



UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**RELACIÓN ENTRE LA GINGIPAÍNA (ENFERMEDAD PERIODONTAL)
Y EL ALZHEIMER**

Autores:

Br. Nicole, Morillo

Br. Diana, Dos Santos

Urb. Yuma II, calle No 3. Municipio San Diego
Teléfono: (0241) 8714240 (master) – Fax: (0241) 8712394



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA
CARRERA: ODONTOLOGÍA



RELACIÓN ENTRE LA GINGIPAÍNA (ENFERMEDAD PERIODONTAL) Y EL ALZHEIMER

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar por el título de
Odontólogo.

Autores:

Br. Nicole, Morillo

Br. Diana, Dos Santos

Tutora: Od. Carolina Fonseca

San Diego, noviembre de 2023



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Proyecto, elaborado por los ciudadanos Nicole Morillo y Diana Dos Santos titulares de la cédula de identidad N° V. 27944340 y V. 27912060, respectivamente, para optar al grado académico de Odontólogo, cuyo título es RELACIÓN ENTRE LA GINGIPAÍNA (ENFERMEDAD PERIODONTAL) Y EL ALZHEIMER, adscrito a la línea de investigación: Odontología clínica y correctiva , y declaro que acepto la tutoría del mencionado Proyecto y de Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, a los 17 días del mes de octubre del año dos mil veintitrés

(Firma autógrafa del tutor)
Carolina Fonseca
CI V- 7223995



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN
PÚBLICA DEL TRABAJO DE GRADO**

Quien suscribe Carolina Fonseca, portador de la cédula de identidad N° V-7223995 ,en mi carácter de tutor del trabajo de grado presentado por el(la)(los) ciudadanos(as) Nicole Morillo y Diana Dos Santos portadores de la cédula de identidad N° V- 27944340 y 27912060, titulado RELACIÓN ENTRE LA GINGIPAÍNA (ENFERMEDAD PERIODONTAL) Y EL ALZHEIMER, presentado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe. En San Diego, a los 18 días del mes de Octubre del año dos mil veintitrés

(Firma autógrafa del tutor)

Carolina Fonseca

CI.: V-7223995



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado RELACIÓN ENTRE LA GINGIPAÍNA (ENFERMEDAD PERIODONTAL) Y EL ALZHEIMER realizado por las ciudadanas Nicole Morillo y Diana Dos Santos titulares de la cédula de identidad 27944340 y 27912060 respectivamente. Cursantes de la carrera ODONTOLOGÍA, hace constar que después de analizar su contenido y oír la exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su **aprobación**.

En San Diego, a los 13 días del mes de Noviembre del año dos mil veintitrés

Jurado
Nombre:
C.I.:

16.786.902



Jurado
Nombre: Patricia Rodríguez
C.I.: 18747807

Tutor Académico:
Nombre: Carolina Fonseca
C.I.: 7223995

DEDICATORIA

En este día de mi defensa, me siento humilde y bendecida por todas las personas que han sido parte de mi camino. A Dios, a mi mamá, mis amigos y a mi universidad, les agradezco de todo corazón. Este logro ha sido posible Gracias a su amor, apoyo y confianza en mí. Que esta graduación sea solo el comienzo del inicio de muchos otros éxitos y bendiciones por venir y una carrera en la que pueda brindar mi mejor versión como odontólogo y contribuir al bienestar de la comunidad. ¡Gracias, gracias y mil veces gracias!"

Con gratitud eterna,

Nicole Morillo

DEDICATORIA

Dedico este trabajo primeramente a Dios, por darme sabiduría y fortaleza, guiarme e iluminarme en el camino, Tu amor incondicional y tu presencia constante han sido mi mayor apoyo en los momentos de duda y dificultad y permitirme cumplir este momento tan importante. Gracias, Dios, por ser mi roca y mi refugio en todo momento. Te entrego este logro académico como una muestra de mi gratitud y reconocimiento a tu amor infinito mis palabras se quedan cortas de todo lo que te tengo que agradecer.

A mis padres Irene Vargas y Luis Dos Santos , quienes fueron mis pilares de apoyo y amor incondicional animándome y brindándome el apoyo emocional y que con mucho amor y esfuerzo me ayudaron a salir adelante y me dieron la oportunidad de estudiar la carrera que tanto anhelaba y gracias a su apoyo incondicional me impulsaron a dar lo mejor de mí en todas mis metas, les doy las gracias por su confianza en todo momento sin ustedes este logro no hubiese sido posible , Agradezco infinitamente sus sacrificios y el amor desinteresado que me han brindado. Esta dedicación es un pequeño gesto de gratitud hacia ustedes, quienes han sido mi mayor inspiración y motivación a lo largo de este viaje académico y no hay palabras para expresar lo mucho que los amo. A mis hermanos, quien siempre estuvieron ahí de alguna u otra forma apoyándome en todo este trayecto, gracias por estar siempre presentes los amo mucho.

A mis amigos, que me acompañaron en este camino, y a todos los que conocí a lo largo de la carrera, que me ayudaron a crecer personal y profesionalmente, quienes me vieron llorar, reír y con quienes compartí momentos especiales. Gracias por su amistad.

A los profesores de la facultad, quienes me instruyeron y me compartieron un sinfín de conocimientos que aplicaré en mi carrera profesional, gracias a todos ellos puedo estar escribiendo estas palabras y cada uno los llevara siempre presente. Y a la Universidad José Antonio Páez y la facultad de Odontología por permitirme vivir esta grandiosa experiencia

Diana Dos Santos

AGRADECIMIENTO

Querido Dios, quiero comenzar este agradecimiento dedicándote unas palabras llenas de gratitud y aprecio. Gracias por guiar mis pasos a lo largo de esta maravillosa travesía de la educación y por brindarme la fortaleza y la sabiduría necesaria para superar cada obstáculo en mi camino hacia la graduación. Tu amor y tu luz han sido mi fuente de inspiración constante.

A mi querida madre Gladys Morillo, no hay palabras suficientes para expresar mi agradecimiento hacia ti. Desde el primer día en el que sostuviste mi mano y me animaste a seguir mis sueños, has sido mi roca, mi inspiración, mi mayor admiración y mi mayor apoyo. Tu amor incondicional y tus sacrificios incansables han sido el motor que me ha impulsado a lograr esta graduación. Gracias por creer en mí, por sacrificarte para darme las mejores oportunidades y por ser mi mayor bendición. En este día especial, quiero que sepas que tu presencia en mi vida es un regalo invaluable. A medida que celebro este logro, también celebro el amor, la paciencia y el sacrificio que has demostrado a lo largo de los años. Te agradezco de todo corazón por ser mi guía, mi inspiración y mi mayor defensora. Sin ti, este logro no tendría sentido.

Te amo más de lo que las palabras pueden expresar, y espero poder honrar tu sacrificio y amor con cada paso que dé en el futuro. Gracias, mamá, por todo lo que has hecho y sigues haciendo por mí. Esta graduación es tan tuya como mía, y te dedico este logro con todo mi amor y gratitud.

A mis compañeros de clases, Juntos hemos compartido risas, desafíos y momentos inolvidables. Gracias por la amistad, el apoyo mutuo y por formar parte de mi crecimiento personal y profesional. No puedo esperar para ver todas las increíbles cosas que cada uno de nosotros logrará en el campo de la odontología.

A mi Universidad, quiero expresar mi agradecimiento por brindarme una educación de calidad y por proporcionarme todas las herramientas necesarias para alcanzar el éxito. Los profesores, el personal administrativo y todos los que forman parte de esta institución han dejado una huella imborrable en mi corazón. Gracias por creer en mí y por darme la oportunidad de convertirme en un profesional de la odontología.

Nicole Morillo

AGRADECIMIENTO

Le agradezco en primer lugar a Dios, por guiarme e iluminarme en el desarrollo de nuestra investigación. A mis padres, por hacer el sacrificio y darme la oportunidad de convertirnos en profesionales, por siempre confiar en mí y por apoyarme en todas mis metas. A los profesores de la facultad de odontología de la universidad, quienes me dieron los conocimientos y enseñanzas durante la carrera. A mis amigos, por ser un apoyo constante, con quienes compartimos momentos de tristeza, alegrías y muy gratas experiencias. Y a la Universidad José Antonio Páez, nuestra alma mater, por las oportunidades de formarme profesionalmente y permitirme vivir esta experiencia única.

Diana Dos Santos

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

pp.

Páginas Preliminares

Resumen Informativo

iii

Informative Summary

xii

Introducción

xiii

1

CAPÍTULO I EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

3

1.2 Formulación del problema

6

1.3 Objetivos

6

1.3.1 Objetivo general

6

1.3.2 Objetivos específicos

6

1.4 Justificación

7

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

9

2.2 Bases teóricas

13

2.3 Bases legales

28

2.4 Definición de términos

29

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

3.1 Nivel de la investigación

31

3.2 Diseño y tipo de investigación

31

3.3 Procedimiento metodológico

31

3.4 Técnica de análisis de recolección de información

32

CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 Síntesis y análisis

34

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

58

5.2 Recomendaciones

59

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

60

LISTA DE TABLAS

CONTENIDO

	pp.
Tabla 1. Patogénesis de la Enfermedad periodontal y la Enfermedad de Alzheimer	37
Tabla 2. Enfermedad periodontal y el Alzheimer	43
Tabla 3. Enfermedades bucodentales en pacientes con Alzheimer	50
Tabla 4. Tratamientos más idóneos para combatir las enfermedades periodontales en pacientes con Alzheimer	56



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



RELACIÓN ENTRE LA GINGIPAÍNA (ENFERMEDAD PERIODONTAL)
Y EL ALZHEIMER

Autora: Nicole Morillo

Autora: Diana Dos Santos

Tutora: Carolina Fonseca

Línea de investigación: Odontología

Clínica y correctiva

Fecha: octubre, 2023

RESUMEN INFORMATIVO

Introducción: la enfermedad periodontal ha surgido recientemente como un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Aunque todavía hay mucho que no se entiende sobre los mecanismos subyacentes específicos, se sabe que hay una fuerte asociación entre las dos enfermedades, que se relaciona con las bacterias involucradas periodontopatógenas como *Porphyromonas gingivalis* y los estados inflamatorios crónicos que comparten como las moléculas proinflamatorias que inducen que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y afectar a las células cerebrales. **Objetivo:** describir la relación entre la gingipaína (Enfermedad Periodontal) y el Alzheimer. **Metodología:** fue una investigación documental de nivel descriptivo bajo un diseño de revisiones críticas del estado del conocimiento. **Resultados:** esta revisión examinó la evidencia de la coexistencia de estas enfermedades y las razones probables por las que la periodontitis puede desencadenar una cadena de eventos que finalmente se presenta como la demencia más prevalente en todo el mundo. Los resultados indicaron que la periodontitis puede ser un factor que empeore el estado cognitivo o que pueda predisponer la aparición temprana de la enfermedad en pacientes susceptibles, sin embargo, son necesarios más estudios para confirmar una relación causal. **Conclusión:** Se encontró una clara asociación entre los sub-productos neurotóxicos de la *P. gingivalis* como las gingipaínas y el desarrollo y severidad de la enfermedad de Alzheimer, en comparación con individuos sanos los pacientes con Alzheimer tienen predisposición a desarrollar enfermedades periodontales. El tratamiento dependerá de cada caso y el más efectivo será la terapia periodontal.

Descriptor: periodontitis, gingipaína, Alzheimer.



**BOLIVARIAN REPUBLIC OF VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL OF DENTISTRY**



**RELATIONSHIP BETWEEN GINGIPAIN (PERIODONTAL DISEASE)
AND ALZHEIMER'S**

Author: Nicole Morillo

Author: Diana Dos Santos

Tutora: Carolina Fonseca

Research line: Clinical and corrective
dentistry

Date: october 2023

INFORMATIVE SUMMARY

Introduction: Periodontal disease has recently emerged as an important risk factor for the development of Alzheimer's disease. Although there is still much that is not understood about the specific underlying mechanisms, it is known that there is a strong association between the two diseases, which is related to the involved periodontopathogenic bacteria such as Porphyromonas gingivalis and the chronic inflammatory states they share such as the proinflammatory molecules that induce that are capable of crossing the blood-brain barrier and affecting brain cells. **Objective:** to describe the relationship between gingipain (periodontal disease) and Alzheimer's. **Methodology:** it was a descriptive level documentary research under a design of critical reviews of the state of knowledge. **Results:** This review examined the evidence for the coexistence of these diseases and the probable reasons why periodontitis can trigger a chain of events that ultimately emerges as the most prevalent dementia worldwide. The results indicated that periodontitis may be a factor that worsens cognitive status or that may predispose the early onset of the disease in susceptible patients; however, more studies are necessary to confirm a causal relationship. **Conclusion:** A clear association was found between the neurotoxic by-products of P. gingivalis such as gingipains and the development and severity of Alzheimer's disease; compared to healthy individuals, patients with Alzheimer's have a predisposition to develop periodontal diseases. The treatment will depend on each case and the most effective will be periodontal therapy. **Descriptors:** periodontitis, gingipain, Alzheimer's.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal, también conocida como enfermedad de las encías, es una de las causas principales de la pérdida de dientes en adultos, presenta diferentes tipos y etapas existentes, caracterizadas en su inicio por una afección a nivel de las encías, con una posterior propagación hacia el hueso y estructuras que soportan los dientes. Se ha informado recientemente que la periodontitis resultante de una infección persistente de bajo grado de bacterias Gram negativas como *Porphyromonas gingivalis* (Pg), se asocia con un aumento de enfermedades sistémicas a través del torrente sanguíneo como el Alzheimer, considerada como una enfermedad neurodegenerativa que ocasiona la pérdida de la memoria, lenguaje y la disfunción cognitiva, haciendo que el cerebro se encoja y que las neuronas cerebrales, a la larga, mueran (1,2).

