



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA

RELACIÓN

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLÓGIA

LORETO MEZQUITA MATEOS

CURSO 2019-2020



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. PEDRO BULLÓN FERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD ADSCRITO AL DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE GRADO.

CERTIFICA: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO “RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”

HA SIDO REALIZADO POR LORETO MEZQUITA MATEOS BAJO MI DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE GRADO.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO, EN SEVILLA A DÍA 17 DE MAYO DE 2020.

BULLON
FERNANDEZ
PEDRO -
28551008G

Firmado digitalmente
por BULLON
FERNANDEZ PEDRO -
28551008G
Fecha: 2020.05.22
17:13:59 +02'00'

D/D^a _____

TUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

LORETO MEZQUITA MATEOS

con DNI 77846420E alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

“RELACIÓN ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2019-2020, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla 20 de MAYO de 2020

(Firma del interesado)

Fdo.: LORETO MEZQUITA MATEOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar las gracias al Dr. Pedro Bullón, catedrático de la Universidad por haberme tutorizado y ayudado en el desarrollo de este TFG.

A mi familia, y en especial a mi hermana María, por haberme apoyado siempre a hacer lo que más me gusta.

A mi compañera de prácticas todos estos años, Laura, por hacerlo tan fácil y haberme acompañado en este camino todos estos años. Siempre recordaré la pareja 510.

Por último, mencionar a mis compañeros y amigos, gracias por compartir estos 5 años conmigo, por todos los momentos juntos y por lo que nos queda por vivir.

INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL	3
3.1.1 Epidemiología de la enfermedad periodontal.....	4
3.1.2 Patogenia de la enfermedad periodontal.....	4
3.1.3 Etiología y factores de riesgo	5
3.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	7
3.2.1 Epidemiología	7
3.2.2 Etiología.....	7
3.2.3 Patogenia	8
4. OBJETIVOS.....	11
5. METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA.....	12
6. RESULTADOS DE LA REVISIÓN Y DISCUSIÓN.....	14
6.1 Influencia bidireccional de la enfermedad periodontal y la EA.....	20
6.2 El proceso inflamatorio como nexo de unión entre ambas enfermedades.....	21
6.3 La influencia de las bacterias periodontopatógenas en la neuroinflamación.....	22
6.3.1 <i>Porphyromonas gingivalis</i>	23
6.3.2 <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	24
6.3.3 <i>Prevotella intermedia</i> y <i>Fusobacterium nucleatum</i> :	25
6.4 El tratamiento periodontal como tratamiento y prevención de la EA.....	25
7. CONCLUSIÓN.....	26
8. BIBLIOGRAFÍA.....	27

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad periodontal es una de las enfermedades dentales más comunes, que afectan principalmente a la población adulta, y en los últimos años, se ha convertido en una preocupación a nivel mundial debido a la presencia de una población más envejecida. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa que constituye el 70% de todas las demencias. El fin de esta revisión bibliográfica es estudiar la posible relación entre la Enfermedad del Alzheimer (EA) y la Enfermedad periodontal (EP).

Metodología: Se realizó una primera búsqueda en Pubmed con artículos desde 2010. Obtuvimos 134 artículos, 27 de los cuales se ajustaron a los criterios de inclusión y exclusión. También se realizó una búsqueda más específica en Mesh y utilizamos 9 artículos.

Resultados y conclusiones: En esta revisión bibliográfica, se han expuesto varios artículos basados en estudios observacionales y experimentales. Estos estudios muestran a la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer debido a un incremento de los parámetros periodontales en pacientes con Alzheimer en comparación con los cognitivamente sanos. El proceso inflamatorio y la respuesta inmune cobra un papel clave como nexo de unión entre ambas enfermedades. La evidencia científica confirma esta relación a través de los microorganismos periodontopatógenos por diferentes mecanismos. Actualmente, se estudia el control de la enfermedad periodontal como actitud preventiva de la EA.

Palabras clave: enfermedad periodontal, enfermedad de Alzheimer, neuro-inflamación, bacterias periodontopatógenas.

2. ABSTRACT

Introduction: Periodontal disease is one of the most common dental diseases that affects mainly the adult population, and in recent years, it has become a worldwide concern due to the presence of an older population. Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that constitutes 70% of all dementias. The purpose of this bibliographic review is to study the possible relationship between Alzheimer's Disease (AD) and Periodontal Disease (PD).

Methodology: A first search was carried out in Pubmed with articles since 2010. We obtained 134 articles, 27 of which were adjusted to the inclusion and exclusion criteria. A more specific search was also carried out in Mesh and we used 9 articles.

Results and conclusions: In this bibliographic review, several articles based on observational and experimental studies have been exposed. These studies show periodontal disease as a risk factor for Alzheimer's Disease due to an increase in periodontal parameters in Alzheimer's patients compared to cognitively healthy ones. The inflammatory process and the immune response play a key role as a link between the two diseases. Scientific evidence confirms this relationship through periodontopathogenic microorganisms by different mechanisms. Currently, the control of periodontal disease is studied as a preventive attitude of AD.

Keywords: periodontal disease, Alzheimer's disease, neuro-inflammation, periodontopathogenic bacteria.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es junto a la caries dental, las principales enfermedades que afectan a la cavidad oral.(1) Se puede definir como una enfermedad infecciosa multifactorial que afecta a las estructuras de soporte del diente (2) de la población adulta, por lo que, en los últimos años, se ha convertido en una preocupación a nivel mundial debido a la presencia de una población más envejecida.

Los estudios basados en los microorganismos orales y en particular, periodontales, han revelado la existencia de una fuerte asociación entre la enfermedad periodontal y enfermedades sistémicas, de forma que puedan desencadenarlas o agravarlas. El elemento común de estas enfermedades y la patología oral en cuestión es el **proceso inflamatorio** sistémico crónico que se desencadena. Entre esas enfermedades se encuentran el cáncer, DM, infecciones respiratorias, enfermedades cardiovasculares, pero también se ha relacionado con trastornos neurológicos y psíquicos tales como el parkinson, la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión o el alzheimer (3).

En el caso de las enfermedades neurológicas y trastornos psíquicos, hace 40 años se introdujo el concepto de **neuro-inflamación** como respuesta cerebral ante cualquier daño. Este ha sido el punto de partida de muchos investigadores para estudiar de qué forma el proceso inflamatorio iniciado por la enfermedad periodontal puede desencadenar una respuesta microglial que provoque el deterioro cognitivo y de esta forma, encontrar nuevas rutas de prevención o tratamiento de estas enfermedades conociendo nuevos factores de riesgo o potenciales. En esta revisión nos centraremos en la enfermedad del Alzheimer. (4–6)

3.1 ENFERMEDAD PERIODONTAL

Para hablar de enfermedad periodontal, es importante conocer los diferentes estados infecciosos:

- La **gingivitis asociada a la placa** es una inflamación reversible de la encía marginal sin pérdida de tejido conectivo producida por la acumulación de placa dental. Sus signos característicos son el sangrado durante el sondaje y enrojecimiento.

