



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

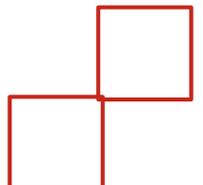
Curso 2021/22

**Enfermedad Periodontal y Enfermedad de
Alzheimer: revisión sistemática.**

Presentado por: NAIR KAUR BRIGUGLIO

Tutor: RAQUEL ESTEVEZ LLORENS

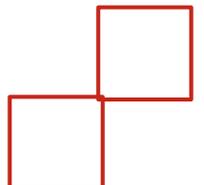
Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com





**Universidad
Europea** VALENCIA

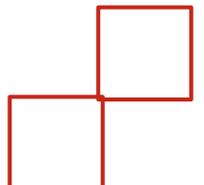
Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com





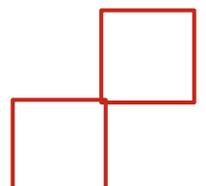
Universidad
Europea VALENCIA

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



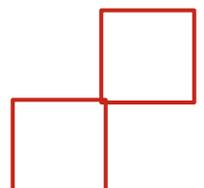
Índice de contenido

Listado de símbolos y siglas	1
Resumen.....	3
Abstract	4
Palabras claves	5
1. Introducción.....	6
1.1. Enfermedad del Alzheimer	6
1.1.1. <i>Definición</i>	6
1.1.3. <i>Etiología</i>	7
1.1.4. <i>Histología</i>	8
1.1.5 <i>Diagnóstico</i>	9
1.1.6 <i>Manifestaciones clínicas</i>	11
1.1.7. <i>Tratamiento</i>	12
1.2. Enfermedad Periodontal.....	13
1.2.1. <i>Definición</i>	13
1.2.2. <i>Epidemiología</i>	13
1.2.3. <i>Etiología</i>	13
1.2.4. <i>Bacterias periodontales</i>	14
1.2.5. <i>Diagnóstico</i>	15



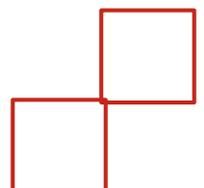


1.2.6. <i>Manifestaciones clínicas</i>	15
1.2.7. <i>Fisiopatología</i>	16
1.2.8. <i>Tratamiento</i>	17
1.3 Relación entre EP y EA	18
2. Justificación e hipótesis	21
2.1. Justificación	21
2.2. Hipótesis	22
3. Objetivos	23
4. Material y Método	24
4.1. Identificación de la pregunta PICO	24
4.2. Criterios de elegibilidad	26
4.2.1. <i>Criterios de inclusión</i>	26
4.2.2. <i>Criterios de exclusión</i>	26
4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	27
4.4. Proceso de selección de los artículos	30
4.5. Extracción de datos.....	30
4.6. Valoración de la calidad	30
5. Resultados	31
5.1. Selección de estudios: flow chart	31



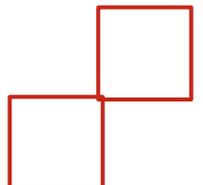


5.2. Análisis de las características de los estudios revisados	36
5.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgos de sesgo	43
5.4. Síntesis de los resultados.....	47
6. Discusión	50
6.1. Discusión.....	50
6.2. Limitaciones.....	53
6.3. Aplicación clínica.....	55
6.4. Futuras líneas de investigación.....	56
7. Conclusiones	58
8. Bibliografía	59
9. Anexos	77
9.1 Anexo 1	77
9.2 Anexos 2	81
9.3 Anexos 3	85

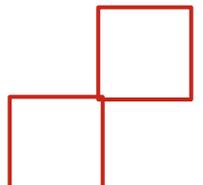


Listado de símbolos y siglas

- B: Bucal
- CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español
- CDR: Clinical Dementia Rating
- DB: Disto-bucal
- DL/DP: Disto-lingual/disto-palatino
- DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- EEG: Electroencefalografía
- EP: Enfermedad periodontal
- ICD-9-CM: Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica
- IG: Índice gingival
- IgG: Inmunoglobulinas G
- IL-1: Interleucina-1
- IL-6: Interleucina-6
- IL-10: Interleucina-10



- IP: Índice de placa
- L: Lingual
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- MB: Mesio-bucal
- ML: Mesio-lingual
- MMSE: Mini-examen del estado mental
- MoCA: Evaluación cognitiva de Montreal
- NIC: Nivel de inserción clínica
- NINCDS-ADRDA: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Accidentes Cerebrovasculares y la Asociación de Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados
- NFT: Ovillos neurofibrilares
- Pc: Pacientes
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
- PS: Profundidad de sondaje
- RMN: Resonancia magnética



- SS: Sangrado al sondaje
- TAC: Tomografía computerizada

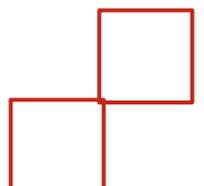
Resumen

Introducción: la Enfermedad Periodontal es una patología infecciosa que afecta los tejidos del soporte del diente. En los últimos años se ha investigado su relación con diferentes enfermedades sistémicas entre ellas el Alzheimer. En la presente revisión sistemática se plantea estudiar la posible relación entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad de Alzheimer, también evaluar la prevalencia de Alzheimer en pacientes periodontales y evaluar su salud periodontal.

Material y método: se han empleado dos bases de datos PubMed y Scopus. La búsqueda se ha realizado desde Octubre de 2021 hasta Abril 2022. Se han incluido estudios primarios que se han sometido a un estudio de calidad según la guía CASPe.

Resultados: los estudios incluidos han sido seis, siendo dos de cohorte y cuatro de casos-controles. Los dos primeros evaluaron la prevalencia de Enfermedad de Alzheimer en pacientes periodontales. Los cuatro casos-controles investigaron la salud periodontal en pacientes con Alzheimer.

Conclusiones: la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad de Alzheimer podrían estar relacionadas. La periodontitis se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir Alzheimer, y al mismo tiempo el Alzheimer se ha relacionado con una peor salud periodontal.



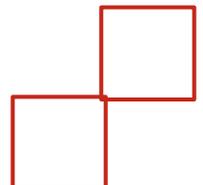
Abstract

Introduction: Periodontal Disease is an infectious pathology that affects the supporting tissues of the tooth. In recent years, its relationship with different systemic diseases, including Alzheimer's, has been investigated. In this systematic review, it is proposed to study the possible relationship between Periodontal Disease and Alzheimer's Disease, as well as to evaluate the prevalence of Alzheimer's in periodontal patients and to evaluate their periodontal health.

Material and method: two PubMed and Scopus databases have been used. The search has been carried out from October 2021 to April 2022. Primary studies that have undergone a quality study according to the CASPe guide have been included.

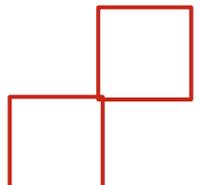
Results: six studies were included, being two cohort studies and four case-control studies. The first two evaluated the prevalence of Alzheimer's disease in periodontal patients. The four case-controls investigated periodontal health in patients with Alzheimer's.

Conclusions: Periodontal Disease and Alzheimer's Disease could be related. Periodontitis has been associated with an increased risk of Alzheimer's, and at the same time Alzheimer's has been linked to poorer periodontal health.



Palabras claves

- Periodontitis
- Periodontal Disease
- Alzheimer
- Alzheimer's disease

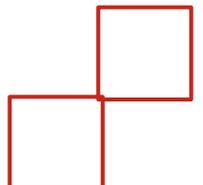


1. Introducción

1.1. Enfermedad del Alzheimer

1.1.1. Definición

La enfermedad del Alzheimer es una forma de demencia muy prevalente en las últimas décadas. En concreto, es un síndrome clínico que se manifiesta con el deterioro progresivo cerebral, involucrando áreas tales como la de la memoria, la del lenguaje y la del cálculo. Entre las formas de demencia, además de la que se va a analizar en esta revisión sistemática, existen la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia asociada al Parkinson y la degeneración fronto-temporal (1). La enfermedad del Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa irreversible, discapacitante (2) de carácter progresivo ya que empeora siempre más con el paso del tiempo (3), y que provoca una gran preocupación socioeconómica hoy en día (2). La EA se define como una enfermedad clínica debido a que su diagnóstico definitivo será confirmado solo post-mortem mediante estudios histopatológicos (4). En la EA pueden intervenir dos categorías de genes: los genes que son determinantes y los no determinantes. Los primeros están implicados en una variante poco frecuente conocida como EA familiar, mientras que los segundos son característicos de la variante más común conocida como EA esporádica. La variante familiar presenta una frecuencia de alrededor del 1%, y en ellos el inicio es precoz frecuentemente antes de los 20 años. En la esporádica, por otra parte, la prevalencia corresponde a un 99% (3-5).

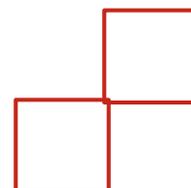


1.1.2. Epidemiología

La EA es una de las formas de demencia más comunes, que abarca un 60-80% de los casos. A nivel epidemiológico, la Enfermedad del Alzheimer toma una posición siempre más prevalente ya que está en aumento la esperanza de vida. Efectivamente, se prevé que más de 131 millones de personas tendrán la EA en el 2050 (3).

1.1.3. Etiología

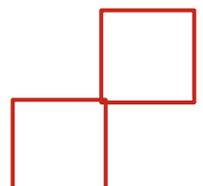
El factor clave para el desarrollo de la enfermedad es el envejecimiento, dato extraído gracias a resultados que han destacado una prevalencia del 10% en pacientes mayores de 65 años y del 40% para los mayores de 80 (3). Su aumento en el futuro será siempre más significativo debido a que en los últimos años ha aumentado la esperanza de vida (6). En el desarrollo de la EA, participan diferentes factores de riesgo entre los cuales los más relevantes son la edad, la genética, la dieta y la alimentación. A nivel cerebral las diferencias que se encuentran en pacientes de mayor edad sin EA no son significativas respecto a los pacientes afectados por EA en estadios iniciales (7). Lo que avala esta afirmación han sido estudios que investigaron los cambios de densidad de los ovillos neurofibrilares inmunorreactivos tau y de las placas seniles inmunorreactivas, concluyendo que era imposible diferenciar entre un envejecimiento normal y la EA inicial en la autopsia: muchas de las características del EA se encuentran en un cerebro envejecido cognitivamente normal. Factores importantes para el desarrollo de la Enfermedad del Alzheimer son la desnutrición y la deficiencia de calcio, como la diabetes, la variación de la



dieta y la obesidad. El estudio de estos diferentes factores de riesgo permite concluir que la EA es una patología asociada a múltiples desencadenantes ya que cualquier factor que actúa en la salud de la persona en su vida y en la tasa de envejecimiento puede ser identificado como posible factor de riesgo (7). Asimismo, para entender como factores ambientales o genéticos pueden influir y provocar finalmente la EA, se ha identificado que la liberación de los radicales libres de oxígeno con la edad dan lugar a largo plazo a la patología. Estudios también han demostrado el rol de la alimentación y de la dieta, y como pueden influir en la aparición de la EA. Se identifica una dieta mediterránea rica en verduras, frutas, pescado como factor protector frente a la patología. Es curioso como el tabaco, uno de los factores de riesgo protagonista y clave en muchas enfermedades, no es considerado un factor etiológico principal del Alzheimer debido que aún no se han encontrado cuáles son sus efectos sobre el cerebro. Se necesitarán mayores investigaciones para poder afirmar que el tabaco es un factor desencadenante de la EA, relacionando el factor de riesgo-enfermedad. Lo que conllevan todos estos determinantes etiológicos es la aceleración del envejecimiento identificada como la causa última de la EA. Por tanto, actuando programas que influyen en ellos se influye a su vez en la tasa de envejecimiento (7).

1.1.4. Histología

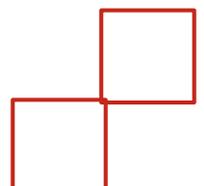
A nivel histopatológico la EA se caracteriza por agregados extracelulares de placas amiloides ($A\beta$) y agrupaciones intracelulares de ovillos neurofibrilares (NFT) compuestos por microtúbulos hiperfosforilación τ (8), que normalmente permiten el transporte ordenado de los nutrientes y los desechos en las neuronas (6). Las placas amiloides están compuestas por agregados de péptidos $A\beta_{42}$ (42



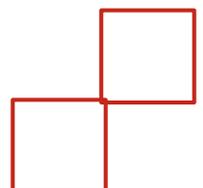
aminoácidos) que se colocan fuera de las neuronas a nivel del parénquima cerebral. El tercer elemento característico de esta enfermedad son los neurogliocitos los cuales se apoyan a las neuronas (6). La acción que ejercen estos elementos son de carácter neurodegenerativo, siendo que el péptido A β 42 es tóxico y destruye las neuronas vecinas además de producir especies reactivas de oxígeno. De la misma forma, otra característica es que se une a muchas proteínas ocluyendo los receptores y de esta forma comprometiendo el normal funcionamiento cerebral (6). Por tanto el diagnóstico de la Enfermedad del Alzheimer se puede realizar mediante la identificación histopatológica de niveles elevados de beta amiloide (A β), y ovillos neurofibrilares (2). Se ha investigado cómo pueden estar presentes muchas placas amiloides en el cerebro sin presentar un deterioro cognitivo (6). Consecuentemente, se puede dividir la EA en dos estadios, siendo respectivamente un fase inicial en la que son protagonistas las placas amiloides y una fase celular en la que está involucrada la inflamación (6). Según esta teoría, gracias a estudios que han demostrado la presencia de placas amiloides en cerebros sanos, se puede observar que ellas son una respuesta normal del cerebro a agresiones agudas por parte de patógenos microbianos (6).

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la EA es controvertido debido a que, como anteriormente se ha comentado, se podrá confirmar solamente mediante estudios post-mortem (9). De hecho, sus características histopatológicas principales no son detectables mediante un simple estudio de imagen p. ej. la tomografía por emisión de positrones (PET). Según los últimos criterios diagnósticos, la EA se puede dividir en un estadio preclínico, defecto cognitivo leve y finalmente la EA



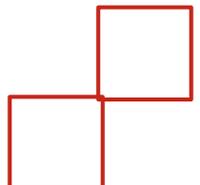
propriadamente dicha. En la primera etapa preclínica aún no se podrá detectar ningún cambio, aunque ya haya empezado el deterioro cognitivo presentando un cuadro clínico de un cerebro asintomático con amiloidosis. Solamente en una segunda fase de la primera etapa pueden empezar a aparecer algunos biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo. En la tercera fase de la etapa preclínica el paciente aún se sitúa en los rangos normales de las pruebas funcionales como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) aunque se puede apreciar una disminución del rendimiento cognitivo inicial (9). En la fase del defecto cognitivo leve aumenta la gravedad de los síntomas del paciente y a nivel histológicos se observan los biomarcadores propios de la enfermedad. Las pruebas cognitivas anteriormente nombradas presentarán resultados de 1 y 1.5 desviaciones por debajo de la media según edad y nivel educativo. Asimismo, en esta etapa un resultado positivo del análisis tanto de imagen como del líquido cefalorraquídeo permite detectar el defecto cognitivo leve como una fase prodrómica de la EA. Cuando ya se ha desarrollado la EA su diferenciación a nivel diagnóstico respecto a otros tipos de demencia es difícil, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Se diagnostica la presencia probable de la EA cuando se cumplen los criterios de demencia (al menos dos de los siguientes aspectos: capacidad disminuida para recordar nueva información, deterioro del razonamiento, deterioro de las habilidades visoespaciales, deterioro del lenguaje, cambios en la personalidad o comportamiento) junto con un empeoramiento evidente de los síntomas con el paso del tiempo. Siendo que los test cognitivos y la recuperación de la memoria reducida son factores comunes a muchas enfermedades, esto hace que los biomarcadores sean unos de los criterios claves de diagnóstico de la EA (9). La identificación de los marcadores se puede hacer mediante el estudio del líquido cefalorraquídeo o del plasma de los pacientes. De la misma forma a nivel del



estudio de imagen los métodos de detección son la PET y la resonancia magnética (9).

