

Trabajo de  
fin de Grado

**Enfermedad de Alzheimer y Enfermedad  
Periodontal: una posible relación causal**

**Alzheimer's Disease and Periodontal  
Disease: a possible causal relationship**

**Enfermidade de Alzheimer e Enfermidade  
Periodontal: unha posible relación causal**

**Autora:** Sara Lorenzo Egea

**Tutor:** Urbano Alejandro Santana Mora

**Departamento:** Cirugía y

Especialidades Médico-Quirúrgicas

Julio 2024

## **Resumen:**

La hipótesis de una conexión infecciosa desde la cavidad oral al cerebro subraya el interés en analizar el vínculo entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer. El objetivo de esta revisión sistémica es evaluar la implicación de la enfermedad periodontal en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Tras analizar las bases de datos (PubMed, Cochrane y Scopus) en busca de referencias relevantes en los últimos cinco años, se seleccionaron los estudios y extrajeron los datos. Se incluyeron cuatro estudios en este trabajo.

Los resultados de estos estudios describieron un aumento significativo del número de bacterias patógenas en el microbioma oral y una mayor concentración de citoquinas en la sangre del paciente en los pacientes con Alzheimer con respecto a los pacientes sanos. Concretamente fue evidenciado un aumento de *P. gingivalis*, *F. nucleatum* y *P. intermedia* ( $p < 0,05$ ) en el grupo EA con respecto al grupo control, al igual que concentraciones de IL-1 y IL-6 ( $p < 0,05$ ), y TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ). También se observó que la puntuación total de los dientes cariados, perdidos y obturados (CPOD) ( $p = 0.001$ ) y los niveles de proteína Tau sérica ( $p=0.043$ ), hsCRP ( $p=0.004$ ) y anti-*P.gingivalis* LPS ( $p=0.046$ ) de los sujetos con EA fue significativamente mayor que en los controles.

La revisión actual sugiere una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer. Aunque se requieren más estudios para poder esclarecer el papel de la periodontitis como un factor de riesgo para la EA, el tratamiento de la enfermedad periodontal podría ser una forma de explorar la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

## **Abstract:**

The hypothesis of an infectious connection from the oral cavity to the brain underlines the interest in analyzing the link between periodontal disease and Alzheimer's disease. The objective of this systemic review is to evaluate the involvement of periodontal disease in the development of Alzheimer's disease.

After analyzing the databases (PubMed, Cochrane and Scopus) for relevant references in the last five years, the studies were selected and the data extracted. Four studies were included in this work.

The results of these studies described a significant increase in the number of pathogenic bacteria in the oral microbiome and a higher concentration of cytokines in the patient's blood in Alzheimer's patients compared to healthy patients. Specifically, an increase in *P. gingivalis*, *F. nucleatum* and *P. intermedia* ( $p < 0.05$ ) was evident in the EA group compared to the control

group, as well as concentrations of IL-1 and IL-6 ( $p < 0.05$ ). .05), and TNF- $\alpha$  ( $p < 0.001$ ). It was also observed that the total score of decayed, missing and filled teeth (CAOD) ( $p = 0.001$ ) and the levels of serum Tau protein ( $p = 0.043$ ), hsCRP ( $p = 0.004$ ) and anti-P.gingivalis LPS ( $p=0.046$ ) of the subjects with AD was significantly higher than in the controls.

The current review suggests an association between periodontal disease and Alzheimer's disease. Although more studies are required to clarify the role of periodontitis as a risk factor for AD, treatment of periodontal disease could be a way to explore the prevention of Alzheimer's disease.

### **Resumo:**

A hipótese dunha conexión infecciosa da cavidade bucal ao cerebro subliña o interese por analizar a relación entre a enfermidade periodontal e a enfermidade de Alzheimer. O obxectivo desta revisión sistémica é avaliar a implicación da enfermidade periodontal no desenvolvemento da enfermidade de Alzheimer.

Despois de analizar as bases de datos (PubMed, Cochrane e Scopus) en busca de referencias relevantes nos últimos cinco anos, seleccionáronse os estudos e extraéronse os datos. Neste traballo incluíronse catro estudos.

Os resultados destes estudos describiron un aumento significativo do número de bacterias patóxenas no microbioma oral e unha maior concentración de citocinas no sangue do doente en doentes con Alzheimer en comparación con doentes sans. En concreto, un aumento de *P. gingivalis*, *F. nucleatum* e *P. intermedia* ( $p < 0,05$ ) foi evidente no grupo EA en comparación co grupo control, así como as concentracións de IL-1 e IL-6 ( $p < 0,05$ ) .05) e TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ). Tamén se observou que a puntuación total de dentes cariados, perdidos e obturados (CAOD) ( $p = 0,001$ ) e os niveis de proteína Tau sérica ( $p = 0,043$ ), hsCRP ( $p = 0,004$ ) e LPS anti-*P.gingivalis* ( $p=0,046$ ) dos suxeitos con EA foi significativamente maior que nos controis.

A revisión actual suxire unha asociación entre a enfermidade periodontal e a enfermidade de Alzheimer. Aínda que son necesarios máis estudos para aclarar o papel da periodontite como factor de risco para a EA, o tratamento da enfermidade periodontal podería ser unha forma de explorar a prevención da enfermidade de Alzheimer.

**Palabras clave:** Alzheimer; Alzheimer's disease; periodontitis; periodontal disease; *Porphyromonas gingivalis*

# Índice

1. Introducción .....	5
2. Objetivos .....	9
3. Material y Método .....	9
4. Resultados .....	11
5. Discusión .....	17
6. Conclusiones .....	21
7. Bibliografía .....	22

## **1.Introducción**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que afecta principalmente a personas de edad avanzada y resulta incapacitante para los pacientes que la padecen (1,2). Se caracteriza por un deterioro cognitivo y funcional que interfiere significativamente con la vida diaria de los pacientes. La enfermedad se manifiesta principalmente a través de problemas de memoria, cambios en el pensamiento, comportamiento y capacidad de llevar a cabo actividades cotidianas (2,3).