- La **periodontitis** es una inflamación crónica producida por la acumulación de placa bacteriana que afecta a las zonas más profundas: al periodonto, produciendo una migración apical del epitelio de unión, una destrucción de tejidos conectivo con pérdida de sujeción del diente y reabsorción ósea. Clínicamente se observa por la formación de bolsas con contenido bacteriano. (1)

En 1976, Page and Schroeder describieron diversos niveles de enfermedad: lesión inicial, lesión temprana, lesión establecida o avanzada. Es en la fase avanzada donde se produce la destrucción y por tanto, se instaura la periodontitis. (7)

3.1.1 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.(8)

3.1.2 Patogenia de la enfermedad periodontal

En condiciones de salud, la cavidad oral es un medio perfecto donde cientos de bacterias se acumulan hasta formar biopelículas en las superficies duras y de forma progresiva en los tejidos blandos: los estreptococos y actinomicos (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. 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.(9,10)

3.1.3 Etiología y factores de riesgo

Antiguamente se pensaba que los microorganismos bacterianos eran los únicos causantes del desarrollo de la enfermedad. Pero hoy en día, se considera una enfermedad

multifactorial, y aunque la presencia de bacterias es necesaria, existen factores que dependen del huésped.

- Bacterias: como ya antes se ha mencionado, las bacterias viven y coexisten en suspensión o formando biopelículas en la cavidad oral. La acumulación de esta placa bacteriana está regulada por mecanismos de adhesión y abrasión que evitan su acumulación, pero en condiciones patológicas se produce un aumento descontrolado de la placa. Este desequilibrio es la causa principal de la aparición de la gingivitis, que puede evolucionar hacia una periodontitis en presencia de determinados factores de riesgo y del estado inmunitario del huésped.

Durante el desarrollo de la placa subgingival y formación de las bolsas, predominan cada vez más bacterias anaerobias gramnegativas y espiroquetas. Las más significativas son: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y las bacterias que forman el “red complex”: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* (9).

- Factores secundarios no modificables del huésped:
 - o Enfermedades congénitas que derivan en una mayor propensión para la aparición de esta enfermedad. Polimorfismos genéticos que codifican para IL-1 y TNF α .
 - o Enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares, SIDA, osteoporosis en mujeres postmenopáusicas o embarazadas, en pacientes con leucemia aguda...

Aunque existen estudios que demuestran que la enfermedad periodontal aumenta con la edad y es más frecuente en hombres, no está claro esta asociación, ya que podría estar relacionado con una mayor acumulación de placa a lo largo de los años y una mejor higiene en mujeres.

- Factores secundarios modificables: entre los que se encuentran:
 - o Hábitos adquiridos que fomentan su aparición:
 - Tabaquismo, alcohol.
 - Hábitos higiénicos y educación sanitaria.
 - Hábitos dietéticos y alimentación: se ha demostrado una mayor prevalencia de enfermedad periodontal en pacientes con obesidad y

en adolescentes con una disminución en la ingesta de Ca y vitamina C.

- Respiradores bucales o pacientes con hábitos parafuncionales.
- El estrés: que afecta al sistema inmunitario pudiendo aumentar así el riesgo de infección. Estudios han demostrado que el stress puede aumentar hasta un 40% el riesgo de sufrir enfermedad periodontal.
- También lesiones producidas por agentes químicos como productos ácidos o ciertos medicamentos que pueden afectar a la composición, pH y viscosidad de la saliva, como antihipertensivos, narcóticos, antihistamínicos, etc; por quemaduras, agentes mecánicos (excesiva fuerza en el cepillado), y la composición salival que determina su función protectora y el PH. (9,11)

3.2 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En 1906, Alois Alzheimer definió esta enfermedad como una “demencia presenil”. Tras estudios histológicos en la corteza postmortem de un paciente con síntomas de pérdida de memoria, observó la presencia de placas seniles y enredos helicoidales en la corteza cerebral.(12)

3.2.1 Epidemiología

La demencia afecta a más de 40 millones de personas en todo el mundo y se prevé un aumento significativo debido a la existencia de una sociedad cada vez más senecta. La forma más común de demencia es el Alzheimer, siendo entre el 60-70% de todos los casos. (13,14)

3.2.2 Etiología

Existen dos formas de presentación, la tipo “familiar” de aparición temprana y más infrecuente, y la “esporádica”, que representa el 98% de los casos y se produce de forma tardía.(5)

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 (13) entre los que se encuentran la obesidad, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares, diabetes mellitus tipo 2, depresión, hábito tabáquico... (14) 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. (1)

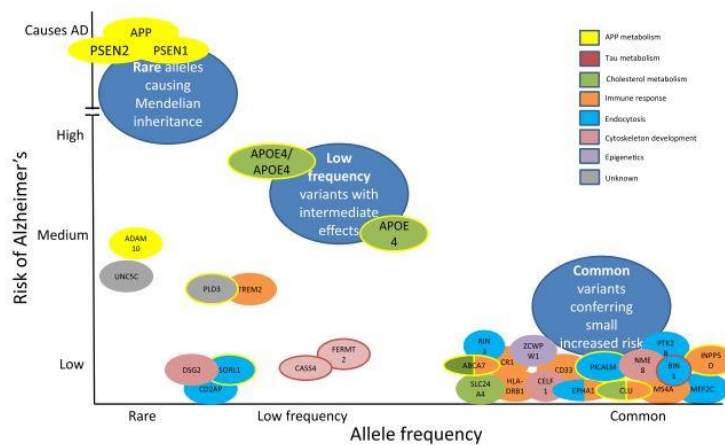


Ilustración 1-Gráfica que muestra los genes implicados en la EA evaluando su riesgo y frecuencia. (13)

3.2.3 Patogenia

Todos estos factores anteriormente descritos, conllevan a la aparición de las principales lesiones de esta enfermedad: las placas seniles extracelulares e insolubles formadas por la acumulación del péptido β -amiloide y enredos neurofibrilares de proteína tau- fosforilada. (14)

a) Hipótesis de la cascada amiloide.

