.

### **Proceso de codificación**

Para codificar la información de la tabla narrativa se generaron diferentes agrupaciones en cada variable que pudiesen estandarizar los resultados encontrados, se utilizaron números y letras. Fueron agregados tantos códigos como resultados encontrados, con el fin de no perder información. Los códigos de cada unidad de variable se encuentran en el anexo 4.

### **Proceso de calibración**

Para la lectura, análisis y recolección de información agregada a la tabla matriz narrativa que contenía las variables de estudio, se verificó la concordancia entre los investigadores y se llevó a cabo dos procesos de calibración.

1. **Primera calibración:** Se seleccionó un artículo al azar del total, se leyó en conjunto y se completó la tabla de variables según la información pertinente. Los 3 investigadores debían estar de acuerdo con el método de recolección de datos y cuál era la información de utilidad.
  
2. **Segunda calibración:** Se seleccionaron los tres primeros artículos de cada investigador, previamente divididos. Posteriormente se leyeron de forma individual y se completó la tabla de variables rigiéndose por los parámetros de la primera calibración. Se compararon las tablas de los 3 investigadores, corrigiendo errores y llegando a acuerdo, para luego ser codificadas de forma individual nuevamente.

Posteriormente, se determinó el nivel de confiabilidad de la clasificación de las respuestas, por parte de los investigadores, en el proceso de calibración. De acuerdo a la escala utilizada, mediante el índice de Kappa, se puede señalar que la fiabilidad es Buena (Tabla IV).

<b>Estadístico</b>	<b>Valor</b>
Observaciones	36
Kappa	0.74
z	13.6
Valor-p	<<< 0.05

Tabla IV: Resultados índice de Kappa

Al analizar los artículos a texto completo se seleccionaron las variables y sus niveles, en relación a la información de interés, para los objetivos del estudio. Las variables y las diferentes unidades de análisis que podían ser seleccionadas según la información de cada artículo se presentan en la tabla V:

Variables	Nivel/valor de la variable
Tipo de artículo	Los artículos incluidos son: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios primarios.</li> <li>- Revisiones narrativas.</li> <li>- Revisiones sistemáticas.</li> <li>- Meta-análisis.</li> </ul>
Diseño de estudio	Los estudios analizados son de tipo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Descriptivos transversales</li> <li>- Experimentales</li> <li>- Cohortes</li> <li>- Casos y controles.</li> </ul>
Tamaño muestral	Referido a la cantidad de sujetos y tipos de sujetos.
Agente infeccioso	<i>P. gingivalis</i> <i>P forsythia</i> <i>T. dentícola</i> <i>A. actinomycetemcomitans</i> <i>F. nucleatum</i> Otras bacterias periodontales Otras bacterias no periodontales Hongos Virus Inflamación periodontal
Vía etiopatogénica: (Hipótesis)	Diferentes hipótesis encontradas en la literatura actual sobre la etiopatogenia de la EA. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipótesis amiloide clásica</li> <li>- Hipótesis amiloide protectora</li> <li>- Hipótesis infecciosa inflamatoria</li> <li>- Predisposición genética</li> <li>- Desregulación del transporte de AB</li> <li>- Hipótesis de la pérdida del reflejo</li> </ul>

	masticatorio
Vía etiopatogénica: (Vía de difusión)	Vía por donde se transportan los agentes patógenos al SNC <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vía hematológica</li> <li>- Vía nerviosa</li> <li>- Vía linfática</li> </ul>
Vía etiopatogénica: (Barrera de entrada al SNC)	Estructura que atraviesan los agentes patógenos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- BHE</li> <li>- Órganos circunventriculares</li> <li>- Leptomeninges</li> </ul>
Vía etiopatogénica: (Agentes específicos)	Agentes específicos producidos directa o indirectamente de EP que se trasladaran al SNC <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mediadores inflamatorios</li> <li>- Citoquinas</li> <li>- Anticuerpos</li> <li>- Proteína C reactiva</li> <li>- LPS</li> <li>- Bacterias</li> <li>- Proteínas AB</li> <li>- Gingipaínas</li> <li>- Células inmunitarias</li> <li>- ROS</li> <li>- Sistema del complemento</li> <li>- Catepsina B</li> <li>- Productos bacterianos</li> <li>- Envejecimiento/ Inmunosenescencia</li> <li>- Biomarcadores</li> </ul>
Daño físico, estructural o en las capacidades psíquicas producidas en el SCN.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Placas de amiloides</li> <li>- Producción de AB 40</li> <li>- Producción de AB 42</li> <li>- Ovillos neurofibrilares</li> <li>- Daño neurológico</li> <li>- Lesión/disfunción/ muerte neuronal</li> <li>- Déficit cognitivo</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperfosforilación de tau</li> <li>- Activación microglial</li> <li>- Activación de astrocitos</li> <li>- Neuroinflamación</li> <li>- Alteraciones de la memoria</li> <li>- Alteraciones del aprendizaje</li> <li>- Pérdida de sinapsis</li> <li>- Astrogliosis/microgliosis</li> <li>- Producción/ Acumulación AB</li> <li>- Producción/ Acumulación de APP</li> </ul>
<p>Influencia de EP en EA (Participantes de la relación)</p>	<p>Establece la influencia por EP propiamente tal o si es por uno o más componentes de esta enfermedad en la EA propiamente tal o si se refiere a algún trastorno neurodegenerativo parte de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Influencia de EP en EA</li> <li>- Influencia de uno o más componentes de EP en EA</li> <li>- Influencia de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico</li> <li>- Influencia de uno o más componentes de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico</li> </ul>
<p>Influencia de EP en EA (Tipo de relación)</p>	<p>Establece si la relación entre ambas enfermedades o componentes de ellas se consigna como influencia propiamente tal, asociación, factor de riesgo, probable factor causal o requieren más estudios.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Existe influencia de EP o uno o más componentes de EP en EA o un trastorno neurodegenerativo no específico.</li> <li>- Existe asociación de EP o uno o más componentes de EP en EA o un trastorno neurodegenerativo no específico.</li> <li>- Se requieren más estudios para establecer influencia</li> <li>- No existe influencia/asociación</li> <li>- Factor de riesgo</li> <li>- Probable factor causal</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se usan otros términos, fuera del objetivo del estudio</li> </ul>
<p>Influencia de EP en EA (Etapa o severidad)</p>	<p>Establece en qué etapa de la EA influye la EP y/o si influye en la severidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio/aparición</li> <li>- Progresión</li> <li>- Severidad/gravedad</li> <li>- Desarrollo</li> </ul>
<p>Significancia estadística en la influencia de EP en EA</p>	<p>Es estadísticamente significativo cuando el p valor es menor a 0.05.</p>
<p>Influencia del tratamiento de EP en EA (Participantes de la relación)</p>	<p>Establece la influencia de tratamiento por EP propiamente tal o si es por uno o más componentes de esta enfermedad en la EA propiamente tal o si se refiere a algún trastorno neurodegenerativo parte de la enfermedad.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Influencia de EP en EA</li> <li>- Influencia de uno o más componentes de EP en EA</li> <li>- Influencia de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico</li> <li>- Influencia de uno o más componentes de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico</li> </ul>
<p>Influencia del tratamiento de EP en EA (Efecto)</p>	<p>Qué efecto logra en EA o un trastorno neurodegenerativo el tratamiento de la EP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Puede lograr efectos</li> <li>- Incapaz/ineficiente de lograr efectos</li> <li>- Retrasa / previene efectos</li> <li>- Reduce o disminuye efecto</li> <li>- Detiene efectos</li> <li>- Revierte efectos</li> </ul>

<p>Influencia del tratamiento de EP en EA (Etapa o severidad)</p>	<p>Referido a la capacidad del tratamiento de influir en la severidad de la EA o en las siguientes etapas de esta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio/aparición</li> <li>- Progresión</li> <li>- Severidad/gravedad</li> <li>- Desarrollo</li> <li>- Otros efectos/síntomas</li> </ul>
<p>Influencia del tratamiento de EP en EA (Tipo de tratamiento)</p>	<p>Tipo de tratamiento de la EA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento periodontal</li> <li>- Higiene oral/cepillado dental</li> <li>- AINES/inhibidores inflamatorios</li> <li>- Antibióticos</li> <li>- Inhibidores moleculares específicos</li> <li>- Probióticos</li> <li>- Alimentación y salud en general</li> <li>- Antioxidantes</li> <li>- Anticuerpos dirigidos</li> </ul>
<p>Significancia estadística en la influencia del tratamiento de EP en EA (total)</p>	<p>Es estadísticamente significativo cuando el p valor es menor a 0.05.</p>
<p>Conclusiones</p>	<p>Principales conclusiones de los artículos. Se considera si:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hay relación/vínculo</li> <li>- Hay relación dependiente de la gravedad de EP</li> <li>- No se distingue relación o faltan estudios</li> <li>- Otras conclusiones</li> </ul>

Tabla V. Descripción de Variables

## Resultados

### Tipo de artículo

Los estudios incluidos en la investigación (52) se muestran por tipo de artículo y año de publicación en la siguiente tabla:

Año	Estudio primario	Revisión narrativa	Revisión sistemática	Meta-análisis	Total
2015	3.8%	9.6%	0.0%	0.0%	13.5%
2016	3.8%	3.8%	0.0%	0.0%	7.7%
2017	9.6%	7.7%	0.0%	1.9%	19.2%
2018	3.8%	3.8%	0.0%	0.0%	7.7%
2019	5.8%	5.8%	1.9%	0.0%	13.5%
2020	13.5%	17.3%	3.8%	3.8%	38.5%
<b>Total</b>	<b>40.4%</b>	<b>48.1%</b>	<b>5.8%</b>	<b>5.8%</b>	<b>100.0%</b>

Tabla VI: Tipo de artículo por año de publicación en porcentajes

### Diseño de estudio de los estudios primarios

El diseño de estudio solo fue aplicado en los estudios primarios, no en revisiones narrativas, sistemáticas o metaanálisis. Del total de estudios primarios incluidos en la revisión, 3,85% corresponde a aquellos cuyo diseño es descriptivo transversal, 23,08% a diseños experimentales, 7,69% fueron diseños de casos y controles y los diseños de cohorte alcanzaron 5,77% (anexo 5).