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa alrededor del 60-70% de todos los casos de demencia. Los patógenos periodontales y sus toxinas, como enzimas citolíticas y lipopolisacáridos, pueden pasar al torrente sanguíneo a través de úlceras de la bolsa periodontal, y colonizar otras partes del organismo. Considerando que la enfermedad periodontal comprende un grupo de alteraciones que causan inflamación, puede contribuir a exacerbar la enfermedad de Alzheimer, una vez que los patógenos periodontales y sus productos pasan a la circulación, atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al cerebro; una vez allí, puede afectar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer a través del efecto directo de los patógenos (3).

También debido a la respuesta inflamatoria del organismo ante estos microorganismos, y debido a los cambios vasculares que provocan trombos y agregación plaquetaria, ya que las plaquetas son la principal fuente de la agregación plaquetaria (APP) asociada a la patología cerebrovascular favorece la formación de péptidos β amiloide. Por lo tanto, se puede decir que las infecciones periodontales pueden dar lugar a productos patogénicos dañinos que llevan a una respuesta inflamatoria por parte del huésped. La presencia de inflamación sistémica puede contribuir a la exacerbación de las patologías cerebrales existentes (4).

Por tal motivo, la presente investigación pretende describir la relación entre la gingipaína (enfermedad periodontal) y el Alzheimer a través de una revisión bibliográfica, por lo que el estudio se encuentra desarrollado en los siguientes capítulos: El capítulo I, el problema, presenta el planteamiento y formulación del problema, objetivos, justificación, alcance y limitaciones de la investigación.

Capítulo II, marco teórico, se muestra los antecedentes, las bases teóricas y legales de la investigación además de los términos básicos empleados en el estudio.

En el Capítulo III, marco metodológico, se presenta el nivel, tipo y diseño de la investigación, el procedimiento metodológico llevado a cabo para la recolección de la información.

Capítulo IV, se presenta los resultados obtenidos de la recolección para describir la relación entre la gingipaína (Enfermedad Periodontal) y el Alzheimer.

Y por último el Capítulo V, las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del Problema

Se conocen como enfermedades periodontales a las afecciones orales más comunes que se caracterizan por una inflamación crónica en los tejidos que rodean los dientes, incluyendo la inflamación gingival y la pérdida de hueso alveolar, lo que puede llevar a la pérdida de piezas dentales (1,2). Estas enfermedades, además, se han relacionado con patologías sistémicas como enfermedades cardiovasculares, vasculares, neumonía por aspiración y diabetes. Aunque las enfermedades periodontales pueden ser asintomáticas, es importante su detección y tratamiento tempranos para prevenir complicaciones graves (3,4).

En la etiopatogenia de la enfermedad periodontal la participación de los microorganismos es esencial, pero se han considerado insuficientes para explicar la destrucción periodontal, por lo que factores del huésped, como la respuesta inmune, factores ambientales como fumar, factores genéticos, como ciertos polimorfismos de genes de citoquinas, y factores sistémicos, como la diabetes, son determinantes para que se desarrolle la enfermedad (5,6).

Entre las bacterias orales, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) está estrechamente relacionada con las enfermedades periodontales. Estudios recientes indican que las toxinas de *P. gingivalis*, probablemente el patógeno periodontal de

mayor relevancia, tienen capacidad de reproducir los procesos pato-fisiológicos asociados a la enfermedad Alzheimer en diversos modelos animales (7,8).

P. gingivalis es una bacteria anaeróbica gram negativa, presente en la cavidad bucal de los seres humanos, con capacidad de provocar una patología, o actuar como un organismo comensal, sin producir daño al hospedador. Una buena higiene oral puede aumentar la proporción de agentes comensales y disminuir la presencia de este tipo de patógenos, entre los que cabe destacar, además del mencionado, a otros como *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Treponema denticola*. A este tipo de especies colonizadoras se les atribuye un papel protagonista en la aparición y progresión de la enfermedad periodontal, perteneciendo mayoritariamente al grupo de las bacterias gram negativas anaerobias (8,9).

También se ha evidenciado que tanto los factores de virulencia de las bacterias patógenas periodontales como las moléculas pro-inflamatorias que éstas inducen en el hospedador, son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, afectando a las células cerebrales, provocando una respuesta inflamatoria en las mismas, por lo que se ha apuntado que pueden contribuir al proceso neurodegenerativo característico de las demencias, principalmente el Alzheimer (7).

El Alzheimer (EA), es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo y la pérdida de memoria. Los síntomas iniciales incluyen fallos de memoria, pérdida de conciencia espacial y disfunción del lenguaje. Con el tiempo, la enfermedad conduce a la pérdida total de las facultades mentales, lo que impide al paciente llevar a cabo actividades cotidianas como el aseo o la

alimentación. Esta enfermedad es la causa más común de demencia en adultos mayores (10). Por consiguiente, la posible asociación entre la EA y la periodontitis sería bidireccional, puesto que el déficit cognitivo de los pacientes con EA puede contribuir a que éstos presenten una mala higiene bucal que podría culminar en una periodontitis crónica; y, por otro lado, si se padece una periodontitis avanzada se incrementaría el riesgo de padecer EA (11).

Asimismo, debido a que la *P. gingivalis* es una de las principales bacterias involucradas, y puede pasar al torrente circulatorio y al cerebro a través de las bolsas periodontales. Se ha descubierto que esta bacteria secreta gingipaína (enzimas proteolíticas) que promueven la formación de proteínas precursoras de la enfermedad de Alzheimer. Como resultado, la periodontitis avanzada puede estar relacionada con la aparición de esta enfermedad neurodegenerativa (11).

Estudios recientes han identificado *P. gingivalis* en muestras de autopsias de cerebros de personas que tenían Alzheimer. También, se ha identificado que el ADN de *P. gingivalis* estaba presente en el líquido cefalorraquídeo y la saliva de individuos con deterioro cognitivo leve a moderado, diagnosticados clínicamente como probable Alzheimer. Además, las gingipaína fueron más abundantes en las muestras de autopsias del cerebro con Alzheimer en comparación con las muestras de control (de personas que no habían mostrado disfunción cognitiva) y su abundancia se correlacionó con la de la patología tau y ubiquitina. Aunque las gingipaína se localizaron en todo el cerebro, fueron más prominentes en regiones asociadas con la memoria, como el hipocampo (12).

En relación a lo anteriormente expuesto, existe poco conocimiento acerca de la relación entre la periodontitis y el Alzheimer entre los estudiantes, profesionales de odontología y familiares y/o cuidadores del paciente con EA, por lo que no se le atribuye la atención adecuada para mantener una buena higiene bucodental en ellos, destacando que la colonización de gingipaína en el torrente sanguíneo y posteriormente en el cerebro puede implicar efectos negativos en esta enfermedad (4). Por tal motivo la presente investigación tiene el propósito de describir la relación entre la gingipaína (enfermedad periodontal) y el Alzheimer a través de una revisión bibliográfica de los últimos avances científicos.

1.2 Formulación del Problema

A través de una revisión bibliográfica de lo publicado durante los últimos 5 años acerca del tema se busca dar respuesta a la pregunta de investigación: ¿Cuál es la relación entre la gingipaína y el Alzheimer?

1.3 Objetivos de la Investigación

1.3.1 Objetivo General

Describir la relación entre la gingipaína (Enfermedad Periodontal) y el Alzheimer.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Describir la patogénesis de la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer
- Examinar la relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer
- Evaluar la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con Alzheimer.

- Analizar los tratamientos más idóneos para combatir las enfermedades periodontales en pacientes con Alzheimer.

1.4 Justificación de la Investigación

Esta investigación se efectuó con el propósito de aportar más conocimientos a los estudiantes y profesionales de la odontología por el valor teórico-clínico que representa, para que todos tengan el conocimiento necesario acerca de lo perjudicial que podría ser la enfermedad periodontal en el desarrollo y progreso de un adulto mayor con Alzheimer. Asimismo, a nivel teórico es de gran relevancia conocer la relación entre las enfermedades periodontales y la enfermedad de Alzheimer debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades en poblaciones envejecidas.

Desde el punto de vista práctico, el conocimiento de los factores de riesgo es esencial, ya que al ser modificables se podría prevenir la progresión de la enfermedad. Se considera a la periodontitis como un factor de riesgo para la EA, lo que convertiría así a sus agentes causales y sus factores de virulencia, como *P. gingivalis*, en piezas claves para su prevención y tratamiento.

De igual manera tiene relevancia social, ya que el Alzheimer se encuentra catalogada como una de las enfermedades con mayor prevalencia en los adultos envejecidos y por los numerosos y delicados cuidados, se descuida la salud bucal por abarcar otros aspectos que para los cuidadores son de mayor relevancia, desconociendo la influencia y repercusión que puede tener una mala higiene en la enfermedad, por lo que resulta necesario reforzar en todos los familiares y/o cuidadores en estos temas de importancia. Metodológicamente el estudio servirá de soporte teórico para investigaciones futuras

sobre el tema abordado. Además, es necesario acotar que este estudio se encuentra inmerso en la línea de investigación de Odontología Clínica y Correctiva de la escuela de Odontología de la Universidad José Antonio Páez.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la Investigación

Se presentan antecedentes de la investigación que se relacionan con el presente estudio, acerca de la relación de la enfermedad periodontal y el Alzheimer, organizándose en orden cronológico, del más reciente al más antiguo.

En el año 2021 Dibello et al., presentaron en su estudio que varios mecanismos subyacentes pueden explicar los vínculos entre la salud bucal y la fragilidad, incluida la desnutrición, sarcopenia vinculada tanto a la mala nutrición como a la fragilidad, a factores psicosociales y a la inflamación crónica típica de las enfermedades bucales. La microbiota oral puede influir en el riesgo de enfermedad de Alzheimer a través del acceso circulatorio o neuronal al cerebro y la interacción con la enfermedad periodontal, lo que a menudo causa pérdida de dientes y también está relacionada con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sobre esta base, COR388, un inhibidor de la proteasa bacteriana dirigido a *Porphyromonas gingivalis* implicada en la enfermedad periodontal, se está probando ahora en un estudio de fase II/III doble ciego controlado con placebo en la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. Por lo tanto, el estado bucal puede contribuir de manera importante a la salud general, incluida la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cognitivos en la vejez (13).

Por otro lado, en el año 2020 Matsushita et al. realizaron una investigación donde señalaron que la enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia

y presenta propiedades patológicas como el depósito de β amiloide extracelular ($A\beta$) y Tau anormalmente fosforilada en las células nerviosas y una disminución de las sinapsis. Convencionalmente, se han desarrollado fármacos dirigidos a $A\beta$ y sus moléculas relacionadas sobre la base de la hipótesis de la cascada amiloide, pero en ensayos clínicos anteriores no se han obtenido efectos suficientes sobre la enfermedad. También señalaron que la inflamación crónica y la infección microbiana en el cerebro pueden estar implicadas en la patogénesis de la EA. Recientemente, se ha centrado la atención en la relación entre la bacteria periodontopática *Porphyromonas gingivalis* y la EA. *P. gingivalis* y sus toxinas se han detectado en autopsias de tejidos cerebrales de pacientes con EA. Además, se forman o exacerban condiciones patológicas de la EA en ratones infectados con *P. gingivalis*. Los compuestos que se dirigen a las toxinas de *P. gingivalis* mejoran la patogénesis de la EA provocada por la infección por *P. gingivalis*. Estos hallazgos indicaron que la condición patológica de la EA puede regularse mediante el control de las bacterias en la cavidad bucal y el cuerpo. En la sociedad que envejece actualmente, aumentará la importancia del cuidado bucal y periodontal para prevenir la aparición de la EA (14).

