



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

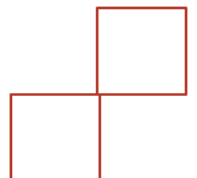
Trabajo Fin de Grado

Curso 2022-23

**INFLUENCIA DE LAS BACTERIAS PERIODONTALES EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Presentado por: [Apolline Castex](#)

Tutor: [Raquel Estévez Llorens](#)



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora, Raquel Estévez Llorenz, por su incansable apoyo y guía durante todo el proceso de desarrollo de esta tesis. Valoro enormemente su paciencia y disposición para escucharme y brindarme feedback constructivo en cada etapa del proceso. Sus comentarios y sugerencias fueron de gran ayuda para la realización de este trabajo. Muchas gracias por todo.

Gracias a todos los profesores de la Universidad Europea de Valencia y de la Clínica Odontológica por haber transmitido sus conocimientos, y particularmente a los profesores del curso de Trabajo de Fin Grado por el tiempo que nos dedicaron para proporcionar la metodología necesaria para la realización de esta investigación y por siempre haber sido disponible para resolver mis dudas.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mes parents, sans qui je n'aurais pas eu le courage de venir vivre ces cinq merveilleuses années et de découvrir ce métier qui me passionne aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été présents pour moi, de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci à vous pour les sacrifices que vous avez dû faire pour m'offrir ces études, je suis extrêmement reconnaissante d'avoir des parents aussi extraordinaires que vous.

À Pierre, pour ton soutien indéfectible tout au long de ces années malgré cette distance qui nous sépare. Tu as toujours su trouver les mots justes pour me remonter le moral et me remotiver dans les moments difficiles. Je suis si heureuse de pouvoir commencer ce nouveau chapitre de ma vie à tes côtés.

À mes grands-parents, je voudrais vous remercier de m'avoir aidée à réaliser mes rêves et d'avoir toujours cru en moi. Merci pour vos encouragements constants qui m'ont fait garder confiance en mes capacités à réussir ces études.

À mes amis, mais plus particulièrement à Helena, la première personne que j'ai eu la chance de rencontrer ici. Merci d'être l'amie dont tout le monde a besoin dans sa vie.

A todos ellos, mil gracias.

ÍNDICE

Listado de símbolos y siglas	7
Resumen	9
Abstract	11
Palabras claves	13
1. Introducción	15
1.1. Enfermedad de Alzheimer	15
1.2. Enfermedad periodontal	19
1.3. Relación entre EA y EP	25
2. Justificación e hipótesis	28
2.1. Justificación	28
2.2. Hipótesis	29
3. Objetivos	31
4. Material y Método	33
4.1. Identificación de la pregunta PICO	33
4.2. Criterios de elegibilidad	33
4.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos	34
4.4. Proceso de selección de los estudios	35
4.5. Extracción de datos	35
4.6. Valoración de la calidad	36
4.7. Síntesis de datos	37
5. Resultados	39
5.1. Selección de estudios. Flow chart	39
5.2. Análisis de las características de los estudios revisados	41
5.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo	45
5.4. Síntesis resultados	48
6. Discusión	54
7. Conclusiones	62
8. Bibliografía	64
9. Anexos	73

LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS

- Aa: Actinobacillus actinomycetemcomitans
- A β : Péptido beta-amiloide
- ACh: Acetilcolina
- APOE: Apolipoproteína E
- APP: Proteína precursora de amiloide
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- EE.UU.: Estados Unidos
- EP: Enfermedad periodontal
- IHO: Instrucciones de higiene oral
- IL-1 β : Interleucina-1 β
- IL-6: Interleucina-6
- IRM: Imágenes por resonancia magnética
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- MeSH: Medical Subject Headings
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- MoCA: Montreal Cognitive Assessment
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- Pg: Porphyromonas gingivalis
- PMN: Polimorfonucleares
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
- PS: Placas seniles
- PSEN1: Presenilina 1
- PSEN2: Presenilina 2
- RAR: Raspado y alisado radicular
- SNC: Sistema nervioso central
- Td: Treponema denticola
- Tf: Tannerella forsythensis
- TNF: Factor de necrosis tumoral

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa multifactorial. En los últimos años se ha investigado los diferentes factores que podrían favorecer su desarrollo. La presente revisión sistemática pretende estudiar la influencia de las bacterias periodontales sobre esta enfermedad. El objetivo principal fue comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas entre pacientes con Alzheimer y sin deterioro cognitivo. Así como determinar qué bacterias periodontales están relacionadas con la enfermedad de Alzheimer y valorar la concentración de citoquinas inflamatorias en ambos grupos.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science hasta Marzo de 2023. Se valoró la calidad de los estudios incluidos según la guía NewCastle-Ottawa.

Resultados: Se incluyeron doce artículos, de los cuales diez fueron estudios casos y controles, y dos de ellos estudios de cohortes. Todos los artículos evaluaron la carga bacteriana entre ambos grupos y tres de ellos también compararon la cantidad de citoquinas inflamatorias.

Conclusiones: La carga de bacterias periodontopatógenas fue mayor en los pacientes con Alzheimer. La bacteria *P. gingivalis* ha sido la bacteria que más se ha estudiado en relación con el Alzheimer. Respecto a la concentración de citoquinas inflamatorias presentes en pacientes con Alzheimer comparado con pacientes sin deterioro cognitivo, los resultados no fueron concluyentes.

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease is a multifactorial neurodegenerative pathology. In the past years, several studies have been carried out to determine the different factors that could increase the risks of its development. This systematic review aims to study the influence of periodontal bacterias on this disease. The main objective was to compare the bacterial load of periodontopathogenic bacterias between patients with Alzheimer's disease and those without cognitive impairment. Moreover, we aimed to determine which periodontal bacterias are related to Alzheimer's disease and to evaluate the concentration of inflammatory cytokines in both groups.

Material and Methods: An electronic search was carried out in the databases PubMed, Scopus and Web Of Science until March 2023. The quality of the included studies was assessed according to the NewCastle-Ottawa guidelines.

Results: Twelve articles were included, of which ten were case-control studies and two were cohort studies. All articles assessed the bacterial load between both groups and three of them also compared the amount of inflammatory cytokines.

Conclusions: The burden of periodontopathogenic bacterias was higher in Alzheimer's patients. The bacterium *P. gingivalis* has been the most studied bacterium in relation to Alzheimer's disease. Regarding the concentration of inflammatory cytokines present in Alzheimer's patients compared to patients without cognitive impairment, the results were inconclusive.

PALABRAS CLAVES

- Alzheimer disease
- Alzheimer
- Periodontitis
- Periodontal
- Porphyromonas Gingivalis
- Treponema Denticola
- Fusobacterium Nucleatum
- Prevotella Intermedia
- Aggregatibacter Actinomycetemcomitans
- Tannerella Forsythia

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad de Alzheimer

1.1.1. Definición

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una forma de demencia muy prevalente en las últimas décadas relacionado con el aumento de la esperanza de vida mundial (1-4). Es una patología irreversible que se manifiesta por el deterioro progresivo cerebral, involucrando áreas tales como la de la memoria, la del lenguaje y la del cálculo hasta provocar dependencia e invalidez (2,4-7).

1.1.2. Epidemiología

Las demencias afectan a casi 50 millones de personas y va aumentar hasta 130-150 millones en 2050. El coste anual, en los Estados Unidos (EE.UU.), llega a los 600.000 millones de dólares (1,4-6,8-10). La más común es la EA con 50-80% de esta cifra (1,4-6,11). Afecta sobre todo a los mayores de 65 años donde la incidencia dobla cada cinco años hasta alcanzar una de cada tres personas después de los 85 años (1,6). El número de muertes por EA aumentó en un 146,2 % entre 2000 y 2018, convirtiéndose en la quinta causa de muerte en EE.UU. (10).

1.1.3. Etiología y factores de riesgo

La EA se puede dividir en dos subgrupos: la EA esporádica o de inicio tardío que representa 95% de los pacientes y la EA de inicio precoz o familiar que aparece entre 30 y 50 años. Esta última se debe a factores genéticos y sobre todo, a mutaciones en la proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2) que representan respectivamente 15%, 80% y 15% de los casos (1,4,9,11).

La EA esporádica es multifactorial (4,9). Su principal factor de riesgo es la edad con una prevalencia del 10% en pacientes mayores de 65 años y del 40% para los mayores de 80 (3). El envejecimiento es un proceso irreversible que conduce a la pérdida de volumen y peso en el cerebro. También produce la pérdida de sinapsis y el agrandamiento de los ventrículos en áreas específicas con depósito de

ovillos neurofibrilares y de péptido beta-amiloide ($A\beta$) formando placas seniles (PS), dos cambios neuropatológicos importantes en la EA (9). Sin embargo, la enfermedad parece empezar entre 15 a 20 años antes del diagnóstico (6). Así, se piensa que cerca del 70% de EA se debe a factores genéticos y sobre todo al Apolipoprotein E (APOE) con tres variantes: e2, e3 y e4. Los portadores del e4 heterocigoto tienen una probabilidad de desarrollar EA aumentado por 3 que puede llegar a 12 si es homocigoto. Por el contrario, la presencia del alelo e2 reduce el riesgo (1,9,11). Otros genes son estudiados como el gen receptor de estrógeno. La EA parece afectar más a las mujeres, y sobre todo durante la menopausia. El estrógeno juega un papel importante para el buen funcionamiento cerebral: neurotransmisión, desarrollo neuronal y reducción de los niveles de péptido $A\beta$ (9).

También se considera que un tercio de los casos se deben a factores de riesgo modificables como la diabetes, el tabaco, los agentes infecciosos, las lesiones cerebrales traumáticas o los factores psicológicos como la depresión (9-12).

1.1.4. Histología

A nivel histopatológico, la EA se caracteriza por agregados extracelulares de placas amiloides y agrupaciones intracelulares de ovillos neurofibrilares compuestos por microtúbulos hiperfosforilados de proteína Tau, que normalmente permiten el transporte ordenado de los nutrientes y de los desechos en las neuronas. Las consecuencias son la degeneración de las neuronas y sinapsis, importante en la memoria y el aprendizaje (1,2,4,6,11,13).

La histopatología de la EA sigue siendo controvertida con varias teorías (3,9):

La hipótesis amiloide es la teoría más aceptada y se basa en la acumulación de péptido $A\beta$ derivado de APP por la vía amiloidogénica β -secretasa (12). Debido a la edad o condiciones patológicas, existe una disminución en la degradación de $A\beta$ lo que conduce a un desequilibrio entre su producción y el aclaramiento. La forma $A\beta_{42}$ tiene mayor tendencia a la agregación (1,4,9,11). Los oligómeros de $A\beta_{42}$ representan los péptidos tóxicos más potentes de la EA, y su presencia se asocian a su severidad.

La hipótesis colinérgica se basa en la importancia que juega la acetilcolina (ACh) en la función cognitiva. De hecho, se ha demostrado que la degeneración de las neuronas colinérgicas y niveles de ACh más bajos favorecen el deterioro cognitivo y pérdida de memoria. Esta teoría se explica por el β -amiloide que altera la neurotransmisión colinérgica que conduce a una disminución en la captación de colina y así en la liberación de ACh (9,14).

La hipótesis inflamatoria se basa en el hecho que es posible tener numerosas PS sin ningún deterioro cognitivo, así, se debería al proceso inflamatorio (3,6). Las células de la microglia son las células inmunitarias principales del cerebro, pero, su activación persistente conduce a la inflamación crónica del cerebro (2,6,13). El péptido A β 42 y la proteína tau hiperfosforilada favorecen la síntesis de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) que conducen al proceso inflamatorio crónico y a la aparición de EA (3).

1.1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la EA es controvertido debido a que se podrá confirmar solamente mediante estudios post-mortem (9). Actualmente se basa en:

- Evaluación clínica: Permite obtener una historia clínica completa y valorar los signos y síntomas (1,15). Las pruebas cognitivas como el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) o Mini-Mental State Examination (MMSE) permiten determinar el patrón y la gravedad del deterioro cognitivo comparado a las normas por su edad (1).
- Análisis de sangre: Descarta causas subyacentes. Incluye el hemograma completo, función renal, tiroidea y vitamina B12 (1,9). Las pruebas serológicas descartan causas inflamatorias e infecciosas (1). El desarrollo de biomarcadores basados en sangre permitirá ser menos costosos, menos invasivos y detectar los primeros signos de EA (15).

- Pruebas de imágenes: Las imágenes por resonancia magnética (IRM) evalúan la estructura como la función cerebral, de hecho, una atrofia temporal medial asimétrica focal es un factor predictivo de EA (1,13). La tomografía por emisión de positrones (PET) detecta depósitos A β en el cerebro vivo mediante un agente radiomarcado (5). PET permite una sensibilidad del 96% y especificidad del 100%. Sin embargo, no son cubiertos por los seguros, así se utilizan principalmente durante los ensayos clínicos (5,13).
- Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR): Es una técnica más invasiva pero menos costosa que permite un diagnóstico molecular (1,5,15). Este método presenta inconvenientes: 85-90% de precisión de diagnóstico, riesgos asociados a la punción lumbar y tiempo para obtener los resultados (5,13).
- Pruebas genéticas: Ayudan a identificar los mecanismos involucrados en la EA y permite identificar los pacientes con riesgos de padecer EA lo que permite prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad (1,16).

1.1.6. Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas suelen ser los mismos en los dos tipos de EA (2):

- Etapa preclínica: Los deterioros cognitivos de la EA se deben a PS, taupatía y muerte neuronal (17). Así, esta fase presenta amiloidosis cerebral asintomática y puede durar entre 25 y 30 años (15,17).
- Deterioro cognitivo leve: Es la aparición progresiva de los síntomas debido a mayor acumulación de A β (17). El paciente presenta deterioro en la memoria, lenguaje y desorientación temporoespacial. Otro síntoma característico es la reducción o pérdida del sentido olfativo (6,9). Sin embargo, el paciente permanece autónomo (15). Entre 30-50% de los pacientes con deterioro leve se convierten en demencia EA en 5 a 10 años (17).
- Demencia por EA: Se ha extendido a toda la corteza con los signos típicos de la EA: PS y ovillos neurofibrilares. Esto produce un drástico deterioro cognitivo con imposibilidad de reconocer su entorno, agresividad,

deambulaci3n, alucinaciones y convulsiones. Tambi3n presenta un gran deterioro funcional con dificultades para tragar y orinar. La muerte que se suele producir 8 a 12 a3os despu3s del diagn3stico (1,6,9).

1.1.7. Tratamiento

No existe un tratamiento efectivo, solo se permite aminorar los s3ntomas. As3, la prevenci3n juega un papel importante en la EA permitiendo reducir su incidencia al eliminar los factores de riesgos modificables. Tambi3n existen factores protectores como una dieta equilibrada, la actividad f3sica cotidiana que parece reducir el riesgo en un 50%, la educaci3n y las actividades intelectuales. En efecto, el bilingüismo parece retrasar la aparici3n de demencia de 4,5 a3os (5,6,9-11,18).

Actualmente existen solamente dos tipos de terapia farmacol3gica (5):

- Los inhibidores de la colinesterasa, como donepezilo, rivastigmina y galantamina, eficaces en EA leve o moderada (1,5,9,13). Los tres f3rmacos tienen la misma eficacia. Su elecci3n depende del coste, de la tolerancia individual y de la experiencia del m3dico (19).
- La memantina se recomienda en casos de EA moderada a grave (5,9,13). Suele presentar menos efectos adversos que los inhibidores de la colinesterasa (1,19).

Sin embargo, hoy , existen muchos ensayos cl3nicos en curso para proponer alternativas con mayor poder curativo como la terapia g3nica o la inmunizaci3n (5,13,19,20).

1.2. Enfermedad periodontal

1.2.1. Defini3n

La enfermedad periodontal (EP) es una patolog3a inflamatoria cr3nica de origen bacteriano. Representa la principal causa de p3rdida de dientes al afectar a los tejidos de soporte de los dientes (3,21). La EP comprende la gingivitis y la

periodontitis. La gingivitis se debe a acumulación de placa bacteriana al nivel de los márgenes gingivales. Es un proceso reversible que se caracteriza por sangrado e inflamación de las encías (21-24). La gingivitis, cuando no se trata, evoluciona a periodontitis que es crónica, destructiva e irreversible (25). Se caracteriza por la formación de una bolsa entre la encía y el diente, pérdida de la inserción periodontal y del hueso de soporte hasta conducir a movilidad y pérdida dentaria (21,23,24).

1.2.2. Epidemiología

La EP tiene una alta prevalencia afectando alrededor del 50% de la población (4). La gingivitis podría afectar hasta el 90% de la población (22,23,25). En 2010, 3 900 millones de personas presentaban EP: 35% periodontitis leve y 11% de moderada a grave, causando discapacidad, alteración del habla, baja autoestima y reducción de la calidad de vida (7,26). Esto lo hace la undécima enfermedad más prevalente, delante a las enfermedades cardiovasculares (26). El costo global de las EP fue de 440 mil millones de dólares en 2010 (26).

1.2.3. Etiología y factores de riesgo

La etiología de las EP es principalmente bacteriana. Sin embargo, aparte de las bacterias, existen otros factores de riesgo que favorecen el desarrollo de EP:

- Características individuales como: la edad (con la cual aumenta la prevalencia y la gravedad (25,27,28)) el sexo (parece afectar mas a hombres (27,28)) y el embarazo que podría tener una relación bidireccional (ya que los cambios hormonales aumentan el riesgo de EP, y la EP aumenta el riesgo de parto prematuro y de otras complicaciones perinatales (25,27)).
- Genética: La heredabilidad de la periodontitis se estima al 50% (22,24). Además, la periodontitis juvenil localizada tiene una agregación familiar favoreciendo la teoría genética (27,28).
- Tabaco: Aumenta del 5 a 20 veces el riesgo de desarrollar EP (25). Presentan peor estado periodontal, peor respuesta a los tratamientos, mayor

pérdida de dientes y ósea (22,24,25,27-29). La gingivitis puede presentar menos inflamación gingival y sangrado debido a la vasoconstricción (24,27).

- Fármacos: Pueden disminuir la secreción salival y favorecer las EP (27). La fenitoína, fármaco para la epilepsia, produce hiperplasia gingival (27,28).