Existen diversas teorías sobre el desarrollo de esta enfermedad, la enfermedad de tipo familiar encuentra sentido en la hipótesis sobre la “cascada amiloide” propuesta por Glenner y Wong. (5)

En ella cabe destacar el papel de las células microgliales y la APP (proteína precursora amiloide). Las células microgliales son células cerebrales con principal función protectora, defensiva y fagocitaria ante cualquier daño neuronal. La APP es una proteína transmembrana de las células microgliales. Esta proteína cuenta con dos vías de disgregación por diferentes proteasas, (la vía amiloidogénica y la vía no amiloidogénica) que dan lugar a péptidos. (15,16)

- La vía no amiloidogénica es seccionada por la α -secretasa generando una proteína soluble que contribuye al impulso nervioso, la sinapsis y protege frente al estrés o toxicidad neuronal.
- Mientras que, en la vía amiloidogénica, son las secretasas β (BACE-1) y γ (esta última compuesta por las proteínas prenesilina 1 y 2, entre otras) las encargadas de su catabolismo, en un fragmento soluble y en monómeros $A\beta$ con función protectora sináptica.

En condiciones normales, estas dos vías se encuentran equilibradas, pero en condiciones patológicas, por activación proinflamatoria microglial o debido a mutaciones a nivel de los genes que regulan la APP o las proteasas, se desequilibran produciendo: Una alteración de su ciclo de síntesis y reciclaje, un aumento de los niveles de producción de las formas monoméricas $A\beta$ (sobre todo $A\beta$ 40 y 42 aminoácidos, que son las formas más dañinas) en fibrillas y oligómeros dando lugar a placas seniles (14) en la corteza entorrinal e hipocampo (13).

Otra de las características que definen la enfermedad de Alzheimer son los enredos neurofibrilares de la proteína TAU. La proteína TAU es una proteína implicada en el mantenimiento y ensamblaje de microtúbulos en el citoesqueleto neuronal. La proteína β -amiloides activa la acción de quinasas que producen la hiperfosforilación de la TAU, inhibe su degradación, reduce su afinidad por los microtúbulos e interfiere en el transporte axonal de organelas causando estrés oxidativo y la acumulación de NFT.(14)

b) Hipótesis inflamatoria- neuroinflamación

Como resultado de la hipótesis amiloide, surge el modelo intrínseco y extrínseco inflamatorio que influyen en el inicio y desarrollo de la enfermedad.

El modelo intrínseco defiende la imposibilidad de que a través de la barrera hematoencefálica puedan introducirse moléculas tóxicas y células del sistema inmune.(5) Por lo que encuentra su explicación en la capacidad microglial de originar una respuesta inmune ante un agente infeccioso, que desencadene la acumulación de péptidos amiloides. (5,17)

El modelo extrínseco, es el que ha cobrado más veracidad, defiende la comunicación entre el SNC y el sistema inmune periférico mediante órganos circunventriculares y plexo coroideo que no presentan BBB (5). Siguiendo el modelo extrínseco, la neuroinflamación se puede producir:

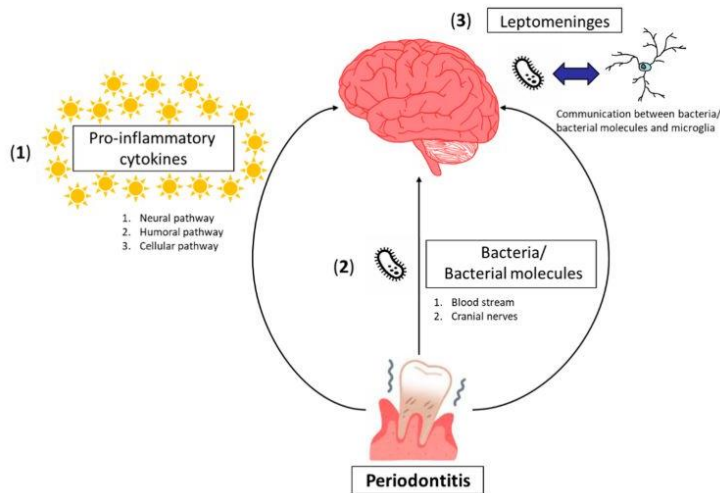


Ilustración 2- esquema general de los diferentes mecanismos de neuroinflamación inducidos por periodontitis. (4)

1- Por una respuesta inflamatoria sistémica, generada por la infección periodontal. Las moléculas proinflamatorias inducen la neuro-inflamación por tres mecanismos:

- Mecanismo neural, mediante la activación de nervios aferentes como el nervio vago llegando al núcleo solitario del tracto e hipotálamo.
- El mecanismo humoral, en la que las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL1b, IL-6 y proteínas PCR) se introducen en el tejido cerebral debido a la ausencia de BBB en ciertas zonas, como el plexo coroideo o los órganos circunventriculares.
- Mecanismo celular mediante la activación de CEC (células endoteliales circulantes) y macrófagos perivasculares que se comunican y activan la microglía. (4)

La microglía son células cerebrales con función fagocitaria que ante un agente infeccioso reconocido por sus receptores tipo toll (TLR) se activa su fenotipo proinflamatorio M1, secretando citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL1b, IL-6 y proteínas PCR) y contribuyendo a la neuro-inflamación, a procesos oxidativos, acumulación de A β por activación de la vía amiloidogénica de la APP, la fosforilación de la proteína TAU y degeneración neuronal (astroglisis).(16,18)

2- Mediante la difusión directa de bacterias o de sus productos bacterianos por la sangre, traspasan la barrera hematoencefálica alterada (BBB) a través de las zonas de ausencia de dicha barrera (4,19).

3- A partir de células leptomenígeas del parénquima cerebral, que liberan receptores TLR para productos bacterianos e inducen la activación de la microglía. (4,20)

4. OBJETIVOS

El fin de esta revisión es comprobar a partir de numerosos estudios en animales y personas, si existe una relación directa entre la Enfermedad periodontal y la Enfermedad de Alzheimer. Así como determinar qué bacterias periodontopatógenas se encuentran implicadas y en base a qué mecanismos fisiopatológicos se produce esta asociación y cuál es el grado de afectación.

5. METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA

Para realizar esta revisión bibliográfica sobre “La relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer” se realizan diferentes búsquedas usando como base de datos PUBMED y siempre haciendo uso de los descriptores DECS.

Se realizó una primera búsqueda usando las siguientes palabras clave: Periodontal disease, Alzheimer’s disease. Y los operadores booleandos AND/ OR, comillas, asteriscos y paréntesis, consiguiendo la siguiente fórmula:

("periodontal disease" OR periodont*) AND ("alzheimer´s disease")

Que dio lugar a un total de 158 resultados.