Haditsch et al. en el año 2020 realizaron un estudio, con el objetivo de demostrar la expresión intraneuronal de *P. gingivalis* y gingipaína in vitro después de infectar neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducibles humanas (iPSC) con *P. gingivalis* durante 24, 48 y 72 h. Resulto que las neuronas sobrevivieron a la infección inicial y mostraron una muerte celular inducida por la infección dependiente del tiempo. *P. gingivalis* se encontró libre en el citoplasma o en los lisosomas. Las

neuronas infectadas mostraron una acumulación de vacuolas autofágicas y cuerpos multivesiculares. La proteína Tau se degradó fuertemente y la fosforilación aumentó en T231. Con el tiempo, la densidad de los botones presinápticos disminuyó. Concluyeron que la *P. gingivalis* puede invadir y persistir en neuronas maduras. Las neuronas infectadas muestran signos de neuropatología similar a la enfermedad de Alzheimer (EA), incluida la acumulación de vacuolas autofágicas y cuerpos multivesiculares, alteración del citoesqueleto, aumento de la relación fosfo-tau/tau y pérdida de sinapsis. La infección de neuronas maduras derivadas de iPSC por *P. gingivalis* proporciona un sistema modelo novedoso para estudiar los mecanismos celulares que conducen a la EA e investigar el potencial de nuevos enfoques terapéuticos (15).

Ese mismo año Ryder presentó un estudio epidemiológico donde identificó una asociación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer (EA). Trabajos recientes sugieren que la colonización cerebral por el patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis* puede vincular estas dos afecciones inflamatorias y degenerativas. Detecto pruebas de infiltración de *P. gingivalis* en muestras de autopsias de cerebros de personas con EA y en líquido cefalorraquídeo de personas diagnosticadas con EA. Las gingipaínas, una clase de proteasas de *P. gingivalis*, se encuentran asociadas con neuronas, ovillos de tau y beta-amiloide en muestras de cerebros de personas con EA. Los cerebros de ratones infectados por vía oral con *P. gingivalis* muestran evidencia de infiltración de *P. gingivalis*, junto con varias características neuropatológicas de la EA. La administración oral de inhibidores de gingipaína a

ratones con infecciones cerebrales establecidas disminuye la abundancia de ADN de *P. gingivalis* en el cerebro y mitiga los efectos neurotóxicos de la infección por *P. gingivalis*. Por tanto, la inhibición de la gingipaína podría proporcionar un enfoque potencial para el tratamiento tanto de la periodontitis como de la EA (16).

En el año 2019 Dominy et al. en su estudio señalaron que la *Porphyromonas gingivalis*, es el patógeno clave en la periodontitis avanzada, fue identificado en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. También identificaron proteasas tóxicas de la bacteria llamada gingipaínas en el cerebro de pacientes con Alzheimer, y sus niveles se correlacionaron con la patología de tau y ubiquitina. La infección oral por *P. gingivalis* en ratones provocó colonización cerebral y aumento de la producción de $A\beta_{1-42}$, un componente de las placas amiloides. Además, las gingipaínas eran neurotóxicas in vivo e in vitro, ejerciendo efectos perjudiciales sobre tau, una proteína necesaria para la función neuronal normal. Para bloquear esta neurotoxicidad, diseñamos y sintetizamos inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a las gingipaínas. La inhibición de gingipaína redujo la carga bacteriana de un *P. gingivalis* establecida infección cerebral, bloqueó la producción de $A\beta_{1-42}$, redujo la neuroinflamación y rescató neuronas en el hipocampo. Estos datos sugieren que los inhibidores de la gingipaína podrían ser valiosos para tratar la colonización cerebral y la neurodegeneración por *P. gingivalis* en la enfermedad de Alzheimer (17).

2.2 Bases Teóricas

Salud Periodontal

La salud periodontal es la ausencia de enfermedad periodontal inflamatoria. Es decir, la inexistencia de inflamación vinculada con gingivitis, periodontitis cualquier otra condición periodontal. Es importante diferenciar entre dos situaciones diferentes dentro de la salud periodontal: salud gingival clínica con periodonto intacto y salud gingival clínica con un periodonto reducido (18).

- Salud gingival clínica en un periodonto intacto estructural y clínicamente sano en ausencia de inflamación o de destrucción de los tejidos periodontales.
- La salud gingival clínica en presencia de un periodonto reducido no presenta eritema o edema en la encía, y por ausencia de sangrado durante el sondeo en presencia de un nivel de inserción y óseo reducido. Se presenta en dos situaciones:
 - Periodontitis estable, con tratamiento exitoso y signos clínicos de la enfermedad no parecen agravar la severidad a pesar de la presencia de un periodonto reducido.
 - Paciente sin periodontitis, con periodonto reducido por recesiones gingivales o que fue sometido a procedimientos resectivos como el alargamiento de la corona.

De forma epidemiológica, definimos un caso de salud gingival en un periodonto intacto o periodonto reducido cuando se presenta menos de 10% de los sitios de sangrado y profundidades de sondeo menores o iguales a 3 mm (19).

Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal (EP), tradicionalmente, ha sido considerada como una enfermedad inflamatoria crónica de origen multifactorial. Esta tiene como factor etiológico primario una biopelícula de origen bacteriano altamente organizada en un nicho ecológico favorable para su crecimiento y desarrollo; la cual, unida a factores adicionales de origen local y sistémico ocasionan la infección 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. Las EP se encuentran entre las enfermedades más comunes, afectan hasta a un 50 % de la población mundial y pueden tener graves consecuencias, como la pérdida dentaria.

La enfermedad periodontal es un trastorno que afecta las estructuras de inserción del diente y se caracteriza por una exposición bacteriana que puede fomentar una respuesta destructiva del huésped, lo que lleva a la pérdida de inserción periodontal, ósea y por último la posible pérdida de los dientes (20). Las patologías periodontales incluyen todas las alteraciones de cualquier origen, que ataquen los tejidos del periodonto. Ellas comprenden la enfermedad gingival, la enfermedad periodontal y las diversas manifestaciones periodontales de las enfermedades sistémicas (21).

Etiología de la Enfermedad Periodontal

La etiología de las enfermedades periodontales parte del biofilm o placa bacteriana, ya que la adherencia y reproducción de estos microorganismos patogénicos en la superficie del diente y el espacio sub-gingival en la unión amelo-cementaria genera inflamación en los tejidos periodontales y da origen a la gingivitis y periodontitis. Por otra parte, entre los factores de riesgo más significativos, se encuentran el tabaco, la mala higiene y el alcohol, aparte de una predisposición propia de cada individuo. La mayoría de los factores desencadenantes son modificables y por tanto la progresión de la Enfermedad Periodontal puede frenarse tanto por parte del profesional como por parte del paciente cambiando las actitudes y fomentando la higiene oral (22). La etiología de la periodontitis se debe a las bacterias patógenas características de esta enfermedad que se encuentran en la placa dental. Estas tienen el poder de romper el epitelio de la bolsa periodontal y dejar entrar directamente en el torrente sanguíneo las endotoxinas y exotoxinas provocando una respuesta inflamatoria, y explicando la correlación de la periodontitis con muchas enfermedades sistémicas como la enfermedad de Alzheimer. Analizando la patogénesis de esta enfermedad, se puede observar que el desequilibrio de los microorganismos de la placa junto con la respuesta inmune del paciente, con la exposición ambiental y los factores genéticos, tienen como última fase la producción de una inflamación crónica que evoluciona a periodontitis (23).

Epidemiología de la Enfermedad Periodontal

Dentro de las enfermedades periodontales, la gingivitis muestra una gran prevalencia

en la población infantil, joven y adulta a nivel mundial. En cambio, la periodontitis es más frecuente a partir de la edad adulta. En Estados Unidos, según la encuesta EAS (encuesta nacional de adultos) y NHANES III (tercera encuesta nacional de examen de salud y nutrición) se ha encontrado una pérdida de inserción de hasta 5mm en el 25% de la población adulta y en un 60% de las personas mayores. Aun siendo menos frecuente entre la población joven, se han observado variaciones significativas en diferentes puntos demográficos. En África y Latinoamérica se han encontrado una prevalencia del 10-20% de enfermedad periodontal en pacientes jóvenes, debido a una mayor exposición a factores de riesgo en comparación con Europa y Norteamérica (1-8%). Esto mismo ocurre según las etnias, encontrando un porcentaje mayor en personas africanas y latinoamericanas (22,23).

Clasificación de la Enfermedad periodontal 2018

1. Salud periodontal: Se evidencia como el estado fisiológico de los tejidos del periodonto de protección y de inserción, con ausencia de inflamación, sangrado o exudado (19).

2. Gingivitis inducida por Biopelícula Dental

a) Gingivitis asociada sólo con biopelícula dental

Es una lesión inflamatoria como resultado de las interacciones entre la biopelícula dental y la respuesta inmune inflamatoria del hospedero, comprende a la encía sin afectar la inserción periodontal (cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar). Dependiendo si la inflamación gingival por la biopelícula dental se presenta en un periodonto intacto o reducido, o en paciente diagnosticado con periodontitis estable, la

gingivitis puede clasificarse como (19):

- En un periodonto intacto.
- En un periodonto reducido con periodontitis estable.
- En un periodonto reducido sin periodontitis (recesión gingival, alargamiento de la corona).

Los signos comunes incluyen eritema, inflamación gingival, edema, sangrado y halitosis. La intensidad de signos y síntomas varía entre un individuo a otro, como la ubicación en la dentición (24). Con fines epidemiológicos, la gingivitis en un periodonto intacto o reducido se define como la presencia en igual o más de 10% de sitios de sangrado, con profundidades al sondeo igual o menores a 3 mm (19).

La extensión de la gingivitis se determina a partir de la cantidad de sitios gingivales que indiquen inflamación, se describe como localizada cuando presenta el 10 a 30% de sitios con sangrado, y generalizada cuando presenta más de 30% de sitios de sangrado. Y la severidad de la inflamación en un sitio, diente, o toda la dentición se determina basándose en el índice gingival comprende:

- Inflamación gingival leve: implica un área mínima con cambio de color y de textura del tejido.
- Inflamación gingival moderada: implica un área brillante, enrojecida, edema con aumento de volumen y sangrado al sondeo
- Inflamación gingival severa: implica un área evidente de enrojecimiento y edema, con tendencia al sangrado al menor estímulo más que al sondeo (19).

Cabe señalar que según la Clasificación de la Asociación Americana de Periodoncia

del 2018 el estado de la severidad de la gingivitis es determinada de manera clínica por el profesional (19).

b) Gingivitis mediada por factores de riesgo locales y sistémicos

Las manifestaciones clínicas de la gingivitis varían según factores predisponentes y modificadores que podrían exacerbar los signos clínicos de la inflamación (18).

- Factores predisponentes: Agente o condición local que contribuye a la acumulación de biopelícula dental (anatomía dental, posición del diente, restauraciones).

- Factores modificadores: Condición que altera la forma en la que un individuo responde a la presencia de biopelícula subgingival (enfermedades sistémicas, tabaquismo, medicamentos) (18).

c) Agrandamiento gingival influenciado por medicamentos

El agrandamiento gingival puede ser inducido por medicamentos específicos como antiepilépticos (fenitoína, valproato de sodio), bloqueadores de canal de calcio (nifedipina, verapamilo, diltiazem, amlodipina, felodipina) e inmunorreguladores (ciclosporina), mismos que promueven mayor acumulación de biopelícula dental y una inflamación gingival más severa. Un agrandamiento gingival inducido por medicamentos, puede ser considerado si el tamaño es mayor a lo que normalmente se esperaría de una reacción inflamatoria en los tejidos gingivales; de la misma forma que la gingivitis puede clasificarse por extensión y severidad (25).

La extensión del agrandamiento gingival localizado cuando se limita a la encía en relación con un solo diente o grupo de dientes; mientras que el agrandamiento gingival

generalizado implica toda la encía bucal. Y la severidad se clasifica en:

- Leve: Agrandamiento de la papila gingival.
- Moderado: Agrandamiento de la papila gingival y la encía marginal.
- Severo: Agrandamiento de la papila gingival, del margen gingival y la encía adherida (25).

3. Enfermedades Gingivales no inducidas por Biopelícula Dental

Las lesiones gingivales no inducidas por biopelícula dental con frecuencia son manifestaciones de condiciones sistémicas, pero también pueden presentarse por cambios patológicos limitados a los tejidos gingivales (26). La clasificación de enfermedades y condiciones no inducidas por biopelícula dental están basadas en su etiología e incluyen:

- Trastornos genéticos o de desarrollo.
- Infección específica.
- Lesión inflamatoria e inmune.
- Proceso reactivo.
- Neoplasias.
- Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas.
- Traumatismos.
- Pigmentación gingival (26).