1.2.4. Microbiota periodontal

Más de 700 microorganismos componen la microbiota oral y forman la placa bacteriana con diferentes grados de patogénesis (2,3,8,27). Con una adecuada higiene, la microbiota se mantiene estable con bacterias gram-positivas. Sin embargo, cuando se rompe este equilibrio, se forma en primero, la placa supragingival compuesta por componentes orgánicos, inorgánicos y microorganismos. Luego, por falta de higiene, esta placa madura y se acumula provocando cambios inflamatorios en los tejidos blandos que rodean los dientes. Esta inflamación permite dejar el campo libre a las bacterias para colonizar el ambiente subgingival (30). Por el bajo potencial de oxido reducción se aumentó el número de bacterias gram-negativas, como la *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa), *Treponema denticola* (Td) y *Tannerella forsythensis* (Tf) que son las bacterias que parecen tener mayor incidencia en el inicio y la progresión de las EP (2,8,22,23,25,27-32). Así, la periodontitis crónica se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte del diente debido a la presencia de placa y de productos bacterianos (31).

Los géneros de bacterias anaerobias más asociadas con la periodontitis son:

- *Porphyromonas*: Comprende 12 especies, sin embargo, se encuentran solamente 3 tipos en la cavidad bucal (31). Dentro de ellas, se identificó Pg como el patógeno más dañino. Esta bacteria tiene elementos que favorecen su virulencia como la fimbria que permiten la adhesión, las hemaglutininas para la aglutinación de hematíes, residuos proteicos, glucídicos y los lipopolisacáridos para la adhesión a células epiteliales y vesículas superficiales que captan los nutrientes. Además, posee una cápsula que protege contra la fagocitosis (31,32).

- Prevotella: En *P. intermedia*, *P. loescheii* y *P. melaninogenica* se han descrito fimbrias, como adhesinas, que promueven la adhesión y coagregación bacteriana y así el desarrollo de la periodontitis (31).
- Bacteroides: En general, forman parte de la microflora gastrointestinal, y raramente se encuentran en boca. Sin embargo, *B. forsythus*, se asocia con frecuencia a la periodontitis refractaria (31).
- Fusobacterium: *F. nucleatum*, con sus cinco subespecies, presenta un fuerte poder patógeno por la presencia de fimbrias, lipopolisacáridos, la producción de factores solubles inhibidores de la quimiotaxis de los polimorfonucleares (PMN) y de compuestos tóxicos tisulares (31).

Aparte de estos cuatro géneros, existen otras bacterias con gran implicación en la periodontitis. *Tannerella forsythia*, que anteriormente formaba parte del grupo bacteroides, se encuentra en los sitios con destrucción activa, y con reactivación de la enfermedad. Su poder patógeno se debe a la producción de enzimas proteolíticas que destruyen las inmunoglobulinas y los factores del complemento, e inducen la muerte celular por apoptosis. Además, *Aa* está muy relacionado con las periodontitis agresivas, y puede representar hasta 90% de la microflora cultivable en las periodontitis agresivas localizadas (32).

1.2.5. Histología

El desarrollo de la EP se realiza a través de varias etapas:

- Lesión inicial: 2-4 días de acumulación bacteriana (33). Se caracteriza por cambios vasculares con mayor cantidad de fluidos creviculares gingivales y migración de células PMN (25,33).
- Lesión temprana: 4-10 días de placa bacteriana (33). Provoca la infiltración de linfocitos T, células mononucleares y la eliminación de fibroblastos por apoptosis (25,33). Provoca la degradación de fibras de colágeno que crean más espacio para los infiltrados (25).
- Lesión establecida: 2-3 semanas (33). Se caracteriza por la agregación de leucocitos y células B que producen mayor pérdida de tejido conjuntivo

gingival marginal y formación de la bolsa gingival con un epitelio permeable y vulnerable (25,33).

- Lesión avanzada: Principio de la periodontitis (25). Migración de bacterias aerobias grampositivas dentro de la bolsa favoreciendo la proliferación de bacterias gramnegativas anaerobias como Pg, Td, y Tf. Esto produce la pérdida de la unión del colágeno a la superficie de la raíz y reabsorción del hueso alveolar (2,6,25,33).

La respuesta inmune también juega un papel importante en el desarrollo de la EP. Los neutrófilos, principal defensa celular en la bolsa periodontal, liberan moléculas que no diferencian patógenos del tejido del huésped. Además, ciertos patógenos como Pg alteran la función de los neutrófilos al inhibir la fagocitosis lo que aumenta la respuesta inflamatoria (2). La respuesta inflamatoria se debe a la respuesta inmunitaria y a la producción de mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, TNF, prostanoïdes y metaloproteinasas de matriz, que provocan remodelación tisular y destrucción periodontal (2-4,22). El daño tisular se debe principalmente a las proteasas liberadas por el sistema inmune como las colagenasas de neutrófilos que alteran el colágeno para favorecer espacio para la infiltración inflamatoria (3).

1.2.6. Diagnóstico

Es importante el diagnóstico precoz de la periodontitis al provocar una pérdida ósea y de tejido blando progresiva e irreversible. Pero, resulta difícil al ser indoloro en las etapas iniciales (24).

- Evaluación clínica: Historia clínica detallada con los factores de riesgo y antecedentes familiares (24,29,34). Se analiza el estado gingival: alteraciones de color, contorno, textura y sangrado (34). También, se valora el índice de placa, hemorragia, sondaje periodontal, recesión, furcación, y movilidad. El sondaje se mide en seis puntos en cada diente (22,24,29,34,35).
- Radiografías: Valoran la pérdida ósea y si sea horizontal o vertical a través de radiografías periapicales o panorámicas (22,29,34). La tomografía computarizada de haz cónico se debe restringir a situaciones periodontales específicas como lesiones endo-perio, fracturas o perforaciones (35)

- Microbiología: Guía la terapia con antibióticos en algunos pacientes (22).

1.2.7. Manifestaciones clínicas

La gingivitis se caracteriza por sangrado de las encías durante el cepillado, es raro presentar dolor (23-25,29). A nivel clínico, los márgenes gingivales suelen estar enrojecidos e inflamados, eventualmente con hiperplasia gingival leve (23).

La periodontitis se caracteriza por enrojecimiento, cambio de textura e hinchazón de las encías, sangrado al sondaje, sensibilidad dental, presencia de bolsas periodontales, destrucción de las estructuras de soporte, recesión gingival, movilidad y desplazamiento y, al final, la pérdida de dientes (24,25). Es generalmente indolora hasta que se alcanza una cierta severidad (24,29). En las periodontitis avanzadas, el paciente también puede presentar abscesos recurrentes lo que produce dolor y movilidad (23,24,29).

1.2.8. Tratamiento

Las instrucciones de higiene oral (IHO) y eliminación de factores de riesgos permiten el éxito del tratamiento y evitar la evolución de la gingivitis a periodontitis (29). La terapia periodontal reduce la pérdida de dientes de 10 veces (24).

- Raspado y alisado radicular (RAR): En sitios de profundidad de sondaje mayor o igual a 5mm (29). Se realiza bajo anestesia local y con instrumentos ultrasónicos y/o instrumentos manuales (24,29). Se puede considerar el uso de antibióticos: amoxicilina y metronidazol presentan el mayor beneficio (22,24,25,29). Además, el gluconato de clorhexidina junto con un cepillado regular, permite reducir la acumulación de placa y de patógenos (25).
- Reevaluación periodontal: 4-6 semanas después del RAR para una adecuada cicatrización (22,24,29). Se realiza un nuevo registro periodontal para valorar el grado de mejoría y se refuerza las IHO. En las bolsas periodontales residuales, se valora un nuevo RAR o una terapia periodontal quirúrgica. Sino la próxima etapa sería el mantenimiento periodontal (24,29).

- Terapia quirúrgica periodontal: Se realiza solamente cuando el paciente presenta una adecuada higiene oral para obtener resultados óptimos. Existen tres tipos de cirugía: resectiva, regenerativa y mucogingival (24,29).
- Mantenimiento periodontal: Cada 2-6 meses según la susceptibilidad del paciente, los factores de riesgo y la higiene oral (24,29). El éxito depende del mantenimiento regular después del tratamiento activo (22,29). En sitios con reactivación se debe reiniciar la terapia periodontal activa: RAR o cirugía (22,29).

1.3. Relación entre EA y EP

La periodontitis podría favorecer el desarrollo de la EA a través de dos mecanismos: la inflamación y las bacterias (3,36).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria capaz de liberar citoquinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6 y IL-8 en una inflamación local (2-4,6-8,36). En los casos de periodontitis crónica, estas citoquinas producen una inflamación sistémica capaz de llegar al sistema nervioso central (SNC) a través de la circulación sistémica, comprometiendo la barrera hematoencefálica (3,36). Además, estas moléculas proinflamatorias también pueden desencadenar el nervio trigémino en la cavidad bucal, aumentando aún más la producción de citoquinas cerebrales (3). Como consecuencia, se produce la activación de las células microgliales, principales células para la defensa en las lesiones cerebrales, y provoca una inflamación local. Sin embargo, en condiciones crónicas es un factor de la neuroinflamación, principal motor para la aparición o progresión de la EA (2-4,6,36).

Por otro lado, la cavidad oral es un entorno abierto compuesto de numerosos microorganismos, es decir, que las bacterias pueden desplazarse desde la boca hacia otras partes del cuerpo, incluido el cerebro (6). Las bacterias involucradas en el desarrollo de la EP son invasivas para los tejidos, es decir que son capaces de escapar al sistema de defensa extracelular del huésped y de replicarse en los tejidos (36). Estos patógenos llegan al cerebro mediante el torrente sanguíneo, las terminales nerviosas periféricas o el tracto olfatorio (2-4,6-8,36). Debido a sus factores de virulencia como el lipopolisacárido, estas bacterias promueven la

liberación de citoquinas cuando llegan al SNC y así las lesiones cerebrales asociadas (3). De hecho, como prueba a esta teoría, se ha demostrado en el estudio de Riviere y cols. (37) que el género *Treponema*, bacteria importante en el desarrollo de la EP, fue presente con mayor frecuencia en los tejidos neurales de pacientes con EA. Además, se ha encontrado los antígenos asociados en los ganglios del trigémino, la protuberancia y el hipocampo, lo que sugiere que *Treponema* puede alcanzar el cerebro a través del nervio trigémino (36,37).

Además, la pérdida dentaria es una consecuencia de la periodontitis y parece ser un factor de riesgo para la EA (3,21,23,24). Se ha demostrado que los pacientes que presentaban un número reducido de dientes tenían hasta 6,4 veces más riesgo de desarrollar EA en comparación con la población general (3).

Esta relación entre periodontitis y EA podría ser bidireccional (Figura 1). La EA también parece favorecer el desarrollo de la EP. De hecho, la capacidad del paciente para cumplir con las maniobras de higiene oral tiende a disminuir debido al deterioro cognitivo y así, tienden a presentar más problemas de salud oral (2,3).

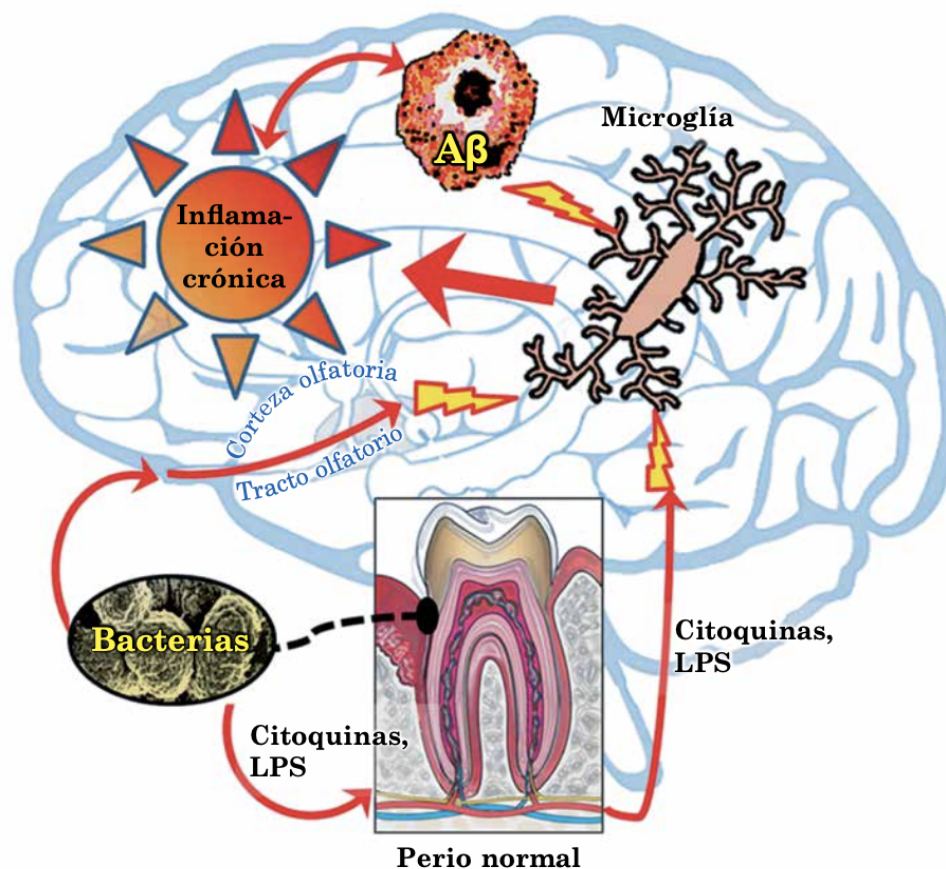


Figura 1: Relación entre EP y EA. Nicola West y cols 2017 (6).

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1. Justificación

La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa y multifactorial que parece estar relacionada con la enfermedad periodontal. De hecho, las bacterias periodontales, cuando están presentes de manera crónica, conducen no solamente a una inflamación local sino también a una inflamación sistémica que puede llegar al cerebro y provocar neurodegeneración (2-4,6,36). Actualmente, la EA afecta gravemente la calidad de vida de las personas afectadas, sin que exista un tratamiento curativo. Así, la prevención juega un papel importante para reducir la incidencia de esta patología (6,18). Analizar y comprender la relación que existe entre las bacterias periodontopatógenas y la EA permitirá ayudar al odontólogo a comprender su importancia sobre la salud general de sus pacientes, así como favorecer el desarrollo de programas preventivos y de nuevas estrategias de tratamiento para la EA.

Existen diversas revisiones sistemáticas (3,8,38-44) publicadas sobre la relación entre la EA y la EP. Sin embargo, estos trabajos se enfocan en la implicación de la periodontitis en el desarrollo de la EA. La presente investigación pretende evaluar la presencia y cantidad de bacterias periodontopatógenas en los pacientes diagnosticados con Alzheimer comparado con pacientes sin deterioro cognitivo.

2.2. Hipotesis

La hipótesis de trabajo considera que los adultos con enfermedad de Alzheimer en comparación con aquellos sin deterioro cognitivo tendrán mayor carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas.

La hipótesis nula considera que la presencia de bacterias periodontopatógenas no tendrá relación con la enfermedad de Alzheimer, siendo similar en ambos grupos.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas en pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a aquellos sin deterioro cognitivo.

Objetivos secundarios:

- Determinar qué bacteria periodontal presenta mayor evidencia científica en relación al Alzheimer.
- Enumerar las bacterias periodontales que han sido estudiadas hasta la fecha.
- Evaluar la concentración de citoquinas inflamatorias en ambos grupos.

4. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (45).

4.1. Identificación de la pregunta PICO

La pregunta de investigación PICO, que se ha elaborado para la presente revisión sistemática es la siguiente: *Los adultos (P) con enfermedad de Alzheimer (I) comparado con aquellos sin deterioro cognitivo (C), ¿tienen mayor carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas (O)?* (Tabla 1)

Tabla 1: Pregunta PICO sobre el tema “Alzheimer y microbiota periodontal”.

P (POBLACIÓN)	Pacientes adultos.
I (INTERVENCIÓN)	Presencia de enfermedad de Alzheimer.
C (COMPARACIÓN)	Ausencia de deterioro cognitivo.
O (OUTCOMES)	O1: Carga bacteriana O2: Tipo de bacterias O3: Concentración de citoquinas

4.2. Criterios de elegibilidad

4.2.1. Criterios de inclusión

- Estudios primarios: Ensayos clínicos aleatorizados controlados; estudios transversales, estudios de cohorte, estudios casos-control.
- Publicaciones en inglés, español o francés.
- Artículos sobre pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- Artículos que proporcionen datos sobre la carga bacteriana periodontopatógena.
- Pacientes adultos.

4.2.2. Criterios de exclusion

- Revisiones sistemáticas, meta análisis, a propósito de un caso, estudio piloto.
- Estudios en animales.
- Estudios que no analizan la relación entre la EA y las bacterias periodontopatógenas.

4.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos

Para la selección de artículos de esta revisión sistemática, se han empleado tres bases de datos: Medline-PubMed, Web of Science y Scopus. Para realizar la búsqueda bibliográfica en estas bases de datos, las palabras claves empleadas han sido las siguientes: "Periodontitis", "Periodontal", "Alzheimer disease", "Alzheimer", "Porphyromonas Gingivalis", "Treponema Denticola", "Fusobacterium Nucleatum", "Prevotella Intermedia", "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans", "Tannerella Forsythia". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT. Para obtener la búsqueda más completa posible, también se utilizarán los términos Medical Subject Headings (MeSH) en PubMed.

La búsqueda en PubMed fue la siguiente: (Alzheimer OR "Alzheimer disease"[MeSH Terms]) AND ("Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontal" OR "Porphyromonas Gingivalis" OR "Treponema Denticola" OR "Fusobacterium Nucleatum" OR "Prevotella Intermedia" OR "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans" OR "Tannerella Forsythia"). Filters: English, French, Spanish.

La búsqueda en Scopus fue la siguiente (ALL (alzheimers) OR ALL (alzheimers AND disease)) AND (ALL (periodontitis) OR ALL (periodontal) OR ALL (porphyromonas AND gingivalis) OR ALL (treponema AND denticola) OR ALL (fusobacterium AND nucleatum) OR ALL (prevotella AND intermedia) OR ALL (aggregatibacter AND actinomycetemcomitans) OR ALL (tannerella AND forsythia)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Alzheimer Disease")).