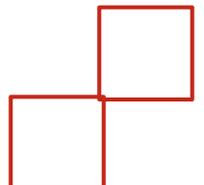
1.1.6 Manifestaciones clínicas

La EA frecuentemente es precedida por una fase asintomática. De hecho sus manifestaciones clínicas iniciales son el deterioro de la memoria inicial, que empeora progresivamente a nivel cognitivo hasta llegar a la afectación de las actividades de cada día como la del habla, la de la orientación y la del sistema motor (3). La sintomatología depende del área de afectación del cerebro, identificando como primera manifestación la hiposmia (disminución del olfato) o anosmia (pérdida completa del olfato) (6). Otras manifestaciones comunes son la pérdida de conciencia espacial, la pérdida de la función del lenguaje, la depresión, las alucinaciones, la agresividad, y ya entrando en las fases finales de la enfermedad se ven afectadas también actividades como la alimentación o el aseo, hasta llegar a la muerte que se produce entre los 8-12 años después del diagnóstico de la patología (6).



1.1.7. Tratamiento

Por lo que concierne el tratamiento, no existe uno específico y efectivo, sino que los fármacos se centran en limitar la sintomatología de forma temporal (6). Además, mediante la actuación en los factores de riesgo se podría prevenir o ralentizar el proceso de la patología: los cambios en los estilos de vida y el ejercicio físico pueden modificar el metabolismo, los procesos mentales y la preservación cognitiva. En este sentido, la actividad cognitiva y mental es importante y cuanto mayor sea a lo largo de la vida menor será la probabilidad de padecer EA. Con este fin los factores a tener en consideración son la educación, la complejidad ocupacional y la actividad cognitiva (7).



1.2. Enfermedad Periodontal

1.2.1. Definición

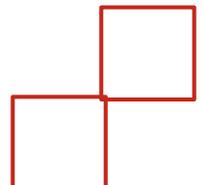
La Enfermedad Periodontal es una patología inflamatoria crónica multifactorial que causa, en fin, la pérdida de hueso de soporte dental y consecuentemente la pérdida de piezas dentarias (10). La Enfermedad Periodontal incluye tanto la gingivitis como la periodontitis. El cambio de las dos patologías ocurre cuando los neutrófilos no logran frenar la progresión de las bacterias, y los patógenos llegan a los tejidos más profundos (11). Algunas de las bacterias protagonistas de la Enfermedad Periodontal son la *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y la *Porphyromona gingivalis*, siendo esta una de las bacterias gram-negativas protagonista de la Enfermedad Periodontal y la más prevalente en la población. (12-13).

1.2.2. Epidemiología

La Enfermedad Periodontal tiene una alta prevalencia afectando casi el 50% de la población (5).

1.2.3. Etiología

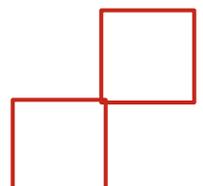
Entre los factores de riesgo más significativos, se encuentran el tabaco, la mala higiene y el alcohol, aparte de una predisposición propia de cada individuo (5). La mayoría de los factores desencadenantes son modificables y por tanto la progresión de la Enfermedad Periodontal puede frenarse tanto por



parte del profesional como por parte del paciente cambiando las actitudes y fomentando la higiene oral (5). La etiología de la periodontitis se debe a las bacterias patógenas características de esta enfermedad que se encuentran en la placa dental (12). 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 EA (12). 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 (12).

1.2.4. Bacterias periodontales

El inicio y la propagación de la Enfermedad Periodontal se produce cuando se pierde el equilibrio entre el hospedador y la microbiota oral (14). Mediante los estudios microbiológicos realizados a lo largo de los años, se ha investigado que las tres poblaciones de bacterias principales involucradas en la Enfermedad Periodontal son Estreptococos, bacterias Fusiformes y Espiroquetas (15), y mediante estudios en la microbiota anaerobia, se ha estudiado que los periodontopatógenos que causan la aparición de la enfermedad son anaerobios Gram Negativos del tipo Porphyromonas, Prevotella y Fusobacterium (14). Entre estas familias la Porphyromona Gingivalis es la bacteria periodontal protagonista siendo que tiene la capacidad de colonizar y destruir el tejido periodontal evadiendo los mecanismos de defensa del huésped.



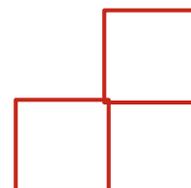
Por lo que concierne el grupo de las Prevotellas se destaca la Prevotella Intermedia con capacidades fibrinolíticas, de degradación de inmunoglobulinas y toxicidad sobre los fibroblastos. Estas bacterias provocan la destrucción del periodonto en su última fase. El proceso empieza con la colonización de la microbiota periodontopatógena en los tejidos periodontales, continúa con la evasión de los mecanismos de defensa del huésped y por último cursa con la destrucción de los tejidos de soporte del diente (14).

1.2.5. Diagnóstico

Antes que todo en el diagnóstico se tiene que considerar la historia tanto familiar y médica como clínica dental del paciente registrando los hábitos y las condiciones de cada individuo (15). El diagnóstico de la Enfermedad Periodontal se basa a nivel clínico en las mediciones de la inflamación de los tejidos, la profundidad del surco gingival y la cantidad de pérdida de hueso visible a nivel radiográfico (14). A parte de estos rasgos clínicos con el avance en la ciencia se puede detectar la existencia de la periodontitis mediante las pruebas microbiológicas con el objetivo de individualizar las bacterias responsables de la enfermedad. Asimismo, se pueden emplear pruebas inmunológicas, o de suero con la detección de las IgG frente las bacterias periodontales (14).

1.2.6. Manifestaciones clínicas

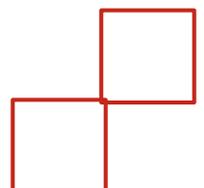
A nivel clínico se aprecia un cambio tanto en la textura como en color de las encías que pueden ser inflamadas presentando sangrado al sondaje (15). Los dientes pueden presentar movilidad, por la pérdida de hueso que se



evidencia en las radiografías (defectos verticales o horizontales). Asimismo durante el sondaje periodontal se pueden encontrar bolsas periodontales asociadas o no a una recesión de los tejidos blandos. Importantes manifestaciones clínicas de la enfermedad resultan ser la pérdida de colágeno y de la unión del tejido conectivo a la raíz de diente junto con la migración hacia apical del epitelio dentogingival (15).

1.2.7. Fisiopatología

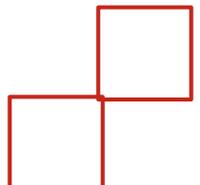
La enfermedad empieza en los tejidos gingivales que rodean el diente, progresando a la raíz del mismo y hacia los tejidos de soporte incluyendo el hueso y el ligamento periodontal. Si no hay una respuesta inmune adecuada o si las bacterias continúan su crecimiento, la Enfermedad Periodontal se convierte en crónica causando la reabsorción de hueso y la destrucción del ligamento periodontal (12). En las fases más avanzadas, los pacientes que sufren de Enfermedad Periodontal presentan una exposición de las raíces de los dientes por la reabsorción de hueso, pérdida de tejido conectivo y colágeno de la encía (16). Las raíces expuestas serán colonizadas por el biofilm bacteriano que se calcifica formando cálculos dentales (16). Con el paso del tiempo se verifica movilidad dental, pérdida de la función masticatoria y problemas estéticos (16). Siendo que la Enfermedad Periodontal progresa con inflamación y destrucción de las encías, hueso alveolar y todos los tejidos de soporte de los dientes, y que su causa, intensidad y progresión dependen tanto de los patógenos específicos como de la respuesta del sistema inmune de cada individuo, se pueden identificar niveles altos de biomarcadores inflamatorios en los pacientes que presentan la patología. Se ha asociado la periodontitis por una parte con mayores niveles de factores séricos proinflamatorios y de la proteína C, y por



otra parte en una reducción de los factores antiinflamatorios como la Interleucina-10 (IL-10) (17).

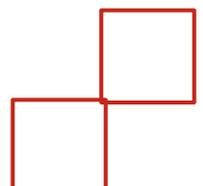
1.2.8. Tratamiento

El tratamiento de la Enfermedad Periodontal se enfoca en tratar antes que todo los hábitos del paciente ya que son un factor etiológico fundamental en el desarrollo de la misma (15). Se sigue con una fase higiénica inicial de la terapia periodontal, una fase correctiva (e.g. cirugía periodontal) y una fase de mantenimiento. En la primera etapa se tratan todas esas condiciones sistémicas que pueden ser relacionadas con la periodontitis. En la fase higiénica, el objetivo es alcanzar un ambiente privo de patógenos periodontales infecciosos mediante la eliminación de todos los depósitos de placa o cálculo dental. En la fase correctiva se intenta frenar las secuelas de la infección oportunista de los periodontopatógenos mediante técnicas coadyuvantes como terapia endodóntica, implantología o bien cirugías periodontal (15). En fin, en la fase de mantenimiento se quiere evitar la reinfección, por tanto se tienen que planificar sesiones de revisiones periódicas con los pacientes (15).

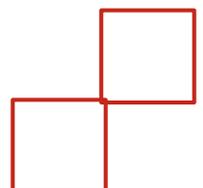


1.3 Relación entre EP y EA

Cuando se cepillan los dientes o después de los tratamientos dentales rutinarios, existe una bacteriemia transitoria que se ha evidenciado ser presente por más tiempo durante el día en pacientes con problemas periodontales. Las membranas de las bacterias periodontales tienen la capacidad de inducir las citoquinas proinflamatorias como la Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) y TNF- α . La cavidad oral presenta diferentes métodos de barrera frente a dicha microbiota. Si fallan, los patógenos llegan al torrente sanguíneo causando una infección aguda o crónica. El organismo responde a este ataque con el aumento de los glóbulos blancos y la liberación de citoquinas inflamatorias. En la Enfermedad Periodontal las bacterias gram-negativas que se encuentran a un nivel subgingival pueden llegar al torrente sanguíneo por el epitelio. Las ulceraciones en el epitelio gingival hacen que las bacterias de la bolsa lleguen a la circulación sistémica. Las endotoxinas de los lipopolisacáridos generadas por las bacterias periodontopatógenas que entran en el torrente sanguíneo inducen la formación de citoquinas y alteran la coagulación sanguínea. Generalmente estas citoquinas se logran eliminar a nivel local, pero cuando los receptores de ellas están saturados llegan a nivel sérico. La Enfermedad Periodontal crónica mantiene activas las células del sistema inmune de forma continua ya que atrae los leucocitos a los tejidos periodontales inflamados. La protección que tiene el cerebro es la barrera hematoencefálica. Se ha estudiado que las citoquinas pueden entrar en esta barrera y llegar al cerebro (11). En los pacientes con Alzheimer, la periodontitis puede ser más grave por la dificultad en las medidas de higiene oral rutinarias, y esto alimenta el proceso anteriormente descrito ya que la inflamación es la base de la Enfermedad del Alzheimer y de la Enfermedad Periodontal (17).



Varios estudios han investigado cómo la infección bacteriana periférica puede estar estrechamente relacionada con la fisiopatología de la EA por la neuroinflamación, factor clave para esta enfermedad (13). Siendo la *Porphyromona Gingivalis* una de las bacterias más prevalentes en la población periodontal, a lo largo de los años y mayormente en los últimos tiempos se ha investigado su relación con la EA. Se ha sugerido que las personas que presentan las inmunoglobulinas G (IgG) de la *Porphyromona Gingivalis* tienen un mayor riesgo de sufrir algún tipo de trastorno cognitivo entre los cuales se encuentra la EA (13). A favor de esta teoría existen estudios que han individuado que los lipopolisacáridos de la *Porphyromona Gingivalis* se encontraban en la autopsia del cerebro de las personas con EA (13). Esta bacteria puede ingresar en la circulación sistémica por la inflamación crónica del tejido periodontal causando una bacteriemia e invadiendo los órganos diana cuando el paciente mastica o bien se cepilla (13). Por tanto, el sistema inmunitario innato del cerebro es un factor importante de tener en cuenta en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (18). Las microglías, las células inmunes del cerebro, sufren cambios morfológicos y en la expresión de antígenos (18); son esenciales en los procesos inflamatorios de muchas enfermedades, y en este caso concreto de la EA por las placas amiloides o por las bacterias invasoras empiezan a producir sustancias antibacterianas y citoquinas frente a la agresión (6). Por tanto se han definido la inflamación y la infección periférica como partes fundamentales en la aparición de la EA (18). A continuación, en la Figura 1 se esquematiza cómo las dos enfermedades influyen entre ellas.



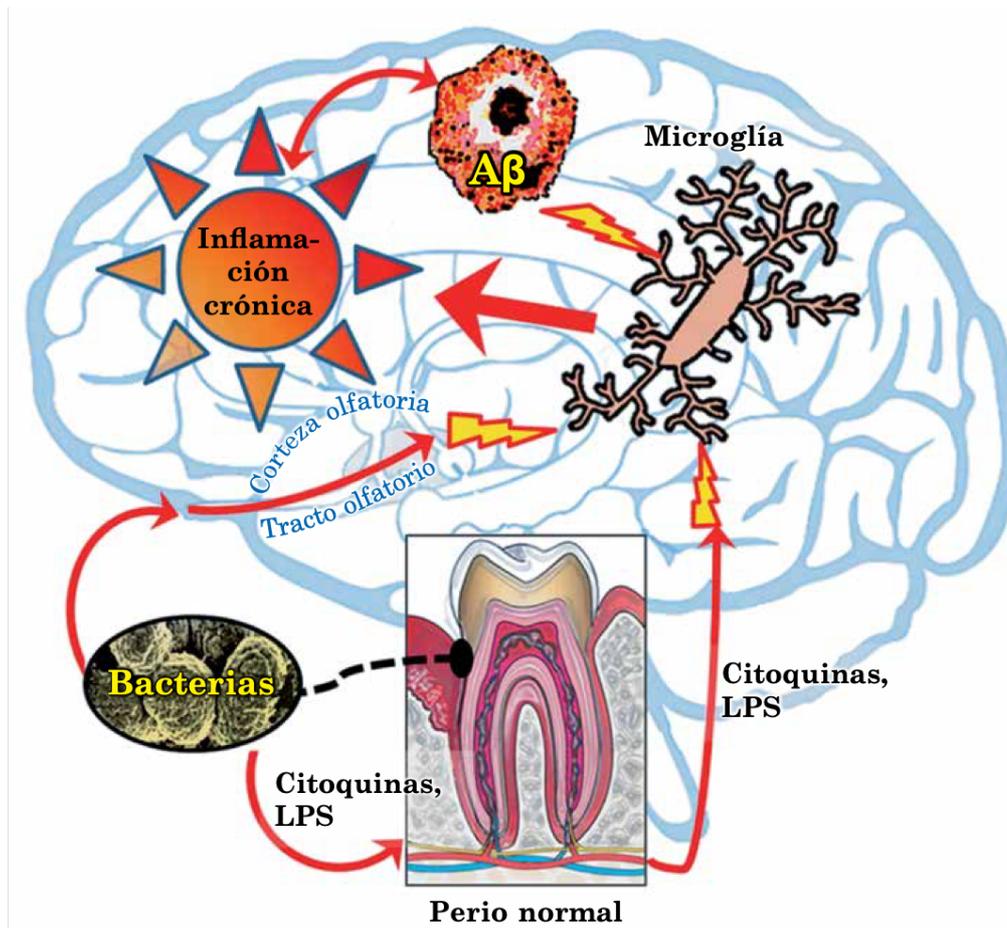
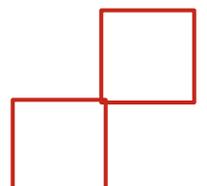


FIGURA 1. Las bacterias periodontopatógenas con sus productos (endotoxinas y lipopolisacáridos) entran al torrente sanguíneo iniciando la inflamación crónica a través de la microglía. Nicola West y cols 2017. (6)

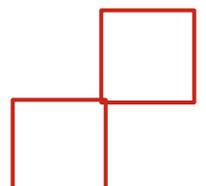


2. Justificación e hipótesis

2.1. Justificación

La presente revisión sistemática pretende estudiar la relación que existe entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad del Alzheimer. El mecanismo que vincula las dos patologías es la inflamación que a su vez es causada por varios agentes etiológicos entre los cuales las bacterias periodontales. De hecho, comprender la conexión entre ellas podría influir en la actuación de programas preventivos o de manejo. Lograr establecer una relación entre las dos enfermedades permitiría a los odontólogos tomar consciencia sobre los efectos de la una sobre la otra enfermedad, y de esta forma se podrían dirigir hacia un enfoque global sobre la salud general del paciente y no únicamente sobre su salud bucal. Actualmente el mejor tratamiento para la EA es la prevención, y si se estableciera que la Enfermedad Periodontal es un factor de riesgo de la EA se podría prevenir su inicio y progresión.

