

## Artículo original

# Conexión entre enfermedad periodontal y Alzheimer. Revisión bibliográfica actualizada.

*María Alejandra Rangel Estébanez: Alumna 2ª edición máster en cirugía, periodoncia y rehabilitación en implantología oral. UCAM, Sede Madrid.*

*Ana Boquete: DDS, MSc, Ph.D., Coordinadora de la Cátedra de Formación e I+D en Odontología Clínica de la UCAM*

*José María Aguado Gil: DDS, Coordinador Académico del Máster en Cirugía, Periodoncia y Rehabilitación en Implantología Oral. Universidad Católica de Murcia UCAM – Madrid, España. Profesor ayudante de la Universidad Europea de Madrid.*

Rangel MA, Boquete A, Aguado JM. Conexión entre enfermedad periodontal y Alzheimer. Revisión bibliográfica actualizada. Revista Científica PgO 2020;20:1-7

## Resumen

**Introducción:** Las enfermedades bucales juegan un rol muy importante en la salud general del paciente, ya que estas pueden ser el foco para muchas enfermedades sistémicas, de allí la importancia para tratar al paciente como una unidad integral. Hoy día la enfermedad periodontal y la demencia, el Alzheimer, son padecimientos muy comunes y de alta incidencia a nivel mundial entre la población de personas que pertenecen a la población senil. Cuantiosos estudios publicados relacionan ambas enfermedades y sus diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados. El objetivo de esta revisión es determinar la relación existente entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura bibliográfica computarizada en Pubmed y Medline empleando diferentes estrategias de búsquedas. Se utilizaron las siguientes palabras claves: periodontitis, enfermedad periodontal, Alzheimer, porphyromonas gingivalis, periodontitis AND Alzheimer, usando términos MeSH.

**Resultados:** Inicialmente se obtuvieron 1.675 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y/o exclusión, artículos publicados en los últimos 5 años, idioma inglés y español, disponibilidad de descarga, se redujo la búsqueda a 28 artículos, de los cuales, tras screening de los abstracts, se seleccionaron 9 artículos bibliográficos los que fueron analizados en profundidad y se incluyeron finalmente en esta revisión.

**Conclusiones:** Aunque la mayoría de los estudios que investigan la enfermedad periodontal y el Alzheimer indican que tienen asociación entre sí, se desconoce el grado de afinidad con exactitud, ya que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos implícitos. Los principales patógenos periodontales llevan a un proceso inflamatorio que produce degeneración de células neurológicas y demencia.

## Introducción

Las enfermedades bucales juegan un rol muy importante en la salud general del paciente, ya que dichas enfermedades pueden ser el foco para muchas enfermedades sistémicas, de allí la importancia de nosotros los odontólogos como profesionales de la salud de tratar al paciente como una unidad integral. Hoy día la enfermedad periodontal y la demencia, Alzheimer, son padecimientos muy comunes y de alta incidencia a nivel mundial entre la población de personas que pertenecen a la población senil.

La demencia se conoce como un trastorno neurodegenerativo, persistente, progresivo e irreversible de funciones cerebrales superiores como el lenguaje, memoria, atención, orientación, percepción espacial y cognitiva. Lo que conlleva a un deterioro de las actividades cotidianas de la vida de la persona. Esta involucra varios trastornos como el más común, el Alzheimer.

La enfermedad periodontal es una patología que afecta los tejidos de soporte de los dientes. Existen dos tipos de afecciones inflamatorias en lo que podemos englobar la enfermedad periodontal la gingivitis y periodontitis. La gingivitis es la fase inicial de la enfermedad periodontal y se produce por acumulo excesivo de la placa bacteriana, es una patología reversible que tiene como principal sintomatología cambio de la coloración de la encía,

enrojecimiento, pérdida del festoneado y puntillado de la encía y sangrado, si esta patología no es tratada a tiempo puede evolucionar a periodontitis. La periodontitis es una enfermedad crónica, progresiva e irreversible y se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte del diente como es la encía, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. Esto se produce debido a cambios inflamatorios multifactoriales crónicos en los tejidos periodontales como resultado de la respuesta del huésped a los patógenos periodontales <sup>1-4</sup>.

La periodontitis y la demencia son enfermedades muy prevalentes a nivel mundial. En España según la encuesta poblacional de la salud bucodental, el 10,8 %de la población adulta entre 65-74 años presenta bolsas periodontales profundas y el 17,7 % muestra una pérdida de inserción clínica mayor a 6mm. Además, las tasas de prevalencia de demencia en España se sitúan entre el 5,2 a 16, 3% de la población mayor de 65 años, llegando a alcanzar entre el 22-30% en los pacientes con edad de 85 años o mayor <sup>2</sup>.