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (TS=(Alzheimer) OR TS=(Alzheimer disease)) AND (TS=(Periodontitis) OR TS=(Periodontal) OR TS=(Porphyromonas Gingivalis) OR TS=(Treponema Denticola) OR TS=(Fusobacterium Nucleatum) OR TS=(Prevotella Intermedia) OR TS=(Aggregatibacter Actinomycetemcomitans) OR TS=(Tannerella Forsythia)).
Filters: Dentistry & Oral Medicine, English, French, Spanish.

En la Tabla 2 incluida en el apartado de Anexos, se presenta el resumen de las búsquedas realizadas en cada una de las bases de datos consultadas.

4.4. Proceso de selección de los estudios

La selección de los artículos utilizados en esta revisión sistemática se llevó a cabo por un único revisor.

Este proceso se realizará en cuatro etapas. La primera fase fue la eliminación de los artículos duplicados entre las bases de datos. En segundo lugar, se eliminaron los artículos según los títulos que no parecen relacionados con nuestro tema. Luego, se analizaron los resúmenes para valorar si responden a nuestros objetivos, y finalmente se evaluaron los textos completos, valorando si cumplen los criterios de elegibilidad.

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

4.5. Extracción de datos

De cada estudio elegido se extrajo la siguiente información que se resumió en una tabla: autor y año de publicación, tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad (años), método de análisis biológico, carga bacteriana, tipos de bacterias, citoquinas inflamatorias.

Variable de resultado principal:

- Carga bacteriana: analizar la cantidad de bacterias periodontopatógenas en los pacientes con EA comparado a los pacientes sin deterioro cognitivo. Esta variable se recogió en CFU/mL, copia bacteriana/50ng de ADN, units/ml, abundancia relativa en %, IgG anticuerpos ($\mu\text{g/mL}$ o ng/ml), número de bacterias, ng/ml , prevalencia, detección con microscopio confocal o por la presencia de bandas en la inmunotransferencia.

Variabes de resultado secundarias:

- Tipos de bacterias: evaluar qué bacterias periodontales se encuentran con mayor frecuencia en la EA.
- Citoquinas inflamatorias: analizar la cantidad de citoquinas inflamatorias en los pacientes con EA comparado a los pacientes sin deterioro cognitivo. Esta variable se reportó en pg/mL .

4.6. Valoración de la calidad

La valoración de la calidad de los artículos incluidos en esta revisión sistemática fue evaluada por un único revisor.

Los artículos seleccionados han sido analizados mediante la guía NewCastle-Ottawa (46) para la medición de riesgo del sesgo. Los artículos se podrían dividir en tres categorías:

- Buena calidad: 3 o 4 estrellas en la parte de selección Y 1 o 2 estrellas en la parte de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en la parte de resultado.
- Calidad aceptable: 2 estrellas en la parte de selección Y 1 o 2 estrellas en la parte de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en la parte de resultado.
- Mala calidad: 0 o 1 estrella en la parte de selección O 0 estrellas en la parte de comparabilidad O 0 o 1 estrellas en la parte de resultado.

4.7. Síntesis de datos

En un objetivo de resumir y comparar las variables de resultados de los diferentes estudios, se realizó la tabla 7. Debido a la falta de homogeneidad en las unidades de medición de las cargas bacterianas, no se pudo realizar una comparación cuantitativa sino cualitativa. Además, para poder determinar qué bacteria tiene mayor incidencia sobre la EA y enumerar las bacterias con mayor evidencia científica, se calculó la frecuencia de estudio de cada bacteria dentro de los artículos incluidos en la presente revisión sistemática.

Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que analizan la influencia y la cantidad de bacterias periodontales en los pacientes con EA. Además, se necesitarán estudios a mayor escala. Así los resultados se enfocan hacia un estudio descriptivo de las variables.

5. RESULTADOS

5.1. Selección de estudios. Flow chart

En el siguiente diagrama de flujo (Figura 2) se muestran las distintas fases para la selección de estudios incluidos en la presente revisión sistemática.

Se obtuvieron un total de 668 artículos del proceso de búsqueda inicial a través de las tres bases de datos: Medline - PubMed (n=393), Scopus (n=45) y Web of Science (n=230). De ellos, se eliminaron 216 artículos por ser duplicados, quedando 452 textos a analizar por título y abstract. Se excluirán 421 estudios tras el cribado por título (n=291) y por el resumen (n=130). De los 31 artículos para la lectura, 3 no se pudieron obtener a texto completo. Después de la lectura de los 28 estudios, se eliminaron 16 textos por no cumplir los criterios de elegibilidad, tal y como aparece en la Tabla 3. El número final de artículos incluidos para la presente revisión sistemática ha sido de 12.

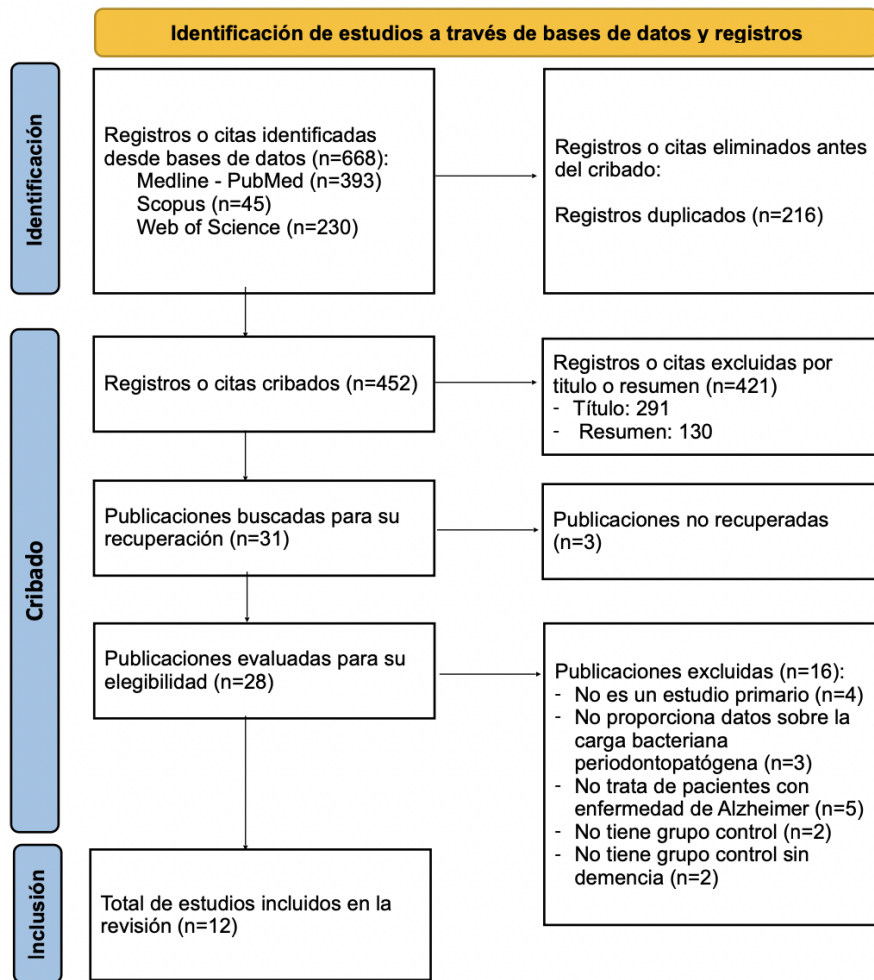


Figura 2: Diagrama de flujo PRISMA 2020. De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Para obtener más información, visite: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabla 3: Artículos excluidos con la razón de su exclusión de la presente revisión sistemática.

Autor y año de publicación	Criterio de exclusión
Merchant AT y cols. 2023 (47)	No trata de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Liu S y cols. 2023 (48)	No es un estudio primario.
Inoue M y cols. 2023 (49)	No tiene grupo control sin demencia.
Cebeci IA y cols. 2021 (50)	No proporciona datos sobre la carga bacteriana periodontopatógica.
Yang I y cols. 2021 (51)	No trata de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Olsen I y cols. 2021 (52)	No es un estudio primario.
Kamer AR y cols. 2021 (53)	No trata de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Hategan SI y cols. 2021 (54)	No trata de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Matsushita K y cols. 2020 (55)	No es un estudio primario.
Papapanou PN y cols. 2020 (56)	No trata de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Leblhuber F y cols. 2020 (57)	No tiene grupo control.
Beydoun MA y cols. 2020 (58)	No tiene grupo control.
Laugisch O y cols. 2018 (59)	No tiene grupo control sin demencia.
Aragón F y cols. 2018 (60)	No proporciona datos sobre la carga bacteriana periodontopatógica.
Ide M y cols. 2016 (61)	No proporciona datos sobre la carga bacteriana periodontopatógica.
Singh Rao SK y cols. 2015 (62)	No es un estudio primario.

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 incluido en la presente revisión sistemática, se ha realizado la Tabla 4. De los 12 estudios incluidos, 10 de ellos son casos y controles (37,63-71) y dos estudios de cohorte (72,73). El rango de año de publicación se extiende desde 2002 a 2022.

De la suma de los 12 estudios elegidos para esta revisión, hay un total de 399 casos con EA, 127 casos con deterioro cognitivo leve y 46 casos con deterioro cognitivo subjetivo. Respecto a los controles, hay un total de 480 pacientes sin

deterioro cognitivo y el artículo 72, también se han incluido 15 pacientes sanos pero con riesgo a padecer EA. Los controles de riesgo se caracterizan por hiposmia, es decir una disminución de la capacidad olfativa. El rango de edad de los pacientes fue entre los 40 y los 102 años.

Los estudios tenían diferentes métodos de análisis biológico para obtener las variables de resultado: tipo de bacterias, carga bacteriana y cantidad de citoquinas inflamatorias. Se analizaron mediante muestras de fluido crevicular gingival (63,67), de microbiota subgingival (63,66,68), de sangre (64), salival (37,64,67,72), de líquido cefalorraquídeo (65), de anticuerpos IgG séricos (70,71,73) o bien, a través de tejido cerebral humano (37,69). En todos los artículos, se analizaba la presencia de bacterias periodontopatógenas y en 3 de ellos, también se estudiaba la presencia de citoquinas proinflamatorias (63,64,71). La bacteria *P. gingivalis* ha sido estudiada en todos los artículos a excepción de uno (37) que se centra únicamente en la bacteria *Treponema*.

Tabla 4: Extracción de las características de los estudios revisados.

Autor y año	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Edad	Método de análisis biológico	Carga bacteriana	Tipos de bacterias	Citoquinas inflamatorias
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (63)	Casos y controles	Casos EA y EP: n=10 Casos sin EA, con EP: n=10 Controles: n=20	Casos EA y EP: 71 ± 4.8 Casos sin EA, con EP: 69.6 ± 3.83 Controles: 69.10 ± 4.72	Muestras de fluido crevicular gingival y de microbiota subgingival	Cantidad de bacterias en CFU/ml	<i>P. gingivalis</i>	IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27
Fu k y cols. 2022 (64)	Casos y controles	Casos: n=20 Controles: n=20	Casos: 74.65 ± 1.75 Controles: 73 ± 1.71	Muestras de sangre y de saliva	Units/ml	<i>P. gingivalis</i> (Anti- <i>P.</i> anticuerpo LPS gingival)	IL-10, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8
Nemergut M y cols. 2022 (65)	Casos y controles	Casos: n=50 Controles: n=53	Casos: 71 Controles: 45	Suero y líquido cefalorraquídeo	Abundancia relativa en %	<i>Treponema</i> spp., <i>P. gingivalis</i>	-

Panzarella V y cols. 2022 (66)	Casos y controles	Casos EA: n=20 Casos DCL: n=20 Controles: n=20	Casos EA: 83.5 ± 7.7 Casos DCL: 78.0 ± 9.5. Controles: 78.8 ± 8.1.	Muestras de microbiota subgingival	Número de bacterias	A. actinomycetem comitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, T. denticola, T. forsythia	-
Guo H y cols. 2021 (67)	Casos y controles	Casos: n=26 Controles: n=26	Casos: 71.96 ± 7.92 Controles: 70.04 ± 6.44	Muestras de fluido crevicular gingival y de saliva	Abundancia relativa en %	P. gingivalis, P. intermedia, T. denticola, T. forsythia, F. nucleatum, P. loescheii, etc.	-
Holmer J y cols. 2021 (68)	Casos y controles	Casos EA: n=46 Casos DCL: n=40 Casos DCS: n=46 Controles: n=63	Casos: 66 (IQR=12) Controles: 69 (IQR=9)	Muestras de microbiota subgingival	Abundancia relativa en %	Fusobacterium Porphyromonas, Treponema, Prevotella, Actinomyces, Streptococcus, etc.	-
Bathini P y cols. 2020 (72)	Estudio de cohorte transversal	Casos EA: n=17 Casos DCL: n=21 ConR: n=15 Controles: n=27	Casos EA: 71.1 ± 6.6 Casos DCL: 73.2 ± 8.1 ConR: 68.1 ± 10.0 Controles: 67.0 ± 9.2	Muestras salivares	Número de bacterias	P. gingivalis, P. tanneriae, Filifactor alocis, etc.	-
Poole S y cols. 2017 (69)	Casos y controles	Casos: n=10 Controles: n=10	Casos: 80 Controles: 74,8	Muestras de tejido cerebral humano	Detección con microscopio confocal, presencia de bandas en la inmunotransferencia	T. denticola, T. forsythia, P. gingivalis	-
Noble JM y cols. 2014 (73)	Estudio de cohorte	Casos: n=110 Controles: n=109	Casos: 78.9 ± 7.2 Controles: 72.3 ± 4.6	Anticuerpos IgG séricos	IgG anticuerpos (ng/ml)	P. gingivalis, T. forsythia, A. actinomycetem comitans, T. denticola, C. rectus, E. nodatum, A. naeslundii	-

Stein P y cols. 2012 (70)	Casos y controles dentro de un estudio de cohortes	Casos EA: n=35 Casos DCL: n=46 Controles: n=77	Casos EA: 74.1 ± 7.5 Casos DCL: 72.1 ± 6.1 Controles: 70.0 ± 6.5	Anticuerpos IgG séricos	IgG anticuerpos (µg/mL)	A. actinomycete mcomitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, C. rectus, T. denticola, T. forsythia	-
Kamer A y cols. 2009 (71)	Casos y controles	Casos: n=18 Controles: n=16	Casos: n=2 (6%) 40-65 n=6 (18%) 66-79 n=10 (53%) >80 Controles: n=7 (21%) 40-65 n=6 (18%) 66-79 n=3 (9%) >80	Anticuerpos IgG séricos	Prevalencia	A. actinomycete mcomitans, P. gingivalis, T. forsythia	TNF-α, IL-1β, IL-6
Riviere G y cols. 2002 (37)	Casos y controles	<i>Grupo 1:</i> Casos: n=16 Controles: n=18 <i>Grupo 2:</i> Casos: n=3 Controles: n=2 <i>Grupo 3:</i> Casos: n=1 Controles: n=3 <i>Grupo 4:</i> Casos: n=17 Controles: n=16	<i>Grupo 1:</i> Casos: 55-87 Controles: 64-88 <i>Grupo 2:</i> Casos: 48; 86; 102 Controles: 44; 64 <i>Grupo 3:</i> Casos: 84 Controles: 54; 83; 89 <i>Grupo 4:</i> Casos: 61-84 Controles: 52-88	Muestras de tejido cerebral humano y salival	Prevalencia	Treponema	-

Con: controles, ConR: controles de riesgo, EA: enfermedad Alzheimer, DCL: deterioro cognitivo leve, DCS: deterioro cognitivo subjetivo, EP: enfermedad periodontal

5.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Los estudios elegidos en esta revisión sistemática se han sometido a un análisis de calidad según la guía NewCastle-Ottawa (46) para la medición de riesgo de sesgo. Esta consiste en una serie de preguntas divididas en tres categorías: Selección, Comparabilidad y Exposición, y permite, a través de una lectura crítica, evaluar la calidad de los artículos científicos. Un estudio puede recibir un total de 4 puntos para Selección, 2 puntos para Comparabilidad y 3 puntos para Resultados.

Los estudios se pueden dividir en tres categorías según su calidad:

- Buena calidad: 3 o 4 estrellas en la parte de selección Y 1 o 2 estrellas en la parte de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en la parte de resultado.
- Calidad aceptable: 2 estrellas en la parte de selección Y 1 o 2 estrellas en la parte de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en la parte de resultado.
- Mala calidad: 0 o 1 estrella en la parte de selección O 0 estrellas en la parte de comparabilidad O 0 o 1 estrellas en la parte de resultado.

La tabla 5 presenta la evaluación de la calidad de los diez estudios casos-contrroles. Tras el análisis, todos los artículos se pueden considerar como estudios de buena calidad. Tres de ellos (63,64,71) han obtenido la máxima puntuación, cinco de ellos (37,66,68-70) una puntuación de 8 por no analizar las variables secundarias y dos (65,67), una puntuación de 7 por además tener controles hospitalarios.

La tabla 6 presenta la evaluación de la calidad de los dos estudios de cohortes. Tras el análisis, los artículos se pueden considerar como estudios de buena calidad. Ambos han obtenido una puntuación de 7 por la falta de cumplimiento de las categorías variables secundarias y seguimiento suficiente. De hecho, el estudio de Bathini P y cols (72) tiene un periodo de seguimiento de 4.4 años lo que parece insuficiente para una enfermedad neurodegenerativa de evolución lenta como la EA. En cuanto al estudio de Noble JM y cols (73), no indica el periodo de seguimiento.

Así, se puede considerar que todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática presentan un bajo nivel de riesgo de sesgo.

Tabla 5: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios casos y controles.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (63)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Fu k y cols. 2022 (64)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Nemergut M y cols. 2022 (65)	★	★		★	★		★	★	★	7
Panzarella V y cols. 2022 (66)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Guo H y cols. 2021 (67)	★	★		★	★		★	★	★	7
Holmer J y cols. 2021 (68)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Poole S y cols. 2017 (69)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Stein P y cols. 2012 (70)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Kamer A y cols. 2009 (71)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Riviere G y cols. 2002 (37)	★	★	★	★	★		★	★	★	8

Tabla 6: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios de cohortes.

	Representatividad cohorte	Selección de cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Bathini P y cols. 2020 (72)	★	★	★	★	★		★		★	7
Noble JM y cols. 2014 (73)	★	★	★	★	★		★		★	7

5.4. Síntesis resultados

En la tabla 7 se pueden consultar los resultados de las variables analizadas en los estudios.