Esta patología es la causa más frecuente de demencia en el mundo, se estima que afecta alrededor del 10% de las personas mayores de 65 años y hasta el 40% de las personas mayores de 80 años (2). La prevalencia parece aumentar a medida que la población mundial envejece, lo que la convierte en un importante problema de salud pública en muchos países (3).

De etiología desconocida, se cree que puede ser el resultado de una combinación de factores genéticos, ambientales y estilo de vida. Los factores de riesgo más reconocidos son la edad avanzada, antecedentes familiares de la enfermedad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo y sedentarismo (4).

Histológicamente se caracteriza por la acumulación de placas de proteína beta-amiloide en el cerebro, así como de ovillos neurofibrilares compuestos principalmente por proteína tau hiperfosforilada, lo que provoca la pérdida de neuronas y conexiones neuronales, desembocando en un deterioro cognitivo y funcional asociado con la enfermedad (5).

Se han identificado varios genes que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, incluidos el gen de la apolipoproteína E (APOE) y mutaciones en genes como el presenilin-1 y el presenilin-2 (6).

Otros factores de riesgo, como la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, también se han relacionado con en el desarrollo y progresión de la enfermedad (6).

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es controvertido, ya que solo puede confirmarse mediante estudios histopatológicos post-mortem. En caso de sospecha de EA, se deben realizar una historia clínica del paciente, una evaluación de signos y síntomas, y una serie de pruebas neuropsicológicas para la evaluación cognitiva, como la Evaluación

Cognitiva de Montreal (MoCA) y el Mini Examen del Estado Mental (MMSE). También se pueden llevar a cabo pruebas de imagen, como la resonancia magnética (RM) o la tomografía por emisión de positrones (PET), para detectar cambios estructurales en el cerebro, como la atrofia y/o la presencia de placas de beta-amiloide (7).

Los síntomas de la enfermedad de Alzheimer pueden variar de una persona a otra y progresar con el tiempo. Algunos de los síntomas más comunes incluyen: pérdida de memoria, dificultad para expresarse, desorientación en el tiempo y el espacio, cambios de personalidad y comportamiento, problemas en la toma de decisiones y dificultad para realizar tareas (2,3).

Actualmente, no existe cura para esta enfermedad, pero existen tratamientos enfocados a aliviar los síntomas (3). Llevar un estilo de vida saludable, mantener una dieta equilibrada y hacer ejercicio de forma regular, además de estimular la actividad mental, pueden ayudar a ralentizar el progreso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (4).

Alrededor de 770 microorganismos componen la microbiota bucal humana. Esta microbiota forma una biopelícula o placa dental en la superficie de los dientes. Su composición es dinámica y depende del entorno del huésped. En un estado saludable, con una buena higiene oral, la composición de la microbiota permanece estable (7). Cuando este equilibrio se ve alterado, y se produce por tanto el fenómeno denominado disbiosis bucal, puede derivar en patologías bucales como la enfermedad periodontal (EP) (8,9).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria que afecta a las encías y a los tejidos de soporte de los dientes, incluidos el hueso y el ligamento periodontal. Es una de las enfermedades crónicas más comunes a nivel mundial, con una prevalencia cercana al 50% de la población (10). Aunque la presencia de bacterias es necesaria para su desarrollo, existen otros factores que dependen del huésped, como la mala higiene bucal, predisposición genética, tabaquismo, estrés, hábitos dietéticos, cambios hormonales y enfermedades sistémicas como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares (11, 12).

Durante el trascurso de la enfermedad, se produce una inflamación crónica con acúmulo de placa bacteriana que afecta a las zonas más profundas: al periodonto, produciendo una migración apical del epitelio de unión, una destrucción de tejido conectivo con pérdida de sujeción del diente y reabsorción ósea, pudiendo llegar incluso a la pérdida de piezas dentarias (6, 13). A nivel clínico se aprecia un cambio tanto en la textura como en color de las encías que pueden estar inflamadas presentando sangrado al sondaje (14).

La etiología de la periodontitis parece radicar en las bacterias patógenas características de esta enfermedad (15). Estas tienen el poder de dejar pasar del epitelio de la bolsa periodontal al torrente sanguíneo endotoxinas y exotoxinas provocando una respuesta inflamatoria que podría explicar la correlación de la periodontitis con muchas enfermedades sistémicas como la EA (15). Analizando la patogénesis de la periodontitis, se observa que el desequilibrio de los microorganismos de la placa, junto con la respuesta inmune del paciente, la exposición ambiental y los factores genéticos, lleva a una inflamación crónica que evoluciona a periodontitis (15).

El diagnóstico de la periodontitis se realiza mediante un examen clínico que incluye la evaluación de la profundidad de las bolsas periodontales, la pérdida de inserción, la inflamación de las encías, el sangrado al sondaje, la movilidad dental y la pérdida ósea radiográfica (16).

El tratamiento de la enfermedad periodontal depende de la gravedad de la afección. En primer lugar se enfoca en tratar los hábitos del paciente ya que son un factor etiológico fundamental en el desarrollo de la misma (14). A continuación se realiza una fase higiénica en la que se incluyen instrucciones de higiene oral, con el propósito de eliminar todos los depósitos de placa o cálculo dental. En fases más avanzadas el tratamiento puede precisar de técnicas coadyuvantes como la cirugía periodontal o la rehabilitación protésica. El tratamiento también puede requerir el control de factores de riesgo como el tabaquismo y la diabetes. Finalmente, debe haber una fase de mantenimiento en la que se quiere evitar la reinfección, por tanto se tienen que planificar sesiones de revisiones periódicas con los pacientes (14).