Por ello cuantiosos estudios publicados relacionan ambas enfermedades y sus diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados. El objetivo de esta revisión es determinar la relación existente entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer.

---

## Métodos

Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica computarizada en bases de datos Pubmed y Medline el día 17 de diciembre del 2019 empleando diferentes estrategias de búsquedas. Se utilizaron las

siguientes palabras claves: periodontitis, enfermedad periodontal, Alzheimer, porphyromonas gingivalis, " periodontitis" AND "Alzheimer", usando términos MeSH.

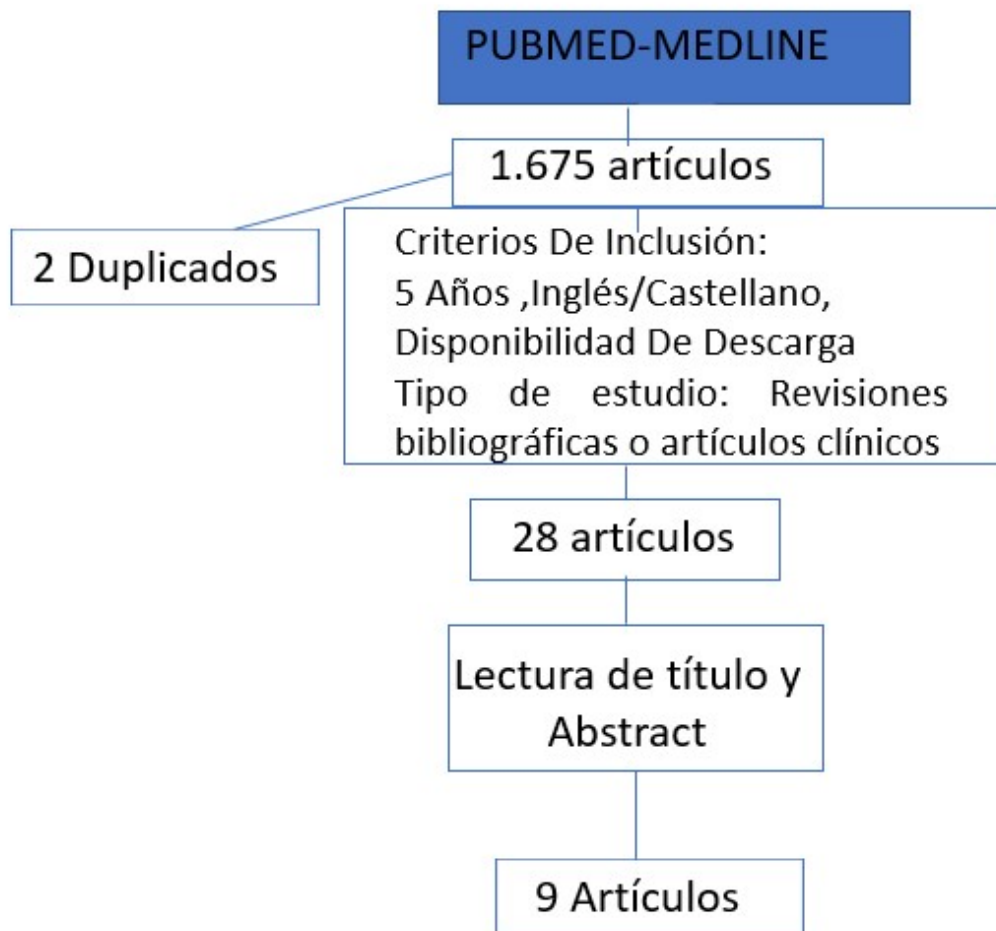


Figura 1 Diagrama fluido resultados de búsqueda

## Resultados

La búsqueda dio como resultado 1.675 artículos bibliográficos. Se eliminaron 2 artículos duplicados. Los criterios de inclusión y/o exclusión establecidos para la selección de esta revisión bibliográfica fueron:

- 1) Año de publicación: rango de últimos 5 años.
- 2) Idioma: inglés y español.
- 3) Accesibilidad al artículo: disponibilidad de descarga del artículo.

- 4) Tipo de estudio: Revisiones bibliográficas o Artículos clínicos con ensayos.

Se excluyeron 1.645 artículos bibliográficos usando estos criterios mencionados, ya que dichos artículos no estaban en el rango de tiempo, idioma o disponibilidad para descargar. Tras la lectura del título y el screening de los abstracts se redujeron los resultados a 28 artículos, que se encontraban dentro de dichos criterios. Finalmente 9 artículos fueron analizados en profundidad para realizar esta revisión actualizada.