Para poder responder al objetivo principal de la presente revisión sistemática: comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas en pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a aquellos sin deterioro cognitivo, se realizó una comparación descriptiva entre los pacientes casos y controles de los 12 artículos elegidos. El estudio de Holmer y cols (68) demuestra que los pacientes con EA presentan una mayor diversidad de bacterias que los pacientes sin deterioro cognitivo. Según el estudio de Kamer y cols (71), el número de pacientes positivos a al menos un anticuerpo IgG contra bacterias periodontales es superior en los casos que en los controles: 72% y 38% respectivamente. Por otro lado, el estudio de Panzarella y cols (66) explica que la carga bacteriana total de ambos grupos no difiere pero sí que se diferencia en la carga específica de algunas bacterias. De hecho, en seis de los artículos (63-65,67,69,70), se puede observar un aumento significativo de los niveles de *P. gingivalis* en los pacientes afectados por EA comparado a los pacientes sanos. Además, el estudio de Nemerlut y cols (65) demuestra que la bacteria *Treponema* spp. también se detecta con mayor frecuencia en los casos que en los controles: 62,2% contra 30,3%. A esto, se puede añadir el estudio de Riviere y cols (37), que explica que la bacteria *Treponema* se encuentra en el ganglio trigeminal de ambos grupos pero con mayor prevalencia en la corteza cerebral de los pacientes con EA. Otras bacterias también han sido detectadas con mayor prevalencia en los pacientes con EA como *F. nucleatum* (66,70), *T. denticola* (70), *P. intermedia* (70), *V. parvula* (67), *P. denticola* (67), *L. salivarius* (67) y *A. naeslundii* (73).

Para responder a los dos primeros objetivos específicos: determinar qué bacteria periodontal presenta mayor evidencia científica en relación al Alzheimer y enumerar las bacterias periodontales que han sido estudiadas hasta la fecha, se realizó la tabla 8. Para calcular la frecuencia de estudio de cada bacteria analizada en más de uno de los artículos elegidos se divide el número de artículos que estudian la bacteria por el número total de artículos incluidos en la presente revisión sistemática. La bacteria *P. gingivalis* ha sido la bacteria más estudiada en nuestra

revisión con una frecuencia de estudio de 92% al ser analizada en 11 artículos (63-73) sobre 12. La segunda bacteria más estudiada es la familia *Treponema* al encontrarse en 58% de nuestros artículos (37,65,66,68-70,73). En la tercera posición tenemos *A. actinomycetemcomitans* (66,68,70,71,73) y *T. forsythia* (66,69-71,73) con una frecuencia de 42%. Finalmente, *P. intermedia* se estudió en 3 artículos (66,68,70) y *C. rectus* en dos (70,73).

Siguiendo con nuestro último objetivo secundario: evaluar la concentración de citoquinas inflamatorias en ambos grupos, se comparó las cantidades de citoquinas en los casos y controles. Tres de los artículos (63,64,71) incluidos en esta revisión comparaban esta variable. Los datos del estudio de Daniel Sansores-España y cols (63) indican que los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, etc. son mayores en los pacientes con EP, con o sin EA, que en los pacientes controles. Por lo contrario, los niveles de citoquinas reguladoras eran mayores en los pacientes controles comparados a los casos. No han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con solamente EP y los con EA y EP. Sin embargo, en el estudio de Kamer y cols (71) no se ha encontrado diferencias significativas entre los pacientes con EA y los sin deterioro cognitivo al nivel de la cantidad de citoquinas pro inflamatorias IL-1 β y IL-6, pero si que esta mayor en los pacientes con EA para la citoquina TNF- α . Finalmente, los datos del estudio de Fu y cols (64) tampoco muestran diferencias significativas en los niveles de citoquinas entre ambos grupos excepto por la IL-10 que se encuentra en mayor cantidad en los pacientes controles.

Tabla 7: Variables de resultado.

Autor y año	Método de análisis biológica	Tipo de bacterias estudiadas	Carga bacteriana	Cantidad de citoquinas
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (63)	Muestras de fluido crevicular gingival y de microbiota subgingival	P. gingivalis	Niveles de P. gingivalis: EA y EP > Con ($9.31 \pm 2.77 > 5.78 \pm 0.74$)	Niveles de citoquinas pro inflamatorias IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-21, IL-23: EP (con o sin EA) > Con Niveles de citoquinas reguladoras IL-4, IL-13, y IL-27: EA y EP < Con No diferencias significativas entre los pacientes con solamente EP y los con EA y EP
Fu k y cols. 2022 (64)	Muestras de sangre y de saliva	P. gingivalis → Anticuerpo LPS anti-P. gingivalis	Niveles de anticuerpos anti-P. gingivalis: EA > Con (p=0,046)	Nivel de IL-10: EA < Con No diferencias significativas con las otras citoquinas
Nemergut M y cols. 2022 (65)	Suero y líquido cefalorraquídeo	Treponema spp. P. gingivalis	Infeccion bacteriana: EA (58%) > Con (30,2%) Niveles de Treponema spp.: EA (62,2%) > Con (30,3%) Niveles de P. gingivalis: EA (6,7%) > Con (3,0%)	-
Panzarella V y cols. 2022 (66)	Muestras de microbiota subgingival	A. actinomycetemc omittans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, T. denticola, T. forsythia	No hay diferencias en la carga bacteriana total pero sí en la específica Niveles de F. nucleatum: EA > Con Niveles de T. denticola: EA < DCL	-
Guo H y cols. 2021 (67)	Muestras de fluido crevicular gingival y de saliva	P. gingivalis, V. parvula, F. nucleatum, P. denticola, L. salivarius...	Bacterias más predominante en ambos grupos: P. gingivalis, V. parvula y F. nucleatum Niveles de P. gingivalis, V. parvula, P. denticola y L. salivarius: EA > Con	-
Holmer J y cols. 2021 (68)	Muestras de microbiota subgingival	Fusobacterium, Porphyromonas, Treponema, Prevotella, Actinomyces, Streptococcus...	Mayor diversidad de bacterias pacientes con EA que en los Con	-
Bathini P y cols. 2020 (72)	Muestras salivares	P. gingivalis, P. tanneriae, Filifactor alocis...	DCL frente a otros grupos: disminución del número de taxones bacterianos; disminución de P. gingivalis, Filifactor alocis, Prevotella tanneriae; aumento de Cardiobacterium vallarum, Leptotrichia wadei; aumento de citoquinas.	-
Poole S y cols. 2017 (69)	Muestras de tejido cerebral humano	T. denticola, T. forsythia, P. gingivalis	Niveles de anticuerpos anti-P. gingivalis: EA > Con (4/10 > 0/10) Anticuerpos contra T. forsythia y T. denticola poco detectados	-

<p>Noble JM y cols. 2014 (73)</p>	<p>Anticuerpos IgG séricos</p>	<p>P. gingivalis, T. forsythia, A. actinomycetem comitans, T. denticola, C. rectus, E. nodatum, A. naeslundii</p>	<p>La IgG elevada frente a A. naeslundii (>0,640 ng/ml, presente en el 10% de los sujetos) se asoció con un mayor riesgo de EA</p>	<p>-</p>
<p>Stein P y cols. 2012 (70)</p>	<p>Anticuerpos IgG séricos</p>	<p>A. actinomycetem comitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, C. rectus, T. denticola, T. forsythia</p>	<p>Niveles de anticuerpos contra F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia y T. denticola: EA > Con</p>	<p>-</p>
<p>Kamer A y cols. 2009 (71)</p>	<p>Anticuerpos IgG séricos</p>	<p>A. actinomycetem comitans, P. gingivalis, T. forsythia</p>	<p>Número de casos positivos a al menos un anticuerpo IgG contra bacterias periodontales: EA > Con (72% > 38%)</p>	<p>Niveles de TNF-α: EA > Con No diferencias significativas para IL-1β y IL-6</p>
<p>Riviere G y cols. 2002 (37)</p>	<p>Muestras de tejido cerebral humano y salival</p>	<p>Treponema</p>	<p>Prevalencia en la corteza cerebral humana: EA > Con Presencia en el ganglio trigeminal en ambos grupos Prevalencia en la saliva: no diferencia significativa Prevalencia en la corteza cerebral combinando datos PCR y anticuerpos monoclonales: EA > Con</p>	<p>-</p>

Con: controles, ConR: controles de riesgo, EA: enfermedad Alzheimer, DCL: deterioro cognitivo leve

Tabla 8: Frecuencia de estudio de las bacterias periodontopatógenas.

Nombre de las bacterias	Número de artículos que estudian la bacteria	Número total de artículos	Frecuencia de estudio en porcentaje
<i>P. gingivalis</i>	11	12	92%
<i>Treponema spp.</i>	7	12	58%
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	5	12	42%
<i>F. nucleatum</i>	4	12	33%
<i>T. forsythia</i>	5	12	42%
<i>P. intermedia</i>	3	12	25%
<i>C. rectus</i>	2	12	17%

6. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática proporciona información basada en la evidencia científica sobre la relación que podría existir entre la microbiota periodontal y la enfermedad de Alzheimer. El objetivo de esta revisión fue de comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas en pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a aquellos sin deterioro cognitivo; y de forma secundaria determinar qué bacteria tiene mayor evidencia clínica en relación con Alzheimer, enumerar las bacterias estudiadas hasta la fecha así que evaluar la cantidad de citoquinas inflamatorias en ambos grupos.

6.1. Bacterias

Los resultados de los 12 artículos incluidos en esta revisión sistemática indican que los niveles de la carga de las bacterias periodontales, como *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Treponema spp* o *T. denticola*, suelen ser superiores en los pacientes con deterioro cognitivo. La mayor prevalencia de bacterias periodontales en los pacientes con enfermedad de Alzheimer podría deberse a dos hipótesis. La primera sería que la EP es una consecuencia de la EA y la segunda sería que la EP es una causa de la EA.

Son varios los trabajos en la literatura científica que han puesto previamente de manifiesto esta primera hipótesis. Por ejemplo, en el estudio de Martande y cols (74), los pacientes con EA tenían mayores valores de índice de placa, profundidad de sondaje y de sangrado al sondaje. Estos valores también han empeorado a medida que progresaba la enfermedad. De la misma forma, Tiisanoja y cols (75) han demostrado que los casos con EA presentaban mayores niveles de inflamación gingival, pérdida ósea y profundidad de sondaje respecto a los controles sanos. Estos resultados pueden explicarse por el deterioro cognitivo asociado a la EA, lo que hace las actividades cotidianas más complicadas como cepillarse correctamente los dientes. Esta higiene oral defectuosa favorece la acumulación de placa, la formación de colonias bacterianas y como consecuencia la aparición de la periodontitis.

Por otro lado, el estudio de Stein y cols (70), incluido en esta revisión, confirma la segunda hipótesis según la cual la microbiota periodontal juega un papel en la deterioración del estado cognitivo. De hecho, al ser un estudio casos y controles dentro de un estudio de cohortes, los sueros se obtuvieron años antes del diagnóstico clínico de EA, así, estas elevaciones en los niveles de anticuerpos contra la bacterias periodontales no se pueden atribuirse a efectos secundarios del proceso de la EA, como una nutrición deficiente u otras negligencias relacionadas con la demencia. Además, el estudio de Poole y cols (69) sobre muestras de tejido cerebral humano congelado indica mayor prevalencia de anticuerpos anti-*P. gingivalis* en los casos que en los controles. Estos resultados indican que el cerebro de los pacientes con EA presenta un mayor riesgo de infección crónica secundaria por el patógeno periodontal *P. gingivalis*, implicado desde hace tiempo en la periodontitis crónica y grave del adulto. En la literatura otros artículos parecen confirmar esta relación, como el estudio de Chen y cols (76) que llega a la conclusión que el riesgo de desarrollar EA es mayor tras una exposición a la periodontitis durante 10 años. Además, el estudio de Ide y cols (61) indica que la presencia de periodontitis, en los pacientes con EA, se asocia a un significativo aumento del deterioro cognitivo durante el periodo de seguimiento de seis meses, independientemente del estado cognitivo de base.

Estos resultados concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (3,8) y podrían explicarse por los patógenos periodontales que llegan al cerebro mediante el torrente sanguíneo, las terminales nerviosas periféricas o el tracto olfatorio y así generan una inflamación del sistema nervioso central que da lugar a lesiones cerebrales y luego al deterioro cognitivo característico del Alzheimer (36). Los resultados obtenidos en el estudio de Riviere y cols (37) confirman este mecanismo patológico. De hecho, se encontraba en ambos grupos, casos y controles, la bacteria *Treponema* en el ganglio trigeminal pero en mayor prevalencia en la corteza cerebral de los pacientes con EA. Estos experimentos respaldan la hipótesis de que el *Treponema* oral llegó al cerebro a través del nervio trigémino, y que puede favorecer la inflamación cerebral.

En base a nuestros artículos incluidos, las bacterias que tienen mayor evidencia científica en relación con la EA son, por orden decreciente de frecuencia de estudio, *P. gingivalis*, *Treponema spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *C. rectus*. Estas bacterias parecen tener mayor incidencia en el inicio y la progresión de la EP (2;32).

6.2. Citoquinas

Tres de los artículos (63,64,71) incluidos en nuestra revisión sistemática han analizado las cantidades de citoquinas en ambos grupos, casos y controles. Los resultados del estudio de Sansores - España y cols (63) mostraban niveles de citoquinas proinflamatorias mayores en los pacientes con EP, con o sin EA. Sin embargo, no han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con solamente EP y los con EA y EP. Así, la presencia de mediadores como IL-1 β , IL-6, o TNF- α en pacientes con EA representan un riesgo para su progresión posterior. De hecho, las citoquinas proinflamatorias liberadas por la periodontitis podrían ser capaces de llegar al SNC a través de la circulación sistémica, comprometiendo la barrera hematoencefálica. Como consecuencia, se produce la activación de las células microgliales, principales células para la defensa en las lesiones cerebrales. De hecho, en condiciones crónicas es un factor de la neuroinflamación, principal motor para la aparición o progresión de la EA (3,36).

De acuerdo con esta hipótesis, el estudio de Kamer y cols (71) señala que los pacientes con EA tenían mayores niveles de TNF- α comparado a los controles. No hubo diferencias significativas con las otras citoquinas. Además, los resultados de Fu y cols (64) muestran mayores niveles de IL-10 en los controles sanos que en los pacientes con deterioro cognitivo. Tampoco hubo diferencias significativas con las otras citoquinas. La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria, lo que sugiere que la EA es una enfermedad relacionada con la inflamación.

En esta revisión sistemática, se ha encontrado un número muy limitado de estudios que analizaron las bacterias periodontales como variable principal y las citoquinas inflamatorias como variable secundaria entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo. Por lo que no se puede llegar a resultados concluyentes y parece existir controversia sobre la influencia de estas citoquinas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Además, en la literatura científica, la asociación entre los niveles de marcadores inflamatorios y la EA es un tema controvertido (77-81).

Por un lado, estudios como el de Baune y cols (77) destacan un aumento de IL-6, IL-1 β y TNF- α asociado a una mayor incidencia de pérdida de capacidad intelectual en pacientes ancianos. Además, el metaanálisis de Leonardo y Fregni (78) de 2023 que incluyó 79 artículos llegó a la conclusión que los datos de los estudios transversales sugerían un mayor nivel de citoquinas inflamatorias en la EA y el DCL en comparación con los controles, y que los datos de los estudios longitudinales indican que el riesgo de deterioro cognitivo puede aumentar con niveles elevados de IL-6. El metaanálisis de Shen y cols (79) obtuvieron resultados similares ya que encontraron niveles significativamente alterados de marcadores inflamatorios entre EA, DCL y control, lo que apoya la teoría de que la EA y el DCL van acompañados de respuestas inflamatorias tanto en la circulación sistémica como en el LCR.

Por otro lado, el metaanálisis de Koyama y cols (80) indica que un mayor nivel periférico de marcadores inflamatorios se asocia a un modesto aumento del riesgo de demencia por cualquier causa pero que las pruebas de una asociación con el riesgo de EA por sí sola son limitadas. Además, los resultados del estudio de Hazen y cols (81) mostraron que niveles altos de citoquinas proinflamatorias no parecen afectar la progresión de la EA. De hecho, el aumento de los niveles de marcadores inflamatorios no se asoció a una progresión más rápida de la EA medida por el cambio anual en la puntuación MMSE.

6.3. Limitaciones

Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática, tienen un tamaño muestral reducido por lo que no nos permite afirmar con certeza la relación existente entre las bacterias periodontales y la enfermedad de Alzheimer. Además, la mayoría de los artículos elegidos son estudios casos y controles, la elección de estudios de cohortes sería la mejor opción para poder observar los cambios en los microbiomas orales durante el desarrollo de la EA.

Los dos estudios de cohortes de esta revisión presentan la limitación del tiempo de seguimiento como ya se ha comentado previamente. En el estudio de Bathini y cols (72) no está especificado y en el estudio de Noble y cols (73), es de solamente 4.4 años lo que no podría ser suficiente para estudiar la influencia de la microbiota periodontal sobre la EA al ser un trastorno neurodegenerativo crónico de lenta evolución.

Otra limitación de los estudios incluidos es el método de diagnóstico de la EA. De hecho, el diagnóstico se realizó a través de pruebas cognitivas como el MMSE o MoCA pero, sin una muestra de LCR, no se puede establecer la proteinopatía relacionada con la EA. Al ser una prueba invasiva, la mayoría de los tutores legales de pacientes con EA rechazan esta prueba. Tampoco se ha expuesto la presencia de depósitos amiloides y ovillos neurofibrilares, ya sea post mortem o mediante un examen de tomografía por emisión de positrones.

En cuanto a la selección de los participantes, en un gran número de los estudios (37,65,68-73), los participantes se seleccionaron sin tener en cuenta si fumaban o si habían recibido tratamiento periodontal en los últimos 6 meses o tomado antibióticos en los últimos 3 meses, factores que influyen profundamente en la microbiota subgingival. Además, los pacientes que padecen EA suelen estar bajo medicación para tratar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Estos fármacos pueden conducir a efectos secundarios orales como la xerostomía que podrían alterar la microbiota oral.

Por lo que concierne a los resultados de los estudios, la falta de homogeneidad en cuanto a los métodos de análisis biológica y a las unidades de medición, supone una limitación. De hecho, ha resultado imposible realizar una comparación cuantitativa mediante medias de las carga bacterianas encontradas en los grupos casos y controles de los diferentes estudios. Además, únicamente tres estudios (63,64,71) han analizado las concentraciones de citoquinas inflamatorias, lo que no es suficiente para poder afirmar con certeza una correlación entre ellas y la EA.