Tras el cepillado dental rutinario, se ha probado que existe una bacteriemia transitoria que se acentúa en pacientes periodontales. Las membranas de las bacterias periodontales tienen la capacidad de inducir las citoquinas proinflamatorias como la Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) y TNF- $\alpha$ . Los patógenos orales pueden llegar al torrente sanguíneo causando una infección aguda o crónica (17). El organismo responde a este ataque con el aumento de los glóbulos blancos y la liberación de citoquinas inflamatorias, por lo que la Enfermedad Periodontal crónica mantiene activas las células del sistema inmune de forma continua. Se ha estudiado que estas citoquinas pueden atravesar la barrera hematoencefálica e ingresar en el cerebro (18). En los pacientes con Alzheimer, la periodontitis puede ser más

grave por la dificultad en las medidas de higiene oral rutinarias, y esto favorece el proceso anteriormente descrito (18).

Varios estudios han investigado cómo la infección bacteriana puede estar estrechamente relacionada con la fisiopatología de la EA por la neuroinflamación, factor clave para esta enfermedad (19). Siendo la *Porphyromona gingivalis* una de las bacterias más prevalentes en la población periodontal, a lo largo de los años se ha investigado su relación con la EA. Se ha sugerido que las personas que presentan las inmunoglobulinas G (IgG) de la *Porphyromona gingivalis* tienen un mayor riesgo de sufrir algún tipo de trastorno cognitivo entre los cuales se encuentra la EA (19). Actualmente hay evidencia de la presencia de los lipopolisacáridos de la *Porphyromona gingivalis* en el cerebro de las personas con EA, a las que se les ha realizado la autopsia (19). Por tanto, el sistema inmunitario es un factor importante a tener en cuenta en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. Las microglías, las células inmunes del cerebro, son esenciales en los procesos inflamatorios de muchas enfermedades, y en este caso concreto de la EA, por las placas amiloides o por las bacterias invasoras empiezan a producir sustancias antibacterianas y citoquinas frente a la agresión (3). Por tanto se han definido la inflamación y la infección periférica como partes fundamentales en la aparición de la EA (20).

Además existen varios factores de riesgo compartidos entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer, como son la edad avanzada, el tabaquismo y la diabetes. Estos factores de riesgo podrían predisponer a las personas a desarrollar ambas condiciones simultáneamente.

La relación entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer ha sido objeto de investigación en los últimos años. Aunque aún no se comprenden exactamente los motivos, se ha observado que existe una asociación entre ambas enfermedades.

## **2. Objetivos**

El objetivo de esta revisión sistémica es evaluar la implicación de la enfermedad periodontal en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (EA), y la relación que podrían tener entre ellas como posible factor etiológico.

El mecanismo que vincula ambas patologías es la inflamación crónica, causada por varios agentes entre los cuales se encuentran las bacterias asociadas a la enfermedad periodontal.

Comprender la posible conexión entre ellas podría influir en la creación de programas enfocados a la prevención de la EA.

## **3. Material y métodos**

La presente revisión sistemática se redacta siguiendo la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA).

Para realizarla se plantea la siguiente pregunta PICO: pacientes adultos (Población), afectados por enfermedad periodontal (Intervención), no afectados por enfermedad periodontal (Comparación) y riesgo de sufrir o exacerbar enfermedad de Alzheimer (Outcomes o resultados).

Se fijan los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Estudios transversales.
- Estudios de cohorte.
- Estudios casos-control.
- Estudios en los que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer esté definido.
- Estudios en los que el diagnóstico de enfermedad periodontal esté definido.

Criterios de exclusión:

- Documentos de bajo rigor científico.
- Estudios que no analizan la relación entre ambas enfermedades.
- Estudios en animales y estudios in vitro.

Las fuentes de información empleadas fueron PubMed, Scopus y Cochrane, y las estrategias de búsqueda fueron las siguientes:

En un primer momento se realizó una búsqueda inicial en las bases de datos científicas PubMed, Scopus y Cochrane. Para realizar la búsqueda bibliográfica en estas bases de datos las palabras claves empleadas fueron: Alzheimer, Alzheimer's disease, periodontitis, periodontal disease Y *Porphyromonas gingivalis*. Se emplearon en combinación con los operadores booleanos AND y OR, y finalmente se empleó la siguiente ecuación: ("Alzheimer's disease") AND ("Periodontal disease" OR "Periodontitis") AND ("Porphyromonas gingivalis"). Aplicando como criterio de inclusión estudios publicados entre los años 2019 y 2023 en inglés, obteniendo un total de 274 resultados: 106 resultados en la base de datos PubMed, 164 resultados en Scopus y 4 resultados en Cochrane.

<b>MOTOR DE BÚSQUEDA</b>	<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>RESULTADOS</b>
Cochrane	("Alzheimer's disease") AND ("Periodontal disease" OR "Periodontitis") AND ("porphyromonas gingivalis")	4
Scopus	("Alzheimer's disease") AND ("Periodontal disease" OR "Periodontitis") AND ("porphyromonas gingivalis")	164
PubMed	("Alzheimer's disease") AND ("Periodontal disease" OR "Periodontitis") AND ("porphyromonas gingivalis")	106

Tabla 1. Distribución de artículos encontrados en las diferentes bases de datos.

## 4. Resultados

Se procedió a analizar y seleccionar los estudios en tres fases: en primer lugar se eliminaron por título, así como los que se encontraban repetidos (se eliminan un total de 143); en una segunda fase se evaluaron los resúmenes (se excluyeron 55) y se eliminaron los trabajos que no se encontraron a texto completo (15), y por último se examinaron los textos completos bajo los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Finalmente, los artículos seleccionados para su lectura completa fueron un total de 58.