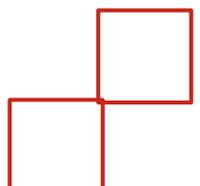
En la literatura existen diferentes revisiones sistemáticas (19-20) sobre la relación entre los trastornos neurodegenerativos y Enfermedad Periodontal. Estos trabajos se enfocan en la demencia en general y la periodontitis. Nuestra investigación evalúa la implicación de la Enfermedad Periodontal en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, y la relación que podrían tener ya que se investigará si la una es un posible factor etiológico de la otra y viceversa.



2.2. Hipótesis

Se han manejado las siguientes hipótesis de trabajo sobre las que basar nuestra investigación:

- La Enfermedad Periodontal interviene en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.
- Los pacientes con Enfermedad de Alzheimer presentan peores parámetros clínicos periodontales.



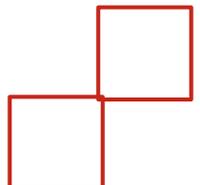
3. Objetivos

GENERAL

- Determinar si existe una relación entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad de Alzheimer.

ESPECÍFICOS

- Valorar la salud periodontal en pacientes con EA.
- Evaluar la prevalencia de la EA en pacientes periodontales.

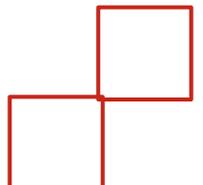


4. Material y Método

La presente revisión sistemática ha sido redactada siguiendo la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (21).

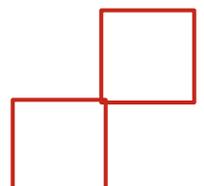
4.1. Identificación de la pregunta PICO

La pregunta de investigación PICO que se ha elaborado para la presente revisión sistemática refleja el objetivo general de la misma. Investiga sobre la relación posible entre la Enfermedad Periodontal y la EA y se presenta en la siguiente Tabla 1: en pacientes adultos (Población) y Enfermedad Periodontal (Intervención) comparados con pacientes sin Enfermedad Periodontal (Comparación), hay un mayor riesgo de sufrir Enfermedad de Alzheimer? (outcome/resultados).



POBLACIÓN	Pacientes adultos.
INTERVENCIÓN	Presencia de Enfermedad Periodontal.
COMPARACIÓN	Ausencia de Enfermedad Periodontal.
OUTCOMES	Riesgo aumentado de sufrir Enfermedad de Alzheimer.

Tabla 1. Se presenta la pregunta PICO acorde a la formulación anteriormente presentada de la pregunta de investigación.



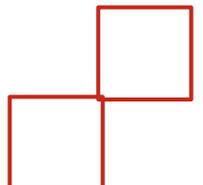
4.2. Criterios de elegibilidad

4.2.1. Criterios de inclusión

- Estudios primarios (Estudios transversales, Estudios retrospectivos de cohorte, Estudios casos-control).
- Pacientes adultos.
- El criterio diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer esté claramente explicado.
- El criterio de periodontitis esté claramente definido.
- Pacientes mayores de 50 años.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas, metaanálisis y a propósito de un caso.
- Estudios en animales.
- Estudios que no analizan la relación entre ambas enfermedades.
- Estudios in vitro y sobre cadáver.



4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se han empleado diversas bases de datos científicas para la selección de los artículos de la revisión sistemática .

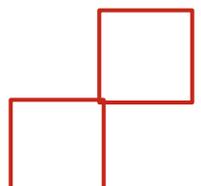
En concreto han sido las siguientes:

- PubMed/MEDLINE
- Scopus

Para realizar la búsqueda bibliográfica en estas bases de datos las palabras claves empleadas han sido las siguientes : Periodontitis, Periodontal Disease, Alzheimer, Alzheimer's disease.

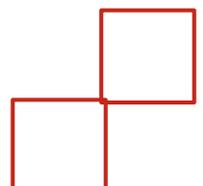
En todos los motores de búsqueda se han utilizado los términos Medical Subject Headings (MeSH) en diferentes combinaciones mediante el uso de los operadores booleanos “AND” y “OR”.

La búsqueda de las bases de datos consultadas se presenta en la Tabla 2.



MOTOR DE BÚSQUEDA	PALABRAS CLAVES	ARTÍCULOS
MEDLINE/PUBMED	("Alzheimer's disease" OR "Alzheimer") AND ("Periodontal disease" OR "Periodontitis")	275
SCOPUS	("Alzheimer's disease" OR "Alzheimer") AND ("Periodontal disease" OR "Periodontitis")	539

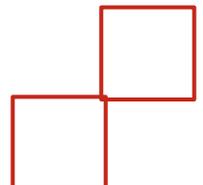
Tabla 2. Búsqueda en las respectivas bases de datos.



En la siguiente tabla Tabla 3 se relacionarán las palabras claves distinguiéndose de la nominación científica MeSH y el lenguaje coloquial.

LENGUAJE COLOQUIAL	MESH
Enfermedad	Disease
Periodontitis	Periodontal disease/Periodontitis
Alzheimer	Alzheimer Disease

Tabla 3. Términos MeSH comparados con términos coloquiales.



4.4. Proceso de selección de los artículos

La selección de los artículos ha sido revisada por un único revisor. Se eliminaron los artículos duplicados entre las bases de datos.

El proceso se llevó a cabo en 4 fases: en un primer momento se eliminaron los duplicados, segundo se evaluaron los títulos, en una tercera fase se analizaron los resúmenes y por último el texto completo según los criterios de elegibilidad y la pregunta PICO previamente definidos.

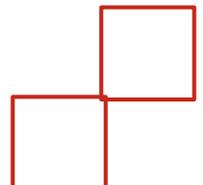
Al final de este proceso se obtuvo el número de estudios incluidos.

4.5. Extracción de datos

De cada uno de los estudios se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, tipo de estudio, grupo de la muestra, casos (pacientes con EP/EA), controles (pacientes sanos), edad (años), sexo (hombres, mujeres), criterios de elegibilidad de la muestra, método diagnóstico de la Enfermedad Periodontal, método diagnóstico de la EA, tiempo del estudio, variables de resultado.

4.6. Valoración de la calidad

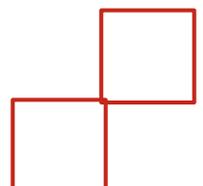
Los artículos seleccionados han sido analizados mediante la guía de CASPe (22) para la medición de riesgo del sesgo.



5. Resultados

5.1. Selección de estudios: flow chart

En el siguiente diagrama de flujo Figura 2 se muestran las distintas fases para la extracción de los estudios utilizados en la presente revisión sistemática. Se han depurado los artículos empezando por los textos encontrados en las dos bases de datos PubMed y Scopus respectivamente 275 y 539 estudios. El total de los artículos encontrados hasta Abril del 2022 fue de 814. De ellos habían 256 duplicados por tanto tras su eliminación quedaron 558 artículos. Se han excluido 506 textos tras el análisis del título ($n = 436$) y del resumen ($n = 70$), quedando por tanto 52 estudios para la lectura a texto completo. De ellos se han descartado 3 artículos que no se han encontrado a texto completo, por tanto los que se analizar de forma integral han sido $n = 49$. Después del análisis de los mismos se han eliminado 43 artículos según los criterios descritos en la Tabla 5. El número final de estudios para la presente revisión ha sido de 6 artículos de los cuales 4 eran casos controles y 2 de cohorte.



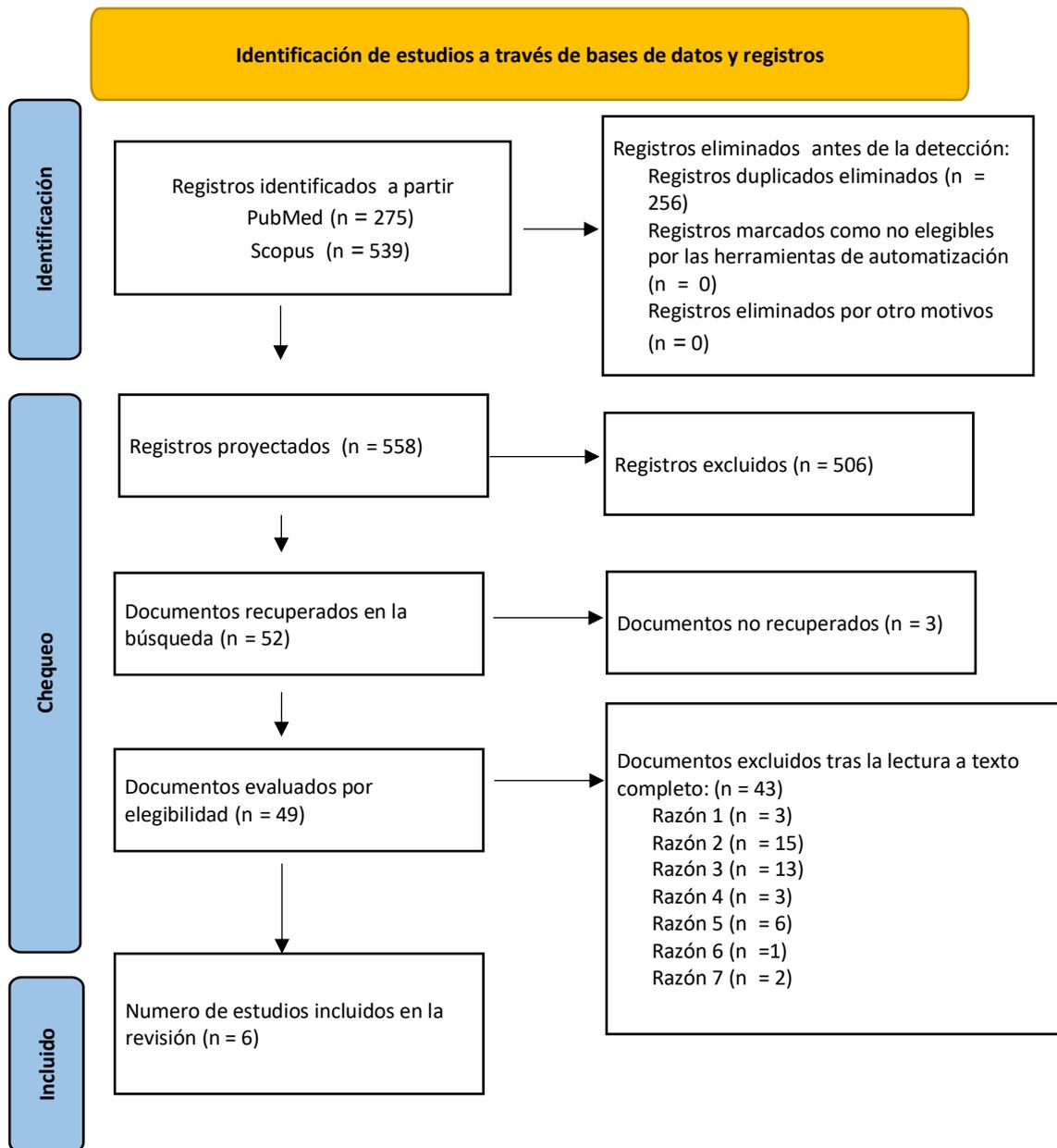
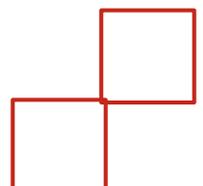
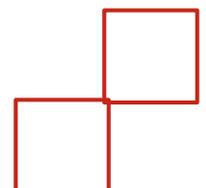


FIGURA 2. Diagrama de flujo PRISMA 2020. De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Para obtener más información, visite: <http://www.prisma-statement.org/>

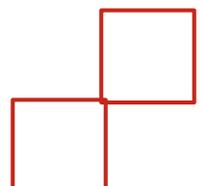


Guo y cols ¹⁰⁴ 2021	(3)
Hatean y cols ¹⁰⁵ 2021	(7)
Holmer y cols ¹⁰⁶ 2021	(3)
Ide y cols ¹⁷ 2016	(2)
Jiang y cols ¹⁰⁷ 2021	(2)
Jin y cols ¹⁰⁸ 2021	(2)
Kamer y cols ¹⁰⁹ 2012	(3)
Kamer y cols ¹¹⁰ 2009	(3)
Kim y cols ¹¹¹ 2021	(5)
Kim y cols ¹¹² 2020	(1)
Kubota y cols ¹¹³ 2014	(2)
Laugisch y cols ¹¹⁴ 2021	(2)
Laugisch y cols ¹¹⁵ 2018	(2)
Leblhuber y cols ¹¹⁶ 2020	(3)
Leblhuber y cols ¹¹⁷ 2020	(3)
Lin y cols ¹¹⁸ 2020	(5)
Merchant y cols ¹¹⁹ 2022	(2)
Noble y cols ¹²⁰ 2014	(3)
Nonaka y cols ¹²¹ 2020	(3)



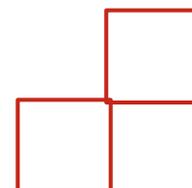
Poole y cols ¹²² 2013	(2)
Rolim y cols ¹²³ 2014	(2)
Rong y cols ¹²⁴ 2020	(2)
Sato y cols ¹²⁵ 2020	(4)
Scherer y cols ¹²⁶ 2020	(1)
Schwahn y cols ¹²⁷ 2022	(7)
Sochocka y cols ¹²⁸ 2017	(4)
Sparks y cols ¹²⁹ 2012	(3)
Sun y cols ¹³⁰ 2020	(2)
Takeuchi y cols ¹³¹ 2017	(5)
Tsuneishi y cols ¹³² 2021	(5)

Tabla 5: eliminación de los estudios tras la lectura del texto completo según los criterios: Que el criterio de periodontitis esté claramente definido (1), Tipo de estudio (2), Trata de microbiota periodontal (3), No trata de EA (4), No trata de EP (5), Animales (6), Pacientes menores de 50 años (7).