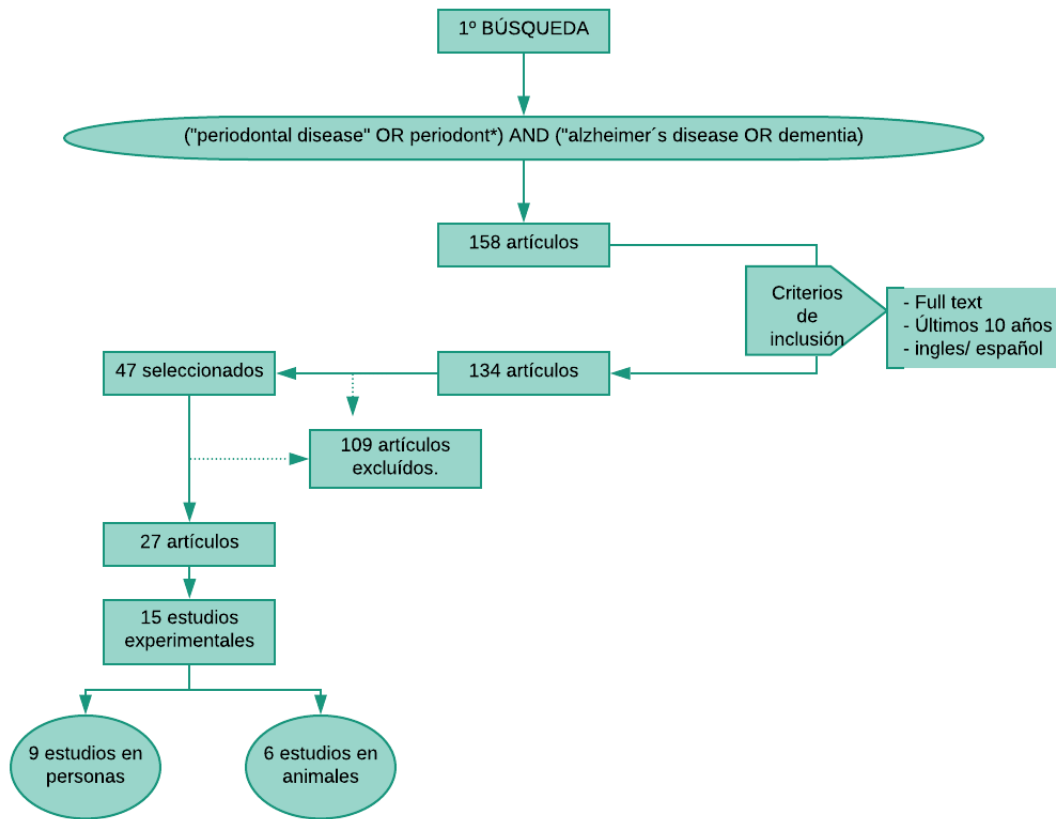
A continuación, se aplicaron los siguientes factores de inclusión:

- Artículos full text
- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Artículos en inglés o español

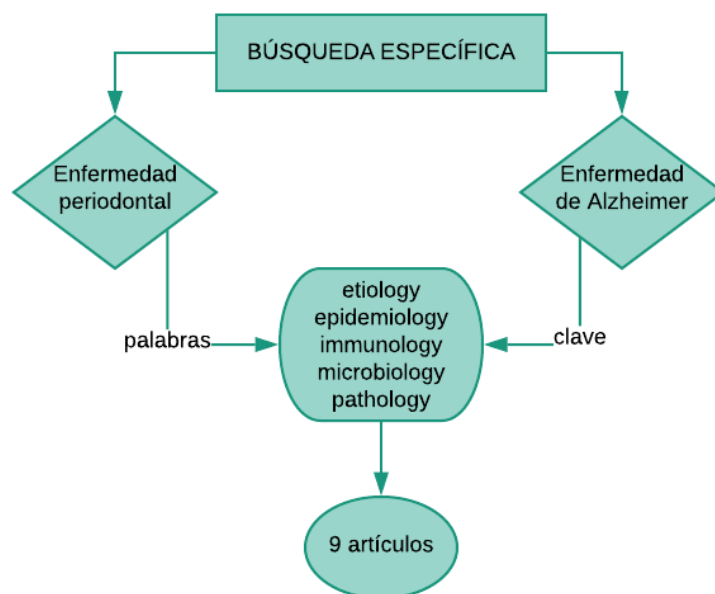
Quedándonos un total de 134 artículos entre los cuales realicé una primera selección de 47 artículos. Los criterios de exclusión fueron aquellos artículos que, aun introduciendo las palabras claves y filtros, no correspondían a los criterios de búsqueda o no aportaba información relevante en la dirección de esta revisión.

De esos 47 artículos, no se pudo tener acceso a 8 artículos y 14 eran revisiones que no aportaban datos relevantes de los ya obtenidos en otros artículos. Por lo que se han utilizado 27 artículos, de los cuales fueron:

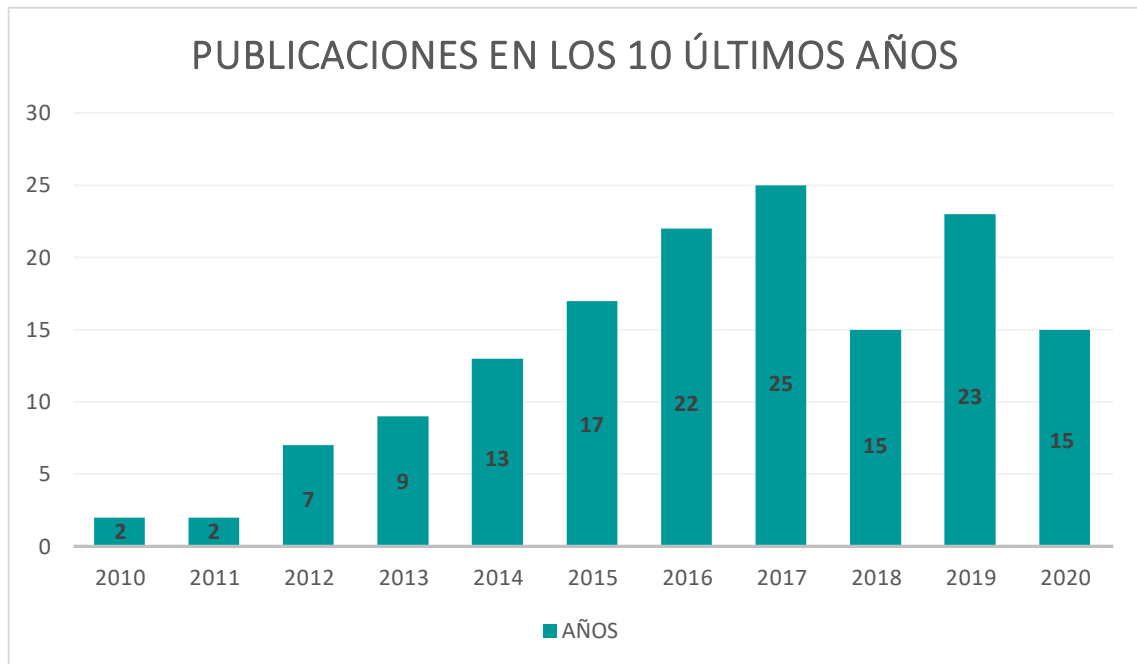
- 6 estudios realizados en ratones
- 9 estudios realizados en personas.