### Agente infeccioso

*P. gingivalis* fue registrado como agente infeccioso con mayor frecuencia de apariciones en las investigaciones que relacionan la EP y EA, siendo mencionado en el 85% de los 52 artículos revisados, seguido por *T. dentícola* (33%), otras

bacterias periodontales mencionadas (25%), *T. forsythia* (23%), *A. actinomycetemcomitans* (21%) y *F. nucleatum* (13%) (Tabla VII).

Los resultados muestran que, por medio del modelo logístico, no es posible establecer una relación de los agentes infecciosos por sí solos con la existencia de vinculación entre EP y EA, ya que ninguno de los parámetros asociados a cada uno de estos fue estadísticamente significativo (Tabla VIII). Por el contrario, sí lo fueron cuando se establecieron interacciones entre los agentes infecciosos del grupo rojo (Tablas IX a XII) y de *A. actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* (Tabla XIII). Si se considera un efecto aditivo entre estos grupos, su impacto es relevante, pero a un nivel de significancia  $\alpha = 10\%$  (Tabla XIV).

Agente	Número de veces mencionadas	Porcentaje de veces mencionadas
A. <i>P. gingivalis</i>	44	85%
B. <i>T. forsythia</i>	12	23%
C. <i>T. denticola</i>	17	33%
D. <i>A. actinomycetemcomitans</i>	11	21%
E. <i>F. nucleatum</i>	7	13%
F. Otras bacterias periodontales	13	25%
G. Otras bacterias no periodontales	4	8%
H. Hongos	1	2%
I. Virus	2	4%
J. Inflamación periodontal	7	13%
K. No reporta	1	2%

Tabla VII: Agentes infecciosos mencionados en la literatura

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	37.81	6020.38	0.01	0.995
<i>P. gingivalis</i>	-35.81	6020.38	-0.01	0.995
<i>T. forsythia</i>	-0.64	1.03	-0.62	0.533
<i>T. dentícola</i>	-0.51	0.97	-0.53	0.595
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	-0.15	1.19	-0.12	0.902
<i>F. nucleatum</i>	-1.68	1.26	-1.33	0.184
Otras bacterias periodontales	0.14	1.08	0.13	0.896
Otras bacterias no periodontales	4	1.49	-1.06	0.291
Hongos	-18.72	10754.01	0.00	0.999
Virus	-20.75	7443.61	0.00	0.998
Inflamación periodontal	-18.67	4874.33	0.00	0.997

Tabla VIII: Parámetros modelo logístico de efectos individuales

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	1.45	0.39	3.68	0.0002
A:B:C	-1.85	0.76	-2.45	0.0142

Tabla IX: Parámetros modelo logístico de efectos combinados A, B, C

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	1.55	0.42	3.73	0.0002
A:B	-1.89	0.72	-2.63	0.0086

Tabla X: Parámetros modelo logístico de efectos combinados A y B

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	1.79	0.48	3.71	0.0002
A:C	-1.91	0.69	-2.79	0.0053

Tabla XI: Parámetros modelo logístico de efectos combinados A y C

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	1.45	0.39	3.68	0.0002
B:C	-1.85	0.76	-2.45	0.0142

Tabla XII: Parámetros modelo logístico de efectos combinados B y C

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	1.31	0.36	3.67	0.0002
D:E	-2.69	1.17	-2.30	0.0217

Tabla XIII: Parámetros modelo logístico de efectos combinados D y E.

<b>Parámetro</b>	<b>Estimado</b>	<b>Error estándar</b>	<b>Estadístico z</b>	<b>Valor-p</b>
Intercepto	1.61	0.42	3.84	0.0001
D:E	-2.25	1.23	-1.83	0.0672
A:B:C	-1.50	0.82	-1.84	0.0662

Tabla XIV: Parámetros modelo logístico de efectos combinados D:E adicionado al efecto combinado A:B:C.

En Figura II, en el caso del modelo de interacción de los agentes infecciosos A:B:C, se observa que, independiente de la combinación de estos factores, la probabilidad de que se concluya que exista una relación entre EP o alguno de sus componentes y la EA o algún signo/síntoma de EA nunca es igual a uno, no obstante esta probabilidad sigue siendo superior a 0.5, excepto en el caso en que la participación de B y C es igual a uno.

En términos generales, el modelo con interacciones A:B:C, coincide 77% de las veces con lo señalado en la variable respuesta (conclusión de la investigación revisada), es decir que existe (1) o no existe (0) algún grado de relación entre la EP o alguno de sus componentes y la EA o alguno de los signo/síntomas, lo que puede ser observado en la Figura III. En esta última, a la izquierda, se muestra la matriz de aciertos y errores en la predicción del modelo, respecto de las observaciones. Al lado derecho se presenta la descripción gráfica de la fracción de aciertos (verde) y errores (rojo).

### Gráfico de efecto A:B:C.

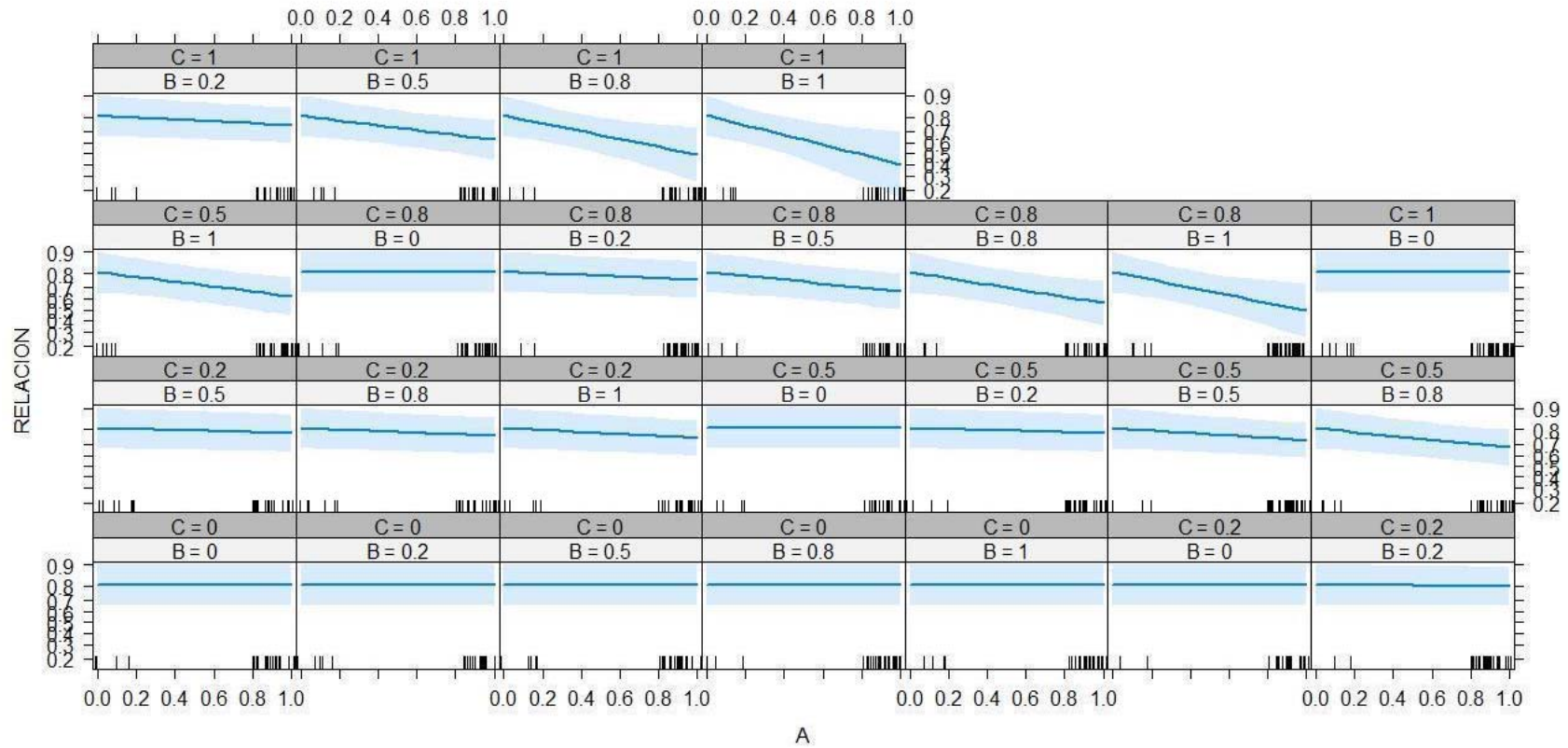


Figura II: Probabilidad de existencia de la relación entre EP o alguno de sus componentes y la EA o un signo/síntoma de EA, para el modelo con interacciones A, B y C

