



LA ENFERMEDAD PERIODONTAL: UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	1
Material y métodos.....	2
Resultados.....	10
Conclusiones.....	12
Bibliografía.....	14



INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) es una patología de carácter inflamatorio y crónico, que afecta a los tejidos de soporte de los dientes siendo una de las causas principales de la pérdida de los dientes. Repercute en la salud general, afectando la calidad de vida del paciente.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa que se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo y constituye el 70% de todas las demencias.

La periodontitis puede provocar un estado inflamatorio en la circulación sanguínea a través de mecanismos que incluyen la diseminación de citoquinas proinflamatorias y de patógenos intraorales, aumentando la aparición de enfermedades sistémicas y afectando especialmente a personas de edad avanzada, alterando la memoria y contribuyendo a acelerar la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

OBJETIVOS

El objetivo de la presente investigación es proporcionar información actualizada sobre la asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer, a través de estudios previamente realizados sobre el tema de investigación.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática basada en una metodología de búsqueda sobre bases de datos de literatura científica, lectura crítica de la literatura encontrada y síntesis de los resultados.

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en España como en el contexto internacional. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la Biblioteca Cochrane Plus y en la base de datos de Medline Plus y Pubmed, mediante la combinación sistemática de las palabras clave incluyendo artículos tanto en inglés como en español.

A continuación, se realizó un análisis completo de 235 artículos posiblemente pertinentes y un nuevo análisis para determinar los artículos de mayor impacto en la literatura con respecto a este tema, excluyendo los que no fueran relevantes. Los criterios de exclusión de artículos fueron:

- Fecha de edición anterior a 2015.
- Contenido de mínima relevancia para el tema tratado.
- Artículos incompletos.

Finalmente, tras la lectura a texto completo, se incluyeron 11 estudios en la revisión bibliográfica, permitiendo así realizar una revisión bibliográfica sobre la posible relación de la EP y la EA basada en la evidencia científica.



RESULTADOS

ENFERMEDAD PERIODONTAL

La EP es una enfermedad crónica y multifactorial, que se presenta con inflamación e infección periférica causada por el biofilm subgingival compuesto por bacterias, en su mayoría gramnegativas y anaerobias. Afecta al periodonto, que es el soporte de sujeción de los dientes, compuesto por las encías, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento radicular.¹

El biofilm bacteriano subgingival facilita la disbiosis oral provocando la degradación del tejido conectivo, induciendo a la destrucción progresiva del aparato de soporte dentario y la formación de bolsas periodontales, las recesiones gingivales, la destrucción y absorción ósea y la pérdida dentaria.²

El biofilm que se forma en la zona cervical de los dientes puede progresar a cálculo, donde se adhieren bacterias formando las llamadas bolsas periodontales. La inflamación de la encía hace que se acumule más placa en la bolsa y la continua inflamación daña el hueso alveolar y los tejidos que recubren el diente.

Existen diferentes fases de EP:

1) Gingivitis: Se trata de la fase inicial de la enfermedad periodontal, producida por la acumulación de placa bacteriana que, si no se elimina correctamente, se transforma en cálculo, que irrita e inflama las encías.

Sus síntomas más frecuentes son el enrojecimiento de la zona, cambio de coloración, pérdida del festoneado y puntillado de la encía, sangrado e hipersensibilidad de las encías. La gingivitis es una afección reversible, pero si no es tratada adecuadamente, podría avanzar y convertirse en periodontitis produciendo daños permanentes.³



2) Periodontitis: Es una enfermedad periodontal grave e irreversible, que afecta a entre un 20% y un 50% de la población mundial. A diferencia de la gingivitis, se caracteriza por la pérdida estructural del aparato de inserción, provocado por la presencia de bolsas periodontales profundas, llegando hasta la pérdida del diente. Además, influye negativamente en la función masticatoria, en la estética y en la calidad de vida.² Se considera la sexta enfermedad más prevalente en el mundo en su forma severa.¹

ALZHEIMER

La EA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por un deterioro cognitivo progresivo y de pérdida de memoria. Los primeros síntomas que se aprecian son los fallos de memoria, la pérdida de conciencia espacial o de la disfunción del lenguaje.⁴ Finalmente conduce a la pérdida completa de facultades mentales pues el paciente es incapaz de llevar a cabo las actividades de la vida cotidiana como el aseo o la alimentación y es la causa más común de demencia en adultos mayores.^{1,2,4}

Su patogenia consiste en la acumulación de péptidos A β 42 en forma de placas amiloides en el cerebro.¹ Este péptido es tóxico y cuando se adhiere a receptores celulares impide su funcionamiento normal, siendo destructivo para las neuronas.