También se realizó una búsqueda más específica usando MESH, para obtener información más detallada sobre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad periodontal en cuanto a su epidemiología, factores de riesgo, patogenia o etiología. En este caso no se usaron los factores de inclusión antes mencionados.



6. RESULTADOS DE LA REVISIÓN Y DISCUSIÓN



Se han obtenido un total de 150 artículos de los últimos 10 años al usar la fórmula citada anteriormente en la base de datos de Pubmed. Este gráfico muestra el número de artículos por año, pudiéndose observar cómo el número de estudios aumenta significativamente en los últimos 5 años (previéndose un aumento en 2020, que hasta Marzo cuenta con 15 artículos), lo que explica el reciente interés por demostrar que la enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, para así obtener nuevas vías terapéuticas o de prevención de esta enfermedad.

A continuación, se muestran los datos de los diferentes estudios:

TABLA 1. ESTUDIOS EN RATONES				
REVISTA	SUJETOS	MÉTODO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
IAA: Ding et al. 2018(21)	60 ratones hembras C57BL / 6 J de 4 semanas y 12 meses de edad sanos	Infiltración de 0,1 ml de P. gingivalis V.O 1/48h durante 6 semanas en “casos”. Pruebas: <i>qRT-PCR</i> , <i>ELISA</i> , <i>HI</i>	Casos: 15 J + 15 M	<ul style="list-style-type: none"> - ↑ deterioro cognitivo en ratones <i>M casos</i>. - ↑ de citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-6, IL-1β en tejido cerebral en ratones <i>M casos</i>. - No se encuentran variaciones en jóvenes.
			Control: 15 J + 15 M	
PO: Ilievski V, et al. 2018(22)	20 ratones C57BL / 6 de tipo salvaje de 8 semanas de edad	Aplicación V.O de gingipaína durante 22 semanas casos Pruebas: <i>q-PCR</i> , <i>IF</i> , <i>MC</i>	Casos: 10	<p>En grupo <i>casos</i> se evidencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de gingipaína en tejidos cerebrales. - Neuroinflamación: ↑ de expresión de TNF-α, IL-6, IL-1β <ul style="list-style-type: none"> - ↑ de neuronas con degeneración - ↑ de expresión del gen APP y BACE1, no de PSEN1 <ul style="list-style-type: none"> - ↑ de Aβ-42 y proteína TAU - Astrogliosis y microgliosis
			Control: 10	
AAMOD: Ishida N, et al. 2017 (23)	26 ratones transgénicos hembras hAPP.J20	Inyección en margen gingival de p.gingivalis durante 5 semanas en casos.	Caso: 12 ratones	<ul style="list-style-type: none"> - Detección de toxina bacterianas en cerebro - ↑ del acúmulo de Aβ en grupo infectado. - Niveles significativamente más altos de producción de Aβ -40 y Aβ -42 en hipocampo y corteza - ↑ de niveles de IL1β y TNF- α en tejido cerebral

		Pruebas: <i>Vectastain Elite ABC kit, ELISA, Micro BCA protein assay kit, Endospecy ES-50M kit</i>	Control 14 ratones	
JOM: Díaz-Zúñiga J et al. 2019 (24)	2 cultivos: Células de hipocampo y corticales de células gliales	Células expuestas a serotipo a, b y c Pruebas: <i>ELISA, qPCR, IF,</i>	Grupo caso: expuesto	En ambos cultivos: - ↑ de expresión de citoquinas inflamatorias IL-1β, IL-6, IL-17 y TNF-α en células tratadas con serotipo b en comparación con <i>NI</i> - ↑ de niveles de IL4 e IL10 tratadas con serotipo a en comparación con <i>NI</i> , b o c - ↑ de acúmulo de Aβ1-42. - Cambios morfológicos neuronales en células mixtas del hipocampo
			Grupo control no expuesto	
HAM; S.S.Dominy, Lynch et al. 2019 (25)	Ratones BALB salvajes (con mutación para EA) y ratones no mutados.	Inyección de gingipaína vía oral cada 2 días durante 42. Pruebas; ELISA and PCR		- ↑ de niveles de Aβ42
		Inyección con inhibidor de gingipaína COR119		- ↓ de gingipaína y niveles de Aβ42
SR: Yicong Liu et al. 2017 (26)	Ratones CX3CR1+/GFP	Inyección de gingipaína Kgp y Rgp en celuas microgliales MG6		- Migración celular y respuesta proinflamatoria a través de la activación de PAR2

TABLA 2. ESTUDIOS EN PERSONAS

AUTOR	SUJETOS	METODO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
DRJ: Shirin Zahra Farhad et al. 2014 (27)	80 personas con Alzheimer entre 40-70 años	Medir niveles de TNF- α en sangre	Casos: 40 pacientes con periodontitis	\uparrow de TNF- α 3 veces más en pacientes con periodontitis.
			Control: 40 pacientes en salud	
AJOA: Santosh S. Martande, et al. 2014 (28)	118 pacientes entre 50-80 años - 58 AD - 60 ND	Estudiar los parámetros periodontales y la progresión por grupos según afectación de AD durante 7 meses Parámetros: IG, IP, PI, PB, IS	Grupo 1: normal	\uparrow significativo de enfermedad periodontal a medida que progresa la gravedad de AD. Observándose niveles mucho más altos en el grupo 4.
			Grupo 2: 22 individuos con AD media	
			Grupo 3: 18 individuos con AD moderada	
			Grupo 4: 18 individuos con AD severa	
PRN: Maurer K, Rahming S, et al. 2018 (29)	40 pacientes entre 50-60 años con higiene deficiente	Observar la progresión periodontal, inflamación y bacterias implicadas y afectación de la capacidad olfatoria en pacientes con EA y ND	Grupo casos: 20 pacientes AD	<ul style="list-style-type: none"> - \uparrow de concentración de Aa, Pg, Fn en molares de pacientes con EA - Procesos inflamatorios en boca \rightarrow Alteraciones de la función olfatoria en pacientes con EA con EP por diseminación a través de la sangre.
			Grupo control: 20 pacientes sin AD	