4. Formas de Periodontitis

Es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada con la desregulación del biofilm dental. Que incluye principalmente la pérdida del soporte del tejido

periodontal, que se manifiesta por pérdida de inserción clínica y pérdida radiográfica del hueso alveolar, así como bolsas periodontales y sangrado gingival (25). La nueva clasificación muestra tres formas de periodontitis:

- Enfermedades periodontales necrosantes.
- Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.
- Periodontitis.

a) Enfermedades periodontales Necrosantes

En esta nueva clasificación se estableció que la gingivitis ulcerosa necrosante y la periodontitis ulcerosa necrosante deben denominarse conjuntamente como “enfermedades periodontales necrosantes. Estas enfermedades presentan tres características clínicas típicas: necrosis en las papilas interproximales, sangrado y dolor, también están asociadas a una menor resistencia sistémica a la infección bacteriana (25).

- Gingivitis necrosante: es un proceso inflamatorio agudo de los tejidos gingivales caracterizado por la presencia de necrosis o úlcera de las papilas interdentes, sangrado gingival y dolor. Otros signos o síntomas asociados con esta condición pueden incluir halitosis, pseudomembrana, linfadenopatía regional, fiebre y sialorrea en niños.
- Periodontitis necrosante: es un proceso inflamatorio del periodonto caracterizado por la presencia de necrosis o úlcera de las papilas interdentes, sangrado gingival, dolor y rápida pérdida ósea. Otros signos o síntomas asociados con esta

condición pueden incluir halitosis, formación de pseudomembrana, linfadenopatía y fiebre.

- Estomatitis necrosante: es una afección inflamatoria grave del periodonto y la cavidad oral en la que la necrosis de los tejidos blandos se extiende más allá de la encía y puede producirse exposición ósea a través de la mucosa alveolar, con grandes áreas de osteítis y formación de sequestro óseo. Por lo general, se produce en pacientes comprometidos sistémicamente de forma severa (25).

b) Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas

Existen enfermedades y condiciones sistémicas que pueden afectar los tejidos periodontales, ya sea por:

- Influir en el inicio o progresión de la periodontitis.
- Afectar los tejidos de soporte periodontal, independientemente de la inflamación inducida por la biopelícula dental.

Las enfermedades y condiciones sistémicas que influyen en el inicio o progresión de la periodontitis incluyen:

- Enfermedades y condiciones sistémicas raras que afectan el curso de la periodontitis como el síndrome de Papillon-Lefevre, deficiencia de adhesión de leucocitos o hipofosfatasa, las cuales tienen un gran impacto, ya que favorecen la aparición temprana de una periodontitis severa.
- Enfermedades y condiciones sistémicas comunes que afectan el curso de la periodontitis, siendo la más representativa la diabetes mellitus. Todas ellas favorecen la presencia y severidad de la periodontitis; sin embargo, su efecto es variable en el

inicio o progresión de la periodontitis.

c) Periodontitis

La nueva clasificación clasifica a la periodontitis en estadios (I, II, III y IV), y según los grados de progresión (A, B, C), principalmente se en la pérdida de inserción y ósea.

Se define cuando:

- La pérdida de nivel de inserción clínica interdental es observable en dos o más dientes adyacentes
- La pérdida de nivel de inserción clínica bucal es igual o mayor a tres milímetros con bolsas periodontales de más de 3 mm mayor o igual a dos dientes.

Los estadios se basan en la severidad, complejidad, extensión y distribución de la enfermedad. El estadio I se refiere a la periodontitis inicial; el estadio II, periodontitis moderada; estadio III, periodontitis severa con riesgo de pérdida dental adicional; y el estadio IV, periodontitis avanzada con alta probabilidad para la pérdida de la dentición. (27). Los estadios con los grados de progresión se establecen en cada caso, haciendo uso de la historia clínica, datos clínicos periodontales y radiografías. La severidad se determina por tres elementos:

- Pérdida de inserción clínica interdental.
- Pérdida ósea radiográfica.
- Pérdida dentaria.

La extensión y distribución, se determina a partir de los dientes afectados periodontalmente como: localizada cuando presenta menos de 30% de los dientes, y generalizada cuando presenta más de 30%. Se asigna una relación molar/incisivo

cuando se ven afectados el primer molar y los incisivos. Se debe señalar que estas definiciones son una guía que debe aplicarse con un juicio clínico sólido para llegar al diagnóstico adecuado (27).

El grado es un indicador de la velocidad o tasa de progresión de la periodontitis. Se categoriza en un grado de progresión lenta (A), moderada (B) y rápida (C). Para asignar el grado, el criterio principal puede ser obtenido a través de (28):

- Evidencia directa de progresión: los datos archivados a través del tiempo en radiografías que muestran la pérdida ósea o de la inserción clínica del paciente.
- Evidencia indirecta de progresión: al carecer de datos previos de la pérdida ósea radiográfica o de inserción clínica, se puede determinar el grado por el porcentaje de pérdida ósea presente en el diente más afectado dividida entre la edad del paciente.

Los modificadores de grado corresponden a los factores de riesgo de tabaquismo o diabetes presentes en el individuo, agravando el grado según la cantidad de cigarrillos fumados durante el día, o los niveles de hemoglobina glicosilada HbA1c en diabéticos. Los clínicos deben asumir primero el grado B de la periodontitis y buscar evidencia específica para el cambio hacia el grado A o al C si está disponible. Una vez que se ha establecido el grado, puede ser modificado con base en la presencia de factores de riesgo (27).

Patogenia de la Enfermedad Periodontal

En condiciones de salud, la cavidad oral es un medio perfecto donde ciento de bacterias se acumulan hasta formar biopelículas en las superficies duras y de forma progresiva en los tejidos blandos: los estreptococos y actinomicetes (GRAM+) son las primeras en

asociarse y adherirse a estas superficies y tras ellas, diferentes bacterias anaerobias facultativas de diferentes formas y tinciones (cocos, bacilos, espiroquetas, bacterias grampositivas y algunas negativas). Las bacterias van creando microcolonias que, mediante sus productos metabólicos y virulentos (PAMPs) activan la respuesta inflamatoria aguda del huésped. En esta respuesta inmunitaria inespecífica, se produce un aumento del líquido crevicular en el surco y la liberación de células proinflamatorias como los PMN que atraviesan los vasos dilatados (vasculitis) y el epitelio de unión hasta el surco, creando la primera barrera de defensa. Si esta infección no remite y aumenta el asentamiento bacteriano, se establecerá una gingivitis que progresará de incipiente a moderada (29). La evolución de la gingivitis a la periodontitis depende principalmente de:

- Las bacterias y sus factores de virulencia: se producirá un asentamiento mayor de bacterias anaerobias estrictas y la liberación de productos tóxicos.
- Una respuesta insuficiente del huésped.

La reacción inflamatoria es liderada por proteínas de complemento, PMN, y macrófagos, cuyas funciones son la fagocitosis y liberación de citocinas mediadoras proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α) e inmunorreguladoras (IL-1ra, IL10). Se produce una proliferación lateral de epitelio, y una pérdida de adherencia epitelial que facilita la acumulación de placa subgingival. En el tejido conjuntivo se concentra una gran cantidad de linfocitos y citocinas que favorecen el deterioro de los fibroblastos y una pérdida progresiva de las fibras de colágena en la zona infiltrada. Asimismo, se desencadena una respuesta inmune específica, mediante la presentación de antígenos

por parte de macrófagos a linfocitos T y la producción de inmunoglobulinas por linfocitos B (respuesta celular y humoral). A medida que avanza la lesión, la producción de citocinas como IL-1 β , TNF- α , PGE2 y MPM estimula a los fibroblastos y osteoclastos, que provoca la reabsorción y pérdida de inserción del tejido conjuntivo, y la resorción de hueso alveolar. A su vez, el epitelio de unión transformado en el epitelio de la bolsa, se ulcera, y la pérdida de inserción provoca la migración apical del epitelio de unión, la formación de las verdaderas bolsas periodontales y el establecimiento de la periodontitis (27-29).

Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la afección neurodegenerativa con mayor frecuencia en provocar demencia, y una de las principales causantes de altos índices de enfermedad y defunción en el adulto mayor. Fue descrita por primera vez en 1906 por el psiquiatra y neuropatólogo alemán Alois Alzheimer, se trata de una enfermedad que presenta sintomatología en la edad adulta y que deteriora, de forma progresiva e irreversible, las funciones cognitivas, con predilección sobre la memoria de corto plazo, bioquímicamente se relaciona con la acumulación de β -amiloide y de la proteína tau hiperfosforilada en el cerebro (32).

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa, siendo actualmente la forma más común de demencia progresiva, con una prevalencia en Europa del 5,05%, cifra que aumenta de forma exponencial con la edad. Se caracteriza por la pérdida progresiva de memoria, al inicio de forma episódica pero que posteriormente se va agravando. También se acompaña de alteraciones del lenguaje y trastornos motores. Todo ello

termina incapacitando al paciente y creando una dependencia total. Además, la mayoría de los enfermos presentan alteraciones del comportamiento, que pueden aparecer desde el principio, y que se manifiestan frecuentemente como apatía, depresión, ansiedad o ideas delirantes. Inicialmente se creía que el mayor factor de riesgo era la edad, pero actualmente se sabe que es una enfermedad de origen multifactorial y que están implicados tanto factores genéticos como ambientales. De hecho, se ha relacionado con enfermedades como la diabetes o el síndrome metabólico (31,32).

Etiología y Patogénesis del Alzheimer

Existen dos formas de presentación, el tipo “familiar” de aparición temprana y más infrecuente, y la “esporádica”, que representa el 98% de los casos y se produce de forma tardía. La enfermedad de Alzheimer de tipo familiar tiene un componente únicamente genético en el que mutaciones de la APP (proteína precursora amiloide), PSEN1, PSEN2 desencadena la enfermedad. Mientras que la de forma tardía, está relacionada con la expresión de la variante e4 del gen apolipoproteína E, junto con factores ambientales o adquiridos entre los que se encuentran la obesidad, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares, diabetes mellitus tipo 2, depresión, hábito tabáquico. Estudios del genoma incluyen la actuación del sistema inmune innato como otro desencadenante, lo que refuerza el papel de los microbios que provocan la respuesta inmune (22, 31).

Prevalencia de la enfermedad Periodontal en pacientes con Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer tiene una gran relevancia a nivel mundial por su alta prevalencia, ya que corresponde hasta el 70% de los casos de demencia a nivel global,

de los cuales el 60 % se encuentran en países de medianos y bajos ingresos, Latinoamérica aporta el 8.4% de la prevalencia mundial. Se estima que existen actualmente 50 millones de personas tienen diagnóstico de demencia, y que próximamente el 60% de los casos pertenecen a los países de bajos y medianos ingresos, esta enfermedad además afecta ambos sexos, pero se ha descrito mayor prevalencia en el sexo femenino, en ocasiones ha sido asociado a la tendencia de este grupo poblacional a tener una mayor longevidad (11,13).

Relación de la enfermedad Periodontal y el Alzheimer

La principal forma en que las bacterias orales, como *P. gingivalis*, se asocian con la enfermedad de Alzheimer es a través de la migración de los microorganismos al cerebro y su capacidad de alojarse en diferentes áreas del cerebro. Dependiendo de su virulencia, estas bacterias pueden desencadenar eventos inflamatorios en el cerebro. Se han descrito tres posibles vías por las cuales las bacterias del microbiota oral o los mediadores proinflamatorios podrían afectar el cerebro (12):

- Afectando la integridad de la barrera hematoencefálica.
- Migrando por los vasos linfáticos hacia los órganos circunventriculares y espacios perivasculares.
- Migrando retrógradamente por las terminaciones nerviosas del nervio trigémino.

Los principales factores de virulencia de *P. gingivalis* en un contexto neuroinflamatorio son los lipopolisacáridos (LPS) y las gingipaínas; los LPS son componentes de la membrana celular bacteriana externa permitiendo su mantenimiento y organización, mimetismo molecular, inhibición de anticuerpos, variaciones antigénicas, activador del

sistema inmune y mediación en la adherencia a las células y tejidos hospederos, siendo así capaces de estimular una reacción proinflamatoria en las células del huésped mediante la activación de los receptores tipo toll (TLR) 2 y 4. Las gingipaínas son esenciales para la agregación y coagregación dentro de la biopelícula dental, pues permiten la invasión en el tejido del huésped y también evaden la reacción inmunitaria al escindir e inactivar citocinas, IgG y factores del sistema complementario (12,29). Considerando que la periodontitis puede generar un aumento de la inflamación sistémica a través de la liberación de toxinas o la fuga de productos microbianos al torrente sanguíneo, se ha venido estudiando la relación entre esta patología y diversas enfermedades sistémicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer (27).