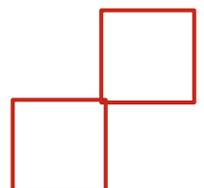
5.2. Análisis de las características de los estudios revisados

Para poder analizar y visualizar de forma esquemática y clara las características de cada estudio tomado en cuenta, se presenta la Tabla 6 con dicha información. De la totalidad de los estudios, cuatro eran casos-contróles y dos de cohorte. El rango de año de publicación iba desde el 2014 hasta el 2021. La suma de todos los individuos de los seis artículos incluidos en esta revisión es de 290.848. En los cuatro estudios de caso-control (133,134,137 y 138) el número de casos de pacientes con EA era de 178, y los controles de 358. Por otra parte en los dos artículos de cohorte (135 y 136) los casos de pacientes con Enfermedad Periodontal fueron de 55.635, y los controles sanos de 234.677. Según los criterios de elegibilidad se han elegido únicamente los artículos que comprendían individuos de edades mayores a 50 años. De hecho, el rango de edad de los estudios ha sido entre 50 y 80 años. Entre las muestras se han distinguido el número y el porcentaje de las mujeres y hombres. Para el diagnóstico de la Enfermedad Periodontal tres artículos (133,137 y 138) han usado la sonda periodontal UNC 15 Hu-Friedy, y uno (134) la sonda periodontal codificada por la OMS. Dos de las investigaciones consideradas (133 y 137), han evaluado los parámetros periodontales en las seis caras de los dientes (mesio-bucal, bucal, disto-bucal, mesio-lingual, lingual, disto-lingual); en el estudio de Tiisanoja y cols¹³⁴ se han evaluado en dos de ellas (mesio-bucal, disto-lingual), y la investigación de Holmer y cols¹³⁸ ha considerado cuatro de ellas (mesial, distal, bucal y palatino) para la evaluación de la placa dental, mientras que el sondaje lo realizan en seis de ellas. Por lo que concierne el diagnóstico de la EA, la metodología más empleada ha sido la resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada (TAC), evaluaciones psicológicas y mentales, y el mini





examen del estado mental (MMSE). Martandé y cols ¹³³ dividen la muestra en cuatro grupos según los valores del MMSE: sanos (n=60) con valores de 26-29, demencia leve (n=22) con valores de 21-25, demencia moderada (n=18) con valores de 11-20 y demencia severa (n=18) con valores de 10 o menores. Por otra parte en la investigación de Tiisanoja y cols ¹³⁴ los valores medios del MMSE eran de 28 para los sanos y de 18 para los pacientes con EA. De Olivera y cols¹³⁷ distinguen en EA leve y moderada según el Clinical Dementia Rating (CDR) con valores de 1 o 2 respectivamente. De la misma forma ha sido el único de los estudios considerados que ha diferenciado entre periodontitis moderada y severa según si habían dos o más sitios interproximales con PS \geq 5 mm y NIC \geq 5 mm que sangraban después del sondaje.





AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	GRUPO	CASOS-CONTROL	EDAD	SEXO	CRITERIO DE ELEGIBILIDAD MUESTRA	DIAGNÓSTICO EP	DIAGNÓSTICO EA	TIEMPO DEL ESTUDIO	VARIABLES DE RESULTADOS
<i>Martande y cols</i> ¹³³	2014	caso-control	118 pacientes	Casos: 58 pc con EA Control: 60 pc sanos.	50-80 años	Casos: n=32 (55.2%) mujeres n=26 (44.8%) hombres Control: n=34 (56.7%) mujeres n=26 (43.3%) hombre	No enf. sistémica No medicación cognitiva Mínimo número de dientes >12	Espejo y sonda periodontal UNC 15 HuFriedy: IP, IG, PS, NIC, SS en 6 sitios por dientes MB, B, DB, ML,L,DL	RMN, TAC, NINCDS ADRDA, MMSE	Noviembre 2011- Mayo 2012	IP, PG, PS, NIC, SS, MMSE, número de dientes
<i>Tiisanoja y cols</i> ¹³⁴	2019	caso-control	188 pacientes	Casos: 18 con EA Control: 170 pc sanos	>75 años	Casos: 22% hombres Controles: 30% hombres	Ausencia de otras enfermedades	Espejo y sonda periodontal según la OMS. Dientes con bolsas periodontales ≥ 4mm con sondeo en 2 sitios: MB,DP/L	DSM-IV, RMN,TAC análisis de laboratorio, entrevista de los pc para la historia clínica, MMSE	Noviembre 2003	PS, MMSE, número de dientes



<i>Chen y cols</i> ¹³⁵	2017	cohorte	27.963 pacientes	Casos: 9291 pc con EP Control: 18.672 pc sanos	>50 años	Casos: n=4351 (46.83%) mujeres n=4940 (53.17 %) hombres; Control: n=8768 (46.96%) mujeres n=9904 (53.04%) hombres	Edad y sexo desconocidos, diagnosis de EP y EA antes del 1997, diagnosis de EA antes del primer control periodontal, estado vital desconocido y no acudían a los servicios de salud en los últimos 12 meses	Fecha de los procedimientos dentales	ICD-9-CM	Enero 1997- Diciembre 2004. Seguimiento hasta 2013 o hasta el diagnostico de EA.	Mayor prevalencia de EA
-----------------------------------	------	---------	---------------------	---	-------------	--	---	--	----------	--	-------------------------



<i>Choi y cols</i> ¹³⁶	2019	cohorte	262.349 pacientes	Casos: 46.344 pc con EP Control: 216.005 pc sanos	> 50 años	Casos: n=26 342 (56.8%) hombres n=20.002 (43.2%) mujeres Control: n=106.684 (49.4%) hombres n=109.321 (50.6%)mujeres	Diagnóstico de EP en 2002, valores ausentes en las covariables, diagnosis de demencia o muerte antes del final del seguimiento	Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión, al menos uno de los tratamiento periodontales (raspado subgingival, colgajo periodontal, gingivectomía, odontectomía)	Prescripción de medicamentos relacionados con la demencia bajo un diagnóstico de EA	Inicio en Enero 2005 y finaliza hasta el diagnóstico de demencia, muerte o Diciembre 2015	Mayor prevalencia de EA
-----------------------------------	------	---------	----------------------	--	--------------	--	---	--	--	--	-------------------------



<i>de Oliveira y cols</i> 137	2021	Caso-control	102 pacientes	Casos: 50 pc con EA Controles: 52 pc sanos	> 50 años	Casos mujeres n=31 (62%) Control: mujeres n=41 (78.8%)	No EA severa, traumatismo craneoencefálico, abuso de alcohol, afasia, problemas médicos no controlado trastornos mentales, tratamiento para la EP o antibióticos en los últimos 6 meses antes del examen dental, edentulismo	Sonda periodontal UNC15 Hu-Friedy se mide en 6 superficies por diente: NIC y PS, SS, cálculo dental, placa supragingival. Distinción en periodontitis moderada o severa.	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, CDR = 1 o 2 para EA leve y moderada MMSE ≥13	Mayo 2018-Enero 2019	IP,PS, NIC,SS, MMSE, CDR, número de dientes, probabilidad de EA
----------------------------------	------	--------------	---------------	---	-----------	---	--	--	---	----------------------	---

<i>Holmer y cols</i> ¹³⁸	2018	Caso-control	128 pacientes	Casos: 52 pc con EA Control: 76 pc sanos	50-80 años	Casos: n=24 (46.1%) hombres Control: n=33 (43.4%) hombres	Epilepsia, meningitis, tumor cerebral, disfunción hepática, renal o pulmonar, enfermedad endocrina, trastornos hemorrágicos graves, ictus, enfermedad cardiovascular, enfermedades psiquiátricas, enfermedades inflamatorias crónicas, medicación con anticoagulantes, antiinflamatorios o antipsicóticos	Higiene bucal, PS, SS, supuración, movilidad dental, afectación de la furcación. Placa en 4 superficies dentales: M,D,B,P/L. Con sonda periodontal: UNC 15 Hu-Friedy se sonda en 6 sitios por diente. Mediante panorámica se evalúa la pérdida de hueso, mediante periapicales se evalúa lesiones apicales	Historial médico, examen médico, MMSE >20, MoCA, prueba del dibujo del reloj, análisis de sangre, RMN, TAC, EEG, análisis LCR	Octubre 2013- Abril 2017	IP, NIC, SS, MMSE, número de dientes
-------------------------------------	------	--------------	---------------	---	------------	--	---	--	---	-----------------------------	--------------------------------------

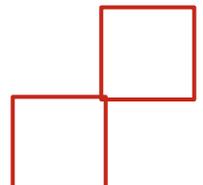
Tabla 6: Análisis de las características del estudio.

5.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgos de sesgo

Se han sometido los estudios de los resultados a una análisis de la calidad según la guía Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) (22). Esta consiste en una serie de preguntas dependiendo del tipo de estudio y permite hacer una lectura crítica de los artículos científicos.

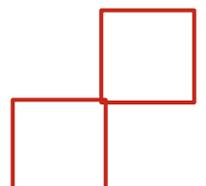
En la Tabla 7 se ha evaluado la calidad de los cuatro estudios casos-controles. La herramienta consta de 11 preguntas. Ocho de ellas se pueden contestar con un 'Sí', 'No', y 'No lo sé'. Cada respuesta se ha relacionado con una puntuación numérica: el 'Sí' vale un punto; el 'No' y el 'No lo sé' corresponden a una valoración de cero, por tanto a cada artículo se le ha podido atribuir una puntuación desde el cero hasta el ocho. En el CASPe de los casos-controles las preguntas 6,7 y 8 hacen referencia al resultado global del estudio y no cuentan con una equivalencia numérica siendo que están sometidas a una opinión personal del mismo revisor.

Analizando cada estudio singularmente, la investigación de Martande y cols ¹³³ ha sido el único trabajo de los casos-controles con la máxima puntuación. No ha sido así por el estudio de Tiisanoja y cols ¹³⁴ que han obtenido una puntuación de 7 sobre 8 debido a que en los resultados no se ha considerado el parámetro periodontal de la NIC y se ha evaluado la salud periodontal solo en dos superficies de los dientes. También de Oliveira y cols ¹³⁷ presentaron una valoración de 7 puntos según la guía CASPe, atribuyendo una puntuación de cero a la pregunta 3 debido a que en los casos no se incluían pacientes con EA severa. En fin el último estudio de caso-control que se ha incluido en esta revisión



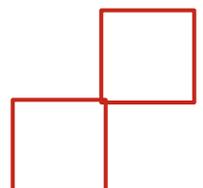
(138) tiene 7 puntos ya que en la pregunta 5 se ha dado una puntuación de cero por el estudio periodontal observado en solo cuatro superficies dentales.

La Tabla 8 describe los estudios de cohorte. Igualmente a la anterior, la guía está compuesta por 11 preguntas: las ocho que pueden ser evaluadas objetivamente, se les ha dado la valoración según lo anteriormente dicho; a las tres preguntas 6,7, y 11 sujetas al juicio del revisor no se les ha asignado un valor numérico. En concreto Chen y cols ¹³⁵ han obtenido 8 puntos sobre 8 en la valoración CASPe, totalizando la máxima puntuación. De lo contrario, Choi y cols ¹³⁶ tienen 7 puntos sobre 8. Se ha valorado con un 'No' la pregunta 3 debido a que no se han encontrado informaciones sobre la profundidad de las bolsas periodontales, y el diagnóstico de la EA ha sido por los códigos de diagnóstico del Alzheimer o por la prescripción de medicamentos relacionados con esta enfermedad ya que no se tenía acceso a los registros médicos de los pacientes.



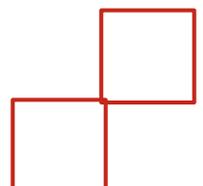
	Martande y cols ¹³³	Tiisanoja y cols ¹³⁴	de Oliveira y cols ¹³⁷	Holmer y cols ¹³⁸
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	Si	Si	Si	Si
3. ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	Si	Si	No	Si
4. ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	Si	Si	Si	Si
5. ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Si	No	Si	No
6. ¿Te crees los resultados?	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia si disponible?	Si	Si	Si	Si

Tabla 7: Análisis CASPe para estudios de casos-contróles.



	Chen y cols ¹³⁵	Choi y cols ¹³⁶
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Si	Si
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Si	Si
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Si	No
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	Si	Si
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Si	Si
6. ¿Te parecen creíbles los resultados?	Si	Si
7. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Si	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si	Si

Tabla 8: Análisis CASPe para estudios de cohorte

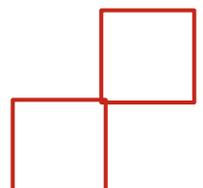


5.4. Síntesis de los resultados

En la siguiente Tabla 9, se pueden consultar los resultados de las variables analizadas en los estudios.

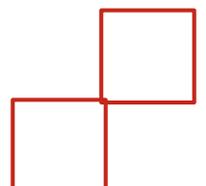
Para poder responder al objetivo general de la presente revisión sistemática se analizaron los siguientes puntos. Por primero, se pueden observar diferencias en los valores del MMSE: en los pacientes afectados por EA estos eran inferiores respecto a los individuos sanos. Asimismo, la salud periodontal es peor en los pacientes con Alzheimer comparados con los controles. Gracias a los estudios que han diferenciado los grados de demencia, se ha podido establecer que los valores de MMSE empeoran con la progresión de la EA.

Siguiendo con los dos objetivos específicos de nuestra revisión, para analizar el primero de ellos, y por tanto la salud periodontal en los pacientes con EA, en el estudio de Martand y cols ¹³³ las estimaciones de IP, IG, NIC, PS y SS han sido significativamente diferentes respecto a los controles siendo mayores en los pacientes con EA. En el estudio de Tiisanoja y cols ¹³⁴ el 11% de los afectados por Alzheimer presentaban bolsas periodontales ≥ 4 mm: se ha asociado la mayor probabilidad de padecer Alzheimer con mayores milímetros de profundidad de bolsas, aunque en este caso las diferencias no han sido estadísticamente significativas. Estos hallazgos son similares a los informados por de Olivera y cols ¹³⁷ que investigaron una prevalencia estadísticamente significativa de periodontitis en los pacientes con EA. Además, en este estudio se ha observado cómo los hombres tenían una mayor prevalencia de periodontitis respecto a las mujeres en el grupo de los casos. En fin, se ha estudiado cómo la EP es la variable con mayor probabilidad de ser relacionada con la EA. El último estudio de caso-control considerado (138) está en línea con



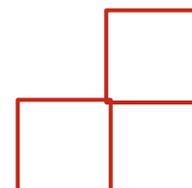
las demás investigaciones aquí analizadas por la peor salud periodontal observada en los pacientes con Alzheimer, sobre todo en los referente a la profundidad de las bolsas periodontales.

Continuando con el segundo de nuestros objetivos específicos, según el cual existiría una mayor prevalencia de EA en pacientes periodontales, se analizan los dos estudios de cohorte (135 y 136). El estudio de Chen y cols ¹³⁵ ha establecido la misma relación entre los pacientes expuestos con EP respecto a los no expuestos. De hecho el porcentaje de EA era del 1,24% y 1,11% para los expuestos y no respectivamente a la EP. Se ha visto una diferencia estadísticamente significativa entre los casos y los controles cuando había una exposición a la periodontitis de 10 años. La conclusión ha sido la misma en el estudio de Choi y cols ¹³⁶, donde se han incluido también variables como el alcohol, el ser fumador y el practicar actividad física como factores que podrían influir en las dos enfermedades: en los casos con EP aunque tengan un estilo de vida saludable se ha hallado una mayor probabilidad de desarrollar Alzheimer respecto a los controles.