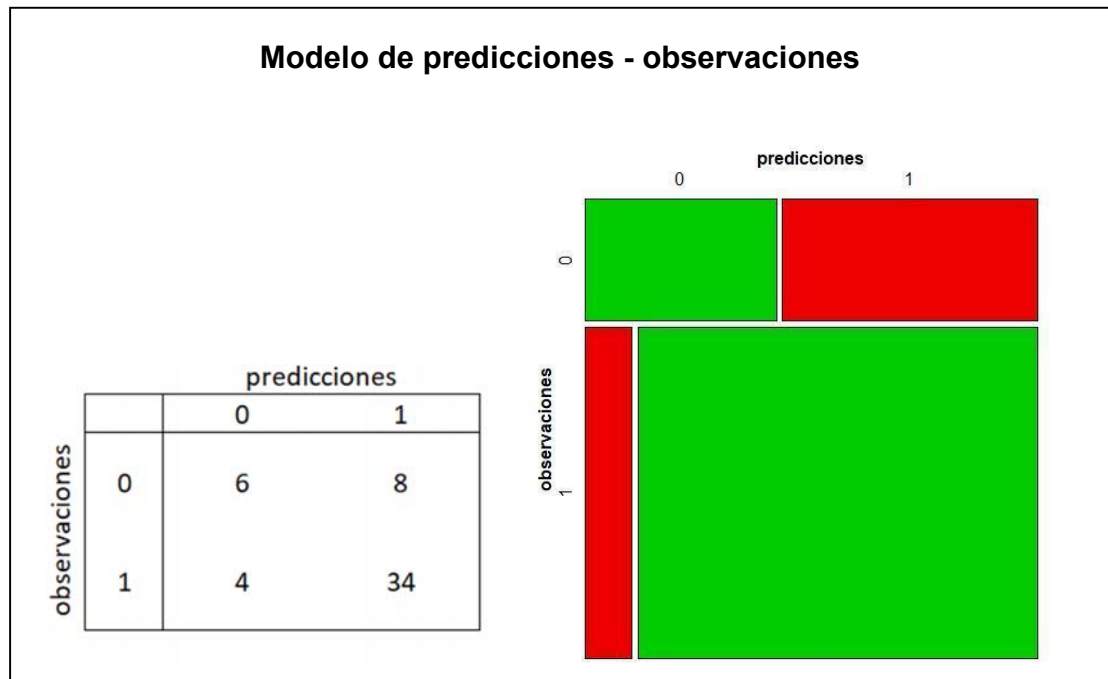


Figura III: Comparación de las predicciones entre el modelo de interacción A:B:C y las observaciones

En el caso del modelo de interacción de los agentes infecciosos D:E (Figura IV), se observa que independiente de la combinación de estos, la probabilidad de que en el artículo revisado se concluya que existe una relación entre EP o alguno de sus componentes y la EA o algún signo/síntoma de esta enfermedad, nunca es igual a uno, no obstante esta probabilidad sigue siendo superior a 0,5 en tres de los cinco casos, mostrando que cuando la participación de E es superior a 0,8, la probabilidad de que en el artículo revisado se concluya que existe una relación entre EP o alguno de sus componentes y la EA o algún signo/síntoma de la EA, descendería a valores inferiores a 0,4, pero no inferiores a 0,2.

### Gráfico de efecto D:E.

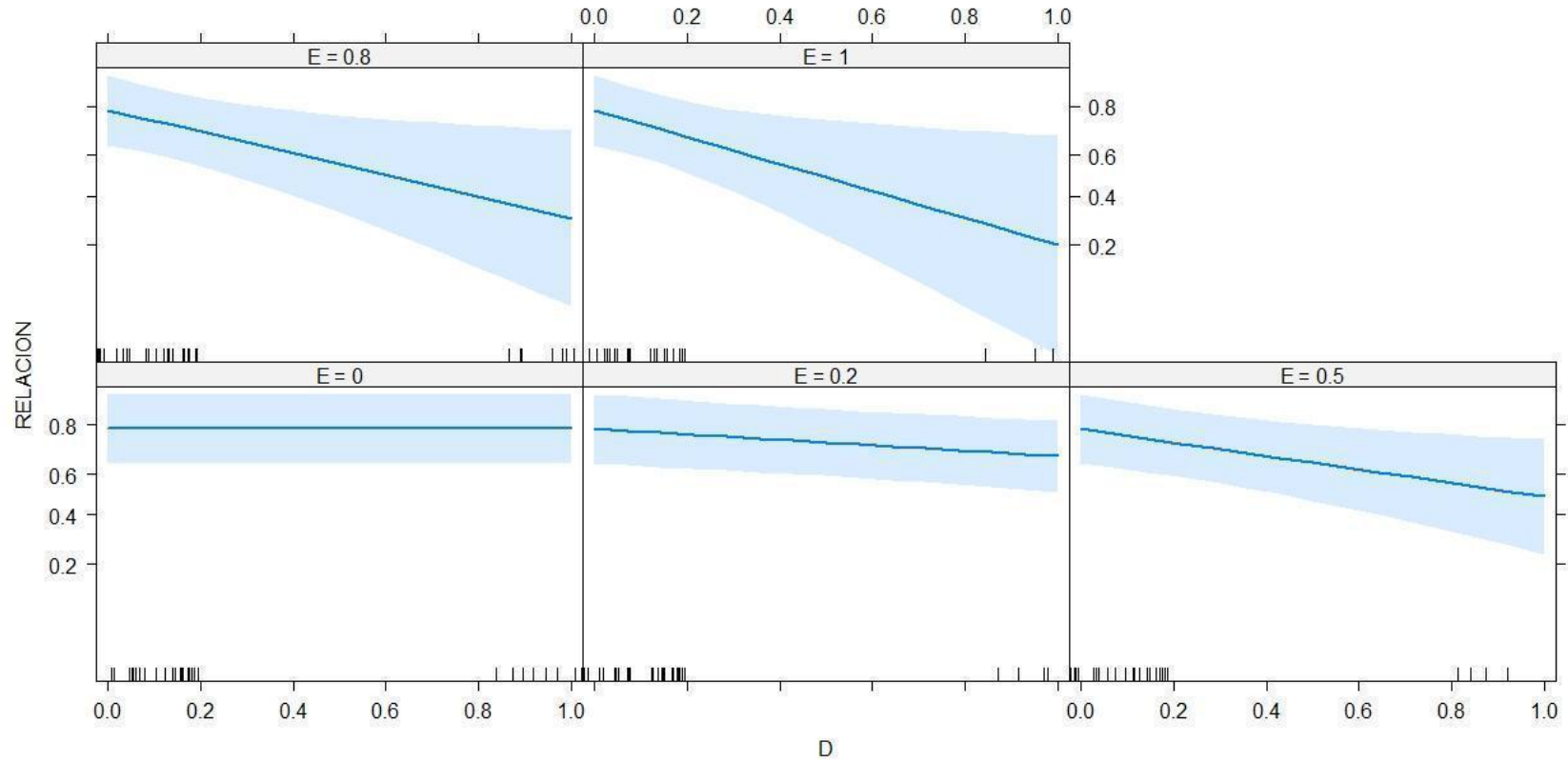


Figura IV: Probabilidad de existencia de la relación entre EP o alguno de sus componentes y la EA o un síntoma/signo de EA, para el modelo con interacciones D y E.

En términos generales, el modelo con interacción D:E coincide 79% de las ocasiones con lo señalado en la variable respuesta, es decir que existe (1) o no existe (0) algún grado de relación entre la EP o alguno de sus componentes y la EA o alguno de los signo/síntomas (Figura V). En esta última, a la izquierda se muestra el número de aciertos y errores en la predicción de este modelo, respecto de las observaciones y a la derecha, se muestra la descripción gráfica de la fracción de aciertos (verde) y errores (rojo) en la predicción del modelo logístico.

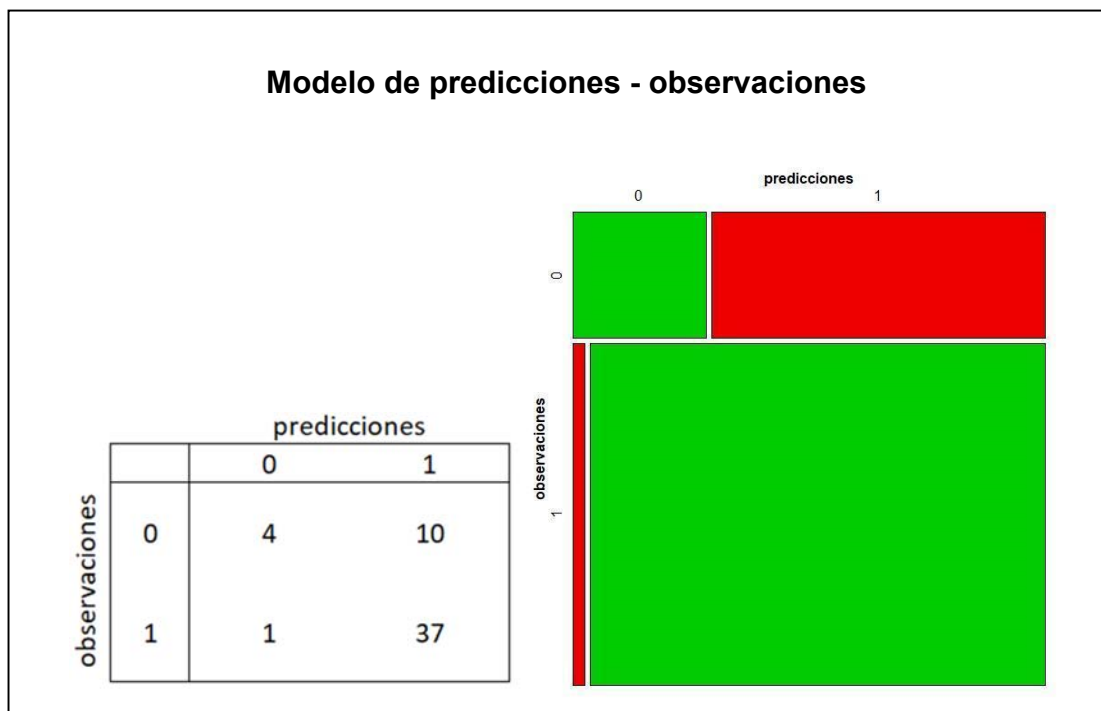


Figura V: Modelo de predicciones-observaciones D:E.