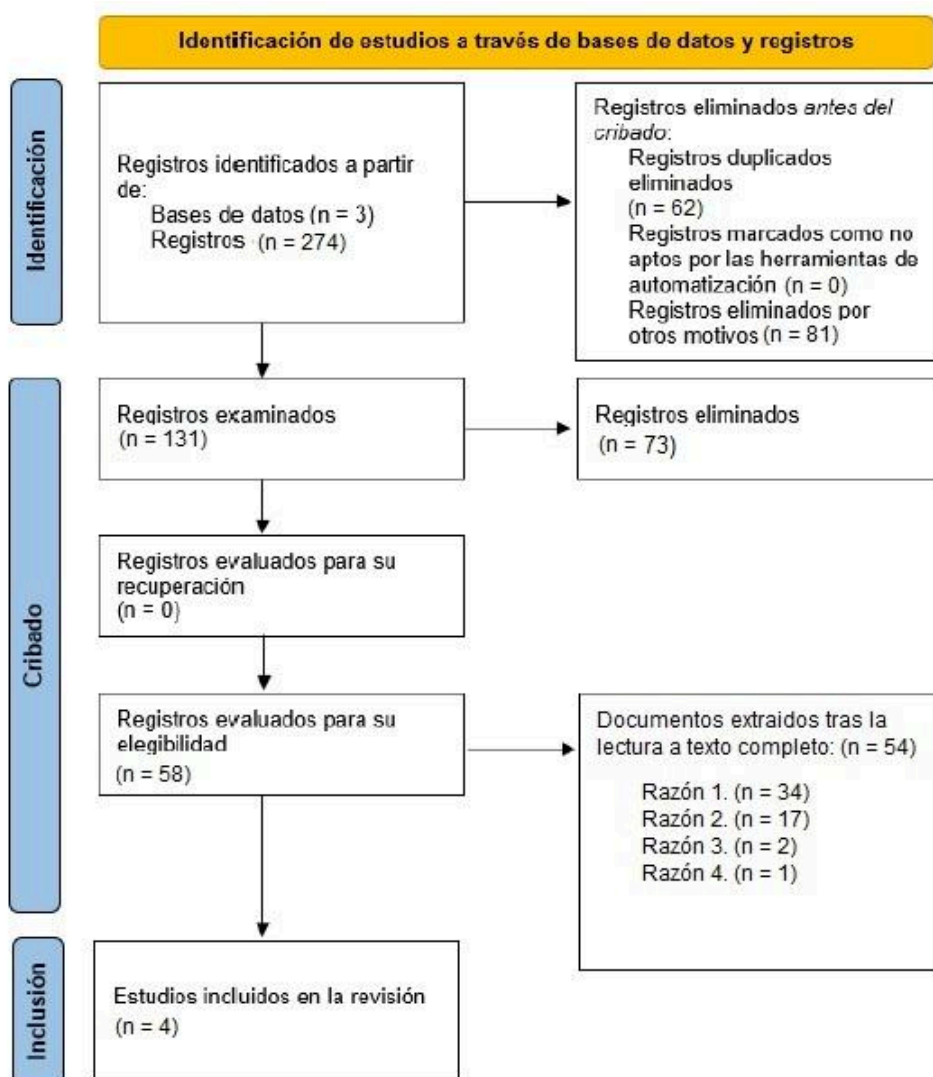


Figura 1. Diagrama de flujo siguiendo la metodología PRISMA.

Después del análisis de los mismos se han eliminado 54 artículos según los criterios de exclusión descritos anteriormente. El número final de estudios seleccionados para la revisión ha sido de 4 artículos (21, 22, 23, 24). En la siguiente table se especifican los criterios por lo que se han excluido los artículos tras la lectura a texto completo.

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Estudios con animales</b>	<b>Concepto de periodontitis no definido</b>	<b>Diagnóstico de periodontitis no definido</b>
<i>Borsa et al. 2021</i> <i>Dibello et al. 2021</i> <i>Dioguardi et al. 2020</i> <i>Liu et al. 2023</i> <i>Costa et al. 2021</i> <i>Lorenzi et al. 2021</i> <i>Kanagasingam et al. 2020</i> <i>Olsen, Singhrao 2020</i> <i>Tang et al. 2023</i> <i>Pisani et al. 2022</i> <i>Tang et al. 2020</i> <i>Patel et al. 2021</i> <i>Desta 2021</i> <i>Hix-Janssens et al. 2023</i> <i>Qiu et al. 2021</i> <i>Putri, Bachtiar 2021</i> <i>Municio, Carro 2023</i> <i>Verma et al. 2023</i> <i>Maitre et al. 2021</i> <i>Olsen, Singhrao 2020</i> <i>Wang et al. 2019</i> <i>Shah, Morris, Wray 2020</i> <i>Pisani et al. 2023</i> <i>Hashioka et al. 2019</i> <i>Ryder 2020</i> <i>Olsen, Singhrao 2019</i> <i>Jungbauer et al. 2022</i> <i>Elwishahy et al. 2021</i> <i>Olsen 2021</i> <i>Fu et al. 2023</i> <i>Nara et al. 2021</i> <i>Singhrao, Harding 2020</i> <i>Olsen 2021</i> <i>Tran et al.. 2021</i>	<i>Dominy et al. 2019</i> <i>Jiang et al. 2021</i> <i>Gong et al. 2022</i> <i>Lei et al. 2023</i> <i>Bahar et al. 2021</i> <i>Díaz-Zúñiga et al. 2020</i> <i>Hao et al. 2022</i> <i>Liu et al. 2020</i> <i>Cheng et al. 2023</i> <i>Morikawa et al. 2023</i> <i>Yamawaki et al. 2022</i> <i>Qian et al. 2022</i> <i>Tang et al. 2022</i> <i>Singhrao, Olsen 2019</i> <i>Zeng et al. 2021</i> <i>Ma et al. 2023</i> <i>Singhrao et al. 2019</i>	<i>Detke 2021</i> <i>Haiying et al. 2021</i>	<i>Xianfang et al. 2020</i>

Tabla 2. Eliminación de los estudios tras la lectura del texto completo según los criterios: Tipo de estudio, Estudios con animales, Concepto de periodontitis no definido, Diagnóstico de periodontitis no definido.