## Discusión

El número de estudios encontrados en la revisión específicamente para la conexión entre enfermedad periodontal y Alzheimer fue bajo y con una gran homogeneidad metodológica y poca discrepancia en resultados. Con los datos que existen hasta la fecha no se puede indicar que existe 100% una conexión entre estas enfermedades.

Si bien la mayoría de los autores afirman que la enfermedad periodontal está involucrada en el desarrollo del Alzheimer y no como se creía que esta solo se produce por envejecimiento del organismo, en especial del cerebro.

La bacteria de origen oral se ha reconocido desde la década de 1970. Se ha demostrado que la proliferación y dilatación de la vascularización periodontal y ulceración periodontal, que existe cuando tenemos una enfermedad como es la periodontitis crónica, proporciona una superficie más grande para la entrada de microorganismo en el torrente sanguíneo que un tejido gingival sano<sup>1,9</sup>. Por lo tanto los patógenos infecciosos presentes en la enfermedad periodontal tienen el potencial de permanecer en la circulación sistémica y prolongar lo que en tiempos anteriores se pensaba que solo era una bacteriemia transitoria. Esta bacteria produce una saturación, activando los mediadores inflamatorios aunándole la permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumentada con la edad y que precede al desarrollo del Alzheimer.

La enfermedad periodontal crónica produce inflamación activando mediadores inflamatorios de la cavidad bucal en la circulación sistémica, produciendo una migración hematogena del cerebro por 3 tipos de mecanismos fisiopatológicos implícitos en esta relación que avalan esta teoría y que están relacionados entre sí:

1) Patógenos periodontales y sus productos: Cuando las barreras de defensas, físicas químicas o inmunológica de la cavidad oral están afectadas puede producirse una bacteriemia<sup>2</sup>. Se demostró que actividades como la masticación o procedimientos de higiene oral, los patógenos periodontales y sus productos estimulan la producción de citoquinas proinflamatorias (interleucina 1, IL 6) y el factor de necrosis tumoral alfa, cuando son sometidos a una exposición bacteriana repetida pueden saturarse y llegar de la cavidad oral a la circulación sistémica. En la enfermedad periodontal avanzada, estas barreras de defensa se ven afectadas por estos patógenos y sus productos, que a su vez producen la saturación de citoquinas proinflamatorias que llegan al cerebro produciendo una neuro inflamación que conlleva muerte neuronal y por último a una disfunción cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (Figura 1).

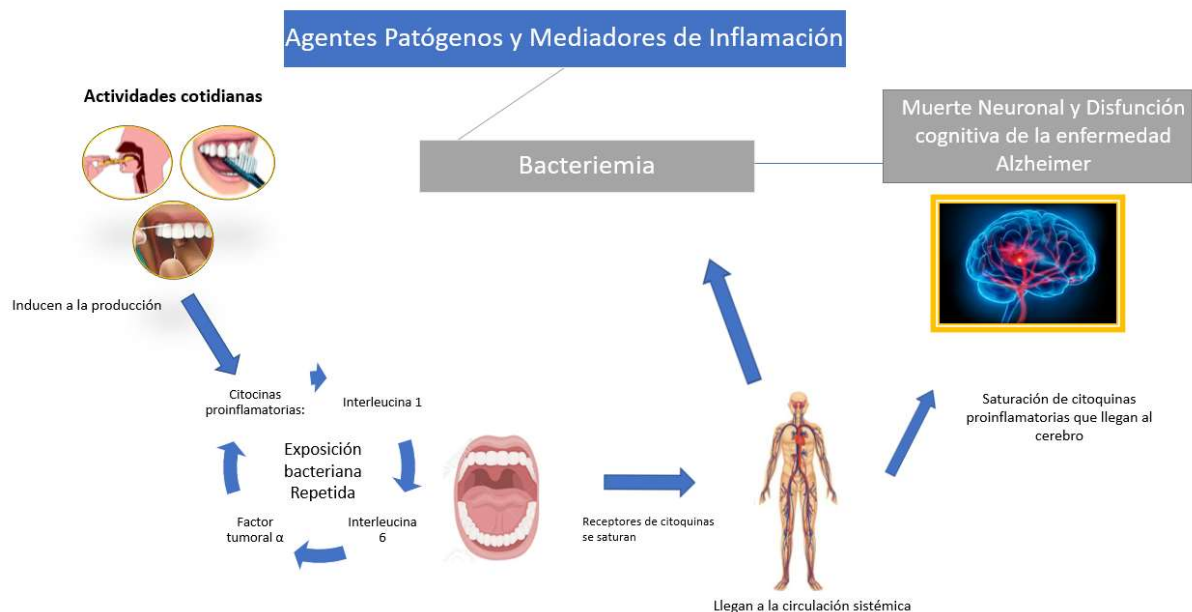


Figura 2 Mecanismo fisiopatológico: Patógenos periodontales y sus productos.