NIOH: Pamela Sparks et al. 2013 (30)	158 personas cognitivamente sanos	Analizar el suero durante 9 años para estudiar el aumento de Ac contra las bacterias orales y su relación con EA Pruebas: ELISA	81 desarrollan durante el experimento EA	↑ de niveles de Ac de Fn y Pi en pacientes EA en comparación con sanos.
			77 sanos	
PO: Mark Ide, Marina Harris, et al. 2016 (31)	52 personas con EA inicial - moderada completaron el estudio.	Analizar el suero de los participantes al inicio y pasado 6 meses, observando el deterioro cognitivo de pacientes con periodontitis y sin periodontitis	20 con periodontitis	↑ deterioro cognitivo de hasta 6 veces más en pacientes con periodontitis.
			32 sin periodontitis	
JOCP: Jacob Holmer, et al. 2018 (32)	230 personas entre 50-80 años	Explorar oral clínica y radiográfica a los pacientes en un periodo de 3 años. Exploración: HO, PB, IS, SUP, M, F	154 pacientes - AD: 52 - MCI: 51 SCD: 51	↑ de bolsas periodontales profundas y pérdida ósea marginal en el grupo de casos.
			76 pacientes sanos	
JOP: J. Gil-Montoya et al. 2015 (33)	409 personas de 70 años	Valorar IP, IS, PI, PS, pérdida de dientes	180 casos con deterioro cognitivo - Leve: 21 - Moderada: 123 - Severa: 36	Se observa una relación significativa entre periodontitis y deterioro cognitivo tras controlar factores como edad, género, hábitos higiene o hiperlipidemia.
			229 controles	
AOB: T. Kubota et al. 2014 (34)	28 personas	Analizar muestras de tejido gingival sano y enfermo extraído en cirugía gingival.	14 sanos	Se observan transcritores de ARNm que expresan APP en tejidos gingivales.

		Pruebas: análisis microarray, qRT-PCR, inmunohistoquímica	14 con periodontitis crónica	
HAM: S.S. Dominy et al. 2019 (25)	Tejidos cerebrales postmortem de pacientes con EA y sanos	Estudiar 10 tejidos cerebrales con MICROARRAYS y qPCR.		↑ significativo de gingipaina y degradación de proteína TAU y ubiquitina en tejidos cerebrales de pacientes EA en comparación con sanos.

LEYENDA TABLA 1

- J- ratones jóvenes
- M- ratones de mediana edad
- Q-rt-pcr- reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real.
- ELISA- ensayo de inmunoabsorción enzimática
- Ih- inmunohistoquímica
- If- microscopía de inmunofluorescencia
- Mc- microscopía confocal
- V.o- vía oral
- Ni: no inducidos
- ↑ aumento, incremento ↓ disminución

LEYENDA TABLA 2:

- IG – índice gingival
- IP – índice periodontal
- PI – pérdida de inserción
- PB – profundidad de bolsa
- IS – índice de sangrado
- Aa – Actinobacillus Actinomycetemcomitans
- Pg – Porphyromonas Gingivales
- Fn – Fusobacterium Nucleatum
- Q-RT-PCR – reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa en tiempo real.
- ELISA – ensayo de inmunoabsorción enzimática
- HO – higiene oral
- SUP – supuración
- M – movilidad
- F – estado de furca
- MICROARRAYS – chip de ADN
- ↑ aumento, incremento ↓ disminución

Para realizar esta revisión se han recogido numerosos artículos que pretenden establecer una relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer usando diferentes parámetros. De forma que hemos encontrado dos tipos de artículos a grandes rasgos: Artículos que, mediante estudios observacionales, han podido corroborar la evidencia, pero no explicaban cómo se producen ni qué mecanismos están implicados; y otros que, mediante estudios experimentales muestran de una forma más explícita esta relación.

6.1 Influencia bidireccional de la enfermedad periodontal y la EA.

Múltiples estudios observacionales han demostrado la existencia de relación entre estas dos enfermedades.

Entre ellos se encuentra el realizado por *Santosh et al.*(28) (tabla 2) en el que tras un estudio periodontal y cognitivo con la escala MMSE (examen de estado mental) en pacientes con EA y cognitivamente sanos; se observa cómo los individuos que padecen EA tienen unos parámetros periodontales significativamente más graves que los sanos, y que, entre los 4 subgrupos de EA, los grupos de mayor deterioro son los que tienen un estado periodontal más grave.

En otro estudio de casos control realizado por *Jacob Holmer et al.*(32) (tabla 2) de similares características, y participando pacientes con EA, MCI (deterioro cognitivo leve), SCD (deterioro cognitivo subjetivo) se observó cómo los parámetros de mala higiene y pérdida de hueso alveolar marginal eran significativamente más frecuentes entre los casos.

Así mismo ocurre con el estudio realizado por *José A. Gil Montoya et al.* (33) (tabla 2) que realizó una exploración clínica de parámetros periodontales a 180 personas con deterioro cognitivo y 229 sanos, resultando una gran asociación en el parámetro de pérdida de inserción y deterioro cognitivo.

Como se puede apreciar, estos estudios muestran una posible relación bidireccional. La enfermedad periodontal puede ser un factor de riesgo modificable de la enfermedad de Alzheimer, con capacidad de influir en la progresión de la enfermedad. Pero también se presume que los pacientes con deterioro cognitivo pueden tener un peor cuidado de su higiene oral que puede derivar en enfermedades periodontales y agravar los parámetros explorados en estos estudios (higiene, pérdida de inserción, resorción ósea).

Estos estudios son un primer paso y punto de partida que afirma la hipótesis que estamos estudiando, pero no son suficientes para poder evidenciar esta relación.

6.2 El proceso inflamatorio como nexo de unión entre ambas enfermedades.

Muchos estudios, han mostrado detalladamente cómo se produce la asociación y han encontrado la respuesta en la reacción inflamatoria provocada por la enfermedad periodontal y su diseminación por la sangre y nervios hasta el cerebro, desencadenando una neuro-inflamación que da lugar a la pérdida de función cognitiva. (2)

Mark Ide et al.(31) (tabla 2) realizó un estudio observacional y experimental, analizando el suero de 42 pacientes con EA durante 6 meses para observar la progresión del deterioro cognitivo entre los pacientes con periodontitis y sin periodontitis. Además, para establecer el grado de deterioro cognitivo usó la escala de ADAS-cog y MMSE.

El resultado de este estudio mostró en el periodo de 6 meses, un aumento del deterioro cognitivo (según la escala ADAS-cog) de hasta 6 veces más en pacientes con periodontitis; y en el suero se observó, un aumento de citocinas proinflamatorias y una disminución de las inmunorreguladoras en los pacientes con periodontitis.

En el estudio realizado por *Shirin Zahra et al.* (27) (tabla 2) se observa cómo entre los pacientes que sufren Alzheimer, el nivel de concentración de la citocina proinflamatoria TNF- α en sangre es el triple en los pacientes con periodontitis.

A partir de estos estudios, podemos afirmar que la infección periodontal contribuye a la neuroinflamación, generando una respuesta inflamatoria sistémica liderada por PMN y macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, TNF α) que, mediante la diseminación a través de la sangre, activan a la microglía y llegan hasta el cerebro por zonas de ausencia de BBB.