En la Tabla 3 se presenta cada estudio con la información extraída. Los estudios presentados son estudios de casos-controles y de cohorte poblacional. El rango de año de publicación va desde el año 2019 hasta el 2023. De cada uno de los estudios seleccionados finalmente se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, grupo de la muestra, casos (pacientes con EA), controles (pacientes sanos), edad (años) y sexo (hombres, mujeres).

La suma de todos los individuos de los cuatro artículos incluidos en esta revisión es de 208. Entre las muestras se han distinguido el número y el porcentaje por los diferentes sexos.

TÍTULO	AUTOR Y AÑO	SUJETOS	EDAD	SEXO
Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer's disease and periodontitis	<i>Fu et al.</i> 2022	40	60-90 años	Casos: Mujeres n=7 (65%) Hombres n=13 (35%) Controles: Mujeres n=7 (65%) Hombres n=13 (35%)
Oral Health Status in Subjects with Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Data from the Zabut Aging Project	<i>Panzarella et al.</i> 2020	60	>65 años	Casos con EA: Mujeres n=12 (60%) Hombres n= 8 (40%) Casos con DCLa: Mujeres n=9 (45%) Hombres n=11 (55%) Controles: Mujeres n=12 (60%) Hombres n= 8 (40%)
Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study	<i>Taati Moghadam et al.</i> 2022	30	>60 años	Casos: Mujere n=7 (46,7%) Hombres n=8 (53,3%) Controles: Mujere n=7 (46,7%) Hombres n=8 (53,3%)
Exploring the Connection between Porphyromonas gingivalis and Neurodegenerative Diseases: A Pilot Quantitative Study on the Bacterium Abundance in Oral Cavity and the Amount of Antibodies in Serum	<i>Franciotti et al.</i> 2021	78	Edad media 56,1 - 70,6	Casos con EA: Mujeres n=7 (33,3%) Hombres n=14 (66,7%) Casos No-EA: Mujeres n=20 (71,4%) Hombres n=8 (28,6%) Controles: Mujeres n=16 (55,2%) Hombres n=13 (44,8%)

Tabla 3. Análisis de los artículos seleccionados.

Los sujetos de los estudios analizados fueron examinados mediante protocolos estandarizados que incluían exámenes físicos, neurológicos y psiquiátricos; así como el estudio de comorbilidades, medicación y pruebas de cognición, globales y específicas (21, 22, 23, 24).

Todos los estudios seleccionados emparejan los casos y controles por edad y género. El estudio de *Fu et al.* (21) solo recluta pacientes con EA de leve a moderada, diagnosticada según la Clasificación Clínica de Demencia (CDR) y el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y solo se incluyeron en este estudio pacientes con EA de tipo puro. El MMSE fue un método diagnóstico empleado también en otros dos estudios (22,24), así como actividades básicas de la vida diaria para valorar la función cognitiva de los participantes, resonancias magnéticas cerebrales (RM) y análisis de sangre (22,24). *Panzarella et al.* (22) realizó el diagnóstico de demencia ayudándose también de los criterios del DSM-IV-TR y la EA fue diagnosticada según el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y los Criterios de asociación del Alzheimer, y los síntomas depresivos con la escala de depresión del centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D). *Franciotti et al.* (23) además de una RM, realizó también una evaluación neuropsicológica y un procedimiento de punción lumbar para el diagnóstico de EA.

Los exámenes periodontales realizados en el estudio de *Fu et al.* (21) se basaron en el registro la profundidad de sondaje (PS), el nivel de inserción clínica, la recesión gingival, el índice de placa (IP) y los dientes residuales; y la periodontitis se definió según la AAP y la EFP en 2017. En el estudio de *Taati Moghadam et al.* (24) se tomaron muestras de mucosa, dientes, espacios supra y subgingivales, lengua y encía queratinizada utilizando puntas de papel estériles.

En la evaluación del estado dental y la carga bacteriana, *Panzarella et al.* (22) lo hicieron según el Índice de Dientes Cariados Perdidos y Obturadores (DMFT), el Índice Periodontal Comunitario (IPC) y el Cribado y Registro Periodontal (PSR). Posteriormente los sujetos se sometieron a un muestreo de carga bacteriana para la determinación cuantitativa de seis organismos marcadores de periodontitis: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Fusobacterium nucleatum* (F.n.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Prevotella intermedia* (P.i.), *Treponema denticola* (T.d.), y *Tannerella forsythia* (T.f.) (22).

En el estudio de *Franciotti et al.* (23) los pacientes se sometieron a una evaluación del estado de salud bucal registrando el número de dientes, el índice de placa (IP), el índice gingival (IG) y utilizando el Cuestionario de Salud Bucal estandarizado. Se utilizó el Índice de Salud

Bucal y el Índice de Pátina Lingual para evaluar la higiene oral de los participantes. Se tomó biopelícula de la lengua 8 horas después del cepillado de dientes, cepillando cinco veces con el hisopo y se transfirió a 5 ml de solución salina tamponada con fosfatos. También se tomó una muestra de sangre a los participantes (23).

En cuanto al análisis de biomarcadores séricos, se recogieron muestras sanguíneas a los participantes de los cuatro estudios (21, 22, 23,24 ). *Fu et al.* (21) analiza las proteínas relacionadas con la EA (ApTau, Tau), citocinas proinflamatorias (IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y anti-P. gingival, las cuales se analizaron mediante el kit ELISA.

En el estudio de *Taati Moghadam et al.* (24) los niveles de citoquinas inflamatorias en suero humano: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), se cuantificaron mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA).

El estudio de *Franciotti et al.* (23) mide las respuestas de anticuerpos IgG séricos a patógenos bacterianos de Pg analizándolas mediante la prueba ELISA utilizando el sistema tampón ChonBlockTM. La proteína C reactiva de alta sensibilidad, utilizado como indicador de inflamación sistémica, fue medido por *Panzarella et al.* (22) mediante un inmunoensayo quimioluminiscente. Para ello se obtuvo una muestra de sangre venosa por la mañana después de un ayuno nocturno para establecer parámetros bioquímicos y genéticos.