AUTORES	IP	IG	PS	NIC	SS	NÚMERO DE DIENTES	CDR	PROBABILIDAD DE EA
Martande y cols ¹³³	Grupo 1: 1.37 ± 0.29 Grupo 2: 1.96 ± 0.18 Grupo 3: 2.762 ± 0.12 Grupo 4: 3.47 ± 0.27	Grupo 1: 0.64 ± 0.21 Grupo 2: 1.15 ± 0.21 Grupo 3: 1.68 ± 0.22 Grupo 4: 2.31 ± 0.26	Grupo 1: 2.39 ± 0.5 Grupo2: 3.18 ± 0.35 Grupo 3: 3.99 ± 0.32 Grupo 4: 5.02 ± 0.56	Grupo 1: 2.76 ± 0.55 Grupo 2: 3.58 ± 0.37 Grupo 3: 4.52 ± 0.38 Grupo 4: 5.58 ± 0.58	Grupo 1: 29.17 ± 5.43 Grupo 2: 37 ± 5.24 Grupo 3: 55.44 ± 7 Grupo 4: 67 ± 12.36	Casos: 15.8 ± 3.6 Control: 16.2 ± 4.2	-	-
Tiisanoja y cols ¹³⁴	-	-	-	-	-	Casos: 10.9 Control: 14.1	-	-
Chen y cols ¹³⁵	-	-	-	-	-	-	-	porcentaje de EA del 1,24% en pc con EP
Choi y cols ¹³⁶	-	-	-	-	-	-	-	Pc con EP 6% de probabilidad de EA
de Oliveira y cols ¹³⁷	Casos: 72.6 ± 3.8 Control: 16.7 ± 2.3	-	Casos: 3.4 ± 0.2 Control: 2.4 ± 0.1	Casos: 4.6 ± 0.3 Control: 3.1 ± 0.2	Casos: 57.9 ± 4.5 Control: 15.4 ± 2.0	Casos: 11.5 ± 6.2 Control: 20.8 ± 6.1	CDR = 1 o 2	1,24% pc con EP sufría EA.
Holmer y cols ¹³⁸	Casos: -- 0-19: 3 20-50: 35 ≥ 51: 14 Control: 0-19:6 20-50: 48 ≥ 51: 22	-	-	Casos: baja: 27 Localizada: 17 Generalizada: 8 Control: baja: 50 Localizada: 24 Generalizada: 2	Casos: 0-24: 31 25-49: 16 50-100: 4 Control: 0-24:59 25-49:14 50-100:3 3	Casos: 26 Controles: 27	-	-

Tabla 9: Variables de resultado.



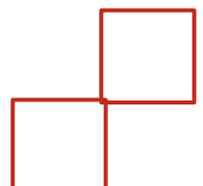
6. Discusión

6.1. Discusión

La presente revisión sistemática pretende estudiar la posible relación causa-efecto entre dos enfermedades muy prevalentes hoy en día: la Enfermedad Periodontal y el Alzheimer. Son vinculadas entre ellas debido a que la una puede ser no únicamente causa de la otra sino que también un efecto de la misma. Para estudiar esto, se han considerado dos tipologías de estudio: por una parte se investigaron cuatro estudios que trataban pacientes con Alzheimer comparados con los controles sanos según el objetivo de observar la salud periodontal; por la otra se han tomado en cuenta pacientes periodontales en comparación con sanos y se ha investigado el probable mayor riesgo de sufrir EA.

Chen y cols ¹³⁵ en su estudio llegan a la conclusión de que hay una mayor probabilidad de padecer EA en los casos respecto a los controles después de una exposición a la periodontitis durante 10 años. La base de este resultado parece encontrarse en el proceso de inflamación que comparten ambas enfermedades. Por una parte, la EP y sus bacterias generan un proceso inflamatorio aumentando el nivel de citoquinas proinflamatorias. Ellas mismas tienen la capacidad tanto de penetrar en la circulación sistémica como de llegar a zonas cerebrales pasando la barrera hematoencefálica, y provocando así la activación de las microglías, células protagonistas en el desarrollo de la EA.

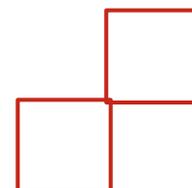
Por otra parte, un segundo posible mecanismo que explicaría la relación EP-EA serían los patógenos periodontales, que pueden llegar directamente el cerebro a través de los nervios periféricos generando una inflamación del sistema nervioso central que daría lugar al deterioro cognitivo característico del



Alzheimer (23). Los resultados del estudio de cohorte de Chen y cols ¹³⁵ han sido acordes a los mecanismos patológicos anteriormente explicados: las enfermedades de carácter infeccioso como la Enfermedad Periodontal están asociadas a un cierto grado de inflamación vinculado a enfermedades como la del Alzheimer.

De la misma forma Choi y cols ¹³⁶ investigaron mediante el propio estudio de cohorte que pacientes con EP presentaban un riesgo del 6% mayor de padecer EA respecto a individuos sanos. De este estudio es interesante destacar que se han tomado en cuenta el estilo de vida de los pacientes: se ha observado cómo en los individuos con EP que seguían un estilo de vida sano la probabilidad de presentar EA era mayor respecto a los controles que llevaban el mismo estilo de vida. Este hallazgo ha sido investigado también por Ide y cols ¹⁷, los que investigaron valores inferiores en los parámetros del MMSE y de la Escala de evaluación de la Enfermedad de Alzheimer en pacientes con EP en comparación con los individuos sanos. Los procesos que están a la base de la relación entre las dos patologías tratadas por Choi y cols ¹³⁶, no difieren de lo anteriormente dicho: los lipopolisacáridos de la microbiota periodontal activan las citoquinas proinflamatorias generando un estado inflamatorio. Asimismo los patógenos periodontales son capaces de inducir la formación de beta amiloide y proteína tau elementos claves en el desarrollo de la EA. Si la inflamación sigue y es prolongada puede llevar a la acumulación de beta amiloide que causa una producción mayor de citoquinas, ocasionando así un ciclo que se alimenta por sí mismo y acaba en la destrucción del tejido cerebral (139).

Habiendo definido con estos dos estudios el rol de la Enfermedad Periodontal en el desarrollo del Alzheimer, e individuando la EP como un posible

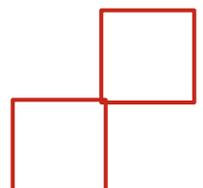


factor etiológico de la EA, se pasa a discutir los otros cuatro estudios primarios que se encuentran en esta revisión analizando los siguientes dos puntos:

- la EP puede ser un efecto de la EA
- la EA puede ser una causa de la EP

Martande y cols ¹³³ han demostrado en su estudio que los pacientes afectados por Alzheimer presentaban un deterioro periodontal estadísticamente significativo respecto a los controles sanos. En específico todos los valores evaluados por estos autores (IP, IG, PS, NIC, SS) eran más elevados en el grupo de Alzheimer, y han empeorado significativamente a medida que la enfermedad progresaba. Estos resultados pueden ser explicados por el deterioro cognitivo que conlleva la EA y que impide o dificulta las normales acciones cotidianas a los pacientes, incluyendo la propia higiene oral. Esto causa una mayor retención de alimentos relacionada a la mayor formación de placa dental que a lo largo desemboca en la aparición de EP. También Tiisanoja y cols ¹³⁴ han visto cómo la inflamación gingival, la pérdida de hueso alveolar y la profundidad de sondaje se asociaron a puntuaciones cognitivas inferiores respecto a los controles sanos.

De acuerdo a estos dos estudios, de Oliveira y cols ¹³⁷ observaron parámetros periodontales diferentes en los pacientes con Alzheimer respecto a los individuos sanos. Como para el estudio de Martande y cols ¹³³ esto se podría explicar por la pérdida progresiva de las habilidades motoras y cognitivas de los pacientes con Alzheimer. También de Oliveira y cols ¹³⁷ marcan que la peor salud periodontal puede ser una variable de exposición para la EA, lo que la relaciona a ese principio de causa-efecto de las dos enfermedades, haciendo referencia a los dos estudios de cohorte analizados anteriormente. Esto coincide con los



resultados de la investigación de Ide y cols ¹⁷ tal y como se ha mencionado previamente.

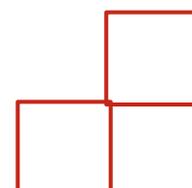
En el último estudio que se ha considerado en esta revisión sistemática (138), las evidencias observadas no difieren de todo lo anteriormente citado. De hecho, en el estudio de Holmer y cols ¹³⁸ se asocia la EP y la EA, investigando la peor salud periodontal en pacientes con Alzheimer. Además, según Gil-Montoya y cols ¹⁴⁰ la periodontitis severa se ha vinculado a un deterioro cognitivo peor respecto los controles, llegando a las mismas conclusiones de Holmer y cols ¹³⁸.

6.2. Limitaciones

Los cuatro estudios de casos-control de la presente revisión sistemática (133, 134, 137, y 138) tienen un tamaño muestral que podría resultar insuficiente. Por tanto el diseño no permite establecer con certeza el juicio de causalidad de las dos enfermedades. Seguramente se necesitarán más estudios de cohortes poblacionales para poder confirmar los hallazgos de la presente revisión sistemática.

Otra limitación de este trabajo es que ha sido sometida al juicio de un único revisor, lo que podría implicar algún problema de sesgo.

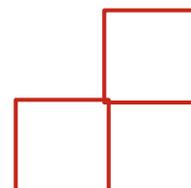
Por lo que concierne el diagnóstico de la EA, la mayoría de los estudios no especifican los valores que se han encontrado en los métodos diagnósticos para poder definir científicamente la presencia de la enfermedad. De hecho, los artículos simplemente se limitan a nombrar cuáles son las técnicas diagnósticas empleadas. Solamente en dos artículos (133 y 137) se distinguen los grados del Alzheimer. Además los criterios diagnósticos no son iguales en todos los



estudios, si no que difieren entre ellos. De la misma forma, en algunos estudios (136 y 137) se toman en cuenta variables que podrían intervenir en la relación de las dos enfermedades, aunque si en la investigación de Choi y cols ¹³⁶ no se ha podido ajustar el nivel de educación y el genotipo que contiene apolipoproteína E los que podrían ser identificados como posibles factores de confusión. Esta limitación se puede observar también en el desarrollo de los criterios diagnósticos de la EP siendo que no son iguales y comparables entre ellos. Por ejemplo, en este mismo estudio de Choi y cols ¹³⁶ la información sobre la profundidad de la bolsa periodontal al sondaje era limitada. También en la investigación de Tiisanoja y cols ¹³⁴ no se ha medido la NIC, lo que no permite llegar a resultados completos en la investigación de la peor salud periodontal en pacientes con EA.

Sobre el tiempo de seguimiento, según Choi y cols ¹³⁶ esto podría ser identificado como una limitación de su estudio, ya que once años podrían no ser suficientes siendo la EA un trastorno neurodegenerativo crónico de desarrollo lento. También el diseño del estudio de Holmer y cols ¹³⁸ no puede demostrar una secuencia temporal suficiente que pueda establecer la relación de causalidad entre las enfermedades.

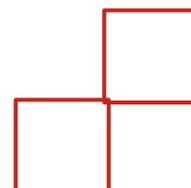
Debido a estas limitaciones sería interesante realizar futuros metaanálisis para evaluar de forma más científica lo que se plantea esta revisión sistemática. En fin, realizar en un futuro más estudios de cohorte que se planteen investigar la relación causa-efecto de la EA y EP permitiría ampliar las conclusiones a unas muestras mayores en tamaño y de esta forma dar a los resultados un valor más científicamente relevante.



6.3. Aplicación clínica

La Enfermedad del Alzheimer y la Enfermedad Periodontal son patologías causadas tanto por factores no modificables (genética) como por factores modificables (dieta y el estilo de vida). Uno de los objetivos de la presente revisión sistemática ha sido investigar la existencia de una posible relación causal de la EP en el desarrollo de la EA. Si se individua la EP como un factor de riesgo para el desarrollo del Alzheimer, esta se podría prevenir con planes de actuación para obtener una buena salud periodontal de los pacientes. En este sentido el cuidado periodontal podría influir antes de la aparición de la EA y podría disminuir la incidencia de la misma junto con todas las repercusiones que conlleva. Por tanto cuando se trata un paciente periodontal, el objetivo del odontólogo no tendrá que limitarse a la salud bucal, si no que se tiene que ampliar el enfoque y ver más allá para obtener la salud completa del paciente bajo los diferentes aspectos sanitarios. Se puede decir que el cuidado de los odontólogos debería formar parte de los cuidados de los pacientes adultos y tiene que existir un trabajo en equipo por parte de los profesionales a nivel multidisciplinar para tratar mejor la salud integral del paciente.

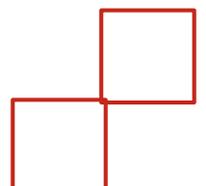
Según otro objetivo de la presente revisión, si se identifica la EA como posible factor causal de la EP, el enfoque de los odontólogos sería invertir la atención en el mantenimiento de la salud periodontal que iría disminuyendo con el progreso de la enfermedad neurodegenerativa. Los odontólogos podrían hacer talleres o cursos de formación a los familiares o cuidadores de los pacientes con EA para educarlos a un correcto cuidado oral de los mismos, lo que evitaría la futura aparición de la periodontitis. Asimismo en los pacientes con Alzheimer que ya han desarrollado la EP, el objetivo sería tratar la patología y planificar citas de



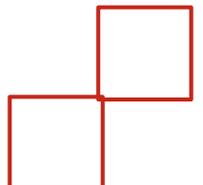
mantenimiento de salud periodontal. Estos planes de actuación por tanto eliminarían esa secuencialidad en la relación causa-efecto del Alzheimer y de la periodontitis, permitiendo minimizar los efectos de la una sobre la otra. Sería interesante establecer un programa de cuidado y de manejo que los odontólogos puedan ofrecer tanto a los pacientes recién diagnosticados con EA, como a los cuidadores de aquellos que ya la padecen desde hace mucho tiempo. Es importante que estos planes se activen ya en los primeros estadios de la Enfermedad de Alzheimer para poder minimizar al máximo las consecuencias periodontales. Además ya que se ha investigado que la EP puede ser un factor causal de la EA, sería importante que los odontólogos fomentasen el cuidado periodontal a toda la población, sensibilizando los individuos a que el cuidado bucal está relacionado con el cuidado de la salud integral del paciente mismo y no es un apartado separado e individual.

6.4. Futuras líneas de investigación

Se necesitan más estudios sobre el tema para poder llegar a conclusiones científicamente significativas. Estudios que abarquen mayor número de pacientes y que protocolicen el método diagnóstico tanto de la EA como de la EP serían interesantes para poder definir con claridad la relación entre ellas y realizar una comparación considerando las mismas variables. La EP es prevenible y tratable por lo que si se confirmara la EP como un factor de riesgo de la EA, se abriría paso a estudios de intervención. El cuidado periodontal en el paciente adulto podría disminuir la incidencia de EA y todas las repercusiones asociadas con ella. Se debería informar a los pacientes de los riesgos potenciales que supone para el deterioro cognitivo tener Enfermedad Periodontal. Es cada vez más importante que neurólogos y dentistas trabajen en



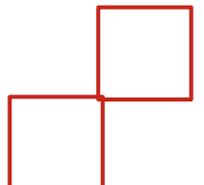
equipo para informar a los pacientes de los múltiples beneficios que aporta el mantener una óptima salud bucal para que los pacientes se impliquen en el cuidado oral y acudan a revisiones periódicas lo que mejoraría no solo su salud oral sino también la salud integral de los mismos. Para finalizar, sería interesante realizar estudios de cohorte con un adecuado tamaño muestral y siguiendo un protocolo unificado para que los resultados entre los diferentes estudios sean comparables.



7. Conclusiones

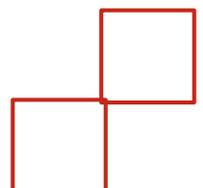
Los hallazgos de esta revisión sistemática sugieren que:

1. La Enfermedad Periodontal está asociada con la Enfermedad de Alzheimer.
2. La condición periodontal de los pacientes con EA empeora a medida que progresa el Alzheimer.
3. El riesgo de desarrollar Alzheimer es mayor en paciente periodontales.