Además, en una investigación liderada por *Maurer K et al.*(29) (Tabla 2), el autor muestra alteraciones de la función olfatoria en los pacientes periodontales con EA, en comparación con los controles. Lo que nos sugiere, una posible diseminación no solo por la sangre, sino también a través de los nervios olfatorios que posteriormente activarán a la microglía para la respuesta inflamatoria neuronal.

También es interesante otro estudio realizado por *T. Kubota et al.* (34) (tabla 2) en tejidos gingivales que sufren periodontitis obtenidos mediante una cirugía gingival, que muestra la presencia de transcriptores de ARNm que expresan APP en macrófagos CD68 de

tejidos gingivales. Esto muestra la estrecha relación entre estas dos enfermedades, siendo la APP una proteína de membrana que desencadena la acumulación de β -amiloides en los tejidos cerebrales, una de las características histopatológicas que definen la enfermedad de Alzheimer.

6.3 La influencia de las bacterias periodontopatógenas en la neuroinflamación.

Existen multitud de microorganismos causantes de infecciones sistémicas que han sido encontrados en tejidos cerebrales de personas con déficit cognitivo. Es el caso de la *Chlamydomphila Pneumoniae*, que provoca un tipo de neumonía, o *Borrelia Burgdorferi*, relacionada con la enfermedad de Lyme. (35)

Pathogens
<p>Viruses</p> <p><i>Human herpesvirus 1 (HHV-1)</i> <i>Human herpesvirus 2 (HHV-2)</i> <i>Cytomegalovirus (CMV), (HHV-3)</i> <i>Epstein-Barr virus (EBV), (HHV-4)</i> <i>Varicella-zoster virus (VZV), (HHV-5)</i> <i>Human herpesvirus 6 (HHV-6)</i> <i>Hepatitis C virus (HCV)</i></p>
<p>Bacteria</p> <p><i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella intermedia and other periodontal bacteria</i></p>
<p>Fungi</p> <p><i>Candida albicans</i></p>
<p>Protozoa</p> <p><i>Toxoplasma gondii</i></p>

Como ya hemos descrito anteriormente, a pesar de la creencia de que existe una “placa inespecífica”, los avances han permitido identificar numerosas bacterias causantes directas de esta enfermedad. Entre ellas, las más importantes son *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. Son las bacterias denominadas “marcadoras” debido a que poseen gran cantidad de factores de virulencia que las hacen las bacterias más potentes para competir contra el huésped. Entre los factores de virulencia se encuentran toxinas, enzimas proteasas e invasinas. (9)

Otras bacterias menos virulentas pero frecuentes en el microbioma periodontal son *Tannerella forsythensis* y *Treponema denticola*, que junto con *Pg* forman el “red complex”. En menor medida encontramos otras como la *Prevotella intermedia* o *Fusobacterium nucleatum*.

6.3.1 *Porphyromonas gingivalis*

Es la bacteria periodontopatógena más importante y de la que más se ha estudiado en relación con el Alzheimer. Es una bacteria gramnegativa anaerobia estricta, por lo que aparece en las bolsas periodontales y aumenta en cantidad a medida que son más profundas. Consta de diversos factores de virulencia, que la hacen más ofensiva para el huésped: los más importantes son LPS y gingipaína. (9). La Gingipaína es una proteína similar a la tripsina, que puede encontrarse en forma Arg-gingipain (RGP) O Lys-gingipain (KGP) y que actúan como bloqueante de la actividad inmunitaria. (26) La gingipaína ha sido usada en numerosos estudios experimentales, mediante su administración a animales.

En un estudio dirigido por *Ilievski V et al.* (22) (tabla 1) se administró vía oral gingipaína a 10 ratones WT durante 22 semanas, observándose la presencia de gingipaína en tejidos cerebrales, un aumento de citocinas proinflamatorias, y el desencadenamiento de procesos de degeneración neuronal, astrogliosis y microgliosis. Además de un aumento de la expresión del gen APP y BACE-1, de A β -42 y proteína TAU.

Y lo mismo ocurrió en el siguiente estudio de *Ishida N et al.* (23) (tabla 1), esta vez usando ratones transgénicos que sobreexpresan la proteína precursora amiloide (APP). Se detectó un incremento del acúmulo de A β en grupo infectado y de su nivel de producción en hipocampo y corteza.

En otro estudio dirigido por *Yicong Liu et al.* (26) (tabla 1) en la que se inyectó gingipaína (Rgp y Kgp) directamente en el tejido cerebral, se pudo detectar la migración de la microglía hacia la zona de inyección, liberándose mediadores proinflamatorios por la activación de PAR2 (protasa activada receptor 2) en células microgliales MG6.

S.S Dominy et al. (25) (tabla 2) realizó una investigación en personas, usando tejidos cerebrales postmortem de pacientes EA. Se encontraron altos niveles de gingipaína asociación con altos niveles de degradación de proteína TAU.

Además, otro estudio de similares características a los anteriores citados, realizado por *Ding Y et al.* (21) (tabla 1) demostró una estrecha relación de un tercer componente, la edad: La inyección de gingipaína en ratones jóvenes y de mediana edad durante 6 semanas, dio lugar a un aumento significativo de citoquinas inflamatorias TNF- α , IL-6,

IL-1 β en los tejidos cerebrales de los ratones inducidos de mediana edad, pero no ocurrió lo mismo entre los ratones jóvenes.

Todos ellos revelan una clara respuesta inflamatoria y degenerativa de los tejidos cerebrales ante la *P. Gingivalis* y el aumento de la expresión de APP y secretasas que desequilibran la síntesis y reciclaje de las β -amiloide y la hiperfosforilación de la TAU. Es decir, se demuestra que esta bacteria podría ser un factor iniciador de la EA, y que la edad es un factor clave en esta relación.

6.3.2 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*

Es una bacteria gramnegativa anaerobia facultativa, relacionada con la patogenia de la periodontitis. Contiene junto a la *P. Gingivalis*, los factores de virulencia más potentes, las leucotoxinas (con la capacidad de combatir y eliminar moléculas leucocitarias) y la LPS. Esta bacteria tiene multitud de cepas que difieren en el componente O-polisacárido de los LPS, que aporta la antigenicidad de la bacteria y estimula la producción de citoquinas, CCL y CCR. (36) De las diferentes cepas, son los serotipos a, b y c los más comunes, donde el “serotipo a” corresponde a un estado de salud, y el “b y c” a enfermedad.