En cuanto a la evaluación de comorbilidades *Franciotti et al.* (23) emplea pruebas bioquímicas en las que se registraron marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y linfocitos; y marcadores metabólicos (colesterol total, HDL, triglicéridos, hipertensión y diabetes). *Panzarella et al.* (22) dividió a los sujetos en fumadores actuales (fuman al menos cinco cigarrillos diarios durante los últimos cinco años), versus no fumadores/ex fumadores. El consumo de alcohol se clasificó en bebedores nunca/poco frecuentes versus bebedores frecuentes (beben alcohol al menos una vez a la semana). Se evaluó la obesidad mediante el IMC con valores  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, la hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular y cardiopatía isquémica (22).

A continuación se detallan en la Tabla 4 los datos extraídos, en la que se pueden observar si cada una de las distintas variables supusieron una diferencia estadísticamente significativa o no para cada uno de los estudios realizados.

Variables	<i>Fu et al.</i>	<i>Panzarella et al.</i>	<i>Taati Moghadam et al.</i>	<i>Franciotti et al.</i>
Edad	ns	ns	p = 0.019	p = 0.006
Nivel educativo	p = 0.027	-	p = 0.009	-
Antecedentes familiares	ns	-	p = 0.001	-
Hipertensión	ns	ns	p = 0.027	ns
Diabetes	ns	ns	p = 0.027	ns
Hiperlipedemia	ns	ns	p = 0.028	ns
Tabaco/Alcohol	ns	ns	ns	ns
Índices periodontales y carga microbiana oral				
Dientes ausentes	ns	p < 0.001	-	p = 0.022
IP (Índice de placa)	ns	ns	-	p = 0.013
IG (Índice gingival)	-	-	-	p = 0.008
Presencia de gingivitis	-	-	-	p = 0.035
Presencia de infección oral	-	-	-	p = 0.004
Higiene oral	p < 0.001	-	ns	p = 0.001
PS (Profundidad de sondaje)	ns	ns	-	-
<i>F.n.</i>	-	p = 0.02 ( EA>CS)	p < 0.05	-
<i>A.a.</i>	-	ns	ns	-
<i>P.g.</i>	-	ns	p < 0.01	-
<i>P.i.</i>	-	ns	p < 0.001	-
<i>T.d.</i>	-	p = 0.01 (CS>EA)	-	-
Biomarcadores séricos				
Tau (pg/ml)	p = 0.043	-	-	-
hs-CRP (ng/ml)	p = 0.004	-	-	-
anti- <i>P. gingivalis</i> (units/ml)	p = 0.046	-	-	-
IL-1	-	-	p < 0.05	-
IL-6	-	-	p < 0.05	-
TNF-alfa	-	-	p < 0.001	-

*A.a.*: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *F.n.*: *Fusobacterium nucleatum*, *P.g.*: *Porphyromonas gingivalis*, *P.i.*: *Prevotella intermedia*, *T.d.*: *Treponema denticola*, *T.f.*: *Tannerella forsythia*, *n.s.*: no significativo.

Tabla 4. Análisis de datos extraídos.

## 5. Discusión

En la presente revisión sistemática se pretende estudiar la posible relación causa-efecto entre la Enfermedad Periodontal y el Alzheimer. Ambas son enfermedades con una alta prevalencia hoy en día y que han sido vinculadas en numerosas ocasiones.

Se han analizado cuatro estudios que tratan pacientes con Alzheimer comparándolos con controles cognitivamente sanos, con el objetivo de observar la salud periodontal de ambos grupos. Aunque estos estudios proporcionan evidencia de una relación entre EA y EP, esta relación debe investigarse más a fondo.

En el estudio de *Panzarella et al.* (22) se evalúa el estado dental, periodontal y la carga microbiana oral de pacientes con EA en comparación con un grupo control de pacientes sanos. Además identifica las relaciones entre el deterioro cognitivo y la mala salud oral.

El proceso neurodegenerativo relacionado con la EA se ve influenciado por varios factores de riesgo, uno de los más importantes es el envejecimiento, que implica una disminución del funcionamiento cognitivo y con ello una cambios en los hábitos de higiene de las personas mayores (22). Por lo tanto, una reducción de la higiene bucal diaria de estos pacientes podría conducir a un mayor riesgo de enfermedad periodontal. Es por este motivo que varios investigadores han asociado el deterioro cognitivo con el estado de salud bucal y se investiga la dirección de esta asociación.

Los resultados obtenidos en el estudio de *Panzarella y et al.* (22), la puntuación total de los dientes cariados, perdidos y obturados (CPOD) de los sujetos con EA fue significativamente mayor que la de los controles ( $p = 0.001$ ). Además, el número de dientes perdidos fue significativamente mayor en EA que en los controles ( $p < 0.001$ ). En cuanto a la carga microbiana oral, la presencia de *Fusobacterium nucleatum* fue significativamente mayor en la EA que en los controles ( $p = 0.02$ ), a diferencia de *Treponema denticola* que tras el análisis post hoc reveló una mayor carga en el grupo control ( $p = 0.001$ ). Las puntuaciones en otras variables, como estilos de vida, comorbilidades y datos demográficos, no difirieron significativamente entre los grupos (22).

Los resultados del estudio de *Franciotti et al.* (23) revelan una correlación positiva entre la abundancia de *Porphyromonas gingivalis* (Pg) en la cavidad bucal y la cantidad de

anticuerpos anti-Pg en el suero de todos los pacientes, confirmando la hipótesis de que las bacterias orales pueden provocar la producción de anticuerpos anti-Pg.