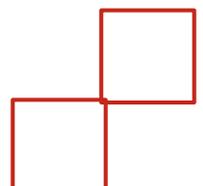


8. Bibliografía

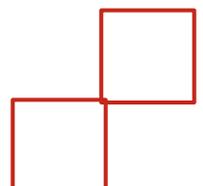
1. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia (Engl Ed)*.2018;33(9):602-13.
2. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*.2017;9(1):71.
3. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):32.
4. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, Cervera-Ferri A, Lopez B, Nepomuceno M, Monllor P. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5536.
5. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 2019;11(1):1563405.
6. West N, Shoemark D, Davies M, Allen-Birt S. Relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer: el cepillado de los dientes puede influir en la enfermedad de Alzheimer?. *Sepa*. 2017(8):63-76.
7. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*. 2019;57(2):87-105.
8. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-54.



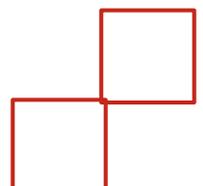
9. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(3):645-65.
10. Neilands J, Kinnby B. Porphyromonas gingivalis initiates coagulation and secretes polyphosphates-A mechanism for sustaining chronic inflammation? *Microb Pathog.* 2022;162:104648.
11. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(5):865-76.
12. 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.* 2019;20(6):1414.
13. Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, Wu H. Effects of Porphyromonas gingivalis and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats. *J Mol Neurosci.* 2021;71(1):89-100.
14. Guilarte C, Perrone M. Bacterias Periodontopatógenas: Bacilos Anaerobios gran negativos como agentes Etiológicos de la Enfermedad Periodontal. *Acta odontol.* 2005;43(2):198-204.
15. Lindhe J, Lang NP. Clinical periodontology and implant dentistry. 2 Volume Set. 6th. Chichester, England: Wiley Blackwell;2015.
16. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):26-39.
17. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Punter U, Teeling J, Perry VH, Holmes C. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151081.



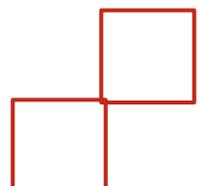
18. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, Lima RR. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:327.
19. Hu X, Zhang J, Qiu Y, Liu Z. Periodontal disease and the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Psychogeriatrics.* 2021;21(5):813-25.
20. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, Partridge M, Ni J, Copeland JR, Anstey KJ, Chen R. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(9):821-33.
21. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
22. Cabello López, J.B. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe. Elsevier; 2005;13-7.
23. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N Am J Med Sci.* 2015;7(6):241-6.
24. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015;218(1):29-34.
25. Chen X, Shuman SK, Hodges JS, Gatewood LC, Xu J. Patterns of tooth loss in older adults with and without dementia: a retrospective study based on a Minnesota cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(12):2300-7.
26. Değirmenci, K., Akünel Turel, C. Evaluation of the relationship between oral health, chewing ability, and degree of disease in alzheimer-type dementia patients. *Turk Geriatri Dergisi.* 2021;24(4):534-45.



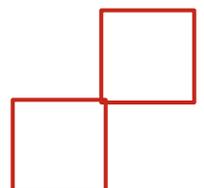
27. Desta NT. Pathophysiological association between periodontal disease and Alzheimer's disease: Importance of periodontal health in the elderly. *J Oral Biosci.* 2021;63(4):351-59.
28. Dhingra K, Grimm WD, Chaudhari PK, Verma F. Does periodontal disease elevate the risk of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment? *Evid Based Dent.* 2021;22(4):123-25.
29. 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.* 2021;16(11):2149-53.
30. Dziedzic A. Systemic diseases: periodontitis and Alzheimer's. *Br Dent J.* 2014;217(2):56.
31. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(4):391-404.
32. Goto, T., Leung, W.K. Tooth Loss and Alzheimer's Disease. *Curr Oral Health Rep.* 2019;6(2):82-88.
33. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2014;60(2):173-80.
34. Harding A, Singhrao SK. Periodontitis and Dementia: A Bidirectional Relationship? *J Dent Res.* 2022;101(3):245-6.
35. Harding A, Gonder U, Robinson SJ, Crean S, Singhrao SK. Exploring the Association between Alzheimer's Disease, Oral Health, Microbial Endocrinology and Nutrition. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:398.
36. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis.* 2017;58(2):337-48.
37. Hatipoglu MG, Kabay SC, Güven G. The clinical evaluation of the oral status in Alzheimer-type dementia patients. *Gerodontology.* 2011;28(4):302-6.



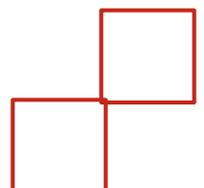
38. Holmer J, Eriksdotter M, Häbel H, Hed Myrberg I, Jonsson A, Pussinen PJ, Garcia-Ptacek S, Jansson L, Sandborgh-Englund G, Buhlin K. Periodontal conditions and incident dementia: A nationwide Swedish cohort study. *J Periodontol*. 2022.
39. Jungbauer, G., Stähli, A., Zhu, X., Auber Alberi, L., Sculean, A., Eick, S. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? *Periodontol 2000*. 2022;89(1):59-82.
40. Kaliamoorthy, S., Govindasamy, A., Balakrishnan, J. Association between alzheimer's disease and periodontitis. *Int J of Dent Oral Sci*. 2021;8(7):3506-08.
41. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):242-71.
42. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(4):437-49.
43. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242-50.
44. Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis is a Strong Risk Factor for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;4(1):501-11.
45. Kouki MA, Pritchard AB, Alder JE, Crean S. Do Periodontal Pathogens or Associated Virulence Factors Have a Deleterious Effect on the Blood-Brain Barrier, Contributing to Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis*. 2022;85(3):957-73.



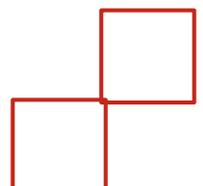
46. Li A, Du M, Chen Y, Marks LAM, Visser A, Xu S, Tjakkes GE. Periodontitis and cognitive impairment in older adults: The mediating role of mitochondrial dysfunction. *J Periodontol.* 2022.
47. Liang, Y., Dong, C., Wu, W. Recent advance in relation between porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease. *Chinese Journal of Neuromedicine.* 2020;19(5);525-7.
48. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, Agrimi J, Addonizio A, Melino I, Valletta A, Rengo C, Ferrara N, Rengo G, Cannavo A. Potential Bidirectional Relationship Between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *Front Physiol.* 2020;11:683.
49. Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y. Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Inflamm Res.* 2020;13:275-83.
50. 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;282:132-3.
51. Nakanishi H, Nonaka S, Wu Z. Microglial Cathepsin B and *Porphyromonas gingivalis* Gingipains as Potential Therapeutic Targets for Sporadic Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2020;19(7):495-502.
52. Nara PL, Sindelar D, Penn MS, Potempa J, Griffin WST. Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles as the Major Driver of and Explanation for Neuropathogenesis, the Cholinergic Hypothesis, Iron Dyshomeostasis, and Salivary Lactoferrin in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(4):1417-50.



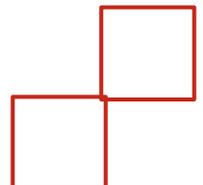
53. Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, Zhang Y, Kadowaki T, Kashiwazaki H, Teeling JL, Zhou Y. Porphyromonas gingivalis Infection Induces Amyloid- β Accumulation in Monocytes/Macrophages. J Alzheimers Dis. 2019;72(2):479-94.
54. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. J Alzheimers Dis. 2015;44(3):777-86.
55. Okamoto N, Morikawa M, Okamoto K, Habu N, Hazaki K, Harano A, Iwamoto J, Tomioka K, Saeki K, Kurumatani N. Tooth loss is associated with mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo study. Brain Res. 2010;1349:68-75.
56. Olsen, I. Porphyromonas gingivalis-Induced Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2021;(15):691016.
57. Olsen I. Porphyromonas Gingivalis May Seek the Alzheimer's Disease Brain to Acquire Iron from Its Surplus. J Alzheimers Dis Rep. 2021;5(1):79-86.
58. Olsen I, Singhrao SK. Interaction between genetic factors, Porphyromonas gingivalis and microglia to promote Alzheimer's disease. J Oral Microbiol. 2020;12(1):1820834.
59. Olsen I, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for Alzheimer's disease onset. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(11):1063-66.
60. Olsen I, Singhrao SK. Is there a link between genetic defects in the complement cascade and Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease? J Oral Microbiol. 2019;12(1):1676486.



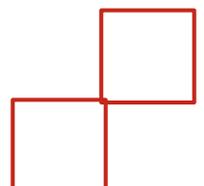
61. Olsen, I., Singhrao, S.K. Poor Oral Health and Its Neurological Consequences: Mechanisms of Porphyromonas gingivalis Involvement in Cognitive Dysfunction. *Curr. Oral Health Rep.* 2019;6(2):120-9.
62. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2016;8:33029.
63. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol.* 2015;7:29143.
64. Pérez-Martínez, D.A., Puente-Muñoz, A.I. Bacteria, endotoxins and chronic neuroinflammation: An etiopathogenesis for Alzheimer's disease? *Rev. Ecuatoriana de Neurol.* 2020;29(1):137-44.
65. Pritchard AB, Crean S, Olsen I, Singhrao SK. Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:336.
66. Putri, C., Bachtiar, E. Infection of Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's Disease and the Suppression of Immunity. *Dent Hypotheses.* 2021;12(4):174-8.
67. Ramya, V., Bhuvaneshwarri, Paddmanabhan, P., Manisundar, N. Alzheimer's disease and Periodontal disease bidirectional interrelationships. *Biosci Biotechnol Res Asia.* 2014;11(1):259-61.
68. Ranjan, R., Dhar, G., Sahu, S., Nayak, N., Mishra, M. Periodontal disease and neurodegeneration: The possible pathway and contribution from periodontal infections. *JCDR.* 2018;12(1):DE01-DE05.
69. Redaelli, G., Giunco, F., Trimarchi, P.D., Carini, F. Oral condition assessment among a nursing home population. Analysis of the association between tooth loss and cognitive impairment: An observational study. *J Gerontol Geriatr.* 2020;68(1):1-6.
70. Ryder MI, Xenoudi P. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontol 2000.* 2021;87(1):32-42.



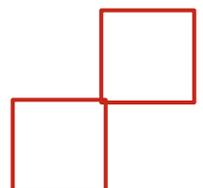
71. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol.*2020;91 Suppl 1(Suppl 1):S45-S49.
72. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol.*2020;33(2):230-8.
73. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and Alzheimer's disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*2021;26(1):e43-e48.
74. Shaik MM, Ahmad S, Gan SH, Abuzenadah AM, Ahmad E, Tabrez S, Ahmed F, Kamal MA. How do periodontal infections affect the onset and progression of Alzheimer's disease? *CNS Neurol Disord Drug Targets.*2014;13(3):460-6.
75. Silvestre FJ, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Martinez-Herrera M, Del Olmo A. Neuroinflammation, Alzheimers disease and periodontal disease: is there an association between the two processes? *J Biol Regul Homeost Agents.*2017;31(2 Suppl 1):189-96.
76. Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, Crean S. Oral inflammation, tooth loss, risk factors, and association with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.*2014;42(3):723-37.
77. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.*2015;2015:137357.
78. Singhrao SK, Olsen I. Are Porphyromonas gingivalis Outer Membrane Vesicles Microbullets for Sporadic Alzheimer's Disease Manifestation? *J Alzheimers Dis Rep.*2018;2(1):219-28.
79. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc.*2007;138(10):1314-22.



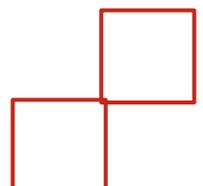
80. Sureda A, Daglia M, Argüelles Castilla S, Sanadgol N, Fazel Nabavi S, Khan H, Belwal T, Jeandet P, Marchese A, Pistollato F, Forbes-Hernandez T, Battino M, Berindan-Neagoe I, D'Onofrio G, Nabavi SM. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? *Pharmacol Res.*2020;151:104582.
81. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, Lima RR. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.*2017;9:327.
82. Uppoor AS, Lohi HS, Nayak D. Periodontitis and Alzheimer's disease: oral systemic link still on the rise? *Gerodontology.*2013;30(3):239-42.
83. Vaca Altamirano, G., Manzano Flores, A.B., Armijos Briones, F.M. Porphyromona Gingivalis and its relationship with alzheimer's disease. *Universidad y Sociedad.*2021;13(S2):109-16.
84. Wang, R.P.-H., Leung, W.-K., Goto, T., Ho, J.Y.-S., Chang, R.C.-C. IL-1 beta and TNF-alpha play an essential role in modulating the risk of both periodontitis and Alzheimer's disease.2021;(17):e058464.
85. Wang KR, Ge S. [Research progress in relationship between tooth loss and Alzheimer's disease]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2020;55(8):586-90.
86. Wang RP, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun.* 2019;81:63-73.
87. Werber T, Bata Z, Vaszi ES, Berente DB, Kamondi A, Horvath AA. The Association of Periodontitis and Alzheimer's Disease: How to Hit Two Birds with One Stone. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(1):1-21.



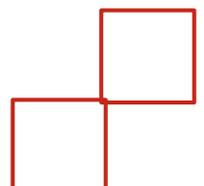
88. Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomenigeal cells. *J Pharmacol Sci.* 2014;126(1):8-13.
89. Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T, Nichols F, Lakshmana MK, Movila A. Potential Role of Phosphoglycerol Dihydroceramide Produced by Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2020;11:591571.
90. Yang I, Arthur RA, Zhao L, Clark J, Hu Y, Corwin EJ, Lah J. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment. *Exp Gerontol.* 2021;147:111273.
91. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, Frades-Payo B, Paredes-Gallardo V, Albaladejo A. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(9):3061-70.
92. Beydoun MA, Beydoun HA, Weiss J, Hossain S, El-Hajj ZW, Zonderman AB. *Helicobacter pylori*, periodontal pathogens, and their interactive association with incident all-cause and Alzheimer's disease dementia in a large national survey. *Mol Psychiatry.* 2021;26(10):6038-53.
93. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(1):157-72.
94. Botelho J, Leira Y, Viana J, Machado V, Lyra P, Aldrey JM, Pías-Peleiteiro JM, Blanco J, Sobrino T, Mendes JJ. The Role of Inflammatory Diet and Vitamin D on the Link between Periodontitis and Cognitive Function: A Mediation Analysis in Older Adults. *Nutrients.* 2021;13(3):924.



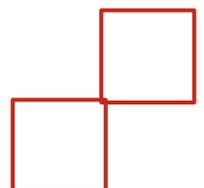
95. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The *Porphyromonas gingivalis*/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:408.
96. Cestari JA, Fabri GM, Kalil J, Nitrini R, Jacob-Filho W, de Siqueira JT, Siqueira SR. Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(4):1479-85.
97. Cicciù M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Cicciù A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med.* 2013;6(9):766-72.
98. de Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, de Siqueira JT, Cestari JA, de Siqueira SR. Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(4):823-9.
99. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, Monasterio G, Vernal R, Paula-Lima A. 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):1586423.
100. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019;5(1):eaau3333.