2) Mediadores Inflamatorios: Otro mecanismo fisiopatológico es la entrada al tejido cerebral de microorganismos que se encuentran en la placa dental a través de la invasión tisular directa o por la circulación sanguínea o nervios periféricos. Se han encontrado periopatógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*<sup>2,3,5,6</sup>. Estos patógenos al producir sus productos y mediadores inflamatorios atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al tejido cerebral donde producen una serie de reacciones que causa la lisis tisular del cerebro. En

el Alzheimer las lesiones características son las placas neuríticas extracelulares que se producen por la degradación de beta amiloide, y los ovillos neurofibrilares formados por el depósito de proteína tau hiperfosforilada<sup>3</sup>. Al estar estos patógenos dentro del tejido cerebral favorecen una deposición anormal y excesiva de beta amiloide en el cerebro que es producida por la IL 1 que es su precursora y por ende la formación de ovillos neurofibrilares. Todo esto lleva una disfunción sináptica que luego produce la muerte neuronal y finalmente la disfunción cognitiva de la enfermedad de Alzheimer (Figura 2).

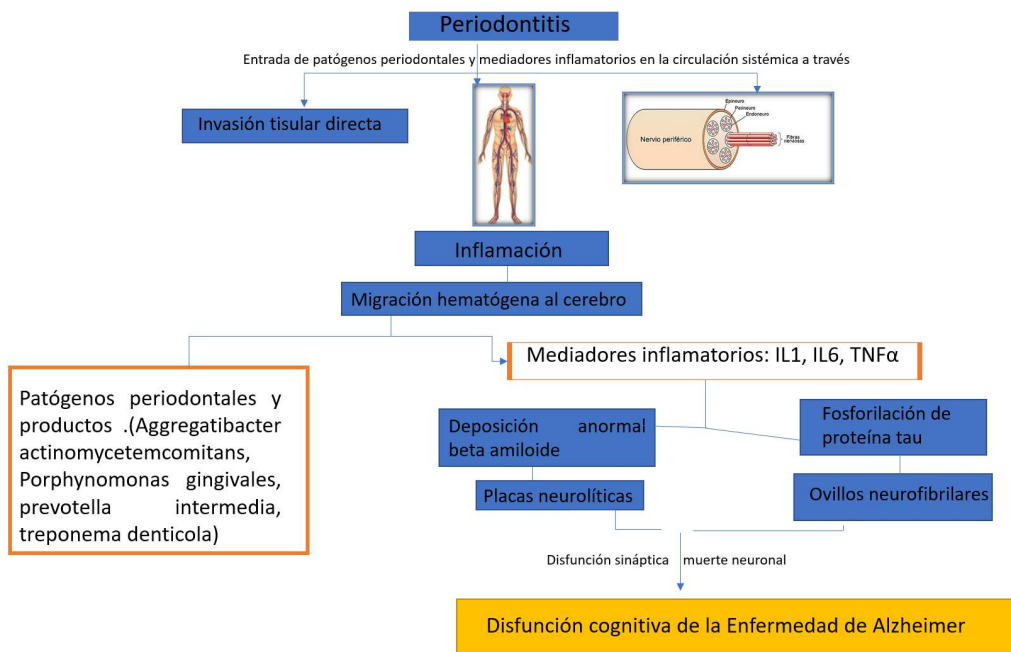


Figura 3 Mecanismo fisiopatológico Mediadores Inflamatorios

3) Cambios Vasculares: La enfermedad periodontal juega un papel importante en los cambios vasculares ya que al encontrarse periodontopatógenos como *Porphyromonas Gingivalis* y *Streptococcus sanguis* aumentan la expresión de proteínas de agregación plaquetaria y forman placas de ateroma que luego originan trombos que propician un evento cerebrovascular<sup>2</sup>. La *Porphyromonas Gingivalis* modula la actividad del inflamomas, por ende la formación de placas de ateroma en el Alzheimer está conectada a la respuesta inmune innata a través de la activación del inflamomas NLRP39, los inflamomas actúan en la defensa innata intracelular contra los patógenos intracelulares activando las interleucinas IL-1, IL-8, causantes de la muerte celular a través de la piroptosis. Además, la inflamación producida por estos periodontos patógenos produce disfunción endotelial, y contribuye a la formación de dichas placas ateroscleróticas que son de riesgo para el desarrollo y progresión del deterioro cognitivo del Alzheimer<sup>7-9</sup>.