Las actividades diarias como masticar o cepillarse los dientes pueden generar una bacteriemia transitoria que, en pacientes mayores, puede disminuir su respuesta inmune, como en el caso de pacientes con enfermedad de Alzheimer (12).

2.3 Bases Legales

Esta investigación se encuentra sustentada principalmente bajo la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999), que establece sobre la salud como un derecho en su artículo 83, y menciona que es obligación del Estado, que lo garantizará como parte del derecho a la vida. Por tal motivo el Estado promoverá y desarrollará políticas orientadas a elevar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso a los servicios (33).

Además, también destaca el sustento bajo el Código de Deontología Odontológica (1992), que establece en su artículo 2º, que el Profesional de la Odontología está en la

obligación de mantenerse informado y actualizado en los avances del conocimiento científico. La actitud contraria no es ética, ya que limita en alto grado su capacidad para suministrar la atención en salud integral requerida y en su Artículo 18°, sobre la obligación del profesional de la Odontología al prestar sus servicios debe tener como objeto primordial la conservación de la salud del paciente y asegurarle al mismo todos los cuidados profesionales. Además de actuar con la serenidad y la delicadeza a que obliga la dignidad profesional (34).

2.4 Definición de Términos

Barrera Hematoencefálica: es un sistema de protección contra la entrada de sustancias extrañas formada por células endoteliales que recubren los capilares del cerebro.

Bolsas periodontales: es una especie de “saco” o depósito que se forma en la encía como consecuencia de la acumulación de bacterias en la boca.

Demencia: no es una enfermedad específica sino, más bien, un término general para referirse a una alteración de la capacidad para recordar, pensar o tomar decisiones, que interfiere en la realización de las actividades de la vida diaria.

Gingivitis: la gingivitis es una forma frecuente y leve de enfermedad de las encías (enfermedad periodontal), que causa irritación, enrojecimiento e hinchazón (inflamación) de la parte de las encías que rodea la base de los dientes.

Líquido Cefalorraquídeo: es un líquido claro, incoloro, parecido al plasma que baña al sistema nervioso central (SNC). El LCR circula a través de un sistema de cavidades que se encuentra dentro del encéfalo y la médula espinal; los ventrículos, el espacio

subaracnoideo del encéfalo y el conducto central de la médula espinal.

Nervio Trigémino: es un nervio mixto que se origina del tronco encefálico. Es el principal nervio sensitivo de la cara. Además, proporciona la inervación motora a los músculos de la cabeza derivados del primer arco faríngeo, de los cuales el grupo que destaca son los músculos de la masticación.

Periodontitis: también llamada enfermedad de las encías, es una grave infección de las encías que daña el tejido blando y que, sin tratamiento, puede destruir el hueso que sostiene los dientes. La periodontitis puede hacer que los dientes se aflojen o que se pierdan.

Tau: es una fosfoproteína asociada a microtúbulos; su función es promover el ensamblaje de tubulina en los microtúbulos, que son las vías para el transporte axonal, y si éstas son normales, el transporte se realiza eficientemente, pero si las vías se rompen, empieza el proceso de neurodegeneración.

Torrente sanguíneo: es la sangre que circula por las venas y arterias del organismo.

Ubiquitina: es una pequeña proteína que se encuentra en casi todos los tejidos celulares de los seres humanos y otros organismos eucariotas, lo que ayuda a regular los procesos de otras proteínas en el cuerpo.

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Nivel de la Investigación

La presente investigación se encuentra enmarcada en la línea de investigación de Odontología Clínica y correctiva de la Universidad José Antonio Páez (UJAP). La investigación tuvo un nivel descriptivo, por lo que se buscó describir detalladamente la relación entre la gingipaína y el Alzheimer (35).

3.2 Diseño y Tipo de Investigación

El diseño de la investigación estuvo basado en las revisiones narrativas del estado del conocimiento en cuanto a la integración, organización y evaluación de la información teórica sobre la posible relación entre la gingipaína como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (36). Asimismo, la presente investigación se abordó bajo la modalidad de investigación documental con el propósito del aporte de nuevos conocimientos sobre el tema.

3.3 Procedimiento Metodológico

Para la búsqueda de información se recurrió a las siguientes plataformas: Google, Google Scholar y Google Books, donde se indagó en las siguientes bases de datos: PubMed, Medline, Scielo, Lilacs, Dialnet, haciendo un seguimiento, localización y consiguiente adquisición de artículos científicos originales publicados en revistas periódicas especializadas en el área odontológica. Para la localización de dichos artículos científicos, se hizo uso de los siguientes descriptores o palabras claves en inglés

y en español: *Gingipaina, Enfermedades Periodontales, Alzheimer, Gingipain, Periodontal Diseases, Alzheimer's.*

De la búsqueda anteriormente descrita se obtuvo un total de 103 publicaciones variadas; de las cuales algunas no son fuentes confiables, de tal manera que, para la selección de los artículos, se procedió a emplear los criterios de inclusión y exclusión para elegir las publicaciones que fueron útiles para la ejecución de la investigación, las cuales correspondieron a 25 artículos que cumplieron con lo siguiente:

- Criterios de inclusión: se consideraron investigaciones de artículos científicos de revistas especializadas, indexadas y arbitradas que se encontraron en la base de datos del área de salud, como Pubmed, Medline, Scielo, entre otras; que trataron exclusivamente sobre la relación entre gingipaína y el Alzheimer y estén relacionados con la pregunta y los objetivos de la investigación; que estén en español o inglés y que hayan sido publicados en los últimos 5 años.

- Criterios de exclusión: no se tomaron en cuenta publicaciones incompletas, resúmenes, memorias de congresos, libros y trabajos de pregrado. Además, de artículos científicos que no estuvieron relacionados con la interrogante y los objetivos de la investigación, trabajos que no estuvieron en inglés ni en español y que fueron publicados hace más de 5 años.

3.4 Técnica de Análisis de Recolección de Información

Se empleó como técnica de recolección de información a un análisis documental, y el instrumento empleado fue una ficha bibliográfica. En lo referente al análisis, se definieron las técnicas lógicas (inducción, deducción, análisis-síntesis) que fueron

empleadas para descifrar lo que revelan los datos recolectados (35). Para el procesamiento de la información se clasificaron los datos obtenidos, se analizaron y sintetizaron los mismos, para establecer los resultados de acuerdo a los objetivos propuestos. Los resultados se presentaron en matrices de contenido, organizadas según los objetivos planteados.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS CRÍTICO

4.1 Síntesis y análisis de la información

1- Patogénesis de la Enfermedad Periodontal y de la Enfermedad de Alzheimer

La patogénesis de la enfermedad periodontal está influenciada por varios factores del huésped, incluida la respuesta inmune, factores anatómicos y factores estructurales de los tejidos. En la tabla 1 se resume la búsqueda acerca de la patogénesis de la EA. La mayoría de estos factores están determinados por el perfil genético del huésped y pueden verse modificados por factores ambientales y de comportamiento del huésped. Las enfermedades periodontales y ciertos trastornos sistémicos comparten factores etiológicos genéticos y/o ambientales similares y, por lo tanto, los individuos afectados pueden mostrar manifestaciones de ambas enfermedades. Por tanto, la pérdida de tejido periodontal es una manifestación común de ciertos trastornos sistémicos, que podrían tener importante valor diagnóstico e implicaciones terapéuticas (37).

Así mismo, se encontró que la periodontitis se caracteriza por una inflamación mediada por el huésped asociada a microbios que resulta en la pérdida de la inserción periodontal. La fisiopatología de la enfermedad se ha caracterizado en sus vías moleculares clave y, en última instancia, conduce a la activación de proteinasas derivadas del huésped que permiten la pérdida de fibras del ligamento periodontal marginal, la migración apical del epitelio de unión y permite la diseminación apical de la biopelícula bacteriana a lo largo de la superficie de la raíz. La formación de

biopelículas bacterianas inicia la inflamación gingival; sin embargo, el inicio y la progresión de la periodontitis dependen de cambios ecológicos disbióticos en el microbioma en respuesta a los nutrientes de la inflamación gingival y los productos de descomposición del tejido que enriquecen algunas especies y mecanismos antibacterianos que intentan contener el desafío microbiano dentro del área del surco gingival una vez que se ha iniciado la inflamación. La evidencia actual respalda las influencias multifactoriales de enfermedades, como el tabaquismo, en múltiples respuestas inmunoinflamatorias que hacen que los cambios en el microbioma disbiótico sean más probables en algunos pacientes que en otros y probablemente influyan en la gravedad de la enfermedad en dichos individuos (38).

Ahora bien, la Enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo relacionado con la edad más común en adultos mayores (50% a 75%), que afecta a entre 23 y 35 millones de personas en todo el mundo. Las características histológicas de la Enfermedad de Alzheimer se caracterizan por la degeneración y destrucción de las neuronas y el depósito anormal de tau intraneuronal en los ovillos neurofibrilares y la presencia extracelular de beta amiloide (BA), la proteína tau hiperfosforilada inhibe el ensamblaje de la red e microtúbulos en las células cerebrales causando pérdida de sinapsis y muerte neuronal. Además, las citocinas inflamatorias como aumento del factor de necrosis tumoral alfa y del interferón gamma en la producción de AB lo que sugiere una aceleración de la degeneración neuronal en la enfermedad de Alzheimer.

En otro sentido, se sabe que tres genes están involucrados en la patogénesis y la aparición de EOAD: la proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 y

presenilina 2. Cabe señalar que además de los factores genéticos y proteicos también influyen factores ambientales y sistémicos como la coexistencia de otras enfermedades sistémicas sindrómicas, neurológicas o infecciosas, como, por ejemplo, la enfermedad periodontal (38, 39).

Tabla 1. Patogénesis de la Enfermedad periodontal y la Enfermedad de Alzheimer

Autor/ año	Tipo de estudio	Resultados y conclusiones relevantes
Giau VV, Senanarong V, Bagyinszky E, An SSA, Kim S. (2019) ³⁷	Revisión	El análisis de la literatura destaca cómo la enfermedad periodontal puede contribuir directamente al entorno inflamatorio periférico mediante la introducción de bacterias periodontales o patógenas indirectas y citocinas proinflamatorias producidas localmente a nivel periodontal después de la colonización bacteriana de los defectos periodontales.
Peralta Ávila AN, Carvajal Endara AS. (2023) ³⁸	In vitro	Los estudios en animales y moleculares determinaron que la infección por <i>Porphyromonas gingivalis</i> aumentó la producción de los mediadores inflamatorios, lo que provoca un aumento en la producción de A β (beta amiloide) y posteriormente neurodegeneración compatible con la enfermedad de Alzheimer; aunque no se ha establecido una relación clara en los estudios realizados en humanos. Se concluye que se ha demostrado el efecto de la <i>Porphyromonas gingivalis</i> en el desarrollo de neuroinflamación; sin embargo, se necesitan estudios adicionales a gran escala y seguimiento longitudinal en humanos para establecer de mejor manera la relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer
Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. (2019) ²⁸	Revisión	Muchas de estas enfermedades están asociadas con una pérdida profunda de la inserción periodontal y del hueso alveolar, y en algunos de estos trastornos las manifestaciones periodontales pueden estar entre los primeros signos de la enfermedad. Estas definiciones de casos pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de estas enfermedades y pueden contribuir a una mejora en el manejo de las manifestaciones periodontales y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.
Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. (2021) ³⁹	Ensayo clínico controlado	Los resultados mostraron una clara fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer por <i>Porphyromonas gingivalis</i> . Los estudios incluidos en esta revisión sugieren que la bacteria <i>P. gingivalis</i> desempeña un papel en el proceso de inflamación sistémica, lo que conduce a la inflamación del líquido cefalorraquídeo e indirectamente acelera la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer.
Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. (2020) ⁴⁰	Estudio de casos	Mientras la periodontitis generalizada se desarrolla alrededor de la mediana edad, la forma esporádica de la enfermedad de Alzheimer tiene un inicio mucho más tardío. La fase de retraso entre las dos comorbilidades podría proporcionar una asociación mecanicista entre las dos enfermedades y una ventana de oportunidad para inhibir los efectos tóxicos de las gingipainas en pacientes con periodontitis, y sus efectos inflamatorios posteriores como la inflamación sistémica que contribuye al riesgo de

Paz Alvarenga MO, Ribeiro Frazão D, Gomes de Matos I, Oliveira Bittencourt L, Fernández Fagundes NC, Kuchenbecker Rösing C. (2021)⁴¹

	desarrollar la enfermedad de Alzheimer o aumentar la gravedad de la demencia por hiperfosforilación de tau.
Revisión	Se concluye que aunque todos los estudios reportaron esta asociación entre enfermedades neurodegenerativas y periodontitis, el nivel de evidencia se clasificó como muy bajo, por lo que se sugiere hacer una interpretación cautelosa de los resultados.

2- Relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer:

Con el propósito de establecer la relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer se incluyeron estudios donde se demostró la asociación histológica y neurotóxica de la presencia de la *P. gingivalis* en el cerebro y como esta interacción puede inducir y acelerar la enfermedad de Alzheimer (tabla 2). Algunas investigaciones describen que la infección por *Porphyromonas gingivalis* aumenta la producción de los mediadores inflamatorios, lo que provoca un aumento en la producción de A β (beta amiloide) y posteriormente una neuro degeneración compatible con la enfermedad de Alzheimer, demostrando que esta bacteria asociada a la enfermedad periodontal promueva la neuroinflamación (37). Otros autores afirman que en la enfermedad periodontal (EP) está presente la bacteria *P. gingivalis* la cual desempeña un papel importante en el proceso de inflamación sistémica y que esta conduce a la inflamación del líquido cefalorraquídeo e indirectamente acelera la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer (38).

Del mismo modo, dentro de este trabajo de investigación se ha resaltado la importancia de la gingipaína durante el proceso patogénico de la enfermedad periodontal, con el propósito de vincular la presencia de gingipaínas en pacientes con EP y su relación con el Alzheimer, al respecto, se recopiló información de autores quienes proponen que de acuerdo a las características de la periodontitis generalizada y crónica en pacientes con Alzheimer se podría proporcionar una asociación mecanicista entre las dos enfermedades y en cuanto a los efectos tóxicos de las gingipaínas en pacientes con

periodontitis sus efectos inflamatorios contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (39).

Se han identificado proteasas tóxicas de la bacteria *P. gingivalis* llamadas gingipaínas en el cerebro de los pacientes con Alzheimer y niveles correlacionados con la patología de tau y ubiquitina, así mismo, desarrollan que la infección oral por *P. gingivalis* presente en la enfermedad periodontal resulta en la colonización cerebral y en el aumento de la producción de A β 1–42, un componente de las placas amiloides. Las gingipaínas son neurotóxicas y las observaron en tejidos cerebrales in vivo e in vitro (40), de allí que otros autores afirman que la inflamación sistémica resultante de la periodontitis y en relación con los subproductos neurotóxicos de la *P. gingivalis* como las gingipaínas contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (41,42).

Finalmente, se ha estudiado la relación entre *Porphyromona gingivalis* y sus subproductos tóxicos como los lipopolisacáridos y las gingipaínas son posibles factores de riesgo y agentes causales de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. La *Porphyromona gingivalis* debido a los subproductos citotóxicos, provocan inflamación en todo el tejido cerebral que incitan a producir proteína precursora amiloide que deriva en el aumento de AB42 que es un péptido anómalo que forma placas extracelulares de amiloide. A su vez, en el interior de las neuronas la proteína Tau es alterada y genera ovillos neurofibrilares, ambos siendo factores de riesgo y características histológicas de la enfermedad de Alzheimer (43).

No obstante, aunque los estudios recientes describen una clara asociación entre enfermedades neurodegenerativas y la presencia periodontitis aún el nivel de evidencia

científico es muy bajo, esto resulta interesante ya que la presente investigación promueve la profundización científica sobre estas variables invitando a que se realicen nuevas investigaciones en el tema para definir la relación entre periodontitis y el Alzheimer, específicamente en Venezuela ya que no se encontraron estudios científicos realizados a nivel nacional (44).

Tabla 2. Enfermedad periodontal y el Alzheimer

Autor/ año	Tipo de estudio	Resultados y conclusiones relevantes
Peralta Ávila AN, Carvajal Endara AS. (2023) ³⁸	In vitro	Los estudios en animales y moleculares determinaron que la infección por Porphyromonas gingivalis aumentó la producción de los mediadores inflamatorios, lo que provoca un aumento en la producción de A β (beta amiloide) y posteriormente neurodegeneración compatible con la enfermedad de Alzheimer; aunque no se ha establecido una relación clara en los estudios realizados en humanos. Se concluye que se ha demostrado el efecto de la Porphyromonas gingivalis en el desarrollo de neuroinflamación; sin embargo, se necesitan estudios adicionales a gran escala y seguimiento longitudinal en humanos para establecer de mejor manera la relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer
Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. (2021) ³⁹	Ensayo clínico controlado	Los resultados mostraron una clara fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer por Porphyromonas gingivalis. Los estudios incluidos en esta revisión sugieren que la bacteria P. gingivalis desempeña un papel en el proceso de inflamación sistémica, lo que conduce a la inflamación del líquido cefalorraquídeo e indirectamente acelera la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer.
Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singh Rao SK. (2020) ⁴⁰	Estudio de casos	Mientras la periodontitis generalizada se desarrolla alrededor de la mediana edad, la forma esporádica de la enfermedad de Alzheimer tiene un inicio mucho más tardío. La fase de retraso entre las dos comorbilidades podría proporcionar una asociación mecanicista entre las dos enfermedades y una ventana de oportunidad para inhibir los efectos tóxicos de las gingipaínas en pacientes con periodontitis, y sus efectos inflamatorios posteriores como la inflamación sistémica que contribuye al riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer o aumentar la gravedad de la demencia por hiperfosforilación de tau.
Paz Alvarenga MO, Ribeiro Frazão D, Gomes de Matos I, Oliveira Bittencourt L, Fernández Fagundes NC, Kuchenbecker Rösing C. (2021) ⁴¹	Revisión	Se concluye que aunque todos los estudios reportaron esta asociación entre enfermedades neurodegenerativas y periodontitis, el nivel de evidencia se clasificó como muy bajo, por lo que se sugiere hacer una interpretación cautelosa de los resultados.
Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A. (2019) ⁴²	Ensayo clínico	Se identificaron proteasas tóxicas de la bacteria P. gingivalis llamadas gingipaínas en el cerebro de los pacientes con Alzheimer y niveles correlacionados con la patología de tau y ubiquitina. La infección oral por P. gingivalis en ratones resultó en

		colonización cerebral y aumento de la producción de A β 1–42, un componente de las placas amiloides. Las gingipaínas fueron neurotóxicas in vivo e in vitro, ejerciendo efectos perjudiciales sobre tau, una proteína necesaria para la función neuronal normal.
Zhang S, Yang F, Wang Z, Qian X, Ji Y, Gong L. (2020) ⁴³	In vitro	Los niveles de IL-1 e IL-6 en la corteza cerebral del grupo Lig+AD fueron significativamente más altos que los del grupo AD. Se concluye que las malas condiciones de salud bucal pueden ser factores de riesgo de deterioro cognitivo. La periodontitis puede aumentar las citocinas inflamatorias en modelos de EA en ratas.
Wang RPH, Huang J, Chan KWY, Leung WK, Goto T, Ho YS (2023) ⁴⁴	In vitro	Los resultados muestran que la regulación positiva sistémica de estas dos citoquinas promovió un ambiente proinflamatorio en el cerebro contribuyendo al desarrollo de patologías similares a la enfermedad de Alzheimer y disfunciones cognitivas. La inflamación sistémica inducida por periodontitis también mejoró las respuestas inflamatorias cerebrales y posteriormente exacerbó la patología de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo en ratones 3 \times Tg-AD. La inflamación sistémica resultante de la periodontitis contribuyó al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, patología tau y luego condujo a un deterioro cognitivo en ratones no transgénicos. Potenció las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer
Olsen I, Singhrao SK. (2020) ⁴⁵	Observacional	La microglía parece ser importante en la defensa del huésped contra la invasión del periodontopatógeno clave <i>P. gingivalis</i> . Este último puede afectar la microglía tanto de forma directa como indirecta. Esta activación puede tener efectos tóxicos en las neuronas. La naturaleza crónica de las infecciones de bajo nivel, como la periodontitis "crónica" y sus subproductos asociados, como las endo/exotoxinas y las citoquinas podrían afectar la capacidad de defensa de los cerebros susceptibles hasta el punto en que la microglía involucrada en la protección del cerebro se vea afectada negativamente
Vaca Altamirano G, Manzano Flores AB, Armijos Briones FM. (2021) ⁴⁶	In vitro	En el presente estudio se muestra la posible relación entre <i>Porphyromona gingivalis</i> y sus subproductos tóxicos como lipopolisacáridos (LPS) y gingipaínas como posibles factores de riesgo y agentes causales de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. La <i>Porphyromona gingivalis</i> debido a los subproductos citotóxicos, provocan inflamación en todo el tejido cerebral que incitan a producir proteína precursora amiloide (APP)

3- Prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con Alzheimer:

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad periodontal en los pacientes con Alzheimer fue necesario incluir artículos científicos que compararan las condiciones bucodentales y periodontales específicamente en pacientes con EA y pacientes sanos o sin enfermedades degenerativas, algunos de los estudios dispuestos en la matriz de contenido relacionada con este objetivo (ver tabla 3) se realizaron mediante la evaluación clínica de estos pacientes y otros a través de pruebas serológicas.

Al respecto, se observó que los pacientes con EA tenían valores más altos y significativos de marcadores de enfermedad periodontal, delimitados por la profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, presencia de bolsas periodontales y pérdida de inserción clínica en comparación con los pacientes del grupo control con una mayor probabilidad de presentar estas características de la EP en un 9,2% para los pacientes con Alzheimer contra un 2,6% en los pacientes sanos. También, destacan que la afectación periodontal se deterioró a medida que la enfermedad neurodegenerativa avanzó de leve a grave (45).

En el mismo sentido, se encontraron estudiaron que realizaron pruebas para determinar la abundancia de las *P. gingivalis* en pacientes con EA y en pacientes sanos, los resultados determinaron que la abundancia de *P. gingivalis* en la cavidad bucal fue significativamente diferente entre los grupos, siendo más alta en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer que en los pacientes sin enfermedades neurodegenerativas y que en los controles sanos (46).

También, se evaluó el estado periodontal en pacientes con EA mediante la presencia y

abundancia de marcadores periodontales pro-inflamatorios como la *P. gingivalis* y sus subproductos neurotóxicos (gingipaínas), los resultados indicaron que los pacientes con EA tenían periodontitis estadio III-IV en un 80%, una mayor concentración de mediadores proinflamatorios y ApoE, y una mayor carga de *P. gingivalis* en comparación con los sujetos sanos, dejando en evidencia una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con Alzheimer (47).

Para lograr determinar la prevalencia de la enfermedad periodontal en los pacientes con EA algunos estudios incluidos evaluaron específicamente los parámetros periodontales asociados a la periodontitis crónica o avanzada en los pacientes con Alzheimer y comparando con grupos control, registraron la pérdida de inserción clínica, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, pérdida de hueso radiográfica, índice de placa y dientes perdidos o restaurados; encontrando que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentaron una media de sangrado al sondaje de 54.7 +/-31.1%, y una pérdida de hueso radiográfica de 42.5 +/- 25,3%, el promedio de los pacientes sin EA ni otro tipo de demencia fue de 52.0 +/-23.7% y la pérdida de hueso radiográfica fue de 40.9 +/-32,3%, indicando que los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer necesitan cuidados bucales especiales para cuidar su salud periodontal (48).

De la misma manera, se define que los pacientes con enfermedad neurodegenerativa más grave tienen significativamente más probabilidades de tener menos dientes naturales, un mayor índice de placa y un mayor índice de sangrado que el grupo control. La mayor prevalencia de los pacientes con EA de presentar problemas periodontales se

debe a un cambio en la microbiota gingival y la prevalencia de bacterias patógenas como la *P. gingivalis*. En el mismo sentido, existe una mayor cantidad de bacterias del microbioma oral, el aumento de las citoquinas inflamatorias lo que propicia una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer (49-51).

Finalmente, es necesario enfatizar que la prevalencia de la enfermedad periodontal en pacientes con EA no solo depende de la colonización bacteriana sino también de otros factores, deben considerarse otros factores sociodemográficos, medidas antropomórficas, factores de estilo de vida y comorbilidades. Se concluye que la periodontitis severa con pocos dientes restantes puede considerarse un factor de riesgo modificable para el desarrollo de EA (52).

No obstante, no se encontraron artículos precisos sobre cifras a nivel mundial de la cantidad de pacientes con enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer en comparación con grupos de control sano, tampoco se encontró una asociación clara entre la cantidad de las gingipaínas relacionadas con las periodontitis en los pacientes con EA.