Finalmente, este trabajo ha sido sometido al juicio de un único revisor, lo que podría suponer un riesgo de sesgo.

6.4. Aplicación clínica y futuras líneas de investigación

La presente revisión sistemática pretende analizar la posible relación bidireccional que existe entre la EA y la EP.

Se ha sugerido que la microbiota periodontal podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EA: las bacterias periodontales llegan al cerebro y liberan citoquinas proinflamatorias que provocan una neuroinflamación, factor causal del deterioro cognitivo. Hoy en día, no existe tratamiento para curar la EA, así, la prevención de sus factores de riesgo, es impredecible para reducir la prevalencia de esta enfermedad. Esto significa que cuando un odontólogo trata a un paciente con periodontitis, no solo juega un papel a nivel bucal sino también a nivel de su salud general. El diagnóstico precoz de la EP por parte del odontólogo es clave.

Además, la demencia disminuye la capacidad de los pacientes a realizar actividades cotidianas de la vida como cepillarse los dientes, por lo que puede favorecer el desarrollo de periodontitis y como consecuencia la pérdida dentaria. Se ha visto en el estudio de Ming y cols (82) que los pacientes con deterioro cognitivo suelen presentar niveles mayores al OHRQoL (Oral Health-related Quality of Life). Estos pacientes presentan mayor número de enfermedades orales. Esto indica que los pacientes con EA tienen menos habilidades para identificar dolor o molestias bucodentales, por lo que el odontólogo tiene que realizar el diagnóstico oral a través de exámenes objetivos, además de la información subjetiva que les da el paciente.

Como la EA no tiene de momento tratamiento curativo, el objetivo principal del tratamiento es mejorar al máximo la calidad de vida de los pacientes. Por lo que a nivel bucal, los odontólogos tienen como objetivos mantener una adecuada higiene oral, prevenir la EP y resolver los problemas de masticación inadecuadas una vez que se ha producido la pérdida dentaria. De hecho esto permitirá prevenir la aparición del círculo vicioso que existe entre los problemas de masticación, una alimentación inadecuada y la evolución de la EP. Finalmente, el odontólogo debe educar a los cuidadores sobre la salud bucodental y la detección precoz de enfermedades.

Es necesario que se lleven a cabo más estudios de cohortes que analizan el estado bucodental con la respuesta sistémica y la EA, así como estudios prospectivos para evaluar cualquier asociación causa efecto. 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 y permitiría medidas eficaces de prevención e incluso de tratamiento. Así pues, el tratamiento de la EP podría ser una importante herramienta en la estrategia global para el tratamiento de esta enfermedad tan prevalente y tan discapacitante como es la EA. Actualmente, existen estudios que intentan encontrar tratamiento para la EA. El artículo de Sabbagh y Decourt (83) habla de COR388 (autuzaginstat), un nuevo inhibidor del factor de virulencia bacteriano para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, basado en los gingipains del patógeno bacteriano *P. gingivalis*. El medicamento COR388 se encuentra en la fase II/III del ensayo clínico. Por lo momento, el estudio no obtuvo resultados significativos en la población general del ensayo. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con *P. gingivalis* detectable en la saliva al inicio del estudio, el tratamiento con COR388 parece dar lugar a una ralentización significativa del deterioro cognitivo. Se necesitará esperar las conclusiones finales del ensayo clínico así como futuros estudios para valorar la eficacia de este fármaco sobre la enfermedad de Alzheimer.

7. CONCLUSIONES

Los hallazgos de esta revisión sistemática sugieren que:

- Los pacientes con EA presentan mayor carga de bacterias periodontopatógenas que aquellos sin deterioro cognitivo.
- La bacteria periodontal que tiene mayor evidencia científica en relación con la EA es la *P. gingivalis*.
- Las bacterias periodontales estudiadas hasta la fecha con la EA son numerosas pero en mayor frecuencia son: *P. gingivalis*, *Treponema spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *C. rectus*.
- Respecto a la concentración de citoquinas inflamatorias presentes en pacientes con Alzheimer comparado con pacientes sin deterioro cognitivo, los resultados no son concluyentes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*. 2018;25(1):59–70.
2. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, et al. Potential bidirectional relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:683.
3. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's Disease: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):495.
4. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and Alzheimer's disease. *Medicina Oral, Patología Oral, Cirugía Bucal*. 2021;26(1):e43–8.
5. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018;7(1):1161.
6. West N, Shoemark D, Davies M, Allen-Birt S. Relación entre enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer: ¿El cepillado de los dientes puede influir en la enfermedad de Alzheimer? *Periodoncia Clínica*. 2017;8:63-76.
7. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*. 2019;42(1):27–35.
8. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17):9312.
9. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*. 2020;25(24):5789.
10. Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2021;8(3):313–21.
11. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26(1):33.
12. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*. 2019;57(2):87–105.

13. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*. 2020;18(11):1106–25.
14. Ju Y, Tam KY. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2022;17(3):543–9.
15. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent progress in Alzheimer's Disease research, part 3: Diagnosis and treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(3):645–65.
16. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2015;15(3):339–48.
17. Liss JL, Seleri Assunção S, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer's disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *Journal of Internal Medicine*. 2021;290(2):310–34.
18. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017;9(1):71
19. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2016;16(3):247–53.
20. Yu T-W, Lane H-Y, Lin C-H. Novel therapeutic approaches for Alzheimer's disease: An updated review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(15):8208.
21. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:2146160.
22. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The Lancet*. 2005;366(9499):1809–20.
23. Coventry J, Griffiths G, Scully C, Tonetti M. ABC of oral health: periodontal disease. *The BMJ*. 2000;321(7252):36–9.
24. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17038.
25. Gasner NS, Schure RS. Periodontal Disease. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. [actualizado 16 Aug 2022; citado 3 Dec 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>

26. Janakiram C, Dye BA. A public health approach for prevention of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2020;84(1):202–14.
27. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: review of the literature. *International Journal of Dentistry*. 2014;2014:182513.
28. Genco RJ. Risk factors for periodontal disease. En: Rose LF, Genco RJ, Walter Cohen D, Mealy BL. *Periodontal Medicine*. Hamilton: B.C. Decker Inc.; 2000. p. 21-43.
29. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *International Dental Journal*. 2021;71(6):462–76.
30. Maria Eugenia Velez L, Alejandro Botero B, Hugo Montoya V. Microflora periodontal. *Revista Facultad de Odontología Universidad Antioquia*. 1996;7(2):20-33.
31. Guilarte C, Perrone M. Bacterias Periodontopatógenas: Bacilos Anaerobios gram negativos como agentes Etiológicos de la Enfermedad Periodontal. *Acta Odontológica Venezolana*. 2005;43(2):198-204.
32. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(3):3754-9.
33. Luis Muñoz-Carrillo J, Elizabeth Hernández-Reyes V, Eduardo García-Huerta O, Chávez-Ruvalcaba F, Isabel Chávez-Ruvalcaba M, Mariana Chávez-Ruvalcaba K, et al. Pathogenesis of periodontal disease. In: *Periodontal Disease - Diagnostic and Adjunctive Non-surgical Considerations*. IntechOpen; 2019.
34. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Australian Dental Journal*. 2009;54 Suppl 1:S11-26.
35. Rösing CK, Cavagni J, Malheiros Z, Stewart B, Aránguis Freyhofer V. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section IV: Diagnosis. *Brazilian Oral Research*. 2020;34(supp1 1):e022.
36. Gurav Abhijit N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2014;60(2):173-80.
37. Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiology Immunology*. 2002;17(2):113–8.
38. Liu S, Dashper SG, Zhao R. Association between oral bacteria and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2023;91(1):129–50.

39. Mao S, Huang C-P, Lan H, Lau H-G, Chiang C-P, Chen Y-W. Association of periodontitis and oral microbiomes with Alzheimer's disease: A narrative systematic review. *Journal of Dental Sciences*. 2022;17(4):1762–79.
40. Kaliamoorthy S, Nagarajan M, Sethuraman V, Jayavel K, Lakshmanan V, Palla S. Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Medicine and Pharmacy Reports*. 2022;95(2):144–51.
41. Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L, da Silva RL, Dos Santos Calderon P, Borges BCD, et al. Relationship of *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clinical Oral Investigation*. 2021;25(3):797–806.
42. 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.
43. Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, et al. Is periodontal disease associated with Alzheimer's disease? A systematic review with meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1–2):21–31.
44. Elwishahy A, Antia K, Bhusari S, Ilechukwu NC, Horstick O, Winkler V. *Porphyromonas gingivalis* as a risk factor to Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2021;5(1):721–32.
45. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
46. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603–5.
47. Merchant AT, Yi F, Vidanapathirana NP, Lohman M, Zhang J, Newman-Norlund RD, et al. Antibodies against periodontal microorganisms and cognition in older adults. *JDR Clinical and Translational Research*. 2023;8(2):148–57.
48. Liu S, Butler CA, Ayton S, Reynolds EC, Dashper SG. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Critical Reviews in Microbiology*. 2023;1–11.

49. Inoue M, Kimoto K, Honma Y, Tomita R, Manabe Y. Oral environment and cerebral blood flow in patients with neurodegenerative dementia: comparison of Alzheimer type dementia and dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics*. 2023;23(1):23–31.
50. Cebeci IA, Ozturk D, Dogan B, Bekiroğlu N. Assessment of oral health in elders with and without Alzheimer's disease: A cross-sectional study. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2021.
51. Yang I, Arthur RA, Zhao L, Clark J, Hu Y, Corwin EJ, et al. The oral microbiome and inflammation in mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*. 2021;147(111273):111273.
52. Olsen I. Can *Porphyromonas gingivalis* contribute to Alzheimer's disease already at the stage of gingivitis? *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2021;5(1):237–41.
53. Kamer AR, Pushalkar S, Gulivindala D, Butler T, Li Y, Annam KRC, et al. Periodontal dysbiosis associates with reduced CSF A β 42 in cognitively normal elderly. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2021;13(1):e12172.
54. Hategan SI, Kamer SA, Craig RG, Sinescu C, de Leon MJ, Jianu DC, et al. Cognitive dysfunction in young subjects with periodontal disease. *Neurological Sciences*. 2021;42(11):4511–9.
55. Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y. Periodontal disease and periodontal disease-related bacteria involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Inflammation Research*. 2020;13:275–83.
56. Papapanou PN, Park H, Cheng B, Kokaras A, Paster B, Burkett S, et al. Subgingival microbiome and clinical periodontal status in an elderly cohort: The WHICAP ancillary study of oral health. *Journal of Periodontology*. 2020;91 Suppl 1(S1):S56–67.
57. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2020;132(17–18):493–8.
58. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;75(1):157–72.
59. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I, et al. Periodontal pathogens and associated intrathecal antibodies in early stages of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;66(1):105–14.

-
60. Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clinical Oral Investigations*. 2018;22(9):3061–70.
 61. 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.
 62. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014;42(3):723–37.
 63. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, Astorga J, Paula-Lima A, Carrillo-Ávila A, et al. Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*. 2021;498–518.
 64. Fu K, Chiu M, Wara-aswapati N, Yang C, Chang L, Guo YL, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. *Oral Diseases*. 2022.
 65. Nemergut M, Batkova T, Vidasova D, Bartos M, Hlozankova M, Schenkmyerova A, et al. Increased occurrence of *Treponema* spp. and double-species infections in patients with Alzheimer's disease. *Science of the Total Environment*. 2022;844(157114):157114.
 66. Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabút Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;1–11.
 67. Guo H, Li B, Yao H, Liu D, Chen R, Zhou S, et al. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral Diseases*. 2023;29(3):1341–55.
 68. Holmer J, Aho V, Erikdotter M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *Journal of Oral Microbiology*. 2021;13(1):1854552.
 69. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;36(4):665–77.
 70. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2012;8(3):196–203.

71. Kamber AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of Neuroimmunology*. 2009;216(1-2):92–7.
72. Bathini P, Foucras S, Dupanloup I, Imeri H, Perna A, Berruex J-L, et al. Classifying dementia progression using microbial profiling of saliva. *Alzheimer's and Dementia*. 2020;12(1):e12000.
73. Noble JM, Scarneas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114959.
74. 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. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2014;29(6):498-502.
75. 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.
76. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2017;9(1):56.
77. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M, Riess O, Funke H, Berger K. Association between genetic variants of IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokines and cognitive performance in the elderly general population of the MEMO-study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):68–76.
78. Leonardo S, Fregni F. Association of inflammation and cognition in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1069439.
79. Shen X-N, Niu L-D, Wang Y-J, Cao X-P, Liu Q, Tan L, et al. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2019;90(5):590–8.
80. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(4):433–40.

81. Hazen J, Vistnes M, Barca ML, Eldholm RS, Persson K, Brækhus A, et al. The association between circulating inflammatory markers and the progression of Alzheimer disease in Norwegian memory clinic patients with mild cognitive impairment or dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2020;34(1):47–53.
82. Ming Y, Hsu S-W, Yen Y-Y, Lan S-J. Association of oral health-related quality of life and Alzheimer disease: A systematic review. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 2020;124(2):168–75.
83. Sabbagh MN, Decourt B. COR388 (atuzaginstat): an investigational gingipain inhibitor for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2022;31(10):987–93.

9. ANEXOS

Tabla 2: Búsquedas realizadas en las respectivas bases de datos.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha
PubMed	(Alzheimer OR "Alzheimer disease"[MeSH Terms]) AND ("Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontal" OR " Porphyromonas Gingivalis" OR "Treponema Denticola" OR "Fusobacterium Nucleatum" OR "Prevotella Intermedia" OR "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans" OR "Tannerella Forsythia") Filters: English, French, Spanish.	393	29.03.23
Scopus	(ALL (alzheimer) OR ALL (alzheimer AND disease)) AND (ALL (periodontitis) OR ALL (periodontal) OR ALL (porphyromonas AND gingivalis) OR ALL (treponema AND denticola) OR ALL (fusobacterium AND nucleatum) OR ALL (prevotella AND intermedia) OR ALL (aggregatibacter AND actinomycetemcomitans) OR ALL (tannerella AND forsythia)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Alzheimer Disease"))	45	29.03.23
Web of Science	(TS=(Alzheimer) OR TS=(Alzheimer disease)) AND (TS=(Periodontitis) OR TS=(Periodontal) OR TS=(Porphyromonas Gingivalis) OR TS=(Treponema Denticola) OR TS=(Fusobacterium Nucleatum) OR TS=(Prevotella Intermedia) OR TS=(Aggregatibacter Actinomycetemcomitans) OR TS=(Tannerella Forsythia)). Filters: Dentistry & Oral Medicine, English, French, Spanish.	230	29.03.23


PRISMA 2020 Checklist

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.	7,9
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	26
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	29
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	31
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.	32
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	32-33
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.	33
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.	33
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.	34
	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.	33
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.	34
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.	34
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)).	31
	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.	31,33,35
	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.	35



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	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).	\
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	\
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.	37-38
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	39
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	39-42
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	43-45
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.	46-50
	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.	52-55
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	56-57
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	56-57
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	57-58
OTHER INFORMATION			



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
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/>

INFLUENCIA DE LAS BACTERIAS PERIODONTALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Apolline Castex¹, Raquel Estévez Llorens¹

¹ *Universidad Europea de Valencia. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología. Paseo Alameda 7, 46010 - Valencia, España.*

21833074@live.uem.es

Resumen:

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa multifactorial. En los últimos años se ha investigado los diferentes factores que podrían favorecer su desarrollo. La presente revisión sistemática pretende estudiar la influencia de las bacterias periodontales sobre esta enfermedad. El objetivo principal fue comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas entre pacientes con Alzheimer y sin deterioro cognitivo. Así como determinar qué bacterias periodontales están relacionadas con la enfermedad de Alzheimer y valorar la concentración de citoquinas inflamatorias en ambos grupos.

Material y método: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web Of Science hasta Marzo de 2023. Se valoró la calidad de los estudios incluidos según la guía NewCastle-Ottawa.

Resultados: Se incluyeron 12 artículos, de los cuales 10 fueron estudios casos y controles, y dos de ellos estudios de cohortes. Todos los artículos evaluaron la carga bacteriana y tres de ellos compararon la cantidad de citoquinas inflamatorias.

Conclusiones: La carga de bacterias periodontopatógenas fue mayor en los pacientes con Alzheimer. La *P. gingivalis* ha sido la bacteria que más se ha estudiado en relación con el Alzheimer. Respecto a la concentración de citoquinas inflamatorias presentes en pacientes con Alzheimer comparado con pacientes sin deterioro cognitivo, los resultados no son concluyentes.

Palabras claves: Periodontitis, Periodontal, Alzheimer disease, Alzheimer, Porphyromonas Gingivalis, Treponema Denticola, Fusobacterium Nucleatum, Prevotella Intermedia, Aggregatibacter Actinomycetemcomitans, Tannerella Forsythia.

Introducción:

Las demencias afectan a casi 50 millones de personas en el mundo. La más común es la enfermedad de Alzheimer (EA) representando 50-80% de esta cifra (1,2). La EA es una patología multifactorial e irreversible que se manifiesta por el deterioro progresivo cerebral, hasta provocar dependencia e invalidez (1,3). Actualmente, no existe un tratamiento efectivo, por lo que la prevención juega un papel importante (1,4).

La enfermedad periodontal (EP) es una patología inflamatoria crónica de origen bacteriano. La EP empieza por la inflamación de las encías, la gingivitis, y puede evolucionar hasta la periodontitis, que afecta a los tejidos de soporte de los dientes (5-7). La cavidad oral es compuesta por varios microorganismos, sin embargo, los que tienen más incidencia sobre el desarrollo de la periodontitis son las bacterias Gram-negativas como *Porphyromonas gingivalis* (Pg), o *Treponema denticola* (Td) (3,7,8).

Se postula que la periodontitis podría favorecer el desarrollo de la EA. De hecho, las bacterias periodontales, presentes de manera crónica, conducen no solamente a una inflamación local sino también a una inflamación sistémica que puede llegar al cerebro y provocar neurodegeneración (1,3,9). Esta relación podría ser bidireccional: las maniobras de higiene oral tienden a disminuir proporcionalmente al deterioro cognitivo lo que favorece problemas de salud oral (3,5).