En cuanto al análisis de estos anticuerpos, los resultados para los pacientes sin EA mostraron un aumento lineal en la cantidad de anticuerpos anti-Pg en suero frente a la presencia de Pg en la cavidad bucal. Este aumento lineal no se encontró en el grupo EA, donde la mayor presencia de Pg en la cavidad bucal no se relaciona con una mayor cantidad de anticuerpos anti-Pg. Este resultado sugiere que en pacientes afectados por enfermedades neurodegenerativas, existe una baja respuesta inmune humoral a los patógenos periodontales, con la producción de bajas cantidades de anticuerpos en suero. Es probable que la eficacia de la respuesta inmune afecte la progresión de la enfermedad neurodegenerativa, lo que significa que una respuesta inmune más baja o suprimida, por ejemplo, podría hacer avanzar aún más la enfermedad neurodegenerativa (23).

El estudio tuvo como objetivo cuantificar la Pg en pacientes con EA en comparación con controles sanos, para determinar una posible asociación. La abundancia de Pg en la cavidad bucal fue significativamente diferente entre los grupos ( $p = 0.004$ ). La abundancia de Pg se relacionó con los anticuerpos ( $p = 0.001$ ), no se correlacionó con índices orales y comorbilidades. Estos resultados respaldan la posible asociación entre patógenos orales y EA con otros procesos neurodegenerativos, confirmando la hipótesis de que los patógenos orales pueden inducir una respuesta sistémica de anticuerpos, influyendo en la progresión de la enfermedad (23).

El estudio de *Taati Moghadam et al.* (24) mostró que *P. gingivalis*, *F. nucleatum* y *P. intermedia* fueron más frecuentes en el grupo EA en comparación con el grupo control ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$  y  $p<0.001$  respectivamente). No hubo una diferencia significativa en cambio en *A. actinomycetemcomitans* y *S. mutans*.

El análisis estadístico de este estudio mostró que había una diferencia significativa en cuanto a la edad entre los individuos sanos y EA ( $p < 0.01$ ). La incidencia de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia fue significativamente mayor en el grupo de EA con respecto a los controles. Además, el nivel educativo fue una característica influyente en los pacientes enfermos de Alzheimer, también hubo resultados significativos en cuanto los antecedentes familiares de la enfermedad. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo, el tabaquismo o los servicios dentales entre ambos grupos (24).

La correlación entre el aumento del microbioma bacteriano y el aumento de la concentración de citoquinas en sangre mostró que existía una relación significativa en este aspecto. Mayor número de *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *F. nucleatum* se asociaron con mayores niveles séricos de IL-1 ( $p < 0.05$ ), IL-6 ( $p < 0.05$ ) y TNF-alfa ( $p < 0.001$ ). No hubo, en cambio, una relación significativa entre el aumento de *A. actinomycetemcomitans* y *S. mutans* y las concentraciones séricas de las tres citocinas en el grupo EA ( $p > 0.05$ ). En el grupo control no hubo asociación entre las bacterias orales y el aumento de citocinas en la sangre (24).

Aunque se han realizado muy pocos estudios que analicen los cambios en la microbiota oral en la EA, alguno de estos estudios han señalado una asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, aún no está claro cómo las bacterias orales pueden acceder al cerebro y propagarse, se sugieren varias vías como el paso a través de la barrera hematoencefálica y la diseminación a través de los nervios craneales (24).

El estudio de *Fu et al.* (21) pone de manifiesto que los datos demográficos, como la edad, el sexo, las enfermedades sistémicas, los antecedentes familiares de enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer, el hábito de fumar, el consumo de alcohol y el estado civil no fueron diferentes entre ambos grupos. El grupo de control presentó un cepillado de dientes más frecuente ( $p = 0.006$ ) y visitas al dentista ( $p < 0.001$ ) que los pacientes con EA (21).

El estado periodontal y los biomarcadores séricos se resumieron en los parámetros periodontales: profundidad de sondaje, cálculo e índice gingival promedio, y el número de dientes residuales fueron similares en ambos grupos. El IP fue mayor en pacientes EA pero la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa. Los niveles de proteína Tau sérica, hsCRP y anti-*P.gingivalis* LPS aumentaron notablemente en el grupo EA en comparación con el grupo control ( $p=0.043$ ,  $p=0.004$  y  $p=0.046$  respectivamente) (21).

En los estudios analizados, el diagnóstico de EP se basó en criterios clínicos (21,23) criterios microbiológicos (24) o ambos tipos de criterios (22). La elección de comprender el estado de la EP a través de consideraciones bacteriológicas puede ser relevante, ya que se sabe que ciertas bacterias se asocian desfavorablemente con un estado de EP (25).

Todos los estudios analizados optaron por incluir covariables como la edad (21, 22, 23, 24), el sexo (21, 22, 23, 24), el consumo de tabaco y/o alcohol (21, 22, 23, 24), la educación (21,24); y factores médicos, como la hipertensión (21, 22, 23, 24), la diabetes (21, 22, 23, 24) y el colesterol (21, 22, 23, 24).

Si bien el test MMSE se utiliza de forma recurrente en varios de estos estudios (21, 22, 24), existen diferencias entre los ellos, ya que no todos utilizan los mismos sistemas de referencia para establecer el diagnóstico de EA.

Cabe señalar que algunas de las variables utilizadas en los estudios seleccionados corresponden a factores de riesgo comunes tanto para la periodontitis como para otros trastornos neurológicos, y pueden inducir a errores en la interpretación de la relación entre estos dos procesos.