Tabla 3. Enfermedades bucodentales en pacientes con Alzheimer

Autor/ año	Tipo de estudio	Resultados y conclusiones relevantes
Hamza SA, Asif S, Bokhari SAH (2021) ⁴⁷	Estudio de casos	Los pacientes con EA han demostrado una carga bacteriana y niveles de inflamación más altos que los controles y por lo tanto los niveles de biomarcadores inflamatorios también están elevados. La evidencia de la actualización actual de la literatura postula que las personas que padecen EA y demencia tienen necesidades especiales de atención de salud bucal.
de Oliveira Araújo R, Villoria GEM, Luiz RR, Caldeira Esteves J, Thomé Leão AT, Feres-Filho EJ. (2021) ⁴⁸	Ensayo clínico	La periodontitis fue una variable muy probable asociada con la enfermedad de Alzheimer; por otra parte ninguno de los hallazgos orales o demográficos, sino el grupo, se asoció con GOHAI. Se concluye que la periodontitis se asocia con la enfermedad de Alzheimer, pero no con la calidad de vida relacionada con la salud bucal (OHRQoL) de los pacientes.
Franciotti R, Pignatelli P, Carrarini C, Romei FM, Mastrippolito M, Gentile A (2021) ⁴⁹	Comparativo In vitro	La abundancia de Pg en la cavidad bucal fue significativamente diferente entre los grupos, fue más alta en los pacientes con ND que en los pacientes sin ND y que en los controles sanos. La abundancia de Pg se correlacionó con los anticuerpos ($p = 0,001$) con diferentes pendientes entre ND y no-ND ($p = 0,037$)
Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, Astorga J, Paula-Lima A, Carrillo-Ávila A (2022) ⁵⁰	Comparativo	Se realizó examen dental completo, el estado cognitivo se determinó mediante la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), los mediadores proinflamatorios y la ApoE se cuantificaron a partir del líquido crevicular gingival (GCF). Los resultados indicaron que los pacientes con EA tenían periodontitis estadio III-IV en un 80%, una mayor concentración de mediadores proinflamatorios y ApoE, y una mayor carga de P. gingivalis en comparación con los sujetos sanos.
Laugisch O, Johnen A, Buergin W, Eick S, Ehmke B, Duning T (2021) ⁵¹	Observacional	Se registraron parámetros dentales y periodontales tales como pérdida de inserción clínica (CAL), profundidad de sondaje (PPD), sangrado al sondaje (BOP), pérdida de hueso radiográfica, índice de placa y dientes perdidos o restaurados. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) presentaron una media de BOP de $54.7 \pm 31.1\%$, y una pérdida de hueso radiográfica de $42.5 \pm 25,3\%$, el promedio de los pacientes sin EA ni otro tipo de demencia fue de $52.0 \pm 23.7\%$ y la pérdida de hueso radiográfica fue de $40.9 \pm 32,3\%$
Holmer J, Aho V, Eriksson M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P (2021) ⁵²	Estudio de casos	En este estudio se concluye que en individuos con deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer, la microbiota subgingival presenta cambios propios de la enfermedad periodontal.

Lopez-Jornet P, Zamora Lavella C, Pons-Fuster Lopez E, Tvarijonaviciute A. (2021) ⁵³	Observacional	Los resultados muestran que los pacientes con enfermedad más grave tuvieron significativamente más probabilidades de tener menos dientes naturales, un mayor índice de placa y un mayor índice de sangrado que el grupo control. Se concluye que los adultos mayores con demencia tienen una salud bucal deficiente.
Moghadam MT, Amirmozafar N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Jazi FM (2022) 54	Ensayo clínico	Hubo una relación significativa entre un mayor número de bacterias patógenas en el microbioma oral y una mayor concentración de citoquinas en la sangre del paciente. Se encontró una asociación significativa entre los cambios en las bacterias del microbioma oral, el aumento de las citoquinas inflamatorias y la enfermedad de Alzheimer.
Rong X, Xiang L, Li Y, Yang H, Chen W, Li L (2020) ⁵⁵	Observacional	Los resultados muestran que la PC y la EA comparten una asociación, mientras que la catepsina B podría ser un vínculo clave entre las dos enfermedades. El descubrimiento de proteínas séricas idénticas proporciona un mecanismo potencial subyacente al mayor riesgo de EA en pacientes con parálisis cerebral, lo que podría ser fundamental para dilucidar la fisiopatología de la EA.
Holmer J, Eriksson M, Häbel H, Hed Myrberg I, Jonsson, A, Pussinen PJ (2022) ⁵²	Comparativo	Este estudio tuvo como objetivo comparar la incidencia de demencia en personas con o sin bolsas periodontales, sirviendo como indicador de la periodontitis.
Kim DH, Jeong SN, Lee JH (2020) ⁵⁶	Estudio de casos	Los resultados mostraron que los riesgos de EA, VaD y MD fueron significativamente mayores en pacientes con periodontitis grave con entre 1 y 9 dientes restantes después del ajuste por factores sociodemográficos, medidas antropométricas, factores de estilo de vida y comorbilidades.

4- Tratamientos más idóneos para combatir las enfermedades periodontales en pacientes con Alzheimer:

En cuanto al tratamiento, es importante aclarar que no existe un tratamiento específico y único para los pacientes con Alzheimer, sino que de acuerdo a sus condiciones bucodentales y periodontales se debe realizar la planificación del tratamiento. Es por ello, que los artículos recogidos en esta investigación relacionados al tratamiento de las enfermedades periodontales en pacientes con Alzheimer incluyen terapias específicas contra las gingipaínas, terapia periodontales y técnicas de prevención en salud oral generalizada (tabla 4).

Puntualmente sobre las gingipaínas, se propone el uso de inhibidores, ya que afirman que uno de los objetivos terapéuticos más destacados para combatir la colonización por *P. gingivalis* es la inhibición de las gingipaínas, establecen que el mediador químico “COR388” es un inhibidor de gingipaína que ha demostrado detener el crecimiento de *P. gingivalis* y previene la acción de la gingipaína sobre la proteína tau, mientras se recuperan las neuronas degeneradas. Por lo que pudo encontrarse en la literatura reciente, el COR388 parece ser la única terapia basada en *P. gingivalis* probada mediante en ensayos clínicos. Debido a que el principal efecto patogénico de *P. gingivalis* es la inducción de la periodontitis este tratamiento trae mejoras en la higiene bucal, reducción de la incidencia de periodontitis y potencialmente retardar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (53).

En adición a lo anterior, se halló que la administración oral de inhibidores de gingipaína

disminuye la abundancia de ADN de la *P. gingivalis* en el cerebro y mitiga los efectos neurotóxicos de la infección por *P. gingivalis*, concluyendo que la inhibición de gingipaína es tratamiento eficiente y recomendado para tratar la enfermedad periodontal en los pacientes con Alzheimer (54).

Por otra parte, se encontraron tratamientos alternativos para la enfermedad periodontal, como la combinación de medicamentos fitopolifenoles como la curcumina y polifenoles del té junto a medicamentos dirigidos como cisplatino o memantina e iones metálicos, ya que tienen potentes efectos antibacterianos tanto sobre el planctónico como sobre la biopelícula de *P. gingivalis*, sin embargo, no fueron encontrados suficientes artículos científicos que respalden la efectividad y aplicabilidad de este tipo de tratamientos sobre los pacientes con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, por lo tanto se sugieren más investigaciones clínicas y ensayos in vitro sobre estas terapias (55).

En otro sentido, además de encontrar un tratamiento específico de la enfermedad periodontal en pacientes con EA se determinó a través de la revisión bibliográfica la importancia de reforzar las técnicas de higiene bucal y de prevención de enfermedades bucodentales gracias a que los pacientes con enfermedades neurodegenerativas tienen mayor predisposición a desarrollar patologías bucodentales gracias al descuido en la higiene y la incapacidad para aplicar una correcta técnica de cepillado, por ejemplo.

De acuerdo a lo anterior, se establece la importancia de realizar estrategias integrales de prevención para garantizar una mejora de la salud bucal de los pacientes con Alzheimer para proveerles una mejor calidad de vida (56).

Finalmente, se expone que las personas mayores con enfermedad de Alzheimer suelen tener una higiene bucal comprometida debido a su deterioro de la memoria y la función. Por lo tanto, desarrollar y mantener buenas prácticas de salud bucal puede ayudar a mejorar su salud bucal y calidad de vida. De manera que los odontólogos deben tener en cuenta los estados, capacidades y necesidades de los pacientes con EA a la hora de planificar su tratamiento (57).

Tabla 4. Tratamientos más idóneos para combatir las enfermedades periodontales en pacientes con Alzheimer

Autor/ año	Tipo de estudio	Resultados y conclusiones relevantes
Seymour T, Zhang J. (2020) ⁵⁷	Ensayo clínico controlado	Uno de los objetivos terapéuticos más destacados presentados por P. gingivalis es la inhibición de las gingipaínas. El COR388 es un inhibidor de gingipaína, que ha demostrado detener el crecimiento de P. gingivalis y previene la acción de la gingipaína sobre tau, mientras se recuperan las neuronas degeneradas
Ryder MI. (2020) ¹⁶	Ensayo clínico controlado	Se menciona que la administración oral de inhibidores de gingipaína a ratones con infecciones cerebrales establecidas disminuye la abundancia de ADN de P. gingivalis en el cerebro y mitiga los efectos neurotóxicos de la infección por P. gingivalis. Se concluye que la inhibición de la gingipaína podría proporcionar un enfoque potencial para el tratamiento tanto de la periodontitis como de la EA
Huang YF, Yang HW, Lin-Shiau SY (2022) ⁵⁸	Ensayo clínico	El objetivo de este estudio fue abordar nuevos regímenes denominados (PTM) mediante la combinación de medicamentos de reutilización, incluidos fitopolifenoles (P) (curcumina, polifenoles del té), medicamentos dirigidos (T) como cisplatino o memantina e iones metálicos (M) (ZnSO ₄).
Pérez-Martínez DA, Puente-Muñoz AI (2020) ⁵⁹	In vitro	Debido a la demostración de un efecto directo de la P. gingivalis en el desarrollo de neurotoxicidad mediada por uno de sus productos, las gingipaínas, se supone una línea de investigación muy esperanzadora en cuanto al desarrollo de un tratamiento modificador de la enfermedad.
Hernández Vásquez A, Barrenechea Pulache A, Aguirre Ipenza R, Comandé D, Azañedo D (2022) ⁶⁰	Ensayo clínico	Las puntuaciones del PI y del índice gingival mejoraron después de la aplicación de las respectivas intervenciones. A pesar de la necesidad de intervenciones más integrales para garantizar un mejor estado de salud bucal y una mayor calidad de vida de los pacientes con EA, se ha realizado una alarmante falta de estudios en esta población
Cajas N, Pizarro A, Flores G, Romo F. (2022) ⁶¹	Revisión	Las personas con demencia desarrollan necesidades diferentes de cuidado oral, incluso en etapas tempranas. Los estudios han demostrado que la masticación puede considerarse como una medida que desacelera el deterioro cognitivo, siendo importante realizar acciones de prevención oral mediante tratamientos tempranos.
Gao SS, Chu CH, Young FYF (2020) ⁶²	Observacional	Las personas mayores con enfermedad de Alzheimer suelen tener una higiene bucal comprometida debido a su deterioro de la memoria y la función. Desarrollar y mantener buenas prácticas de salud bucal puede ayudar a mejorar su salud bucal y calidad de vida.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Posterior al planteamiento de lo encontrado en la literatura científica se puede concluir que la enfermedad periodontal y el Alzheimer tienen patogenias que interactúan entre sí, ya que la periodontitis se caracteriza por la colonización de las *P. gingivalis* cuyo microorganismo produce gingipaínas y participa activamente en la inflamación de los tejidos periodontales dando lugar al establecimiento de enfermedades periodontales crónicas; de la misma manera, las gingipaínas y las *P. gingivalis* influyen la producción de la proteína tau y beta amiloide que inducen y agravan la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer.

No obstante, aunque en la literatura se encontró una asociación marcada muchos estudios sugirieron que son necesarias más evidencias científicas actualizadas. Por otra parte, de acuerdo a la prevalencia de la EP en pacientes con Alzheimer se encontró que en estos pacientes las enfermedades periodontales y en específico la periodontitis crónica se presenta con frecuencia y tiene una relación con la severidad de la periodontitis.

De acuerdo a su tratamiento, no se encontró ningún tratamiento específico para los pacientes con Alzheimer y enfermedad periodontal, sin embargo, se sugiere la terapia periodontal con raspado y alisado radicular y según la gravedad de la EP se recomienda acompañar con antibioticoterapia. Es importante señalar que el tratamiento se decidirá según cada paciente.