Entender la relación entre las bacterias periodontopatógenas y la EA permitirá ayudar al odontólogo a comprender su importancia sobre la salud general de sus pacientes, así como favorecer el desarrollo de programas preventivos y de nuevas estrategias de tratamiento para la EA. La presente revisión sistemática tiene por objetivo comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas entre pacientes con Alzheimer y sin deterioro cognitivo. Así como determinar qué bacterias periodontales están relacionadas con la EA y valorar la concentración de citoquinas inflamatorias en ambos grupos.

Material y método:

La presente revisión sistemática se realizó siguiendo las recomendaciones de la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (10).

- Pregunta PICO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO: Los adultos (P) con enfermedad de Alzheimer (I) comparado con aquellos sin deterioro cognitivo (C), ¿tienen mayor carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas (O)?

- O1: Carga bacteriana
- O2: Tipo de bacterias
- O3: Concentración de citoquinas

- Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron: Estudios primarios: Ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios transversales, estudios de cohorte, estudios casos-control; Publicaciones en inglés, español o francés; Artículos sobre pacientes con enfermedad de Alzheimer; Artículos que proporcionen datos sobre la carga bacteriana periodontopatógena; Pacientes adultos.

Los criterios de exclusión fueron: Revisiones sistemáticas, meta análisis, a propósito de un caso, estudio piloto; Estudios en animales; Estudios que no analizan la relación entre la EA y las bacterias periodontopatógenas.

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Para la selección de artículos, se han empleado tres bases de datos: Medline-PubMed, Web of Science y Scopus. Para realizar la búsqueda bibliográfica, las palabras claves empleadas han sido las siguientes: "Periodontitis", "Periodontal", "Alzheimer disease", "Alzheimer", "Porphyromonas Gingivalis", "Treponema Denticola", "Fusobacterium Nucleatum", "Prevotella Intermedia", "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans", "Tannerella Forsythia", combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT. Para obtener la búsqueda más completa posible, también se utilizarán los términos Medical Subject Headings (MeSH) en PubMed.

La búsqueda en PubMed fue la siguiente: (Alzheimer OR "Alzheimer disease"[MeSH Terms]) AND ("Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontal" OR " Porphyromonas Gingivalis" OR "Treponema Denticola" OR "Fusobacterium Nucleatum" OR "Prevotella Intermedia" OR "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans" OR "Tannerella Forsythia"). Filters: English, French, Spanish.

La búsqueda en Scopus fue la siguiente: (ALL (alzheimers) OR ALL (alzheimers AND disease)) AND (ALL (periodontitis) OR ALL (periodontal) OR ALL (porphyromonas AND gingivalis) OR ALL (treponema AND denticola) OR ALL (fusobacterium AND nucleatum) OR ALL (prevotella AND intermedia) OR ALL (aggregatibacter AND actinomycetemcomitans) OR ALL (tannerella AND forsythia)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Alzheimer Disease")).

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (TS=(Alzheimer) OR TS=(Alzheimer disease)) AND (TS=(Periodontitis) OR TS=(Periodontal) OR TS=(Porphyromonas Gingivalis) OR TS=(Treponema Denticola) OR TS=(Fusobacterium Nucleatum) OR TS=(Prevotella Intermedia) OR TS=(Aggregatibacter Actinomycetemcomitans) OR TS=(Tannerella Forsythia)). Filters: Dentistry & Oral Medicine, English, French, Spanish.

- *Proceso de selección de los estudios:*

La selección de los artículos se llevó a cabo por un único revisor en cuatro etapas. La primera fase fue la eliminación de los artículos duplicados entre las bases de datos. En segundo lugar, se eliminaron los artículos según los títulos que no parecen relacionados con nuestro tema. A continuación, se analizaron los resúmenes para valorar si responden a nuestros objetivos, y finalmente se evaluaron los textos completos, valorando si cumplen los criterios de elegibilidad. Al final de este proceso, se obtuvo el número de estudios incluidos.

- *Extracción de datos:*

De cada estudio elegido se extrajo la siguiente información: autor y año de publicación, tipo de estudio, tamaño de la muestra, edad (años), método de análisis biológico, carga bacteriana, tipos de bacterias, citoquinas inflamatorias.

Variable de resultado principal:

- Carga bacteriana: analizar la cantidad de bacterias periodontopatógenas en los pacientes con EA comparado a los pacientes sin deterioro cognitivo. Esta variable se recogió en CFU/mL, copia bacteriana/50ng de ADN, units/ml, abundancia relativa en %, IgG anticuerpos ($\mu\text{g/mL}$ o ng/ml), número de bacterias, ng/ml, prevalencia, detección con microscopio confocal o por la presencia de bandas en la inmunotransferencia.

Variabes de resultado secundarias:

- Tipos de bacterias: evaluar qué bacterias periodontales se encuentran con mayor frecuencia en la EA.
- Citoquinas inflamatorias: analizar la cantidad de citoquinas inflamatorias en los pacientes con EA comparado a los pacientes sin deterioro cognitivo. Esta variable se reportó en pg/mL.

- *Valoración de calidad:*

La valoración de la calidad de los artículos incluidos en esta revisión sistemática fue evaluada por un único revisor. Los artículos seleccionados han sido analizados mediante la guía NewCastle-Ottawa (11) para la medición de riesgo del sesgo. Los artículos se podrían dividir en tres categorías:

- Buena calidad: 3 o 4 estrellas en la parte de selección Y 1 o 2 estrellas en la parte de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en la parte de resultado.
- Calidad aceptable: 2 estrellas en la parte de selección Y 1 o 2 estrellas en la parte de comparabilidad Y 2 o 3 estrellas en la parte de resultado.
- Mala calidad: 0 o 1 estrella en la parte de selección O 0 estrellas en la parte de comparabilidad O 0 o 1 estrellas en la parte de resultado.

- *Síntesis de datos:*

Debido a la falta de homogeneidad en las unidades de medición de las cargas bacterianas, no se pudo realizar una comparación cuantitativa sino cualitativa. Además, para poder determinar qué bacteria tiene mayor incidencia sobre la EA y enumerar las bacterias con mayor evidencia científica, se calculó la frecuencia de estudio de cada bacteria dentro de los artículos incluidos. No se pudo realizar un metanálisis debido a la falta de estudios aleatorios que analizan la influencia y la cantidad de bacterias periodontales en los pacientes con EA.

Resultados:

- Selección de estudios:

Se obtuvieron un total de 668 artículos del proceso de búsqueda inicial a través de las tres bases de datos: Medline - PubMed (n=393), Scopus (n=45) y Web of Science (n=230). De ellos, se eliminaron 216 artículos por ser duplicados, quedando 452 textos a analizar por título y abstract. Se excluirán 421 estudios tras el cribado por título (n=291) y por el resumen (n=130). De los 31 artículos para la lectura, 3 no se pudieron obtener a texto completo. Después de la lectura de los 28 estudios, se eliminaron 16 textos por no cumplir los criterios de elegibilidad. El número final de artículos incluidos para la presente revisión sistemática ha sido de 12 (Figura 1).

- Análisis de las características de los estudios revisados:

De los 12 estudios incluidos, 10 de ellos son casos y controles (12-21) y dos estudios de cohorte (22,23). El rango de año de publicación se extiende desde 2002 a 2022. De la suma de los 12 estudios elegidos para esta revisión, hay un total de 399 casos con EA, 127 casos con deterioro cognitivo leve, 46 casos con deterioro cognitivo subjetivo. Respecto a los controles, hay un total de 480 pacientes sin deterioro cognitivo y el artículo 22, también se han incluido 15 pacientes sanos pero con riesgo a padecer EA. El rango de edad de los pacientes fue entre los 40 y los 102 años. Los estudios tenían diferentes métodos de análisis biológico para obtener las variables de resultado. En todos los artículos, se analizaba la presencia de bacterias periodontopatógenas y en 3 de ellos, también se estudiaba la presencia de citoquinas proinflamatorias (13,14,21). La bacteria *P. gingivalis* ha sido estudiada en todos los artículos a excepción de uno (12) que se centra únicamente en la bacteria *Treponema*.

- Evaluación de la calidad metodológica:

Todos los artículos han obtenido una calificación superior a 6 según la guía NewCastle-Ottawa. Así, se puede considerar que todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática presentan un bajo nivel de riesgo de sesgo. La tabla 1 presenta la evaluación de la calidad de los diez estudios casos-contróles y la tabla 2, los estudios de cohortes.

- *Síntesis de resultados:*

Para comparar la carga bacteriana de bacterias periodontopatógenas en pacientes con enfermedad de Alzheimer respecto a aquellos sin deterioro cognitivo, se realizó una comparación descriptiva (Tabla 3). El estudio de Holmer y cols (18) demuestra que los pacientes con EA presentan una mayor diversidad de bacterias que los pacientes sin deterioro cognitivo. Según el estudio de Kamer y cols (21), el número de pacientes positivos a al menos un anticuerpo IgG contra bacterias periodontales es superior en los casos que el los controles: 72% y 38% respectivamente. Por otro lado, el estudio de Panzarella y cols (16) explica que la carga bacteriana total de ambos grupos no difiere pero sí que se diferencia en la carga específica de algunas bacterias. De hecho, en seis de los artículos (13-15,17,19,20), se puede observar un aumento significativo de los niveles de *P. gingivalis* en los pacientes afectados por EA comparado a los pacientes sanos. Además, el estudio de Nemergut y cols (15) demuestra que la bacteria *Treponema spp.* también se detecta con mayor frecuencia en los casos que en los controles: 62,2% contra 30,3%. A esto, se puede añadir el estudio de Riviere y cols (12), que explica que la bacteria *Treponema* se encuentra en el ganglio trigeminal de ambos grupos pero con mayor prevalencia en la corteza cerebral de los pacientes con EA.

Para determinar qué bacteria periodontal presenta mayor evidencia científica en relación al Alzheimer y enumerar las bacterias periodontales que han sido estudiadas hasta la fecha, se realizó la tabla 4. La bacteria *P. gingivalis* ha sido la bacteria más estudiada en nuestra revisión con una frecuencia de estudio de 92% al ser analizada en 11 artículos (13-23) sobre 12.

Finalmente, tres de los artículos (13,14,21) estudiaban la cantidad de citoquinas inflamatorias. Respecto a la concentración de citoquinas inflamatorias presentes en pacientes con Alzheimer comparado con pacientes sin deterioro cognitivo, los resultados no son concluyentes.

Discusión:

- *Bacterias periodontopatogenas:*

Los resultados de los 12 artículos incluídos en esta revisión sistemática indican que los niveles de la carga de las bacterias periodontales, como *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Treponema spp* o *T. denticola*, suelen ser superiores en los pacientes

con EA. Esto podría deberse a dos hipótesis. La primera sería que la EP es una consecuencia de la EA y la segunda sería que la EP es una causa de la EA.

Son varios los trabajos en la literatura científica que han puesto de manifiesto esta primera hipótesis. Por ejemplo, en el estudio de Martande y cols (24), los pacientes con EA tenían mayores valores de índice de placa, profundidad de sondaje y de sangrado al sondaje. Estos valores también han empeorado a medida que progresaba la enfermedad. El estudio de Tiisanoja y cols (25) llegaron a los mismos resultados.

El estudio de Stein y cols (20), incluido en esta revisión, suele correlacionar la segunda hipótesis. De hecho, al ser un estudio casos y controles dentro de un estudio de cohortes, los sueros se obtuvieron años antes del diagnóstico clínico de EA, así, estas elevaciones en los niveles de anticuerpos contra la bacterias periodontales no se pueden atribuirse a efectos secundarios del proceso de la EA. En la literatura otros artículos parecen confirmar esta relación. El estudio de Chen y cols (26) que llega a la conclusión que el riesgo de desarrollar EA es mayor tras una exposición a la periodontitis durante 10 años. El estudio de Ide y cols (27) indica que la presencia de periodontitis, en los pacientes con EA, se asocia a un significativo aumento del deterioro cognitivo durante el periodo de seguimiento de seis meses. Estos resultados podrían explicarse por los patógenos periodontales que llegan al cerebro mediante el torrente sanguíneo, las terminales nerviosas periféricas o el tracto olfatorio y así generan una inflamación del sistema nervioso central que da lugar a lesiones cerebrales y luego al deterioro cognitivo característico del Alzheimer (12). En base a los artículos incluidos en este trabajo, las bacterias que tienen mayor evidencia científica en relación con la EA son, por orden decreciente de frecuencia de estudio, *P. gingivalis*, *Treponema spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *C. rectus*. Estas bacterias parecen tener mayor incidencia en el inicio y la progresión de la EP (3,7).

- *Citoquinas:*

En esta revisión sistemática, se ha encontrado un número muy limitado de estudios (13,14,21) que analizaron las bacterias periodontales como variable principal y las citoquinas inflamatorias como variable secundaria entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo. Por lo que no nos permitirá llegar a resultados concluyentes.

Además, en la literatura científica, la asociación entre los niveles de cito y la EA es un tema controvertido. Por un lado, el metaanálisis de Leonardo y Fregni (28) de 2023 que incluyó 79 artículos llegó a la conclusión que los datos de los estudios transversales sugerían un mayor nivel de citoquinas inflamatorias en la EA y el deterioro cognitivo leve en comparación con los controles, y que los datos de los estudios longitudinales indican que el riesgo de deterioro cognitivo puede aumentar con niveles elevados de IL-6. Por otro lado, el metaanálisis de Koyama y cols (29) indica que un mayor nivel periférico de marcadores inflamatorios se asocia a un modesto aumento del riesgo de demencia por cualquier causa pero que las pruebas de una asociación con el riesgo de EA por sí sola son limitadas.

- *Limitaciones y futuras líneas de investigación:*

La principal limitación de este estudio es el tamaño muestral reducido de los estudios, por lo que no nos permite afirmar con certeza la relación existente entre las bacterias periodontales y la enfermedad de Alzheimer. Además, este trabajo ha sido sometido al juicio de un único revisor, lo que supone un riesgo de sesgo.

Así, es necesario que se lleven a cabo más estudios de cohortes que analizan el estado bucodental con la respuesta sistémica y la EA, así como estudios prospectivos para evaluar cualquier asociación causa efecto. La EP es prevenible y tratable por lo que si se confirmara la EP como factor de riesgo de la EA, se abriría paso a estudios de intervención y permitiría medidas eficaces de prevención e incluso de tratamiento. Así pues, el tratamiento de la EP podría ser una importante herramienta en la estrategia global para el tratamiento de esta enfermedad tan prevalente y tan discapacitante como es la EA. Actualmente, existen estudios que intentan encontrar tratamiento para la EA. El artículo de Sabbagh y Decourt (30) habla de COR388, un nuevo inhibidor del factor de virulencia bacteriano para el tratamiento de la EA, basado en los gingipains del patógeno bacteriano *P. gingivalis*.

- *Conclusiones:*

Los pacientes con EA presentan mayor carga de bacterias periodontales que aquellos sin deterioro cognitivo, y la bacteria periodontal con más evidencia científica es la *P. gingivalis*. También se ha estudiado frecuentemente su relación con *Treponema spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* y *C. rectus*. Respecto a las citoquinas inflamatorias, se necesitarán más estudios.

Bibliografia:

1. West N, Shoemark D, Davies M, Allen-Birt S. Relación entre enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer: ¿El cepillado de los dientes puede influir en la enfermedad de Alzheimer? *Periodoncia Clínica*. 2017;8:63-76.
2. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26(1):33.
3. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, et al. Potential bidirectional relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:683.
4. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018;7(1):1161.
5. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovizi M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's Disease: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):495.
6. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:2146160.
7. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(3):3754-9.
8. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17):9312.
9. Gurav Abhijit N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2014;60(2):173-80.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336-41.
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603-5.
12. Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiology Immunology*. 2002;17(2):113-8.

13. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, Astorga J, Paula-Lima A, Carrillo-Ávila A, et al. Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease. *Odovtos - International Journal of Dental Sciences*. 2021;498–518.
14. Fu K, Chiu M, Wara-aswapati N, Yang C, Chang L, Guo YL, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. *Oral Diseases*. 2022.
15. Nemergut M, Batkova T, Vidasova D, Bartos M, Hlozankova M, Schenkmyerova A, et al. Increased occurrence of *Treponema* spp. and double-species infections in patients with Alzheimer's disease. *Science of the Total Environment*. 2022;844(157114):157114.
16. Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabút Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;1–11.
17. Guo H, Li B, Yao H, Liu D, Chen R, Zhou S, et al. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral Diseases*. 2023;29(3):1341–55.
18. Holmer J, Aho V, Eriksdotter M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *Journal of Oral Microbiology*. 2021;13(1):1854552.
19. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;36(4):665–77.
20. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2012;8(3):196–203.
21. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of Neuroimmunology*. 2009;216(1-2):92–7.
22. Bathini P, Foucras S, Dupanloup I, Imeri H, Perna A, Berruex J-L, et al. Classifying dementia progression using microbial profiling of saliva. *Alzheimer's and Dementia*. 2020;12(1):e12000.
23. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114959.

24. 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. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2014;29(6):498-502.
25. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuutila 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.
26. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2017;9(1):56.
27. 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.
28. Leonardo S, Fregni F. Association of inflammation and cognition in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1069439.
29. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2013;68(4):433–40.
30. Sabbagh MN, Decourt B. COR388 (atuzaginstat): an investigational gingipain inhibitor for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2022;31(10):987–93.