### Vía etiopatogénica

La vía etiopatogénica que relaciona la EP y la EA puede ser definida y categorizada de múltiples maneras. Para los efectos de este estudio se subdividió en las variables: Hipótesis, vía de difusión, vía de entrada al SNC y agente específico.

Las hipótesis que explican cómo la EP podría influir en la EA, mencionadas en la literatura son:

- Hipótesis amiloide clásica (H1): Es aquella en la cual se establece que las placas de  $\beta$ -amiloide son una estructura proteica neurotóxica por sí sola, al poseer una conformación proteica estructural que interfiere con otras proteínas de membrana y ser un polímero muy estable de difícil eliminación, siendo este elemento neurotóxico el causante de la pérdida de sinapsis y posteriormente la muerte celular.
- Hipótesis amiloide protectora (H2): Se establece que las placas B-amiloide no son tóxicas por sí solas, ya que el  $\beta$ -amiloide se liberaría de forma reaccional a algún elemento patógeno que esté afectando a la neurona, con la finalidad de cubrirla y protegerla, actuando incluso como un péptido antimicrobiano de amplio espectro (AMP) y reteniendo al agente patógeno. En donde posteriormente la aglomeración y producción excesiva de esta sustancia, producto del daño acumulativo causado gradualmente, sería el causante de la muerte celular, pero la proteína  $\beta$ -amiloide no sería la causa directa, sino más bien una consecuencia.
- Hipótesis infecciosa inflamatoria (H3): Es aquella en la que se establece una conexión o vínculo a distancia entre dos o más enfermedades crónicas, por medio ya sea de sus mediadores químicos inflamatorios y/o componentes infecciosos. Estos podrían viajar mediante alguna vía particular (hematógena, linfática o nerviosa) y generar efectos a distancia. Es decir, la neuroinflamación existente en la EA podría ser afectada debido a los niveles sistémicos más elevados de mediadores proinflamatorios, provenientes de otra inflamación crónica periférica distante, que en este caso podría ser la EP.

Además, el componente infeccioso de la EP también podría vincular ambas enfermedades, ya que bacterias, anticuerpos producidos contra estas bacterias, productos bacterianos, enzimas y toxinas, podrían viajar de la misma forma, ser capaces de llegar al cerebro por las leptomeninges y/o traspasar la BHE, o bien afectar los órganos circunventriculares que no tienen la protección de la BHE, y terminar condicionando la neuroinflamación, pérdida de sinapsis y muerte celular en la EA.

- Predisposición genética (H4): Esta hipótesis reúne la importancia a considerar del factor genético. Existen diversas formas por las que alteraciones genéticas pueden conducir a la EA, por ejemplo, alterando al gen de la proteína precursora de amiloide (APP), que se ubica en el cromosoma 21 q, se podrían alterar sus sitios de escisión enzimática, creando  $\beta$ -amiloide con mayor número de aminoácidos ( $\beta$ -amiloide 42). También se puede afectar a genes codificantes de la presenilina 1 en el cromosoma 14 q, y de la presenilina 2 en el cromosoma 1 q, las cuales también son proteínas involucradas en la formación de  $\beta$ -amiloide. Estos casos están relacionados a la forma heredada de EA o también llamada de inicio temprano.

En lo que respecta a la forma esporádica de EA, la cual es de aparición tardía y afecta a mayores de 60 años, se ha descrito que aquellos que portan el alelo E4, (que es una secuencia específica de nucleótidos), de la apolipoproteína E (ApoE-4) tienen mayor riesgo de desarrollar EA esporádica, en contraste con aquellos que tienen el alelo E2 de la ApoE (ApoE-2) que presentan menor riesgo de desarrollar EA esporádica.

- Desregulación del transporte de  $A\beta$  (H5): El péptido  $\beta$ -amiloide se puede eliminar, aunque no es una tarea fácil al ser un polímero tan grande y estable. Además, también se puede utilizar el término “clearance” ya que las proteínas B-amiloide también pueden ser removidas o transportadas hacia el exterior, pero de igual forma estas también pueden ingresar. El péptido B-amiloide no solo es generado exclusivamente en el cerebro y las neuronas, sino que también en otras partes del cuerpo y puede ser transportado por otras células hacia el cerebro. Por lo que cuando existe una desregulación en el transporte de B-amiloide que ingresa, en contraste con el B-amiloide que sale del cerebro, se pueden generar aglomeraciones de este péptido que desencadenan la neurodegeneración, esto podría ser explicado por alteraciones de proteínas que regulan este transporte como lo son las proteínas RAGE.

- Hipótesis de la pérdida del reflejo masticatorio (H6): Esta hipótesis vincula la EP con la EA, mediante una consecuencia de la EP, que sería la pérdida dentaria y el edentulismo. Al presentarse este escenario el vínculo estaría orientado a la pérdida del reflejo masticatorio, que por su parte influiría en la pérdida de sinapsis y atrofia en ciertas áreas claves del cerebro, sumándose a la atrofia cerebral causada por la propia EA. Teoría que refuerza aquellos estudios en donde la escolaridad baja podría estar asociada a la EA al existir menor estimulación de las neuronas y las capacidades cognitivas, siendo más débil para resistir la neurodegeneración.

En general, la Hipótesis prevalente correspondió a H3, seguida por H1 y H4, lo que puede ser observado en la Figura VI

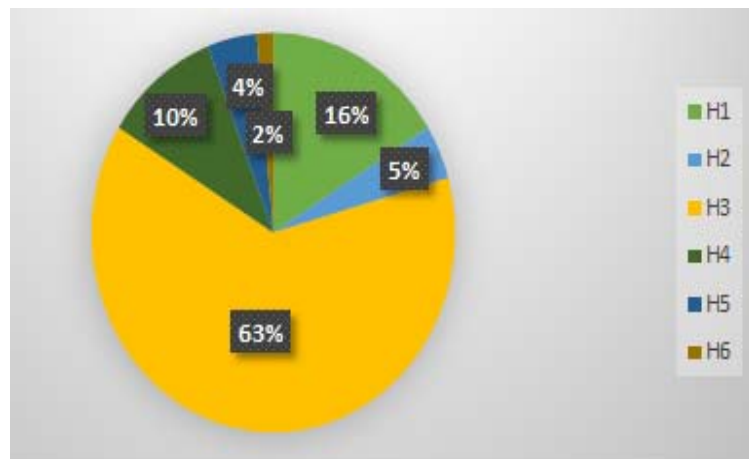


Figura VI: Hipótesis. Frecuencia de aparición.

La vía de difusión es por dónde se transportan los agentes patógenos de EP hasta el SNC. El porcentaje de aparición en los estudios se observa en la Figura VII.

- 1) Vía hematológica (VD1): Transporte por medio del torrente sanguíneo.
- 2) Vía nerviosa (VD2): Transporte por medio de conexiones nerviosas.
- 3) Vía Linfática (VD3): Transporte por medio de ganglios, conductos y vasos linfáticos.

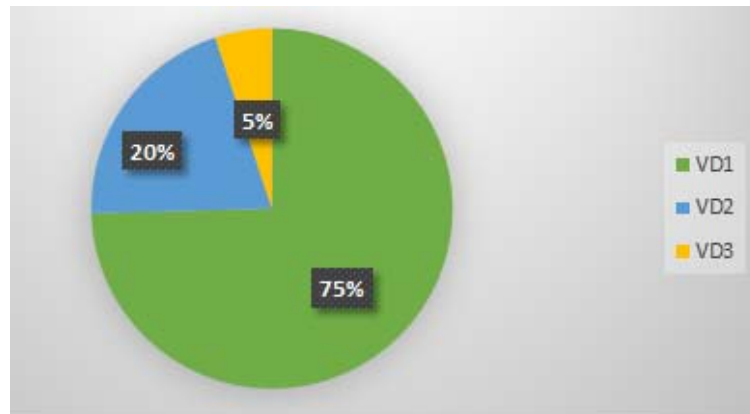


Figura VII: Vía de difusión. Frecuencia de aparición.

La barrera de entrada al SNC es principalmente la BHE (BE1), para efectos del estudio se incluyeron los órganos circunventriculares (BE2) y las leptomeninges (BE3), ya que son órganos diana por donde pueden invadir los agentes patológicos periodontales. La frecuencia de aparición en los artículos se observa en la Figura VIII.