5.2 Recomendaciones

- Se sugiere realizar nuevas investigaciones in vitro para medir la presencia de la gingipainas en pacientes con Alzheimer y Enfermedad Periodontal
- Se recomienda promover la salud bucodental para prevenir la enfermedad periodontal en pacientes con Alzheimer
- Se sugiere realizar un estudio comparativo sobre la gravedad de la Enfermedad periodontal en pacientes sanos y pacientes con Alzheimer en una muestra grande de pacientes a nivel nacional
- Se recomienda que los odontólogos examinen cuidadosamente a los pacientes con enfermedades neurodegenerativas para encontrar asociaciones con las enfermedades periodontales e indicar el tratamiento más idóneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bascones A, Figuero E. Las enfermedades periodontales como infecciones bacterianas. *Avances en Periodoncia*. [en línea] 2005 Dic [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 17(3): 147-156. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-6585200500030_0004&lng=es.
2. Junhua X, Lien Van H, Roosmarijn V. El impacto de la inflamación sistémica en la patología de la enfermedad de Alzheimer. *immunol frontl*. [en línea] 2021 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 12 (1): 796867. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8770958/>
3. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Grupo estatal de demencias. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023). Sanidad 2019. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
4. González G, Rivas N. Enfermedad periodontal y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Uninorte Med*. [en línea] 2020 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 9(1):1-15. Disponible en: <https://investigacion.uninorte.edu.py/rev-uninorte-med-2020-01/9-1-1/>.
5. Plazas J. Análisis bioinformático de las proteínas gingipainas de *Porphyromonas gingivalis* implicadas en la enfermedad periodontal. [Sitio en Internet] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/332422874_Analisis_bioinformatico_de_las_proteinas_gingipainas_de_Porphyromonas_gingivalis_implicadas_en_la_enfermedad_periodontal. Consultado: 12 de abril de 2023.
6. Sánchez AR, Sánchez SRJ, Sigcho RCR, et al. Factores de riesgo de enfermedad periodontal. *Correo Científico Médico*. [en línea] 2021 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 25(1):1-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104000>
7. Ilievski V, Zuchowska P, Green S, Toth P, Ragozzino M, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One* [en línea] 2018 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 13(10):e0204941. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281647>
8. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immunity and Ageing*. [en línea] 2018 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 15(1):6. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0110-7>
9. Olsen I, Singhrao S. Poor Oral Health and Its Neurological Consequences: Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* Involvement in Cognitive Dysfunction. *Curr Oral Heal Reports*. [en línea]. 2019 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 6(2):120–9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40496-019-0212-8>

10. West N, Shoemark D, Davies M, Allen S. Relación entre enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer: ¿El cepillado de los dientes puede influir en la enfermedad de Alzheimer? *Rev Perio. Cli.* [en línea] 2017 [fecha de acceso 12 de abril de 2023]; 2017(8):73-85. Disponible en: <https://research-information.bris.ac.uk/en/publications/relaci%C3%B3n-entre-enfermedad-periodontal-y-enfermedad-de-alzheimer-e>
11. Vaca G, Diaz J, Pazmiño M, Fabricio A. Enfermedad Periodontal en relación con el Alzheimer Periodontal Disease in Relation to Alzheimer's Disease. *Rev. Int. Cien. Sal.* [en línea] 2021 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 5(1):316-319. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v5i1.1639>
12. Uppoor A, Lohi H, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise? *Gerodontology.* [en línea] 2013 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 30(3):239–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458804/>
13. Dibello V, Lozupone M, Manfredini D, Dibello A, Zupo R, Sardone R, Daniele A, Lobbezoo F, Panza F. Oral frailty and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* [en línea] 2021 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 16(11):2149-2153. doi: 10.4103/1673-5374.310672.
14. Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y. Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Inflamm Res.* [en línea] 2020 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 13(1):275-283. doi: 10.2147/JIR.S255309.
15. Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, Hancock S, Cecere T, Nguyen M, Arastu-Kapur S, Broce S, Raha D, Lynch CC, Holsinger LJ, Dominy SS, Ermini F. Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. *J Alzheimers Dis.* . [en línea] 2020 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 75(4):1361-1376. doi: 10.3233/JAD-200393.
16. Ryder M. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol.* . [en línea] 2020 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 91 Suppl 1(Suppl 1):S45-S49. doi: 10.1002/JPER.20-0104.
17. Dominy S, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 2019; [en línea] 2019 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 5(1): eaau3333. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
18. Lang N, Bartold P. Periodontal health. *J Periodontol.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 89 (1):S9-S16. doi: 10.1002/JPER.16-0517.
19. Chapple I, Mealey B, Van Dyke T, Bartold P, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger M, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 89(1):S74-S84. doi: 10.1002/JPER.17-0719.
20. Carranza F. *Peri odontología Clínica*. 9 ed. México: McGraw-Hill Interamericana;

2004.

21. Pascual Y, Garzón M, Ravelo M. Relación entre dependencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer y sobrecarga en el cuidador principal. *Rev. Cub. Enfer.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 34(1). Disponible en: <https://revenfermeria.sld.cu/index.php/enf/article/view/1393>.
22. Singhrao S, Olsen I. Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* [en línea] 2019 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 11(1):1563405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6352933/>
23. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, Rengo G. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* [en línea] 2019 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 20(6):1414. doi: 10.3390/ijms20061414.
24. Murakami S, Mealey B, Mariotti A, Chapple I. Dental plaque- induced gingival conditions. *J Clin Periodontol.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 12 de abril de 2023]; 89(Suppl):S17-S27. doi: 10.1002/JPER.17-0095.
25. Vargas A, Yáñez B. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2018. Primera parte. *Rev Odont Mex.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 25 (1): 10-26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/odon/uo-2021/uo211b.pdf>
26. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 89 (Suppl 1):S28-S45. doi: 10.1002/JPER.17-0163.
27. Albandar J, Susin C, Hughes F. Manifestaciones de enfermedades y afecciones sistémicas que afectan el aparato de inserción periodontal: definiciones de casos y consideraciones diagnósticas. *J Clin Periodontología.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 45(20): S171-S189. doi: 10.1111/jcpe.12947.
28. Tonetti M, Greenwell H, Kornman K. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification. *J Periodontol.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 89(1): S159-S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.
29. Lindhe J, Lang P. *Periodontologia clinica e implantologia odontologica*. 5ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009.
30. Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. *Folia Neuropathol.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 51(1):1–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553131/>
31. Singhrao S, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* [en línea] 2018 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 2015(1):137357. doi: 10.1155/2015/137357.
32. Barragán M, García D, Parra M, Tejeiro J. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine,* [en línea] 2019 [fecha de acceso: 18 de abril de 2023]; 1(1): 4338–4346. doi:<https://doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>

33. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. 1999. Gaceta oficial de la República de Venezuela. No. 36860 (30 dic. 1999). Caracas Venezuela.
34. Código de Deontología Odontológica 1972, aprobado en la XIX Convención Ordinaria del Colegio de Odontólogos de Venezuela (.Ago. 10, 1972).
35. Arias F. El Proyecto de Investigación. Introducción a la metodología científica. 6ta Edición Caracas: Episteme; 2016.
36. Hernández S, Fernández C, Baptista L. Metodología de la investigación. (5ta ed). México: Mc Graw Hill Interamericana Editores; 2015.
37. Giau VV, Senanarong V, Bagyinszky E, An SSA, Kim S. Analysis of 50 Neurodegenerative Genes in Clinically Diagnosed Early-Onset Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(6):1514. <https://doi.org/10.3390/ijms20061514>
38. Peralta Ávila AN, Carvajal Endara AS. La *Porphyromonas gingivalis* como vínculo entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer. Revisión narrativa de literatura. *Res. Soc. Dev.* 2023; 12(5): e17212541692-e17212541692. Disponible en: DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i5.41692>
39. Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. *Porphyromonas gingivalis* as a risk factor to Alzheimer's disease: A systematic review. *J. Alzheimer's Dis.* 2021; 5(1): 721-732. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease-reports/adr200237>
40. Kanagasingham S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* is a strong risk factor for Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2020; 4(1): 501-511. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease-reports/adr200250>
41. Paz Alvarenga MO, Ribeiro Frazão D, Gomes de Matos I, Oliveira Bittencourt L, Fernández Fagundes NC, Kuchenbecker Rösing C, et al. Is there any association between neurodegenerative diseases and periodontitis? A systematic review. *Front. aging neurosci.* 2021; 13: 651437. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.651437/full?app=true>
42. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* 2019; 5(1): eaau3333. Disponible en: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.aau3333>
43. Zhang S, Yang F, Wang Z, Qian X, Ji Y, Gong L, et al. Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. *PloS one.* 2020; 15(7): e0234659. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234659>
44. Wang RPH, Huang J, Chan K W Y, Leung WK, Goto T, Ho YS, et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation.* 2023; 20:71. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02747-4>
45. Olsen I, Singhrao SK. Interaction between genetic factors, *Porphyromonas gingivalis* and microglia to promote Alzheimer's disease. *J. Oral Microbiol.* 2020;

- 12(1): 1820834. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20002297.2020.1820834>
46. Vaca Altamirano G, Manzano Flores AB, Armijos Briones FM. Porphyromona gingivalis y su relación con la enfermedad de Alzheimer. Revista Universidad y Sociedad. 2021; 13(S2):109-116. Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2290>
47. Hamza SA, Asif S, Bokhari SAH. Oral health of individuals with dementia and Alzheimer's disease: A review. JISP. 2021; 25(2): 96-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8041071/>
48. de Oliveira Araújo R, Villoria GEM, Luiz RR, Caldeira Esteves J, Thomé Leão AT, Feres-Filho EJ. Association between periodontitis and Alzheimer's disease and its impact on the self-perceived oral health status: a case-control study. Clin. Oral Investig. 2021; 25: 555-562. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03489-w>
49. Franciotti R, Pignatelli P, Carrarini C, Romei FM, Mastrippolito M, Gentile A. Exploring the Connection between Porphyromonasgingivalis and Neurodegenerative Diseases: A Pilot Quantitative Study on the Bacterium Abundance in Oral Cavity and the Amount of Antibodies in Serum. Biomolecules. 2021; 11(6): 845. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11060845>
50. Sansores España LD, Morales F, Arriola Pacheco F, Astorga J, Paula Lima A, Carrillo Ávila A. Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease.-ODOVTOS-Int. J. Dental Sc. 2022; 24(1): 156-176. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S2215-34112022000100156&script=sci_arttext&tlng=pt
51. Laugisch O, Johnen A, Buerger W, Eick S, Ehmke B, Duning T, et al. Oral and Periodontal Health in Patients with Alzheimer's Disease and Other Forms of Dementia-A Cross-sectional Pilot Study. OHPD. 2021; 19(1): 255-262. Disponible en: <https://boris.unibe.ch/163834/>
52. Holmer J, Aho V, Eriksson M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. J. Oral Microbiol. 2021; 13(1): 1854552. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833025/>
53. López Jornet P, Zamora Lavella C, Pons Fuster Lopez E, Tvarijonaviciute A. Oral Health Status in Older People with Dementia: A Case-Control Study. J. Clin. Med. 2021; 10: 477. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10030477>
54. Moghadam MT, Amirmozafar N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Jazi FM. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. J. Clin. Lab. Anal. 2022; 36(7): e24483. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9279996/>
55. Rong X, Xiang L, Li Y, Yang H, Chen W, Li L, et al. Chronic periodontitis and Alzheimer disease: a putative link of serum proteins identification by 2D-DIGE proteomics. Front. aging neurosci. 2020; 12: 248. doi: 10.3389/fnagi.2020.00248
56. Kim DH, Jeong SN, Lee JH. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002–2015.

- JPIS. 2020; 50(5): 303. Disponible en: <https://doi.org/10.5051/jpis.2000600030>
57. Seymour T, Zhang J. Porphyromonas Gingivalis in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Its Therapeutic Target. J Explor Res Pharmacol. 2020; 7(1):45-53. Disponible en: <https://www.xiahepublishing.com/m/2572-5505/JERP-2021-00030>
58. Huang YF, Yang HW, Lin-Shiau SY. Novel regimens of phytopolyphenols with cisplatin or memantine and ZnSO4 for synergistic inhibition of growth and gingipains of the cultured Porphyromonas gingivalis. J. Dent. Sci. 2022; 17(4): 1796-1801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36299354/>
59. Pérez-Martínez DA, Puente-Muñoz AI. Bacterias, Endotoxinas Y Neuroinflamación Crónica: ¿ Una Etiopatogenia Para Las Enfermedad De Alzheimer?. Rev. Ecuat. Neurol. 2020; 29(1):137-144.
60. Hernández Vásquez A, Barrenechea Pulache A, Aguirre Ipenza R, Comandé D, Azañedo D. Interventions to Improve the Oral Hygiene of Individuals with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. Dent. J. 2022; 10 (5): 92. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/dj10050092>
61. Cajas N, Pizarro A, Flores G, Romo F. Odontogeriatría y función cognitiva I: Generalidades y conducta clínica en demencias. Int. J. Inter. Dent, 2022; 15(3): 245-249
57. Gao SS, Chu CH, Young FYF. Oral Health and Care for Elderly People with Alzheimer's Disease. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17(16):5713. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph17165713>