A pesar de estos mecanismos fisiopatológicos demostrados, ciertos autores discrepan y exponen que la enfermedad periodontal y el Alzheimer tienen una relación bidireccional y no unidireccional, el Alzheimer induce al desencadenamiento de una periodontitis crónica, provocada por el déficit en la higiene oral, consecuente a la pérdida de la destreza manual en los pacientes con Alzheimer para ejecutar una técnica de higiene oral efectiva o la incapacidad de acudir a un centro odontológico o viceversa que la enfermedad periodontal contribuya al Alzheimer.

De acuerdo con la literatura revisada, es necesario seguir investigando y realizar estudios con mayores periodos de seguimiento para tener mejores bases fiables.

## Conclusiones

1. El mecanismo para la analogía entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer aún no está claro, cada vez existen más pruebas para apoyar el papel de la inflamación sistémica.
2. Aunque la mayoría de los estudios que investigan la enfermedad periodontal y el Alzheimer indican que tienen asociación entre sí, se desconoce el grado de afinidad con exactitud, ya que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos implícitos. Los principales patógenos periodontales llevan a un proceso inflamatorio que produce degeneración de células neurológicas a su vez demencia.
3. Los principales patógenos periodontales conducen a la inflamación crónica sistemática debido a la exposición bacteriemia recurrente, lo que produce altos niveles de citocinas, quimiocinas y factor de necrosis tumoral sistemático que a su vez se traducen en una sobre producción que termina siendo neurotóxica.
4. Múltiples estudios epidemiológicos, clínicos y moleculares han demostrado que la inflamación crónica relacionada con la enfermedad periodontal se asocia a un mayor riesgo de padecer Alzheimer.
5. La periodontitis y el Alzheimer comparten causas subyacentes en común en cuanto a sus patógenos, los efectos de estos en la circulación sistémica están involucrados en los cambios inflamatorios de las paredes de los vasos sanguíneos repercutiendo en el flujo sanguíneo del cerebro, además de estar involucrados en la formación de placas ateroscleróticas y ovillos neurofibrilares.
6. La difusión cognitiva y motora del Alzheimer tienen un efecto negativo en el control la higiene oral del paciente lo que tiene un resultado perjudicial en la salud periodontal de este.
7. Por último, para conocer el grado preciso de afinidad de la relación causal de la enfermedad periodontal y el Alzheimer, es necesario realizar más estudios exhaustivos que permitan aclarar la relación de la misma tomando poblaciones homogéneas.

## Referencias

1. Cerajewski T, Davies M, West N. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015 Jan;218(1):29-34. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.1137.
2. P. Pazosa, Y. Leiraa,b, C. Domínguezc, J.M. Pías-Peleiteirob,c, J. Blancoa y J.M. Aldreyb. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. *Neurología.* Nov-Dec 2018;33(9):602-613. doi: 10.1016/j.nrl.2016.07.013.
3. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean st J, Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357. doi: 10.1155/2015/137357. Epub 2015 Apr 30.
4. Puttu G, Ramalingam K, Muthukumaraswamy a, JAnandb J, A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(1):7-12. doi: 10.3290/j.ohpd.a37708.
5. Chen CK 1,2, Wu Y, Chang YC, Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Aug 8;9(1):56. doi: 10.1186/s13195-017-0282-6.
6. Dominy S, Lynch C, Ermini F, Benedy M, Marczy, AK A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder M, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk A, Walker G, Reynolds EC, Fau RL, Curtis M Dragunow M, Potempa J. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors; *Sci Adv.* 2019 Jan 23;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333. eCollection 2019 Jan.

7. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2016 Mar 10;11(3):e0151081. doi: 10.1371/journal.pone.0151081. eCollection 2016.
8. Kamera AR, Pirragliad E, Tsuid W, Rusinekd, H, Vallabhajosula S, Mosconid L, Yid L, McHughd P, Craiga RG, Svetcova S, Linkera R, Shia C, Glodziked L, Williamsd S, Corbya P, Saxenab D, LeondaNew MJ. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2015 February; 36(2): 627–633. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038.
9. Noble JM, Scarneas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB. Serum IgG Antibody Levels to Periodontal Microbiota Are Associated with Incident Alzheimer Disease. *PLoS One*. 2014 Dec 18;9(12):e114959. doi: 10.1371/journal.pone.0114959. eCollection 2014.