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

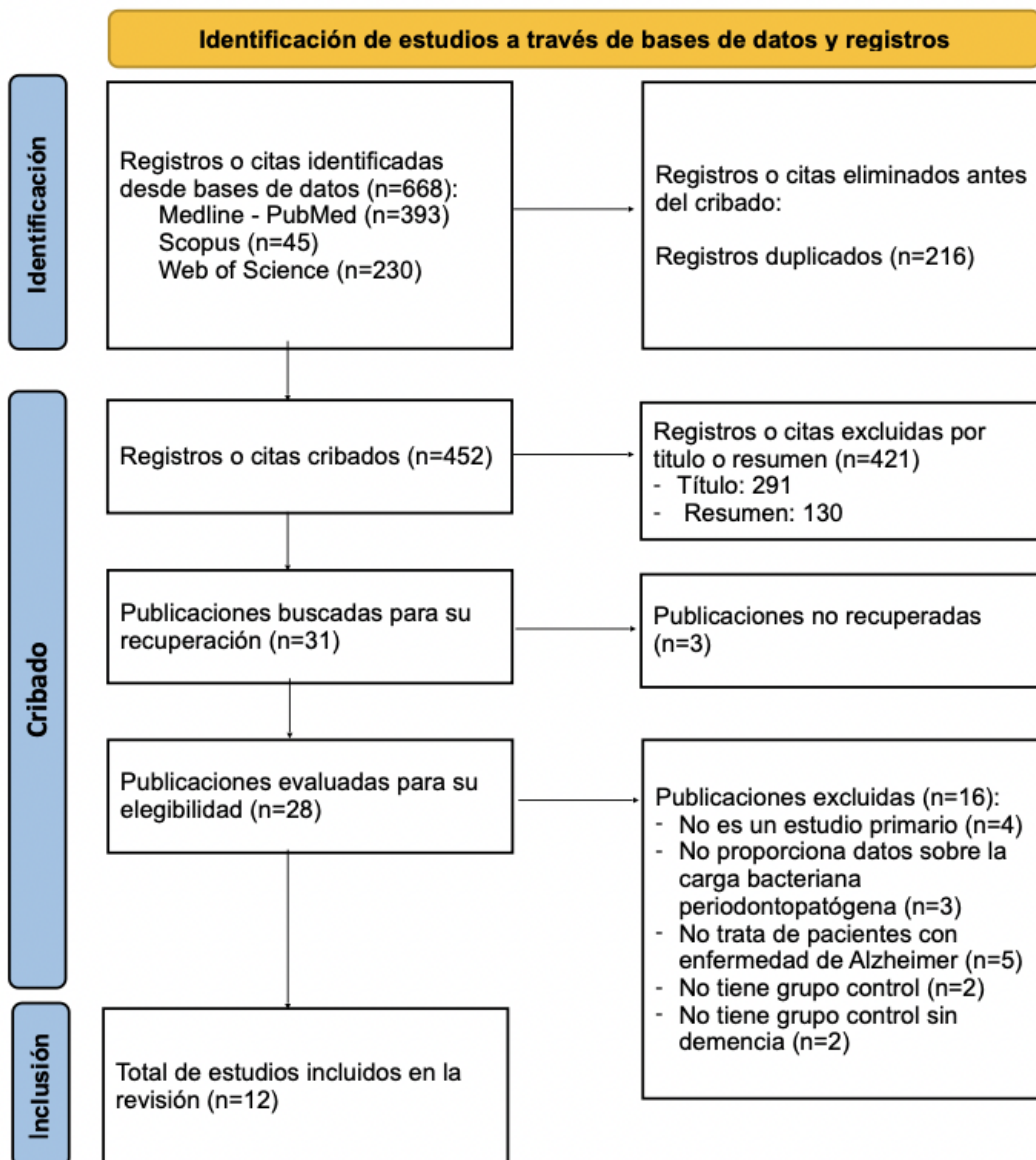


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA 2020. De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Para obtener más información, visite: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabla 1: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios casos y controles.

	Definición de los casos	Representatividad	Selección de los controles	Definición de los controles	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Comprobación de la exposición	Mismo método para ambos grupos	Tasa de abandonos	Total
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (13)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Fu k y cols. 2022 (14)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Nemergut M y cols. 2022 (15)	★	★		★	★		★	★	★	7
Panzarella V y cols. 2022 (16)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Guo H y cols. 2021 (17)	★	★		★	★		★	★	★	7
Holmer J y cols. 2021 (18)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Poole S y cols. 2017 (19)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Stein P y cols. 2012 (20)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Kamer A y cols. 2009 (21)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Riviere G y cols. 2002 (12)	★	★	★	★	★		★	★	★	8

Tabla 2: Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios de cohortes.

	Representatividad cohorte	Selección de cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (cualquier otra variable)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Bathini P y cols. 2020 (22)	★	★	★	★	★		★		★	7
Noble JM y cols. 2014 (23)	★	★	★	★	★		★		★	7

Tabla 3: Variables de resultado.

Autor y año	Método de análisis biológica	Tipo de bacterias estudiadas	Carga bacteriana	Cantidad de citoquinas
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (13)	Muestras de fluido crevicular gingival y de microbiota subgingival	P. gingivalis	Niveles de P. gingivalis: EA y EP > Con (9.31 ± 2.77 > 5.78 ± 0.74)	Niveles de citoquinas pro inflamatorias IL-1β, IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-21, IL-23: EP (con o sin EA) > Con Niveles de citoquinas reguladoras IL-4, IL-13, y IL-27: EA y EP < Con No diferencias significativas entre los pacientes con solamente EP y los con EA y EP
Fu k y cols. 2022 (14)	Muestras de sangre y de saliva	P. gingivalis → Anticuerpo LPS anti-P. gingivalis	Niveles de anticuerpos anti-P. gingivalis: EA > Con (p=0,046)	Nivel de IL-10: EA < Con No diferencias significativas con las otras citoquinas
Nemergut M y cols. 2022 (15)	Suero y líquido cefalorraquídeo	Treponema spp. P. gingivalis	Infeccion bacteriana: EA (58%) > Con (30,2%) Niveles de Treponema spp.: EA (62,2%) > Con (30,3%) Niveles de P. gingivalis: EA (6,7%) > Con (3,0%)	-
Panzarella V y cols. 2022 (16)	Muestras de microbiota subgingival	A. actinomycetem comitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, T. denticola, T. forsythia	No hay diferencias en la carga bacteriana total pero sí en la específica Niveles de F. nucleatum: EA > Con Niveles de T. denticola: EA < DCL	-
Guo H y cols. 2021 (17)	Muestras de fluido crevicular gingival y de saliva	P. gingivalis, V. parvula, F. nucleatum, P. denticola, L. salivarius...	Bacterias más predominante en ambos grupos: P. gingivalis, V. parvula y F. nucleatum Niveles de P. gingivalis, V. parvula, P. denticola y L. salivarius: EA > Con	-
Holmer J y cols. 2021 (18)	Muestras de microbiota subgingival	Fusobacterium, Porphyromonas, Treponema, Prevotella, Actinomyces, Streptococcus..	Mayor diversidad de bacterias pacientes con EA que en los Con	-
Bathini P y cols. 2020 (22)	Muestras salivares	P. gingivalis, P. tanneriae, Filifactor alocis...	Niveles de Filifactor villosus: ConR > EA asociada a la gravedad de la enfermedad DCL frente a otros grupos: disminución del número de taxones bacterianos; disminución de P gingivalis, Filifactor alocis, Prevotella tanneriae; aumento de Cardiobacterium vallarum, Leptotrichia wadei; aumento de citoquinas	-

Poole S y cols. 2017 (19)	Muestras de tejido cerebral humano	T. denticola, T. forsythia, P. gingivalis	Niveles de anticuerpos anti-P. gingivalis: EA > Con (4/10 > 0/10) Anticuerpos contra T. forsythia y T. denticola poco detectados	-
Noble JM y cols. 2014 (23)	Anticuerpos IgG séricos	P. gingivalis, T. forsythia, A. actinomycetem comitans, T. denticola, C. rectus, E. nodatum, A. naeslundii	La IgG elevada frente a A. naeslundii (>0,640 ng/ml, presente en el 10% de los sujetos) se asoció con un mayor riesgo de EA	-
Stein P y cols. 2012 (20)	Anticuerpos IgG séricos	A. actinomycetem comitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, C. rectus, T. denticola, T. forsythia	Niveles de anticuerpos contra F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia y T. denticola: EA > Con	-
Kamer A y cols. 2009 (21)	Anticuerpos IgG séricos	A. actinomycetem comitans, P. gingivalis, T. forsythia	Número de casos positivos a al menos un anticuerpo IgG contra bacterias periodontales: EA > Con (72% > 38%)	Niveles de TNF- α : EA > Con No diferencias significativas para IL-1 β y IL-6
Riviere G y cols. 2002 (12)	Muestras de tejido cerebral humano y salival	Treponema	Prevalencia en la corteza cerebral humana: EA > Con Presencia en el ganglio trigeminal en ambos grupos Prevalencia en la saliva: no diferencia significativa Prevalencia en la corteza cerebral combinando datos PCR y anticuerpos monoclonales: EA > Con	-

Con: controles, ConR: controles de riesgo, EA: enfermedad Alzheimer, DCL: deterioro cognitivo leve

Tabla 4: Frecuencia de estudio de las bacterias periodontopatógenas.

Nombre de las bacterias	Número de artículos que estudian la bacteria	Número total de artículos	Frecuencia de estudio en porcentaje
P. gingivalis	11	12	92%
Treponema spp.	7	12	58%
A. actinomycetemcomitans	5	12	42%
F. nucleatum	4	12	33%
T. forsythia	5	12	42%
P. intermedia	3	12	25%
C. rectus	2	12	17%

INFLUENCE OF PERIODONTAL BACTERIA ON ALZHEIMER'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW.

Apolline Castex¹, Raquel Estévez Llorens¹

¹ *European University of Valencia. Faculty of Health Sciences. Department of Odontology. Paseo Alameda 7, 46010 - Valencia, Spain.*

21833074@live.uem.es

Abstract:

Background: Alzheimer's disease is a multifactorial neurodegenerative pathology. In the past years, several studies have been carried out to determine the different factors that could increase the risks of its development. This systematic review aims to study the influence of periodontal bacterias on this disease. The main objective was to compare the bacterial load of periodontopathogenic bacterias between patients with Alzheimer's disease and those without cognitive impairment. Moreover, we aimed to determine which periodontal bacterias are related to Alzheimer's disease and to evaluate the concentration of inflammatory cytokines in both groups.

Material and Methods: An electronic search was carried out in the databases PubMed, Scopus and Web Of Science until March 2023. The quality of the included studies was assessed according to the NewCastle-Ottawa guidelines.

Results: Twelve articles were included, of which 10 were case-control studies and two were cohort studies. All articles assessed the bacterial load between both groups and three of them also compared the amount of inflammatory cytokines.

Conclusions: The burden of periodontopathogenic bacterias was higher in Alzheimer's patients. The bacterium *P. gingivalis* has been the most studied bacterium in relation to Alzheimer's disease. Regarding the concentration of inflammatory cytokines present in Alzheimer's patients compared to patients without cognitive impairment, the results were inconclusive.

Keywords: Periodontitis, Periodontal, Alzheimer disease, “Alzheimer, Porphyromonas Gingivalis, Treponema Denticola, Fusobacterium Nucleatum, Prevotella Intermedia, Aggregatibacter Actinomycetemcomitans, Tannerella Forsythia.

Background:

Dementias affect nearly 50 million people worldwide. The most common is Alzheimer's disease (AD), accounting for 50-80% of this number (1,2). AD is a multifactorial and irreversible pathology that manifests itself through progressive deterioration of the brain, leading to dependence and disability (1,3). Currently, there is no effective treatment, so prevention plays an important role (1,4).

Periodontal disease (PD) is a chronic inflammatory pathology of bacterial origin. PD begins with inflammation of the gums, gingivitis, and may progress to periodontitis, which affects the supporting tissues of the teeth (5-7). The oral cavity is composed of several microorganisms, however, the ones that have the greatest impact on the development of periodontitis are Gram-negative bacteria such as *Porphyromonas gingivalis* (Pg), or *Treponema denticola* (Td) (3,7,8).

It is postulated that periodontitis could increase the risk of development of AD. Indeed, chronically present periodontal bacteria lead not only to local inflammation but also to systemic inflammation that can reach the brain and cause neurodegeneration (1,3,9). This relationship could be bidirectional: oral hygiene maneuvers tend to decrease proportionally to cognitive impairment, leading to oral health problems (3,5).

Understanding the relationship between periodontopathogenic bacteria and AD will help the dentist to understand its importance on the overall health of their patients, as well as favoring the development of preventive programs and new treatment strategies for AD. This systematic review aims to compare the bacterial load of periodontopathogenic bacteria between patients with Alzheimer's disease and those without cognitive impairment. It also aims to determine which periodontal bacteria are related to AD and to assess the concentration of inflammatory cytokines in both groups.

Material and methods:

The present systematic review was conducted following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guideline (10).

- *PICO question:*

The question format was set according to the structured question PICO: Do adults (P) with Alzheimer's disease (I) compared with those without cognitive impairment (C) have higher bacterial load of periodontopathogenic bacteria (O)?

- O1: Bacterial load
- O2: Type of bacteria
- O3: Cytokine concentration

- *Eligibility criteria:*

Inclusion criteria were: Primary studies: Randomized controlled clinical trials, Cross-sectional studies, cohort studies, case-control studies; Publications in English, Spanish or French; Articles on patients with Alzheimer's disease; Articles providing data on periodontopathogenic bacterial burden; Adult patients.

Exclusion criteria were: Systematic reviews, meta-analyses, case reports, pilot studies; Animal studies; Studies not analyzing the relationship between AD and periodontopathogenic bacteria.

- *Sources of information and search strategy:*

For the selection of articles for this systematic review, three databases were used: Medline-PubMed, Web of Science and Scopus. To perform the bibliographic search in these databases, the keywords used were the following: "Periodontitis", "Periodontal", "Alzheimer disease", "Alzheimer", "Porphyromonas Gingivalis", "Treponema Denticola", "Fusobacterium Nucleatum", "Prevotella Intermedia", "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans", "Tannerella Forsythia". The keywords were combined with the Boolean operators AND, OR and NOT. To obtain the most complete search possible, we also used the terms Medical Subject Headings (MeSH) in PubMed.

The PubMed search was as follows: (Alzheimer OR "Alzheimer disease"[MeSH Terms]) AND ("Periodontitis"[MeSH Terms] OR "Periodontal" OR "Porphyromonas Gingivalis" OR "Treponema Denticola" OR "Fusobacterium Nucleatum" OR "Prevotella Intermedia" OR "Aggregatibacter Actinomycetemcomitans" OR "Tannerella Forsythia"). Filters: English, French, Spanish.

The Scopus search was as follows: (ALL (alzheimer) OR ALL (alzheimer AND disease)) AND (ALL (periodontitis) OR ALL (periodontal) OR ALL (porphyromonas AND gingivalis) OR ALL (treponema AND denticola) OR ALL (fusobacterium AND nucleatum) OR ALL (prevotella AND intermedia) OR ALL (aggregatibacter AND actinomycetemcomitans) OR ALL (tannerella AND forsythia)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Alzheimer Disease")).

The Web of Science search was as follows: (TS=(Alzheimer) OR TS=(Alzheimer disease)) AND (TS=(Periodontitis) OR TS=(Periodontal) OR TS=(Porphyromonas Gingivalis) OR TS=(Treponema Denticola) OR TS=(Fusobacterium Nucleatum) OR TS=(Prevotella Intermedia) OR TS=(Aggregatibacter Actinomycetemcomitans) OR TS=(Tannerella Forsythia)). Filters: Dentistry & Oral Medicine, English, French, Spanish.

- *Study selection process:*

The selection of articles was carried out by a single reviewer in four stages. The first stage was the elimination of duplicate articles among the databases. Second, articles were eliminated according to titles that did not seem related to our topic. Next, the abstracts were analyzed to assess whether they met our objectives, and finally the full texts were evaluated, assessing whether they met the eligibility criteria. At the end of this process, we obtained the number of studies included.

- *Data extraction:*

The following information was extracted from each study included: author and year of publication, type of study, sample size, age (years), method of biological analysis, bacterial load, types of bacteria, inflammatory cytokines.

Principal outcome variable:

- Bacterial load: analyze the amount of periodontopathogenic bacteria in patients with AD compared to patients without cognitive impairment. This variable was collected in CFU/mL, bacterial copy/50ng DNA, units/ml, relative abundance in %, IgG antibodies ($\mu\text{g/mL}$ or ng/ml), number of bacteria, ng/ml ,

prevalence, detection by confocal microscopy or by the presence of bands on immunoblotting.

Secondary outcome variables:

- Bacterial types: evaluate which periodontal bacteria are most frequently found in AD.
- Inflammatory cytokines: analyze the amount of inflammatory cytokines in AD patients compared to patients without cognitive impairment. This variable was reported in pg/mL.

- *Quality assessment:*

The quality assessment of the articles included in this systematic review was evaluated by a single reviewer. The selected articles were analyzed using the NewCastle-Ottawa guidelines (11) for the measurement of risk of bias. The articles could be divided into three categories:

- Good quality: 3 or 4 stars in the selection part AND 1 or 2 stars in the comparability part AND 2 or 3 stars in the outcome part.
- Acceptable quality: 2 stars in the selection part AND 1 or 2 stars in the comparability part AND 2 or 3 stars in the result part.
- Poor quality: 0 or 1 star in the selection part OR 0 stars in the comparability part OR 0 or 1 stars in the performance part.

- *Data synthesis:*

Due to the lack of homogeneity in the units of measurement of bacterial loads, a quantitative comparison could not be performed. For this reason, a qualitative comparison was realized. In addition, in order to determine which bacteria had the greatest incidence on AD and to list the bacteria with the most scientific evidence, the frequency of study of each bacterium within the included articles was calculated. A meta-analysis could not be performed due to the lack of randomized studies analyzing the influence and amount of periodontal bacteria in patients with AD.

Results:

- *Study selection:*

A total of 668 articles were obtained from the initial search process through the three

databases: Medline - PubMed (n=393), Scopus (n=45) and Web of Science (n=230). Of these, 216 articles were eliminated as duplicates, leaving 452 texts to be analyzed by title and abstract. A total of 421 studies were excluded after screening by title (n=291) and abstract (n=130). Of the 31 articles for reading, 3 could not be obtained in full text. After reading the 28 studies, 16 texts were eliminated because they did not meet the eligibility criteria. The final number of articles included for the present systematic review was 12 (Figure 1).

- *Analysis of the characteristics of the studies reviewed:*

Of the 12 included studies, 10 of them are case-control (12-21) and two cohort studies (22,23). The range of years of publication extends from 2002 to 2022. From the sum of the 12 studies chosen for this review, there are a total of 399 cases with AD, 127 cases with mild cognitive impairment, 46 cases with subjective cognitive impairment. Regarding the controls, there are a total of 480 patients without cognitive impairment and in the article 22, 15 healthy patients but at risk for AD were also included. The age range of the patients was between 40 and 102 years. The studies had different methods of biological analysis to obtain the outcome variables. In all the articles, the presence of periodontopathogenic bacteria was analyzed and in 3 of them, the presence of proinflammatory cytokines was also studied (13,14,21). The bacterium *P. gingivalis* has been studied in all the articles except for one (12) which focuses only on the bacterium *Treponema*.