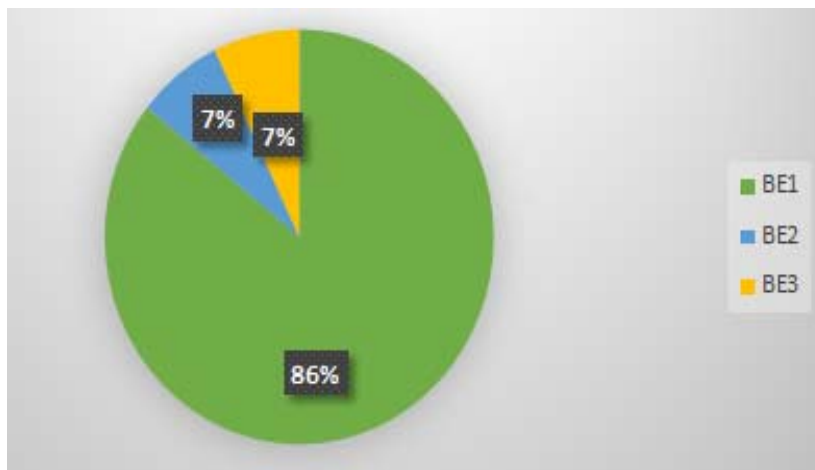


Figura VIII: Barrera de entrada al SNC. Frecuencia de aparición.

La frecuencia de aparición de los diferentes agentes patológicos específicos que son transportados desde la cavidad oral en presencia de EP al SNC o de algún factor acompañante que propicie esta interacción se observa en la Figura IX. El 75% de los 52 artículos menciona “bacterias” como agente específico involucrado.

1. Bacterias (AE6)
2. Citoquinas (AE2)
3. Mediadores inflamatorios (AE1)
4. LPS (AE5)
5. Productos bacterianos (AE13)
6. Proteína C reactiva (AE4)
7. Gingipainas (AE8)
8. Sistema del complemento (AE11)
9. Anticuerpos (AE3)
10. Proteínas AB (AE7)
11. ROS (AE10)
12. Catepsina B (AE12)
13. Envejecimiento/inmunosenescencia (AE14)
14. Biomarcadores (AE15)
15. Células inmunitarias (AE9)

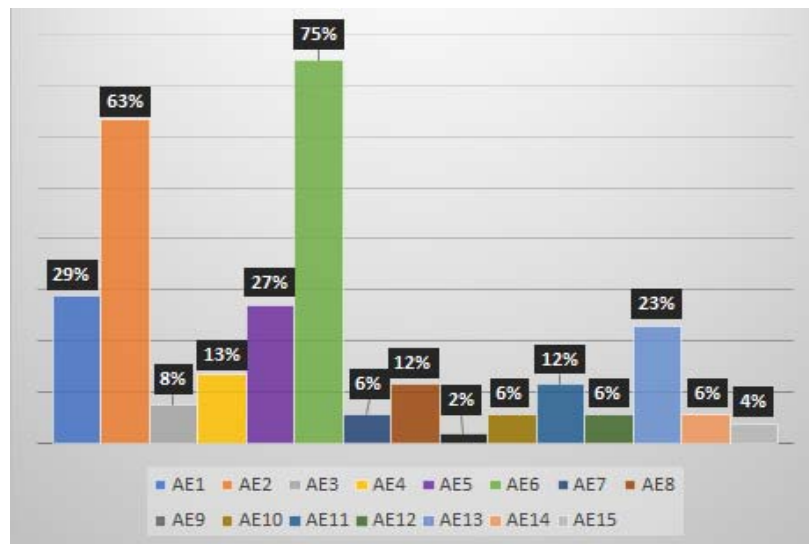


Figura IX: Agentes específicos. Frecuencia de aparición.

### Injuria:

Las Figura X muestra la frecuencia con que se mencionaron los distintos tipos de injurias o daños al SNC ya sea físico, estructural o en sus capacidades. Refiriéndose al daño en el SNC producido por la enfermedad periodontal o por algún componente de esta enfermedad. El 62% de los 52 artículos menciona a la Neuroinflamación como injuria en el SNC.

Tipos de injurias:

1. Neuroinflamación (IK)
2. Placas de amiloides (IA)
3. Activación microglial (II)
4. Hiperfosforilación de tau (IH)
5. Producción/ Acumulación AB (IP)
6. Ovillos neurofibrilares (ID)
7. Lesión/disfunción/ muerte neuronal (IF)
8. Producción de AB 42 (IC)
9. Déficit cognitivo (IG)
10. Pérdida de sinapsis (IN)
11. Producción/ Acumulación de APP (IQ)
12. Producción de AB 40 (IB)
13. Activación de astrocitos (IJ)
14. Alteraciones de la memoria (IL)
15. Astrogliosis/microgliosis (IO)
16. Daño neurológico (IE)
17. Alteraciones del aprendizaje (IM)

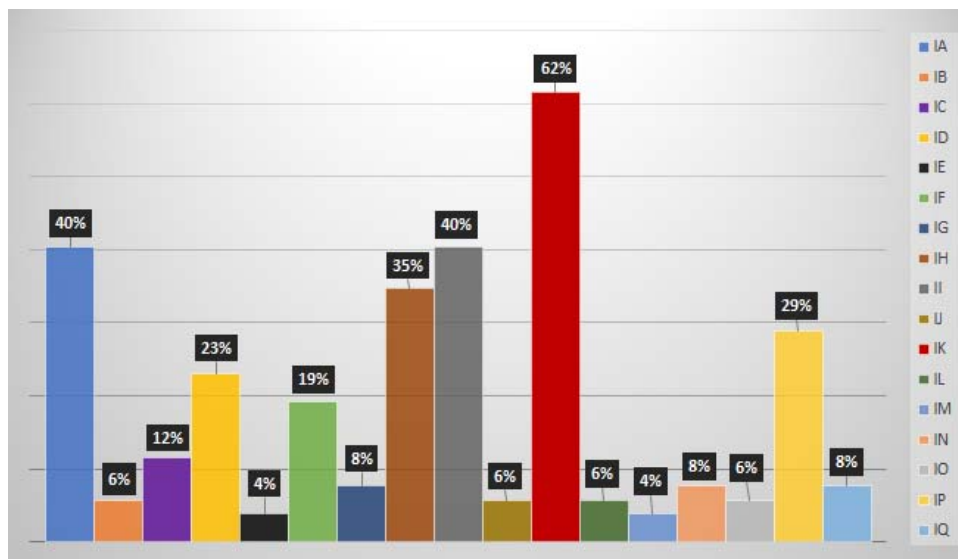


Figura X: Injuria producida en el SNC

### Influencia de EP en EA:

Dentro de los 52 artículos estudiados un 26% de estos mencionan que la EP o sus componentes afecta en la progresión de la EA seguido con un 25% que relata que la EP o sus componentes afectan en el inicio de la EA.

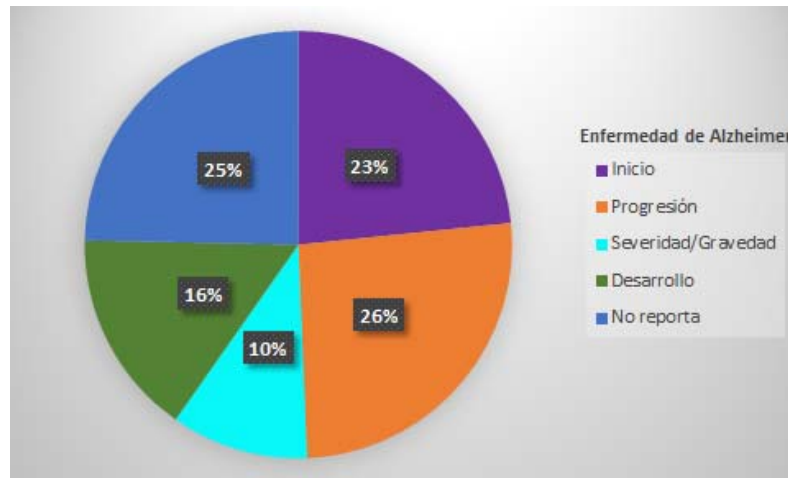


Figura XI: Influencia de EP en EA

### Influencia del tratamiento de EP en EA

En la Figura XII, se muestra que, de los 52 artículos estudiados solo 12 mencionaron alguna opción de tratamiento y un 40 % de estos reporta la influencia del tratamiento de la EP en la reducción o disminución de los efectos de EA. Ninguno describe que el tratamiento de EP detenga o revierta efectos de EA. Dentro de las opciones de terapia solo se tomó en consideración tratamiento periodontal no quirúrgico e instrucción de higiene oral.

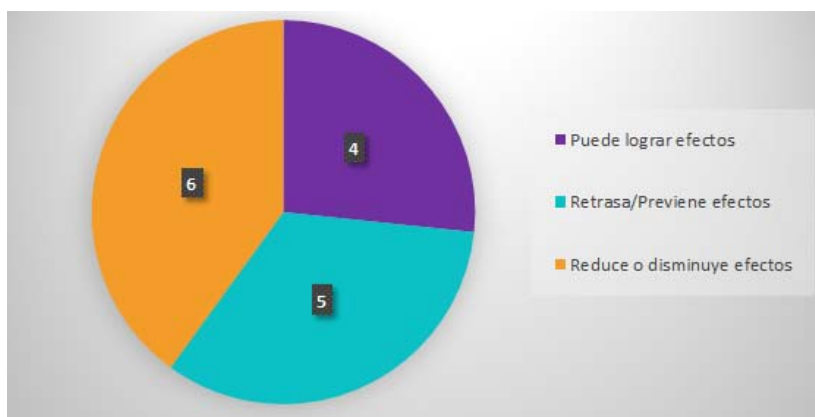


Figura XII: Influencia del tratamiento de EP en EA – efecto

### Resultado variable conclusión:

De todos los artículos revisados un 67% considera que existe un vínculo o relación entre la EP o algún componente de la EP y la EA o un signo/síntoma de la EA (Figura XIII).