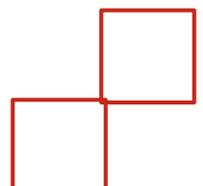
101. Egashira R, Umezaki Y, Mizutani S, Obata T, Yamaguchi M, Tamai K, Yoshida M, Makino M, Naito T. Relationship between cerebral atrophy and number of present teeth in elderly individuals with cognitive decline. *Exp Gerontol.* 2021;144:111189.
102. Farhad SZ, Amini S, Khalilian A, Barekatin M, Mafi M, Barekatin M, Rafei E. The effect of chronic periodontitis on serum levels of tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer disease. *Dent Res J (Isfahan).* 2014;11(5):549-52.
103. Franciotti R, Pignatelli P, Carrarini C, Romei FM, Mastrippolito M, Gentile A, Mancinelli R, Fulle S, Piattelli A, Onofri M, Curia MC. Exploring the Connection between *Porphyromonas gingivalis* 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.
104. Guo H, Li B, Yao H, Liu D, Chen R, Zhou S, Ji Y, Zeng L, Du M. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral Dis.* 2021.
105. Hategan SI, Kamer SA, Craig RG, Sinescu C, de Leon MJ, Jianu DC, Marian C, Bora BI, Dan TF, Birdac CD, Marcu A, Kamer AR, Negrutiu ML. Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease. *Neurol Sci.* 2021;42(11):4511-19.
106. Holmer J, Aho V, Eriksdotter M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *J Oral Microbiol.* 2021;13(1):1854552.
107. Jiang Z, Shi Y, Zhao W, Zhou L, Zhang B, Xie Y, Zhang Y, Tan G, Wang Z. Association between chronic periodontitis and the risk of



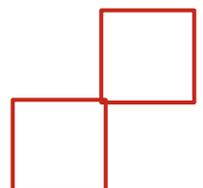
- Alzheimer's disease: combination of text mining and GEO dataset. BMC Oral Health. 2021;21(1):466.
108. Jin J, Guang M, Ogbuehi AC, Li S, Zhang K, Ma Y, Acharya A, Guo B, Peng Z, Liu X, Deng Y, Fang Z, Zhu X, Hua S, Li C, Haak R, Ziebolz D, Schmalz G, Liu L, Xu B, Huang X. Shared Molecular Mechanisms between Alzheimer's Disease and Periodontitis Revealed by Transcriptomic Analysis. Biomed Res Int. 2021;2021:6633563.
109. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to cognitive function in an older adult Danish population. J Alzheimers Dis. 2012;28(3):613-24.
110. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, Nehorayoff A, Glodzik L, Brys M, de Leon MJ. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. J Neuroimmunol. 2009;216(1-2):92-7.
111. Kim JH, Oh JK, Wee JH, Kim YH, Byun SH, Choi HG. Association between Tooth Loss and Alzheimer's Disease in a Nested Case-Control Study Based on a National Health Screening Cohort. J Clin Med. 2021;10(17):3763.
112. 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. J Periodontal Implant Sci. 2020;50(5):303-12.
113. Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, Saku T, Yoshie H. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. Arch Oral Biol. 2014;59(6):586-94.



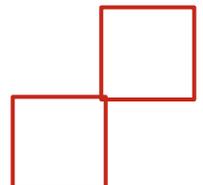
114. Laugisch O, Johnen A, Buergin W, Eick S, Ehmke B, Duning T, Sculean A. Oral and Periodontal Health in Patients with Alzheimer's Disease and Other Forms of Dementia - A Cross-sectional Pilot Study. *Oral Health Prev Dent.* 2021;19(1):255-61.
115. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I, Potempa J, Sculean A, Duning T, Eick S. Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(1):105-14.
116. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):493-98.
117. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Correction to: Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Sep;132(17-18):549-550. doi: 10.1007/s00508-020-01647-4. Erratum for: *Wien Klin Wochenschr.* 2020;132(17-18):493-98.
118. Lin CS, Lin HH, Fann SW, Lee WJ, Hsu ML, Wang SJ, Fuh JL. Association between tooth loss and gray matter volume in cognitive impairment. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(2):396-407.
119. Merchant AT, Yi F, Vidanapathirana NP, Lohman M, Zhang J, Newman-Norlund RD, Fridriksson J. Antibodies against Periodontal Microorganisms and Cognition in Older Adults. *JDR Clin Trans Res.* 2022:23800844211072784.
120. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N, Papapanou PN. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One.* 2014;9(12):e114959.



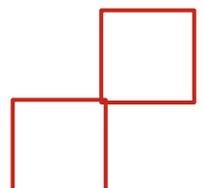
121. Nonaka S, Nakanishi H. Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* induce microglia migration through endosomal signaling by protease-activated receptor 2. *Neurochem Int.* 2020;140:104-840.
122. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):665-77.
123. Rolim Tde S, Fabri GM, Nitri R, Anghinah R, Teixeira MJ, Siqueira JT, Cesari JA, Siqueira SR. Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(12):919-24.
124. Rong X, Xiang L, Li Y, Yang H, Chen W, Li L, Liang D, Zhou X. Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative Link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:248.
125. Sato N, Matsumoto T, Kawaguchi S, Seya K, Matsumiya T, Ding J, Aizawa T, Imaizumi T. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces interleukin-6 and c-c motif chemokine ligand 2 expression in cultured hCMEC/D3 human brain microvascular endothelial cells. *Gerodontology.* 2022;39(2):139-47.
126. Scherer RX, Scherer WJ. U.S. state correlations between oral health metrics and Alzheimer's disease mortality, prevalence and subjective cognitive decline prevalence. *Sci Rep.* 2020;10(1):20962.
127. Schwahn C, Frenzel S, Holtfreter B, Van der Auwera S, Pink C, Bülow R, Friedrich N, Völzke H, Biffar R, Kocher T, Grabe HJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease-Results of a trial emulation approach. *Alzheimers Dement.* 2022;18(1):127-41.



128. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, Ziętek M, Leszek J. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(9):978-90.
129. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D 3rd. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(3):196-203.
130. Sun YQ, Richmond RC, Chen Y, Mai XM. Mixed evidence for the relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A bidirectional Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228206.
131. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, Yoshida D, Yamashita Y, Ninomiya T. Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(5):e95-e100.
132. Tsuneishi M, Yamamoto T, Yamaguchi T, Kodama T, Sato T. Association between number of teeth and Alzheimer's disease using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *PLoS One.* 2021;16(4):e0251056.136.
133. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, Naik SB, Singh P, Guruprasad CN, Chatterji A. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29(6):498-502.
134. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuuttila M, Hartikainen S, Ylöstalo P. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Spec Care Dentist.* 2019;39(2):158-65.



135. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):56.
136. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ, Park SM. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(6):1234-39.
137. de Oliveira Araújo R, Villoria GEM, Luiz RR, Esteves JC, Leão ATT, 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(2):555-62.
138. 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.
139. Griffin WS, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie JE, Graham DI, Roberts GW, Mrak RE. Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain Pathol.* 1998;8(1):65-72.
140. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, Burgos JS, Gonzalez-Moles MA, Barrios R, Bravo M. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol.* 2015;86(2):244-53.

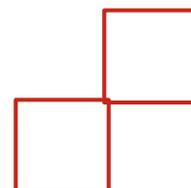


9. Anexos

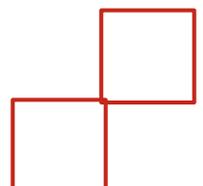
9.1 Anexo 1

Guía PRISMA (21).

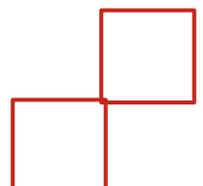
Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	21
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	23
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	26
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	27
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	27



Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	30
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	30
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	30
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	/
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	24
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	/
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	/
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and	/

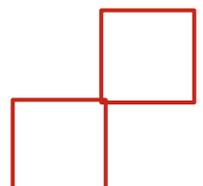


		extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	/
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	/
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	30
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	30
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	36
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	43
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	/
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	47
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	/
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	/



	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	/
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	/
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	/
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	50
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	53
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	53
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	54
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	/
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	/
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	/
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	/
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	/
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	/

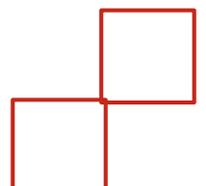
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>



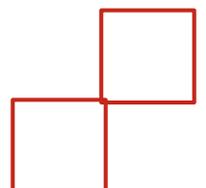
9.2 Anexos 2

Tabla 4. Descripción de los estudios eliminados según el análisis del resumen relacionándolos con la justificación de dicha eliminación.

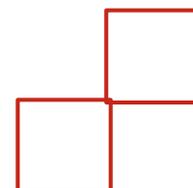
Autor y año	Criterio de exclusión
Abbayya y cols ²³ 2015	(1)
Cerajewska y cols ²⁴ 2015	(1)
Chen y cols ²⁵ 2010	(2)
Değirmenci y cols ²⁶ 2021	(2)
Desta y cols ²⁷ 2021	(1)
Dhingra y cols ²⁸ 2021	(1)
Dibello y cols ²⁹ 2021	(1)
Dziedzic y cols ³⁰ 2014	(3)
Gaur y cols ³¹ 2015	(1)
Goto y cols ³² 2019	(1)
Gurav y cols ³³ 2014	(1)
Harding y cols ³⁴ 2022	(1)
Harding y cols ³⁵ 2017	(1)
Harding y cols ³⁶ 2017	(1)
Hatipoglu y cols ³⁷ 2011	(2)



Holmer y cols ³⁸ 2022	(4)
Jungbauer y cols ³⁹ 2022	(1)
Kaliamoorthy y cols ⁴⁰ 2021	(1)
Kamer y cols ⁴¹ 2020	(1)
Kamer y cols ⁴² 2017	(1)
Kamer y cols ⁴³ 2008	(1)
Kanagasingam y cols ⁴⁴ 2020	(1)
Kouki y cols ⁴⁵ 2022	(1)
Li y cols ⁴⁶ 2022	(4)
Liang y cols ⁴⁷ 2020	(1)
Liccardo y cols ⁴⁸ 2020	(1)
Matsushita y cols ⁴⁹ 2020	(1)
Maurer y cols ⁵⁰ 2018	(3)
Nakanishi y cols ⁵¹ 2020	(1)
Nara y cols ⁵² 2021	(1)
Nie y cols ⁵³ 2019	(5)
Okamoto y cols ⁵⁴ 2015	(2)
Okamoto y cols ⁵⁵ 2010	(2)
Olsen y cols ⁵⁶ 2021	(1)

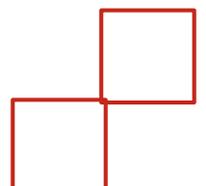


Olsen y cols ⁵⁷ 2021	(1)
Olsen y cols ⁵⁸ 2020	(1)
Olsen y cols ⁵⁹ 2020	(6)
Olsen y cols ⁶⁰ 2020	(1)
Olsen y cols ⁶¹ 2019	(1)
Olsen y cols ⁶² 2016	(1)
Olsen y cols ⁶³ 2015	(1)
Pérez-Martínez y cols ⁶⁴ 2020	(1)
Pritchard y cols ⁶⁵ 2017	(1)
Putri y cols ⁶⁶ 2021	(1)
Ramya y cols ⁶⁷ 2014	(1)
Ranjan y cols ⁶⁸ 2018	(1)
Redaelli y cols ⁶⁹ 2020	(2)
Ryder y cols ⁷⁰ 2021	(1)
Ryder y cols ⁷¹ 2020	(1)
Sadrameli y cols ⁷² 2020	(1)
Sansores-España y cols ⁷³ 2021	(1)
Shaik y cols ⁷⁴ 2014	(1)
Silvestre y cols ⁷⁵ 2017	(1)



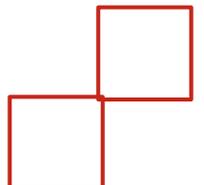
Singhrai y cols ⁵ 2019	(1)
Singhrai y cols ⁷⁶ 2014	(1)
Singhrai y cols ⁷⁷ 2015	(1)
Singhrai y cols ⁷⁸ 2018	(1)
Stein y cols ⁷⁹ 2007	(2)
Sureda y cols ⁸⁰ 2020	(1)
Teixeira y cols ⁸¹ 2017	(1)
Uppoor y cols ⁸² 2013	(1)
Vaca y cols ⁸³ 2021	(1)
Wang y cols ⁸⁴ 2021	(5)
Wang y cols ⁸⁵ 2020	(1)
Wang y cols ⁸⁶ 2019	(1)
Watts y cols ¹¹ 2008	(1)
Werber y cols ⁸⁷ 2021	(1)
Wu y cols ⁸⁸ 2014	(1)
Yamada y cols ⁸⁹ 2020	(5)
Yang y cols ⁹⁰ 2021	(2-4)

Criterios de exclusión: Revisión bibliográfica (1), No trata de Enfermedad Periodontal (2), Letters (3), No trata de EA (4), Animales (5), Editorial (6).



9.3 Anexos 3

Formato artículo.



Enfermedad periodontal y Enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática.

AUTORES: Nair Kaur Briguglio ¹, Raquel Estevez Llorens ²

AFILIACIÓN: Universidad Europea de Valencia. Facultad de ciencias de la salud. Departamento de Odontología

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA: Universidad Europea de Valencia, nairbriguglio@gmail.com

Resumen

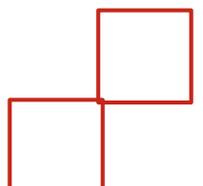
Introducción: la Enfermedad Periodontal es una patología infecciosa que afecta los tejidos del soporte del diente. Se ha investigado su relación con diferentes enfermedades sistémicas entre ellas el Alzheimer. En la presente revisión sistemática se plantea estudiar la posible relación entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad de Alzheimer, también evaluar la prevalencia de Alzheimer en paciente periodontales y evaluar su salud periodontal.

Material y método: se han empleado dos bases de datos PubMed y Scopus. La búsqueda se ha realizado desde Octubre de 2021 hasta Abril 2022. Se han incluido estudios primarios que se han sometido a un estudio de calidad según la guía CASPe.

Resultados: los estudios incluidos han sido seis, siendo dos de cohorte y cuatro de casos-controles. Los dos primeros evaluaron la prevalencia de Enfermedad de Alzheimer en pacientes periodontales. Los cuatro casos-controles investigaron la salud periodontal en pacientes con Alzheimer.

Conclusiones: la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad de Alzheimer podrían estar relacionadas. La periodontitis se ha asociado a un mayor riesgo de sufrir Alzheimer, y al mismo tiempo el Alzheimer se ha relacionado con una peor salud periodontal.

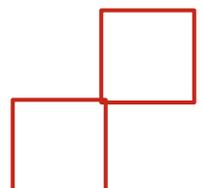
Palabras claves: Periodontitis, Periodontal Disease, Alzheimer, Alzheimer's disease.



Introducción

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es una de las formas de demencia más prevalentes en los últimos años que consiste en un deterioro progresivo cerebral (1) de carácter neurodegenerativo, irreversible y discapacitante (2). Empeora siempre más con el paso del tiempo (2-3). Los factores más importantes en su desarrollo son el envejecimiento (3), la genética, la dieta y la alimentación (4). Histopatológicamente se caracteriza por agregados extracelulares de placas amiloides ($A\beta$) y agrupaciones intracelulares de ovillos neurofibrilares (NFT) compuestos por microtúbulos hiperfosforilación τ (5). El diagnóstico de la EA se podrá confirmar solamente mediante estudios post-mortem (6). La identificación de la enfermedad se realiza con: identificación de los biomarcadores, estudio del líquido cefalorraquídeo, plasma, estudio de imagen PET y resonancia magnética. Sobre el tratamiento de la EA no existe uno específico, sino que los fármacos se centran en limitar la sintomatología de forma temporal (6).

La Enfermedad Periodontal (EP) es una patología inflamatoria crónica multifactorial que causa la pérdida de hueso de soporte dental y consecuentemente la pérdida de piezas dentarias (7). Incluye tanto gingivitis como periodontitis (8). Algunas de sus bacterias protagonistas son la *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y la *Porphyromonas gingivalis*, siendo esta la más prevalente en la población (9 y 10). 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 (11). Las bacterias periodontopatógenas tienen el poder de romper el epitelio de la bolsa periodontal y entrar directamente al torrente sanguíneo con sus endotoxinas y exotoxinas provocando una respuesta inflamatoria (9). El diagnóstico de la Enfermedad Periodontal se basa en las mediciones de la inflamación de los tejidos, la profundidad del surco gingival y la cantidad de pérdida de hueso visible a nivel radiográfico. Sobre la relación que puede existir entre la EP y el Alzheimer, las bacterias gram-negativas de la EP pueden llegar por el epitelio al torrente sanguíneo y a la



circulación sistémica. Las endotoxinas de los lipopolisacáridos generadas por la bacterias periodontopatógenas inducen la formación de citoquinas y alteran la coagulación sanguínea, además de ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica (8). En los pacientes con Alzheimer, la periodontitis puede ser más grave por la dificultad en las medidas de higiene oral rutinarias, y esto alimenta el dicho proceso (12).