- *Evaluation of methodological quality:*

All articles have obtained a rating higher than 6 according to the NewCastle-Ottawa guide. Thus, all the articles included in this systematic review can be considered to present a low level of risk of bias. Table 1 presents the quality assessment of the 10 case-control studies and Table 2 the cohort studies.

- *Synthesis of results:*

To compare the bacterial load of periodontopathogenic bacteria in patients with Alzheimer's disease with respect to those without cognitive impairment, a descriptive comparison was performed (Table 3). The study by Holmer et al (18) shows that patients with AD have a greater diversity of bacteria than patients without cognitive impairment. According to the study by Kamer et al (21), the number of patients

positive for at least one IgG antibody against periodontal bacteria is higher in cases than in controls: 72% and 38%, respectively. On the other hand, the study by Panzarella et al (16) explains that the total bacterial load of both groups does not differ, but there is a difference in the specific load of some bacteria. In fact, in six of the articles (13-15,17,17,19,20), a significant increase in the levels of *P. gingivalis* can be observed in patients affected by AD compared to healthy patients. In addition, the study by Nemergut et al (15) shows that *Treponema* spp. bacteria are also detected more frequently in cases than in controls: 62.2% vs. 30.3%. To this, we can add the study by Riviere et al (12), which explains that *Treponema* bacteria are found in the trigeminal ganglion of both groups but with a higher prevalence in the cerebral cortex of patients with AD.

To determine which periodontal bacteria present the most scientific evidence in relation to Alzheimer's disease and to list the periodontal bacteria that have been studied to date, Table 4 was made. The bacterium *P. gingivalis* has been the most studied bacterium in our review with a study frequency of 92% when analyzed in 11 articles (13-23) out of 12.

Finally, three of the articles (13,14,21) studied the amount of inflammatory cytokines. Regarding the concentration of inflammatory mediators present in patients with Alzheimer's disease compared to patients without cognitive impairment, the results are inconclusive.

Discussion:

- *Periodontopathogenic bacteria:*

The results of the 12 articles included in this systematic review indicate that the levels of the burden of periodontal bacteria, such as *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Treponema* spp or *T. denticola*, are usually higher in patients with AD. This could be due to two hypotheses. The first would be that PD is a consequence of AD and the second would be that PD is a cause of AD.

Several papers in the scientific literature have highlighted this first hypothesis. For example, in the study by Martande et al (24), patients with AD had higher values for plaque index, probing depth and bleeding on probing. These values also worsened as the disease progressed. The study by Tiisanoja et al (25) reached the same results.

The study by Stein et al (20), included in this review, tends to correlate with the second hypothesis. In fact, as case-control study within a cohort study, the sera were obtained years before the clinical diagnosis of AD, thus, these elevations in the levels of antibodies against periodontal bacteria cannot be attributed to side effects of the AD process. Other articles in the literature seem to confirm this relationship. The study by Chen et al (26) concludes that the risk of developing AD is higher after exposure to periodontitis for 10 years. The study by Ide et al (27) indicates that the presence of periodontitis in patients with AD is associated with a significant increase in cognitive impairment during the 6-month follow-up period. These results could be explained by periodontal pathogens reaching the brain via the bloodstream, peripheral nerve terminals or the olfactory tract and thus generating inflammation of the central nervous system leading to brain lesions and then to the cognitive impairment characteristic of Alzheimer's disease (12). Based on the articles included in this work, the bacteria that have the most scientific evidence in relation to AD are, in decreasing order of frequency of study, *P. gingivalis*, *Treponema* spp, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* and *C. rectus*. These bacteria seem to have a higher incidence in the onset and progression of PD (3,7).

- *Cytokines:*

In this systematic review, we have found a very limited number of studies (13,14,21) that analyzed periodontal bacteria as a primary variable and inflammatory cytokines as a secondary variable among patients with and without cognitive impairment. Thus, it will not allow us to reach conclusive results.

Furthermore, in the scientific literature, the association between levels of inflammatory markers and AD is a controversial issue. On the one hand, the meta-analysis by Leonardo and Fregni (28) of 2023 that included 79 articles concluded that data from cross-sectional studies suggested a higher level of inflammatory cytokines in AD and mild cognitive impairment compared to controls, and that data from longitudinal studies indicate that the risk of cognitive impairment may increase with elevated IL-6 levels. On the other hand, the meta-analysis by Koyama et al (29) indicates that a higher peripheral level of inflammatory markers is associated with a modest increased risk of all-cause dementia but that evidence for an association with AD risk alone is limited.

- *Limitations and future lines of research:*

The main limitation of this study is the small sample size of the studies, so it does not allow us to state with certainty the relationship between periodontal bacteria and Alzheimer's disease. In addition, this work has been subjected to the judgment of a single reviewer, which entails a risk of bias.

Thus, more cohort studies analyzing oral status with systemic response and AD, as well as prospective studies to evaluate any cause-effect association, are needed. PD is preventable and treatable so if PD were confirmed as a risk factor for AD, it would open the way for interventional studies and allow for effective preventive and even treatment measures. Thus, the treatment of PD could be an important tool in the global strategy for the treatment of this disease, which is so prevalent and so disabling as AD. Currently, there are studies trying to find treatment for AD. The article by Sabbagh and Decourt (30) discusses COR388, a new bacterial virulence factor inhibitor for the treatment of AD, based on the gingipains of the bacterial pathogen *P. gingivalis*.

- *Conclusions:*

Patients with AD present higher periodontal bacterial burden than those without cognitive impairment, and the periodontal bacterium with the most scientific evidence is *P. gingivalis*. Its relationship with *Treponema* spp., *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *P. intermedia* and *C. rectus* has also been frequently studied. Regarding inflammatory cytokines, further studies will be needed.

Bibliography:

1. West N, Shoemark D, Davies M, Allen-Birt S. Relación entre enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer: ¿El cepillado de los dientes puede influir en la enfermedad de Alzheimer? *Periodoncia Clínica*. 2017;8:63-76.
2. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of Biomedical Science*. 2019;26(1):33.
3. Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femminella GD, Bencivenga L, et al. Potential bidirectional relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:683.

4. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*. 2018;7(1):1161.
5. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's Disease: A systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):495.
6. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *The Scientific World Journal*. 2020;2020:2146160.
7. Popova C, Dosseva-Panova V, Panov V. Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2013;27(3):3754-9.
8. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(17):9312.
9. Gurav Abhijit N. Alzheimer's disease and periodontitis - an elusive link. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2014;60(2):173-80.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336-41.
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25:603-5.
12. Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiology Immunology*. 2002;17(2):113-8.
13. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, Astorga J, Paula-Lima A, Carrillo-Ávila A, et al. Gingival Crevicular Fluid as Biomarker's Source for Alzheimer's Disease. *Odvotos - International Journal of Dental Sciences*. 2021;498-518.
14. Fu K, Chiu M, Wara-aswapati N, Yang C, Chang L, Guo YL, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis. *Oral Diseases*. 2022.
15. Nemergut M, Batkova T, Vidasova D, Bartos M, Hlozankova M, Schenk Mayerova A, et al. Increased occurrence of *Treponema* spp. and double-species infections in patients with Alzheimer's disease. *Science of the Total Environment*. 2022;844(157114):157114.

16. Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabùt Aging Project. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;1–11.
17. Guo H, Li B, Yao H, Liu D, Chen R, Zhou S, et al. Profiling the oral microbiomes in patients with Alzheimer's disease. *Oral Diseases*. 2023;29(3):1341–55.
18. Holmer J, Aho V, Eriksdotter M, Paulin L, Pietiäinen M, Auvinen P, et al. Subgingival microbiota in a population with and without cognitive dysfunction. *Journal of Oral Microbiology*. 2021;13(1):1854552.
19. 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. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;36(4):665–77.
20. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2012;8(3):196–203.
21. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF- α and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *Journal of Neuroimmunology*. 2009;216(1-2):92–7.
22. Bathini P, Foucras S, Dupanloup I, Imeri H, Perna A, Berruex J-L, et al. Classifying dementia progression using microbial profiling of saliva. *Alzheimer's and Dementia*. 2020;12(1):e12000.
23. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MSV, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114959.
24. 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. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2014;29(6):498-502.
25. Tiisanoja A, Syrjälä AM, Tertsonen M, Komulainen K, Pesonen P, Knuutila 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.
26. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2017;9(1):56.

27. 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.
28. Leonardo S, Fregni F. Association of inflammation and cognition in the elderly: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Aging Neuroscience. 2023;15:1069439.
29. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. The Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences. 2013;68(4):433–40.
30. Sabbagh MN, Decourt B. COR388 (atuzaginstat): an investigational gingipain inhibitor for the treatment of Alzheimer disease. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2022;31(10):987–93.

Funding: none declared.

Conflict of interest: none declared.

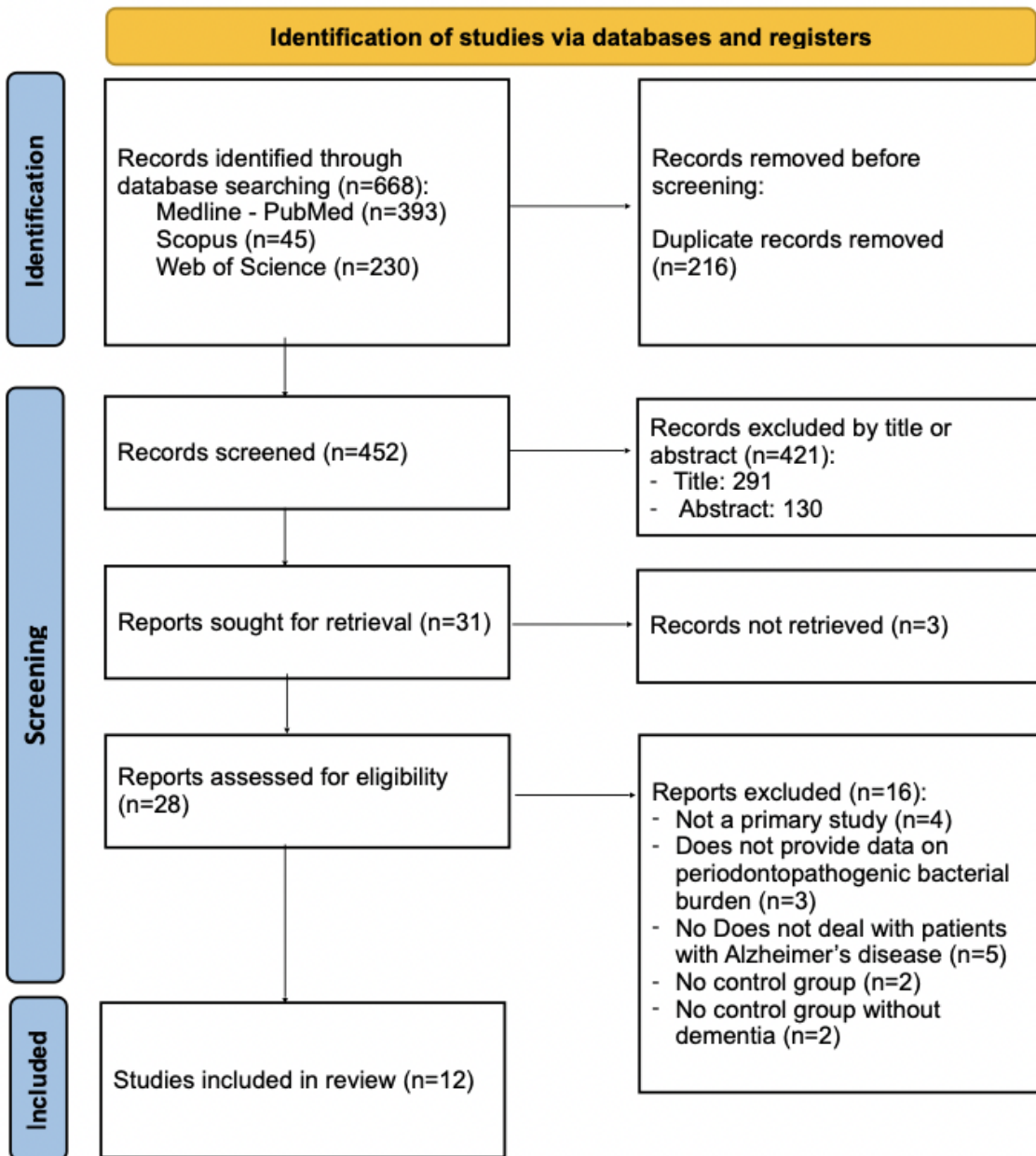


Figure 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review.

Table 1: Measurement of risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - case-control studies.

	Case definition	Representativity	Controls selection	Controls definition	Comparability (most important factor)	Comparability (any other variable)	Exposure check	Same method for both groups	Dropout rate	Total
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (13)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Fu k y cols. 2022 (14)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Nemergut M y cols. 2022 (15)	★	★		★	★		★	★	★	7
Panzarella V y cols. 2022 (16)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Guo H y cols. 2021 (17)	★	★		★	★		★	★	★	7
Holmer J y cols. 2021 (18)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Poole S y cols. 2017 (19)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Stein P y cols. 2012 (20)	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Kamer A y cols. 2009 (21)	★	★	★	★	★	★	★	★	★	9
Riviere G y cols. 2002 (12)	★	★	★	★	★		★	★	★	8

Table 2: Measurement of risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - cohort studies.

	Cohort representativity	Selection of unexposed cohort	Exposure determination	Demonstration no variable presence	Comparability (most important factor)	Comparability (any other variable)	Measurement of results	Sufficient follow-up	Dropout rate	Total
Bathini P y cols. 2020 (22)	★	★	★	★	★		★		★	7
Noble JM y cols. 2014 (23)	★	★	★	★	★		★		★	7

Table 3: Outcome variables.

Author and year	Method of biological analysis	Type of bacteria studied	Bacterial load	Amount of cytokines
Daniel Sansores-España L y cols. 2022 (13)	Gingival crevicular fluid and subgingival microbiota samples	P. gingivalis	Levels of P. gingivalis: AD and PD > Con (9.31 ± 2.77 > 5.78 ± 0.74)	Proinflammatory cytokine levels IL-1β, IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-21, IL-23: PD (with or without AD) > Con Levels of regulatory cytokines IL-4, IL-13, and IL-27: AD and PD < Con No significant difference between patients with only PD and those with AD and PD.
Fu k y cols. 2022 (14)	Blood and saliva samples	P. gingivalis → LPS anti-P. gingivalis antibody	Anti-P. gingivalis antibody levels: AD > Con (p=0.046)	IL-10 level: AD < Con No significant differences with the other cytokines
Nemergut M y cols. 2022 (15)	Serum and cerebrospinal fluid	Treponema spp. P. gingivalis	Bacterial infection: AD (58%) > Con (30.2%) Treponema spp. levels: AD (62.2%) > Con (30.3%) P. gingivalis levels: AD (6.7%) > Con (3.0%)	-
Panzarella V y cols. 2022 (16)	Subgingival microbiota samples	A. actinomycetem comitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, T. denticola, T. forsythia	No differences in total bacterial load but differences in specific bacterial load Levels of F. nucleatum: AD > Con Levels of T. denticola: AD < MIC	-
Guo H y cols. 2021 (17)	Gingival crevicular fluid and saliva samples	P. gingivalis, V. parvula, F. nucleatum, P. denticola, L. salivarius...	Most predominant bacteria in both groups: P. gingivalis, V. parvula and F. nucleatum Levels of P. gingivalis, V. parvula, P. denticola and L. salivarius: AD > Con	-
Holmer J y cols. 2021 (18)	Subgingival microbiota samples	Fusobacterium, Porphyromonas, Treponema, Prevotella, Actinomyces, Streptococcus..	Greater diversity of bacteria in patients with AD than in Con	-
Bathini P y cols. 2020 (22)	Salivary samples	P. gingivalis, P. tanneriae, Filifactor alocis...	Filifactor villosus levels: ConR > AD associated with disease severity MIC vs. other groups: decreased number of bacterial taxa; decreased P gingivalis, Filifactor alocis, Prevotella tanneriae; increased Cardiobacterium vallarum, Leptotrichia wadei; increased cytokines	-

Poole S y cols. 2017 (19)	Human brain tissue samples	T. denticola, T. forsythia, P. gingivalis	Levels of anti-P. gingivalis antibodies: AD > Con (4/10 > 0/10) Antibodies to T. forsythia and T. denticola poorly detected	-
Noble JM y cols. 2014 (23)	Serum IgG antibodies	P. gingivalis, T. forsythia, A. actinomycetem comitans, T. denticola, C. rectus, E. nodatum, A. naeslundii	Elevated IgG against A. naeslundii (>0.640 ng/ml, present in 10% of subjects) was associated with an increased risk of AD	-
Stein P y cols. 2012 (20)	Serum IgG antibodies	A. actinomycetem comitans, F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia, C. rectus, T. denticola, T. forsythia	Antibody levels against F. nucleatum, P. gingivalis, P. intermedia and T. denticola: AD > Con	-
Kamer A y cols. 2009 (21)	Serum IgG antibodies	A. actinomycetem comitans, P. gingivalis, T. forsythia	Number of cases positive for at least one IgG antibody against periodontal bacteria: AD > Con (72% > 38%)	Levels of TNF- α : AD > Con No significant differences for IL-1 β and IL-6
Riviere G y cols. 2002 (12)	Human brain and salivary tissue samples	Treponema	Prevalence in human cerebral cortex: AD > Con Presence in trigeminal ganglion in both groups. Prevalence in saliva: no significant difference Prevalence in cerebral cortex combining PCR and monoclonal antibody data: AD > Con	-

Con: controls, ConR: risk controls, AD: Alzheimer's disease, MCI: mild cognitive impairment

Table 4: Frequency of study of periodontopathogenic bacteria.

Name of bacteria	Number of articles studying the bacteria	Total number of articles	Frequency of study in percentage
<i>P. gingivalis</i>	11	12	92%
<i>Treponema spp.</i>	7	12	58%
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	5	12	42%
<i>F. nucleatum</i>	4	12	33%
<i>T. forsythia</i>	5	12	42%
<i>P. intermedia</i>	3	12	25%
<i>C. rectus</i>	2	12	17%