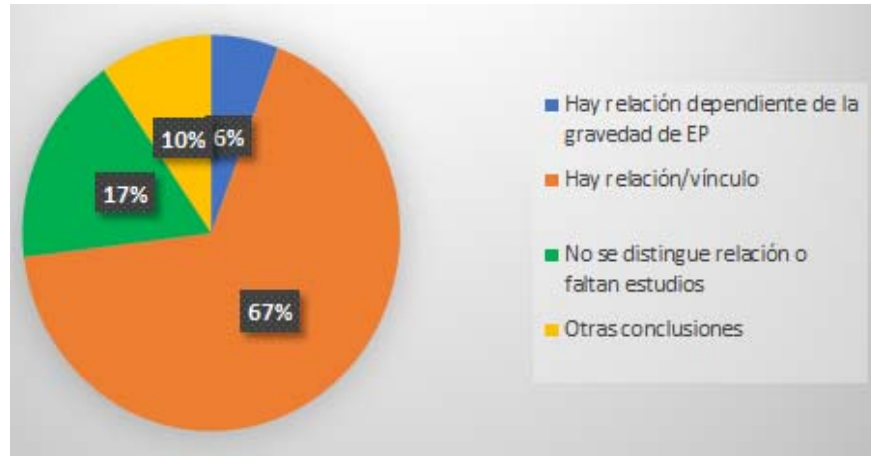


Figura XIII: Conclusión general de vínculo entre la EP o algún componente de EP y la EA o un signo/síntoma de EA.

La Figura XIV muestra el porcentaje de artículos cuya conclusión indica un vínculo/relación entre EP y EA.

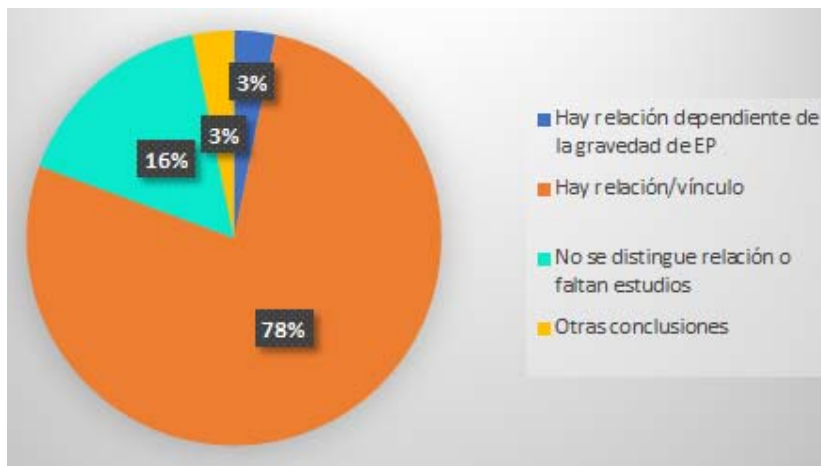


Figura XIV: Conclusión de vínculo entre EP y EA

Por su parte, la Figura XV, muestra el porcentaje de artículos cuya conclusión indica un vínculo/relación entre un componente de EP (organismo u otro componente habitual que forma parte de la EP) y EA.



Figura XV: conclusión de vínculo entre componentes de EP y EA

En la Figura XVI, se puede observar, el porcentaje de artículos cuya conclusión indica un vínculo/relación de EP y signos o síntomas característicos de la EA, pero no la EA como tal, ya sea porque no se diagnosticó precisamente o porque estudiaron un signo/síntoma puntual relacionado a la EA.

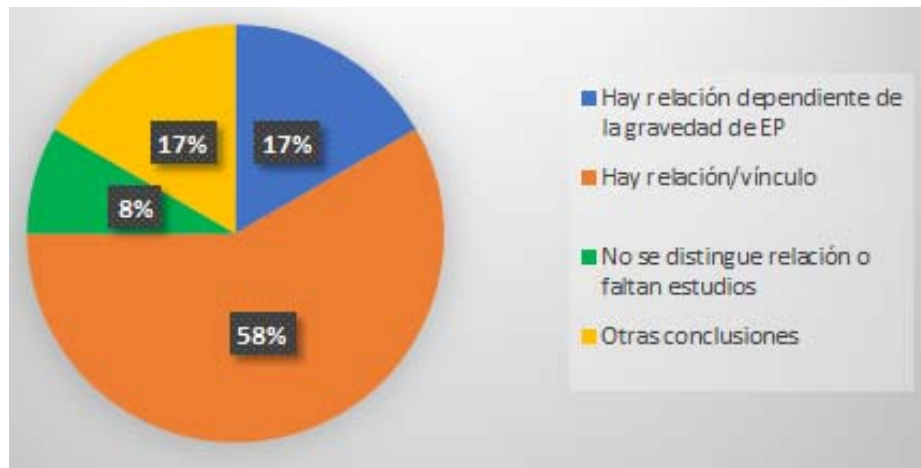


Figura XVI: conclusión de vínculo entre EP y signo/síntoma de EA

En la Figura XVII, se puede apreciar el porcentaje de artículos cuya conclusión indica un vínculo/relación entre un componente de EP y un signo o síntoma de EA. No está diagnosticada ninguna enfermedad, solo relaciona características comunes de estas, como por ejemplo: Presencia de *P.gingivalis* y pérdida de memoria.

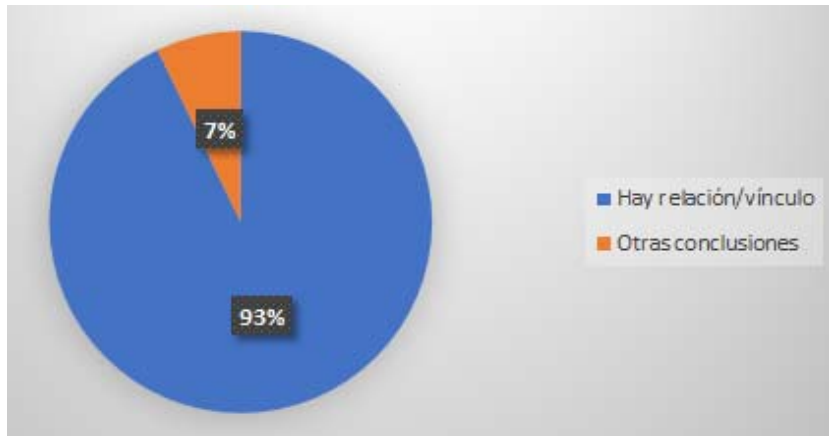


Figura XVII: conclusión de vínculo entre componentes de EP y signo/síntoma de EA

## Discusión

La literatura revisada es rica en un variado grupo de hipótesis y mecanismos que podrían vincular la EP con EA, a pesar de que esta última no tiene una causa etiológica claramente establecida.

*P. gingivalis* resultó ser el agente patógeno que se repetía con mayor frecuencia en los estudios que relacionaban EP y EA, con un 85% del total. Esto se puede deber a las múltiples características que hacen de esta bacteria un agresivo infiltrado en nuestro organismo, más allá de la cavidad oral, utilizando mecanismos altamente destructivos como sus LPS y gingipaínas<sup>38</sup>.

Mark. I Ryder indica que “los cerebros de ratones infectados por vía oral con *P. gingivalis* muestran evidencia de infiltración de *P. gingivalis*, así como neuroinflamación, placas amiloides, microglia activada, tau hiperfosforilada y neurodegeneración”<sup>39</sup>.

Nuestra revisión revela a través de un modelo logístico, que la probabilidad de concluir en la existencia de una relación entre la EP o alguno de sus componentes y la EA o alguno de sus signos/síntomas, es mayor en aquellos estudios donde se mencionan las bacterias *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*, siendo la interacción de estas un resultado estadísticamente significativo, pero no por sí solas.

Estudios como el de Ingar Olsen y Sim K Singhrao, publicado en 2019 y titulado “¿Is there a link between genetic defects in the complement cascade and *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease?” revelan también el rol fundamental en el progreso a la EA, que cumplen agentes bacterianos, en este caso *P. gingivalis*. Si bien es cierto que, a diferencia de estos autores, nuestro estudio no encuentra resultados significativos con esta sola bacteria, si lo hace con la interacción en el modelo logístico de las 3 bacterias del complejo rojo, siendo *P. gingivalis* una de estas y cuya explicación a estos resultados puede estar bajo la conjetura de las relaciones simbióticas entre las bacterias y entendiendo que la periodontitis es una disbiosis que no engloba a solo una bacteria, sino a una organización de estas. Con esto se refuerza

la idea de que este grupo de bacterias periodontales más agresivas juegan un papel importante en el proceso neurodegenerativo<sup>40</sup>.

Se evidencia en los hallazgos que la hipótesis más frecuentemente planteada por la comunidad científica es la “hipótesis infecciosa inflamatoria” descrita anteriormente, con un porcentaje de menciones en literatura del 63%, convirtiéndola en la principal candidata a explicar la relación que podría existir entre EP y EA. Desde el punto de vista de la plausibilidad biológica, es la teoría con más sentido al intentar explicar cómo la infección periférica producida por EP tiene algún impacto a nivel del SNC, que se presumía infranqueable. También salen a relucir las hipótesis amiloide clásica y de predisposición genética, fuertemente aceptadas en general. Comienza también a cobrar importancia la teoría amiloide protectora, lo que puede cambiar algunas directrices de lo que se sabe de esta enfermedad.