La presente revisión sistemática pretende estudiar la relación que existe entre la Enfermedad Periodontal y la Enfermedad del Alzheimer. Los objetivos específicos se centran en evaluar la prevalencia de Alzheimer en paciente periodontales y valorar su salud periodontal.

Material y método

Para la realización de la presente revisión sistemática se ha seguido la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (13).

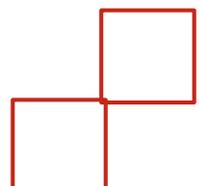
La pregunta PICO ha sido la siguiente: en pacientes adultos (Población) y Enfermedad Periodontal (Intervención) comparados con pacientes sin Enfermedad Periodontal (Comparación), hay un mayor riesgo de sufrir Enfermedad de Alzheimer? (outcome/resultados).

-Criterios de elegibilidad

Se han incluidos estudios primarios según los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos, criterio diagnóstico de la EA y periodontitis esté claramente explicado, pacientes mayores de 50 años.

-Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se han empleado las bases de datos PubMed/MEDLINE y Scopus con los siguientes términos Medical Subject Headings (MeSH): Periodontitis, Periodontal Disease, Alzheimer, Alzheimer's disease. En todos los motores de búsqueda se han utilizado los operadores booleanos “AND” y “OR”.



-Proceso de selección de artículos

El proceso se llevó a cabo en 4 fases: en un primer momento se eliminaron los duplicados, segundo se evaluaron los títulos, en una tercera fase se analizaron los resúmenes y por último el texto completo de los estudios. Al final de este proceso se obtuvo el número de estudios incluidos.

-Extracción de datos

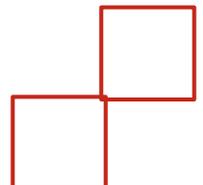
De cada uno de los estudios se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, tipo de estudio, grupo de la muestra, casos (pacientes con EP/EA), controles (pacientes sanos), edad (años), sexo (hombres, mujeres), criterios de elegibilidad de la muestra, método diagnóstico de la Enfermedad Periodontal, método diagnóstico de la EA, tiempo del estudio, variables de resultados.

-Valoración de la calidad

Los artículos seleccionados han sido analizados mediante la guía de CASPe (14) para la medición de riesgo del sesgo. En el anexo 1 se describen las Tablas 1 y 2 donde se observa la valoración de la calidad.

Resultados

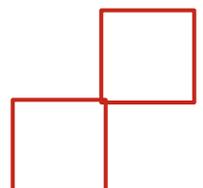
En el anexo 2 se puede ver el diagrama de flujo en la FIGURA 1 que describe la estrategia de búsqueda e individua los artículos finales de esta revisión sistemática. En el anexo 3 se presenta la Tabal 3 con los valores de las variables de resultado. Se han podido observar que la salud periodontal era peor en los pacientes con Alzheimer comparados a los controles mediante el estudio de Martande y cols ¹⁵ que observan estimaciones de índice de placa (IP), índice gingival (IG), nivel de inserción clínica (NIC), profundidad de sondaje (PS) y sangrado al sondaje (SS) significativamente mayores respecto en los pacientes con EA. En el estudio de Tiisanoja y cols ¹⁶ el 11% de los afectados por Alzheimer presentaban bolsas periodontales ≥ 4 mm aunque si en este caso las diferencias no han sido estadísticamente significativas. La investigación de Oliveira y cols ¹⁹ mostró



una prevalencia estadísticamente significativa de periodontitis en los pacientes con EA. Igualmente, Holmer y cols ²⁰ observaron una peor salud periodontal en los pacientes con Alzheimer, en los referente a la profundidad de las bolsas periodontales. Por otra parte, Chen y cols ¹⁷ observaron el porcentaje de 1,24% de EA en los pacientes con EP. Los resultados han sido los mismos en el estudio de Choi y cols ¹⁸ que incluyeron además variables como el alcohol, el ser fumador y el practicar actividad física: en los casos con EP aunque tengan un estilo de vida saludable se ha hallado una mayor probabilidad de desarrollar Alzheimer respecto a los controles.

Discusión

Para estudiar el vínculo entre la EP y la EA, por una parte se estudiaron artículos que trataban pacientes con Alzheimer comparados con los controles sanos, por la otra se han tomado en cuenta pacientes periodontales en comparación con sanos. Chen y cols ¹⁷ concluyen una mayor probabilidad de padecer EA en los casos respecto a los controles después de una exposición a la periodontitis durante 10 años. La base de este resultado se identifica en el proceso de inflamación que comparten ambas enfermedades: la EP genera un proceso inflamatorio aumentando el nivel de citoquinas proinflamatorias; los patógenos periodontales llegan directamente al cerebro a través de los nervios periféricos generando una inflamación del sistema nervioso central junto al deterioro cognitivo del Alzheimer (22). Choi y cols ¹⁸ están de acuerdo con lo investigado por por Ide y cols ¹² observando un riesgo del 6% de padecer EA en los pacientes con EP. Para evaluar si la EP puede ser un efecto de la EA, y al mismo tiempo la EA puede ser una causa de la EP por el deterioro cognitivo, Martande y cols ¹⁵ y Tiisanoja y cols ¹⁶ hallaron un deterioro periodontal estadísticamente significativo en los afectados por EA. De Oliveira y cols ¹⁹ marcan que la peor salud periodontal puede ser una variable de exposición para la EA, coincidiendo con los visto por Ide y cols ¹² y Holmer y cols ²⁰ . La limitación principal de esta revisión sistemática es el tamaño muestral que podría resultar insuficiente y no permitiría establecer con certeza el juicio de causalidad de las dos enfermedades. Se



necesitarán más estudios de cohortes poblacionales para poder confirmar los hallazgos aquí observados. Las conclusiones de la presente revisión sistemática han sido: la EP está asociada con la EA, la condición periodontal de los pacientes con EA empeora a medida que progresa el Alzheimer, el riesgo de desarrollar EA es mayor en pacientes periodontales.

Conflictos de interés

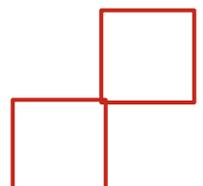
Los autores declaran que no presentan ningún conflicto de interés en este estudio.

Financiación

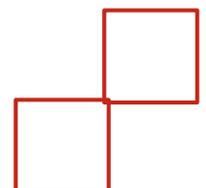
Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Bibliografía

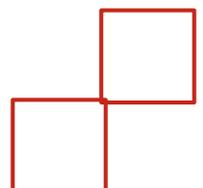
1. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia (Engl Ed)*.2018;33(9):602-13.
2. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*.2017;9(1):71.
3. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):32.
4. A Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*. 2019;57(2):87-105.
5. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:5541-54.
6. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(3):645-65.



7. Neilands J, Kinnby B. *Porphyromonas gingivalis* initiates coagulation and secretes polyphosphates - A mechanism for sustaining chronic inflammation? *Microb Pathog.* 2022;162:104648.
8. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(5):865-76.
9. 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.* 2019;20(6):1414.
10. Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats. *J Mol Neurosci.* 2021;71(1):89-100.
11. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2019;11(1):1563405.
12. 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):e0151081.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Pre-ferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
14. Cabello López, J.B. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe. Elsevier; 2005. p. 13–7



15. 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 Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29(6):498-502.
16. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuuttila M, et al. Oral diseases and inflammatory burden and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or older. *Spec Care Dentist.* 2019;39(2):158-65.
17. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):56.
18. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ, et al. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(6):1234-9.
19. de Oliveira Araújo R, Villoria GEM, Luiz RR, Esteves JC, Leão ATT, 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(2):555-62.
20. Holmer J, Eriksson 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.
21. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N Am J Med Sci.* 2015;7(6):241-6.



Anexos

Anexo 1

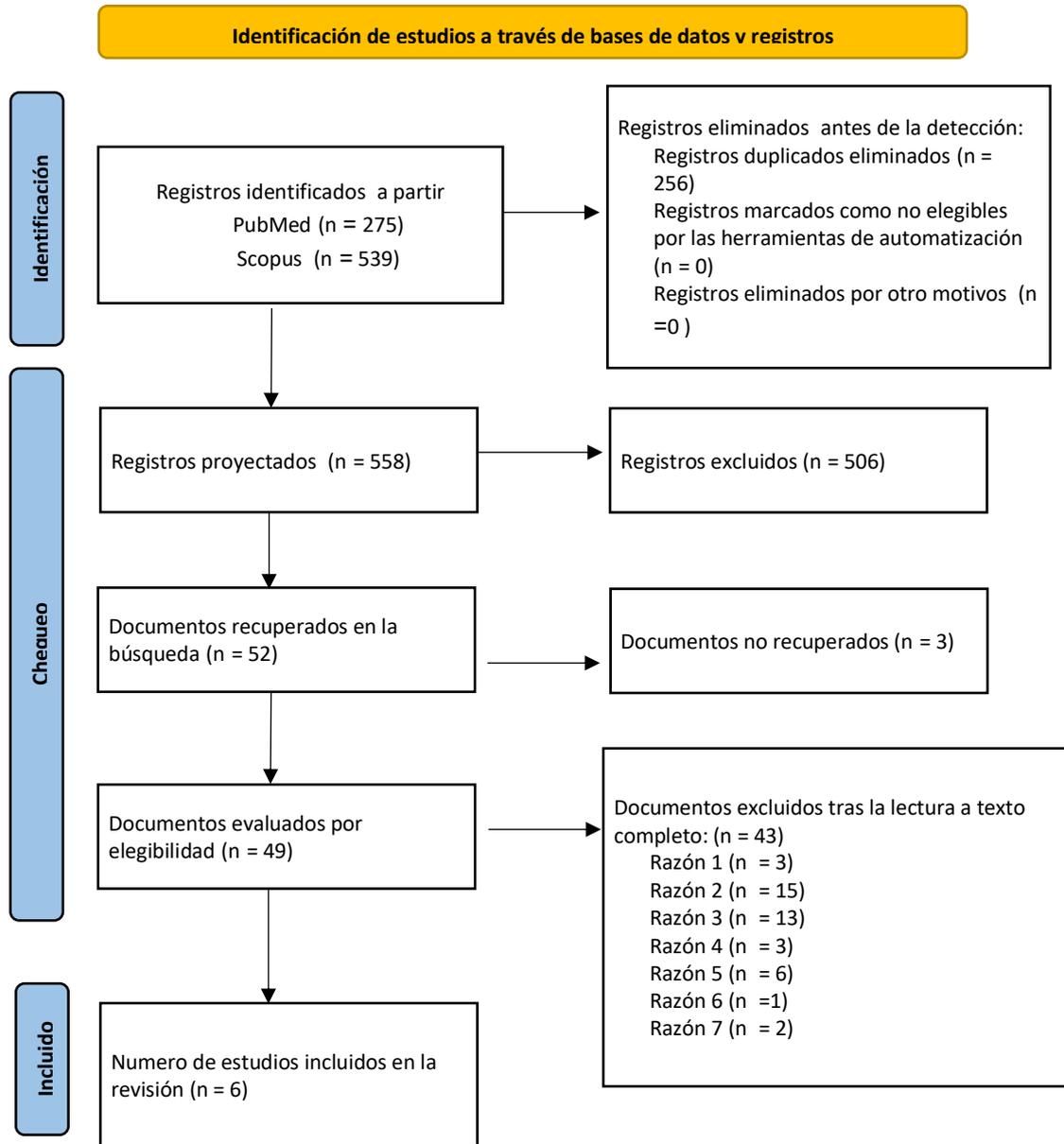
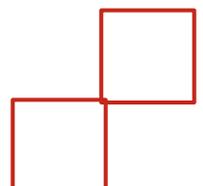
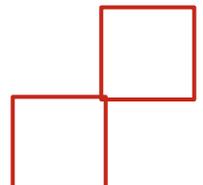


FIGURA 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020. De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Para obtener más información, visite: <http://www.prisma-statement.org/>



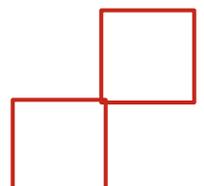
Anexo 2: Tabla 1: valoración calidad para estudios caso-controles

	Martande y cols ¹⁵	Tiisanoja y cols ¹⁶	de Oliveira y cols ¹⁹	Holmer y cols ²⁰
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?	Si	Si	Si	Si
3. ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?	Si	Si	No	Si
4. ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?	Si	Si	Si	Si
5. ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Si	No	Si	No
6. ¿Te crees los resultados?	Si	Si	Si	Si
7. ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia si disponible?	Si	Si	Si	Si



	Chen y cols ¹⁷	Choi y cols ¹⁸
1. ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	Si	Si
2. ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	Si	Si
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	Si	No
4. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	Si	Si
5. ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	Si	Si
6. ¿Te parecen creíbles los resultados?	Si	Si
7. ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	Si	Si
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	Si	Si

Tabla 2: valoración calidad para estudios caso-contróles



Anexo 3

AUTORES	IP	IG	PS	NIC	SS	NÚMERO DE DIENTES	CDR	PROBABILIDAD DE EA
<i>Martandey cols</i> ¹⁵	Grupo 1: 1.37 ± 0.29 Grupo 2: 1.96 ± 0.18 Grupo 3: 2.762 ± 0.12 Grupo 4: 3.47 ± 0.27	Grupo 1: 0.64 ± 0.21 Grupo 2: 1.15 ± 0.21 Grupo 3: 1.68 ± 0.22 Grupo 4: 2.31 ± 0.26	Grupo 1: 2.39 ± 0.5 Grupo 2: 3.18 ± 0.35 Grupo 3: 3.99 ± 0.32 Grupo 4: 5.02 ± 0.56	Grupo 1: 2.76 ± 0.55 Grupo 2: 3.58 ± 0.37 Grupo 3: 4.52 ± 0.38 Grupo 4: 5.58 ± 0.58	Grupo 1: 29.17 ± 5.43 Grupo 2: 37 ± 5.24 Grupo 3: 55.44 ± 7 Grupo 4: 67 ± 12.36	Casos: 15.8 ± 3.6 Control: 16.2 ± 4.2	-	-
<i>Tiisanoja y cols</i> ¹⁶	-	-	-	-	-	Casos: 10.9 Control: 14.1	-	-
<i>Chen y cols</i> ¹⁷	-	-	-	-	-	-	-	porcentaje de EA del 1,24% en pc con EP
<i>Choi y cols</i> ¹⁸	-	-	-	-	-	-	-	Pc con EP 6% de probabilidad de EA
<i>de Oliveira y cols</i> ¹⁹	Casos: 72.6 ± 3.8 Control: 16.7 ± 2.3	-	Casos: 3.4 ± 0.2 Control: 2.4 ± 0.1	Casos: 4.6 ± 0.3 Control: 3.1 ± 0.2	Casos: 57.9 ± 4.5 Control: 15.4 ± 2.0	Casos: 11.5 ± 6.2 Control: 20.8 ± 6.1	CDR = 1 o 2	1,24% pc con EP sufría EA.
<i>Holmer y cols</i> ²⁰	Casos: - - 0-19: 3 20-50: 35 ≥ 51: 14 Control: 0-19:6 20-50: 48 ≥ 51: 22	-	-	Casos: baja: 27 Localizada: 17 Generalizada: 8 Control: baja: 50 Localizada: 24 Generalizada: 2	Casos: 0-24: 31 25-49: 16 50-100: 4 Control: 0-24:59 25-49:14 50-100:3 3	Casos: 26 Controles: 27	-	-

Tabla3: valoración calidad para estudios caso-contróles