Esta bacteria ha sido recientemente descubierta como posible iniciador o agravante de la enfermedad de Alzheimer por un estudio liderado por *J. Díaz-Zúñiga et al.* (24) (tabla 1). Mediante cultivos de células gliales corticales y mixtas del hipocampo en ratas, se comparó la capacidad virulenta de los diferentes serotipos de LPS, observándose un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-17 y TNF- α) y expresión de TLR2 y 4 en las células gliales tratadas con serotipo *b* en comparación con los tratados con serotipos *a*, *c* o *no inducidos*. También se observó cambios estructurales como la pérdida de dendritas en las neuronas del hipocampo y un aumento en la producción de A β 1-42 en los cultivos tratados con serotipo *b*, en comparación con *a*, *c* y *no inducidos*. (24)

6.3.3 *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum*:

En los estudios realizados con numerosas bacterias periodontopatógenas para valorar su capacidad virulenta en el cerebro, también se ha demostrado la alta presencia de estas dos bacterias gramnegativas anaerobias estrictas, en pacientes con Alzheimer. (Tabla 2) *Pamela Starks et al.* (30) estudió el suero durante 9 años de pacientes cognitivamente normales, de los cuales 81 desarrollaron Alzheimer durante los años de estudio. Se observó como los niveles de anticuerpo IgG contra estas dos bacterias fue significativamente mayor en los pacientes del grupo casos (desarrollan EA) tras ajustar variables como la edad, el MMSE (examen del estado mental) y la influencia de APOE $\epsilon 4$.

Este estudio nos muestra una vez más, que los pacientes que evolucionan hacia EA, tienen una respuesta inmune mayor frente al patógeno (lo que quiere decir que existe una gran presencia de estas bacterias en el organismo) que los pacientes que no lo padecen.

6.4 El tratamiento periodontal como tratamiento y prevención de la EA.

Actualmente, existen numerosos fármacos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que actúan retrasando los efectos negativos de la degeneración cognitiva; es decir, son tratamientos sintomáticos, pero no curativos. Por ello se están realizando estudios para esclarecer más profundamente los procesos patológicos de esta enfermedad y sus factores de riesgo para conseguir nuevas vías terapéuticas y también posible actuación preventiva. (13)

Los estudios ya revisados muestran a la enfermedad periodontal como un factor influyente en el desarrollo de la EA, lo que nos sugiere, que el control de esta enfermedad (mejora y control de la salud oral, hábitos de higiene, tratamiento periodontal, etc) puede suponer un método de prevención efectivo de la EA.

Además, en el estudio antes mencionado de *S.S. Dominy et al.* (25) (tabla 1) al inyectarse el inhibidor de gingipaína COR119 en tejidos cerebrales, se pudo observar una disminución de la gingipaína y por consecuencia, de acumulación A β . Este suceso confirma la influencia de la gingipaína en la acumulación A β e indirectamente, una nueva línea de estudio en el tratamiento y prevención del Alzheimer.

7. CONCLUSIÓN

- 1- Los mecanismos patogénicos muestran una conexión entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer en el proceso inflamatorio que ambas desencadenan.
- 2- Los microorganismos periodontales y sus productos metabólicos interfieren y activan el proceso de neuroinflamación de forma directa al introducirse en tejidos cerebrales en zonas ausentes de BBB o mediante citocinas pro-inflamatorias que activan la microglía.
- 3- Los pacientes periodontales muestran un mayor deterioro cognitivo que los pacientes no periodontales.
- 4- La *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacterium nucleatum* son las bacterias periodontopatógenas que más inducen el deterioro cognitivo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean SJ. Porphyromonas gingivalis periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease. *Mediators Inflamm.* 2015;1–10.
2. Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: Oral systemic link still on the rise? *Gerodontology.* 2013;30(3):239–42.
3. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J.* 2019;42(1):27–35.
4. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, et al. The possible causal link of periodontitis to neuropsychiatric disorders: More than psychosocial mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):1–12.
5. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2015;7(1):1–16.
6. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: A retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Res Ther.* 2017;9(1):1–7.
7. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Dyke TE Van. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2014;64(1):57–80.
8. Albandar JM. Epidemiology and Risk Factors of Periodontal Diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49:517–32.
9. Wolf HF. *Periodoncia: atlas en color de odontología.* 3ª ed. com. Rateitschak KH, Rateitschak M. E, editors. Barcelona: Masson; 2005. 21–65 p.
10. Lindhe Land. *Periodontologia clinica e implantologia odontologica.* 5ª edición. Lindhe J, Lang P. N, editors. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. 289–299 p.
11. Aljehani YA. Risk Factors of Periodontal Disease : Review of the Literature. *Hindawyi Corp.* 2014;1–9.

12. Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. *Folia Neuropathol.* 2013;51(1):1–9.
13. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(1):59–70.
14. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):1–11.
15. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β -amiloide. *Soc Española Neurol.* 2018;33(1):35–46.
16. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N Am J Med Sci.* 2015 Jun;7(6):241–6.
17. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017;9(OCT):1–9.
18. Silvestre FJ, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Martinez-Herrera M, Del Olmo A. Neuroinflammation, Alzheimer's disease and periodontal disease: Is there an association between the two processes? *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(2, Supplement 1):189–96.
19. Pargaon N, State M. Alzheimer ' s disease and periodontitis – an elusive link. *Rev da Assoc Médica Bras.* 2014;60(2):173–80.
20. Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: Possible roles of microglia and leptomenigeal cells. *J Pharmacol Sci.* 2014;126(1):8–13.
21. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing.* 2018;15(1):1–8.

22. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, 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*. 2018;13(10):1–24.
23. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer’s disease in transgenic mice. *Aging Mech Dis*. 2017;3(1):1–7.
24. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer’s disease? *J Oral Microbiol*. 2019;11(1):1–12.
25. 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):1–21.
26. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–13.
27. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, Barekatin M, et al. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014 Sep;11(5):549–52.
28. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal Health Condition in Patients With Alzheimer’s Disease. *Am J Alzheimer’s Dis Other Dementias*. 2014;29(6):498–502.
29. Maurer K, Rahming S, Prvulovic D. Dental health in advanced age and Alzheimer’s Disease : A possible link with bacterial toxins entering the brain ? *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;282(March):132–3.
30. Pamela Sparks Steina, Michelle J. Steffenc, Charles Smithc et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer’s disease. *Natl Institutes Heal*. 2013;8(3):196–203.

31. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2016;11(3):1–9.
32. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case–control study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1287–98.
33. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study. *J Periodontol*. 2015;86(2):244–53.
34. Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol*. 2014;59(6):586–94.
35. Sochocka M, Zwoli K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer ' s Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15:996–1009.
36. Rojas L, Melgar-Rodríguez S, Díaz-Zúñiga J, Alvarez C, Monasterio G, Rojas C, et al. Serotype a of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* down-regulates the increased serotype b-induced cytokine and chemokine production in dendritic cells. *Arch Oral Biol*. 2018;93(June):155–62.