La vía de difusión por donde estos agentes van a viajar al cerebro está dada principalmente por el torrente sanguíneo, pero cada vez más parece ser que el sistema nervioso también sirve como camino para este proceso, de ambas formas, los patógenos tienen la capacidad de atravesar la BHE que con el paso de los años se vuelve menos selectiva y más permeable<sup>41</sup>. Los artículos están de acuerdo con que las bacterias, citoquinas proinflamatorias, otros mediadores inflamatorios y los LPS son los agentes que más se encuentran en los cerebros con Alzheimer, información relevante cuando hablamos de que la EP es una enfermedad tratable y podrían disminuir estos indicadores en la boca y en el resto del cuerpo. Por detrás queda la idea de que los péptidos beta-amiloides viajan de otros sectores al cerebro, haciendo más probable asumir que se forman ahí en respuesta a estos estímulos.

Los estudios mencionan que la EP o sus componentes pueden afectar en la “progresión” o “el desarrollo” de la EA. Recomendamos que las investigaciones futuras discriminen detalladamente en si el término empleado “desarrollo” abarca el “inicio”, “proceso” y “desenlace” de una enfermedad o solo su “progresión” en el tiempo, para evitar confusiones. También se expresa en gran medida que la EP afecta en el “inicio” de la EA, aunque el término “inicio” pareciera ser más usado para describir un efecto

en la rapidez de aparición, o acelerar la aparición de la EA, en vez de referirse a iniciar la enfermedad como factor causal.

En una presentación fundamental, Austin Bradford Hill preguntó "¿En qué circunstancias puede uno, pasar de una asociación observada a un veredicto de causalidad?". Es aquí donde se reconoce la importancia de sus criterios y concluimos que falta evidencia para demostrar causalidad<sup>42</sup>.

Los modelos animales que estudian estas relaciones y enfoques mecanicistas están aumentando en número y están comenzando a proporcionar un buen apoyo para la plausibilidad biológica; pero hacen falta más estudios longitudinales y observacionales de calidad, como cohortes prospectivos que estudien a individuos cognitivamente normales en la fase preclínica de la EA, para tener respaldo en el criterio de secuencia temporal, entendiendo la dificultad ética que esto conlleva, pues a todo paciente que se le detecte EP debería tratarse inmediatamente y no esperar a registrar efectos, sin considerar que la demencia tarda entre 10 y 30 años en desarrollarse y ningún estudio experimental revisado fue realizado en humanos. Por lo tanto, es poco factible realizar un estudio prospectivo sin menoscabar la salud oral de los participantes, pero se pueden realizar otros estudios de calidad con un diseño de estudio diferente.

Otras revisiones bibliográficas muestran resultados similares a las de esta investigación, exhibiendo que la gran mayoría de sus artículos concluyen en la existencia de un vínculo o algún tipo de relación entre la EP y la EA, como lo presenta Angela R. Kamer y cols. en su artículo "Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer 's disease" en 2020<sup>43</sup>. Sin embargo, el porcentaje de artículos en dicho estudio de Kamer y cols. que concluyen en una relación entre estas enfermedades es menor al nuestro, esto puede explicarse por las distintas llaves de búsqueda y keywords que utilizaron. Ya que en nuestra revisión ningún artículo revisado aseveró negar la existencia de vínculo entre estas enfermedades, salvo aquellos pocos que insisten en la falta de evidencia para tomar postura.

Ting Wang y cols. el 2020 en su revisión sistemática con metaanálisis titulada "Periodontal disease and cognitive deficits: A systematic review and meta-analysis"

concluyó sugiriendo una correlación significativa entre la EP y el déficit cognitivo, exhibiendo que hay mayor riesgo de déficit cognitivo en aquellos con EP moderada a grave, en comparación con aquellos sin EP o con EP leve. Estos resultados sin duda refuerzan el vínculo entre la EP y la EA, siendo el deterioro cognitivo un síntoma evidente en los pacientes con EA<sup>44</sup>.

Una consideración adicional es la realización de estudios en sujetos con síndrome de Down. Esta población es ideal para ensayos de prevención. Las personas con síndrome de Down tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. A la edad de 40 años, prácticamente todas las personas con síndrome de Down tienen una patología específica de la enfermedad de Alzheimer y, en los mayores de 30 años, el 30% tiene demencia. También tienen una forma agresiva de periodontitis que aparece antes que la patología de la EA. Proponemos que esta población es ideal para investigar una relación causal entre la EP y la EA, sin embargo, tan solo un artículo la abordó. Contar con nuevos estudios enfocados en este grupo poblacional podría implicar muchos beneficios con respecto a retrasar enfermedades neurodegenerativas que comienzan a afectarlos a muy temprana edad<sup>45</sup>.

La salud oral juega un papel relevante en la salud sistémica de las personas, por lo que se sugiere realizar un diagnóstico integral por parte de las profesiones médicas, fortaleciendo el trabajo en conjunto y entendiendo que la odontología no debe ser considerada un lujo.

## Conclusiones

De los agentes infecciosos *P. gingivalis* fue registrado con mayor frecuencia en las investigaciones que relacionan la EP y EA, sin embargo, la existencia de un vínculo entre EP y EA no es posible cuando los agentes infecciosos están por sí solos. No obstante, cuando se establece la interacción del grupo rojo con *A. actinomycetemcomitans* y *F. nucleatum* genera un efecto aditivo, aumentando la probabilidad de que se encuentre relación entre ambas enfermedades.

La vía etiopatogénica fue categorizada, dentro de sus variables la hipótesis infecciosa inflamatoria fue la más prevalente, es decir, la neuroinflamación de la EA podría incrementar debido a los niveles sistémicos elevados de mediadores proinflamatorios provenientes de la inflamación periodontal donde su vía de difusión sería la vía hematogena. Además, la barrera de entrada al SNC es principalmente la barrera hematoencefálica. De los agentes patológicos específicos que son transportados desde la cavidad oral al SNC que propician la interacción EP y EA son principalmente bacterias y citoquinas.

Gran parte de los artículos menciona que sí influye la EP o sus componentes en el inicio y progresión de la EA y una porción menor menciona que afecta en la severidad de la EA, faltan estudios que se focalicen en estos puntos, varios artículos simplemente no reportaron esta información y es importante conocer en qué punto afecta exactamente la EP.

Un grupo menor de estudios hizo hincapié en el tratamiento de EP, considerando tratamiento periodontal no quirúrgico e instrucción de higiene oral, reportando que el tratamiento de EP reduce los efectos de EA, por lo tanto, según esta información la función del odontólogo sería vital para la disminución de los efectos de la EA; para afirmar con mayor fuerza esto, es necesaria la realización de nuevos estudios donde se evalúe específicamente los efectos del tratamiento periodontal.

En conclusión, de acuerdo con todos los artículos revisados y analizados existe una relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad periodontal, a través de sus cargas inflamatorias y bacterianas, podría ser

"un factor de riesgo biológicamente plausible" para la EA, pero en ningún caso se evidenció ser una relación causal, ya que todos los estudios hablan solo de relaciones de asociación.

## Referencias bibliográficas

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45:162–70.
2. Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1–2):21–31.
3. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(4):391–404.
4. Organización mundial de la salud. ¿Qué son los trastornos neurológicos? OMS. 2016.
5. Pardo-Romero FF, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev Salud Pública*. 2018.
6. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Türkoğlu O, Köse T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2005.
7. Zermeño JJ, Flores CC, Saldívar RD, Soria JA, Garza M, Iglesias JL. Enfermedad periodontal como factor de riesgo para presentar resultados perinatales adversos TT. *Rev Chil Obs Ginecol*. 2011.
8. Díaz J, Yáñez J, Melgar S, Álvarez C, Rojas C, Vernal R. Virulencia y variabilidad de *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y su asociación a la periodontitis. *Rev Clínica Periodoncia, Implantol y Rehabil Oral*. 2012;5:40–5.
9. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean SJ. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm*. 2015.
10. Ardila CM, Ariza AA, Guzmán I. Coexistence of. 2007;77(4):647–53.
11. Romero S, Iregui C. El Lipopolisacárido. *Rev. Med. Vet*. 2010 Jun;19:37– 45.

12. Plazas J. Análisis bioinformático de las proteínas gingipainas de *Porphyromonas gingivalis* implicadas en la enfermedad periodontal. 2019 May.
13. Fujii Y, Anushka K, Hidetoshi M. Relationship between Alzheimer's Disease and the Human Microbiome. Codon Publications. 2019 Dec;9:147–58.
14. Carrillo A, García A, Bascones A. Papel de la IL-6 y TNF- $\alpha$  en la enfermedad periodontal. *Av en Periodoncia*. 2006;18:83–9.
15. Valderrama G, Vijande F, Escribano J, Garrido-Pertierra A, Bascones A. La IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica: Una revisión de la literatura. *Av en Periodoncia e Implantol Oral*. 2005;17(3):89–95.
16. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–14.
17. Ordóñez DM. Células de Langerhans en la inmunidad cutánea. *Asoc Col Dermatol*. 2007;15(4):280–5.
18. Fearon DT, Locksley RM. The Instructive Role of Innate Immunity in the Acquired Immune Response. *Science*. 1996;272(5258):50–4.
19. Cruz M, Bascones A. Tratamiento periodontal quirúrgico: Revisión. *Av Periodon Implant*. 2011.
20. Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017;75:152–88.
21. Drisko CL. Periodontal debridement: Still the treatment of choice. *J Evid Based Dent Pract*. 2014.
22. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*. 2003.
23. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: Concepts and overview. *Neurol Clin*. 2000 Nov;18(4):923–49.
24. Oikawa N, Walter J. Presenilins and  $\gamma$ -Secretase in Membrane Proteostasis. *Cells*. 2019;8(3):209.
25. Seeman P, Seeman N. Alzheimer's disease:  $\beta$ -amyloid plaque formation in human brain. *Synapse*. 2011;65(12):1289–97.
26. Von Bernhardi R. La barrera hemato-encefálica en la patología del sistema