Los estudios (21, 22, 23, 24) no distinguen entre la presencia de EP en una etapa moderada o grave. Por lo tanto, habría sido interesante poder clasificar las enfermedades según su estadio para hacer comparaciones claras entre la gravedad de la EP, especialmente teniendo en cuenta los mecanismos sugeridos que vinculan la EP o los patógenos periodontales con el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas siguen siendo especulativas. Es posible que los participantes con un ritmo más rápido de deterioro cognitivo se vuelvan más susceptibles a la periodontitis por un mecanismo desconocido independiente del grado de deterioro cognitivo, o que la periodontitis refleje un factor cofundador, como una respuesta inflamatoria o inmune alterada, que también es un factor en la progresión de la EA. Actualmente no existe evidencia clínica que describa un vínculo directo entre la EP y la EA. Las dos hipótesis principales son la inflamación y las bacterias implicadas. Las bacterias periodontales patógenas provocando una reacción de defensa inflamatoria en el huésped, lo que llevaría a la producción de moléculas inflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF. En la EP avanzada, las citocinas inflamatorias pueden llegar al sistema nervioso central a través del torrente sanguíneo, lo que se cree que podría influir en la progresión de la EA (26,27).

## **6. Conclusiones**

Los resultados de estos estudios sugieren que el aumento de algunas bacterias patógenas orales, características de la infección periodontal, favorecen un aumento en la inflamación sistémica, la cual es uno de los principales factores asociados a la Enfermedad de Alzheimer. Aunque si bien se requieren datos prospectivos y cohortes poblacionales más grandes para poder esclarecer el papel de la periodontitis como un factor de riesgo para la EA, estos datos podrían tener implicaciones relevantes para el tratamiento y prevención de la enfermedad.

Aunque los hallazgos sugieren un posible enlace entre la cavidad oral y el cerebro de manera bidireccional, en el que los patógenos orales pueden inducir una respuesta del sistémica y los procesos neurodegenerativos pueden reducir la producción de anticuerpos anti-patógenos orales, con un posible impacto negativo en la progresión de la enfermedad; es necesario fundamentar el riesgo de enfermedad periodontal para la progresión de enfermedades neurodegenerativas. Se requieren por ello más estudios para evaluar la posible difusión de bacterias orales hacia el cerebro y el tejido nervioso.

## 7. Bibliografía

1. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2017 [citado el 21 de mayo de 2024];9(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28899416/>
2. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2024];14(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375134/>
3. West N, Shoemark D, Davies M, Allen-Birt S. Associations between Periodontal Disease and Alzheimer's Disease: Can brushing your teeth affect Alzheimer's disease? *Periodoncia Clinica* [Internet]. 2017 [citado el 21 de mayo de 2024];2017(8):63-76. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9021211>
4. A. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2024];57(2):87–105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31556570>
5. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2024];14:5541–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410002/>
6. Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C, et al. Alzheimer's disease: An updated overview of its genetics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 [citado el 21 de mayo de 2024];24(4):3754. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043754>
7. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2024];18(17):9312. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18179312>

8. Sedghi L, DiMassa V, Harrington A, Lynch SV, Kapila YL. The oral microbiome: Role of key organisms and complex networks in oral health and disease. *Periodontol 2000* [Internet]. 2021 [citado el 22 de mayo de 2024];87(1):107–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34463991/>
9. Leask A, Holmes A, Black CM, Abraham DJ. Connective tissue growth factor gene regulation. *J Biol Chem* [Internet]. 2003 [citado el 21 de mayo de 2024];278(15):13008–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571253/>
10. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer’s disease. *J Oral Microbiol* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2024];11(1):1563405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/20002297.2018.156340>
11. AlJehani YA. Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *Int J Dent* [Internet]. 2014 [citado el 21 de mayo de 2024];2014:1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/182513>
12. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J* [Internet]. 2021 [citado el 22 de mayo de 2024];71(6):462–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/idj.12630>
13. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* periodontal infection and its putative links with Alzheimer’s disease. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2015 [citado el 21 de mayo de 2024];2015:1–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26063967/>
14. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP, Kumari M, Suke DK, Raju AP, et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer’s disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* [Internet]. 2014 [citado el 22 de mayo de 2024];29(6):498–502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25214647/>
15. Liccardo D, Cannavo A, Spagnuolo G, Ferrara N, Cittadini A, Rengo C, et al. Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2024];20(6):1414. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897827/>

16. Guilarte C, Perrone M. Bacterias Periodontopatógenas: Bacilos Anaerobios gran negativos como agentes Etiológicos de la Enfermedad Periodontal. *Acta Odontol Venez* [Internet]. 2005 [citado el 21 de mayo de 2024];43(2):198–204. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-63652005000200017](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652005000200017)
17. Watts A, Gatz M, Crimmins EM. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer’s disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2008 [citado el 21 de mayo de 2024];4(5):865. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ndt.s3610>
18. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer’s disease. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado el 21 de mayo de 2024];11(3):e0151081. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963387/>
19. Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and its underlying mechanisms on Alzheimer-like tau hyperphosphorylation in Sprague-dawley rats. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2024];71(1):89–100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32557144/>
20. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer’s disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 [citado el 21 de mayo de 2024];9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29085294/>
21. Fu K-L, Chiu M-J, Wara-aswapati N, Yang C-N, Chang L-C, Guo YL, et al. Oral microbiome and serological analyses on association of Alzheimer’s disease and periodontitis. *Oral Dis* [Internet]. 2023 [citado el 21 de mayo de 2024];29(8):3677–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950713/>
22. 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. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2024];87(1):173–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32508326/>

23. Franciotti R, Pignatelli P, Carrarini C, Romei FM, Mastrippolito M, Gentile A, et al. Exploring the connection between *Porphyromonas gingivalis* and neurodegenerative diseases: A pilot quantitative study on the bacterium abundance in oral cavity and the amount of antibodies in serum. *Biomolecules* [Internet]. 2021 [citado el 21 de mayo de 2024];11(6):845. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204019/>
24. Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedian Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2022 [citado el 21 de mayo de 2024];36(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35689551/>
25. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* [Internet]. 1998 [citado el 21 de mayo de 2024];25(2):134–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495612/>
26. 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. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2012 [citado el 21 de mayo de 2024];8(3):196–203. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22546352/>
27. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* [Internet]. 2019 [citado el 21 de mayo de 2024];5(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30746447/>