- nervioso central: Su importancia en la respuesta inflamatoria. *Rev Chil Neuropsiquiatr.* 2004;42(2):121–30.
27. Marques F, Sousa JC, Sousa N, Palha JA. Blood – brain-barriers in aging and in Alzheimer ' s disease. 2013;1–9.
  28. Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: Possible roles of microglia and leptomeningeal cells. *J Pharmacol Sci.* 2014;126(1):8–13.
  29. Gwyther LP. Family issues in dementia: Finding a new normal. *Neurol Clin.* 2000.
  30. Organización mundial de la salud. Demencia.2020 Sept. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
  31. Rossel W, González B, Cué C, Dovale C. Organización de los sistemas orgánicos del cuerpo humano para facilitar su estudio. *Rev Cuba Investig Biomédicas.* 2004;18.
  32. Barha CK, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Basics of neuroanatomy and neurophysiology. *Handbook of Clinical Neurology.* 2016;138:53–68.
  33. Pakkenberg B, Gundersen H. Neocortical Neuron Number in Humans: Effect of Sex and Age. *J Comp Neurol.* 1997;384:312–20.
  34. Janke AL, De Zubicaray G, Rose SE, Griffin M, Chalk JB, Galloway GJ. 4D deformation modeling of cortical disease progression in Alzheimer's dementia. *Magn Reson Med.* 2001;46:661–6.
  35. Caso F, Agosta F, Mattavelli D, Migliaccio R, Canu E, Magnani G, et al. White matter degeneration in atypical Alzheimer disease. *Radiology.* 2015.
  36. Geurts JJG, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Rev Neurol Argentina.* 2008;7:841–51.
  37. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin Barc.* 2010; 135 (11):507-511.
  38. Bostanci N, Belibasakis G. Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;333(1):1-9.

39. Ryder M. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *Journal of Periodontology*. 2020;91(S1).
40. Olsen I, Singhrao S. Is there a link between genetic defects in the complement cascade and Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease?. *Journal of Oral Microbiology*. 2019;12(1):1676486.
41. Furutama D, Matsuda S, Yamawaki Y, Hatano S, Okanobu A, Memida T, et al. IL-6 Induced by Periodontal Inflammation Causes Neuroinflammation and Disrupts the Blood–Brain Barrier. *Brain Sciences*. 2020;10(10):679.
42. Schunemann H, Hill S, Guyatt G, Akl E, Ahmed F. The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2010;65(5):392-395.
43. Kamer A, Craig R, Niederman R, Fortea J, de Leon M. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*. 2020;83(1):242-271.
44. Wang T, Zhang Q, Liu X, Ma L, Fu J, Gao J, et al. Periodontal disease and cognitive deficits: A systematic review and meta-analysis. *Neurology Asia*. 2020;25(3):341–352.
45. Kamer A, Fortea J, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, et al. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016;2(1):49-57.



## Anexos

Desde el anexo 1 al anexo 3 estarán disponibles en el siguiente enlace para su visualización:

[https://drive.google.com/drive/folders/1qG8nXIAmUCdAmWG6LFnoPH\\_NKuyYT8ZU](https://drive.google.com/drive/folders/1qG8nXIAmUCdAmWG6LFnoPH_NKuyYT8ZU)

## Anexo 4

### Variables y niveles

- **Tipo de artículo**
  - 1 = Estudio primario
  - 2 = Revisión narrativa
  - 3 = Revisión sistemática
  - 4 = Metaanálisis
- **Diseño de estudio**
  - 1 = Descriptivo transversal
  - 2 = Experimentales
  - 3 = Casos y controles
  - 4 = Cohorte
  - 5 = No Aplica
- **Cantidad de sujetos**
  - Se escribe el número de sujetos
  - X = No reporta
- **Tipo de sujetos**
  - 1 = Ratones
  - 2 = Humanos
  - 3 = Artículo científico
  - x = No reporta
- **Agente infeccioso**
  - A = P. gingivalis
  - B = P. forsythia
  - C = T. denticola
  - D = A. actinomycetemcomitans
  - E = F. nucleatum
  - F = Otras bacterias periodontales
- G = Otras bacterias periodontales
- H = Hongos
- I = Virus
- J = Inflamación periodontal
- X = No reporta
- **Vía etiopatogenia-Hipótesis**
  - 1 = Hipótesis amiloide clásica
  - 2 = Hipótesis amiloide protectora
  - 3 = Hipótesis infecciosa inflamatoria
  - 4 = Predisposición genética
  - 5 = Desregulación del transporte de AB
  - 6 = Hipótesis de la pérdida del reflejo masticatorio
- **Vía etiopatogenia-Vía de difusión**
  - 1 = Vía hematógena
  - 2 = Vía nerviosa
  - 3 = Vía linfática
- **Vía etiopatogenia-Barrera de entrada al SNC**
  - 1 = BHE
  - 2 = Órganos circunventriculares
  - 3 = Leptomeninges
- **Vía etiopatogenia-Agentes específicos**
  - 1 = Mediadores inflamatorios
  - 2 = Citoquinas (interleuquinas, TNF-a, etc.)
  - 3 = Anticuerpos
  - 4 = Proteína C reactiva
  - 5 = LPS

### Variables y niveles

- 6 = Bacterias
- 7 = Proteínas AB
- 8 = Gingipainas
- 9 = Células inmunitarias
- 10 = ROS
- 11 = Sistema del complemento
- 12 = Catepsina B
- 13 = Productos bacterianos
- 14 = Envejecimiento/ Inmunosenescencia
- 15 = Biomarcadores

- **Injuria producida en el sistema nervioso central**

- A = Placas de amiloides
- B = Producción de AB 40
- C = Producción de AB 42
- D = Ovillos neurofibrilares
- E = Daño neurológico
- F = Lesión/disfunción/ muerte neuronal
- G = Déficit cognitivo
- H = Hiperfosforilación de tau
- I = Activación microglial
- J = Activación de astrocitos
- K = Neuroinflamación
- L = Alteraciones de la memoria
- M = Alteraciones del aprendizaje
- N = Pérdida de sinapsis
- O = Astrogliosis/microgliosis

- P = Producción/ Acumulación AB
- Q = Producción/ Acumulación de APP
- X = No reporta

- **Influencia de EP en EA - Participantes de la relación**

- 1 = Influencia de EP en EA
- 2 = Influencia de uno o más componentes de EP en EA
- 3 = Influencia de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico
- 4 = Influencia de uno o más componentes de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico

- **Influencia de EP en EA - Tipo de relación**

- A = Existe influencia de EP o uno o más componentes de EP en EA o un trastorno neurodegenerativo no específico.
- B = Existe asociación de EP o uno o más componentes de EP en EA o un trastorno neurodegenerativo no específico.
- C = Se requieren más estudios para establecer influencia
- D = No existe influencia/asociación
- E = Factor de riesgo
- F = Probable factor causal
- G = Se usan otros términos, fuera del objetivo del estudio

- **Influencia de EP en EA - Etapa o severidad**

- V = Inicio/aparición
- W = Progresión
- Y = Severidad/gravedad

### Variables y niveles

Z = Desarrollo

X = No reporta

- **Significancia estadística en la influencia de EP en EA**

P<0,05 = Estadísticamente significativo

Número entre paréntesis = Qué código es el que reporta significancia estadística

X = No reporta

- **Influencia del tratamiento de EP en EA - participantes de la relación**

1 = Influencia de EP en EA

2 = Influencia de uno o más componentes de EP en EA

3 = Influencia de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico

4 = Influencia de uno o más componentes de EP en un trastorno neurodegenerativo no específico

- **Influencia del tratamiento de EP en EA - Efecto**

1 = Puede lograr efectos

2 = Incapaz/ineficiente de lograr efectos

3 = Retrasa / previene efectos

4 = Reduce o disminuye efecto

5 = Detiene efectos

6 = Revierte efectos

- **Influencia del tratamiento de EP en EA - Etapa o severidad**

A = Inicio/aparición

B = Progresión

C = Severidad/gravedad

D = Desarrollo

E = Otros efectos/síntomas

- **Influencia del tratamiento de EP en EA - Tipo de tratamiento**

1 = Tratamiento periodontal

2 = Higiene oral/cepillado dental

3 = AINES/inhibidores inflamatorios

4 = Antibióticos

5 = Inhibidores moleculares específicos

6 = Probióticos

7 = Alimentación y salud en general

8 = Antioxidantes

9 = Anticuerpos dirigidos

- **Significancia estadística en la influencia del tratamiento de EP en EA**

P<0,05 = Estadísticamente significativo

Número entre paréntesis = Qué código es el que reporta significancia estadística

X = No reporta

- **Limitaciones**

Escritas textualmente

X = No reporta

- **Conclusiones**

- Hay relación/vínculo.
- Hay relación dependiente de la gravedad de EP.
- No se distingue relación o faltan estudios.
- Otras conclusiones.

Anexo 5

Año	Estudios primarios				Total
	Descriptivo transversal	Experimentales	Casos y controles	Cohorte	
2015	0.0%	1.9%	1.9%	0.0%	3.8%
2016	0.0%	0.0%	1.9%	1.9%	3.8%
2017	0.0%	5.8%	0.0%	3.8%	9.6%
2018	1.9%	1.9%	0.0%	0.0%	3.8%
2019	0.0%	3.8%	1.9%	0.0%	5.8%
2020	1.9%	9.6%	1.9%	0.0%	13.5%
<b>Total general</b>	<b>3.85%</b>	<b>23.08%</b>	<b>7.69%</b>	<b>5.77%</b>	<b>40.38%</b>