El β amiloide desencadena la activación de células microgliales que producen reactantes en fase aguda, prostaglandinas y citocinas, que a su vez estimula mayor formación de β amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas,² en regiones del cerebro asociado con funciones cognitivas avanzadas. Todos estos procesos neuroinflamatorios provocan la disfunción sináptica y finalmente la muerte cerebral.⁴



RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ALZHEIMER

La periodontitis y la demencia son enfermedades muy prevalentes en personas de edad avanzada.² Según la encuesta poblacional de Salud Bucodental en España 2020, los adultos entre 64 y 75 años presentan el 17.9% bolsas profundas mayor de > 6mm y 22.9% bolsas periodontales entre 4-5mm, y la ausencia de signos de patología periodontal se observa solamente en el 9,6% de los adultos mayores. El 33% de personas con edades avanzadas presentan pérdida dentaria grave (16 dientes ausentes o más) y el 11% son edéntulos.⁵

De acuerdo con los estudios realizados en España, según el Plan integral de Alzheimer y otras demencias del Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social, la incidencia de la EA va en aumento según se incrementa la edad poblacional siendo de un 1.07% en personas de 65-69 años, aumentando paulatinamente hasta alcanzar un 39.2% en mayores de 90 años.⁶

Ante el envejecimiento de la población y la mejora de la esperanza de vida, se prevé un incremento de la prevalencia de EA en nuestra sociedad en los próximos años.

La comunidad científica tiene evidencia de que la periodontitis interacciona con enfermedades sistémicas como la diabetes, la artritis reumatoide o las enfermedades cardiovasculares y, a lo largo de los años, numerosos estudios han tratado de explicar la posible relación entre EP y EA, pudiéndola clasificar de manera bidireccional: -por un lado, el deterioro cognitivo progresivo afecta a la salud oral ya que se minimiza los hábitos de higiene bucodentales; -y, por otro lado, la invasión de bacterias periodontales, que se encuentran en el biofilm dental y van hacia el tejido cerebral, provocan un proceso inmunoinflamatorio crónico que secundariamente induce a fenómenos neuroinflamatorios que favorecerían la pérdida de función cognitiva o la progresión de la EA.⁷ La inflamación en la EA es el punto clave para proporcionar la hipótesis de que la EP puede ser el factor de riesgo para este tipo de demencia.¹



El cerebro está provisto de un mecanismo defensivo especial, que es la barrera hematoencefálica (BHE), que desarrolla funciones inmunológicas y metabólicas, separando la sangre que llega al sistema nervioso central (SNC) del fluido extracelular cerebral.

La BHE está formada por células endoteliales, que en el cerebro forman una especie de red estrecha, restringiendo el paso de sustancias neurotóxicas, bacterias o virus que puedan dañar las neuronas.⁸ Algunas enfermedades alteran la permeabilidad de la BHE, siendo el caso de la EP.

Durante la neurodegeneración, el cerebro tiene menor dependencia de células defensivas y mayor dependencia de las células del SNC para proyectar una respuesta ante patógenos tóxicos. Las células de la microglía son las principales protectoras del cerebro sano, pero las neuronas o los astrocitos también se enfrentan con infecciones.^{7,8}

En edades avanzadas, las células gliales desarrollan defectos funcionales, aumentando también la vulnerabilidad de afecciones microbianas, considerando la edad como un factor de riesgo para la EA.

Debido a la interconexión del paso de los periodontopatógenos y sus productos tóxicos al torrente sanguíneo a través de las encías, atravesando la BHE, y la respuesta del sistema inmunológico del hospedero, puede afectar a las defensas físicas, químicas o inmunológicas de la circulación sistémica.⁸ Estos patógenos llegan al cerebro a través de los nervios craneales y los canales meníngeos, liberando un gran número de marcadores inflamatorios como la IL-1 β , IL-6, la proteína C reactiva o el factor de necrosis tumoral, con un papel importante en la neuroinflamación.^{2,8}

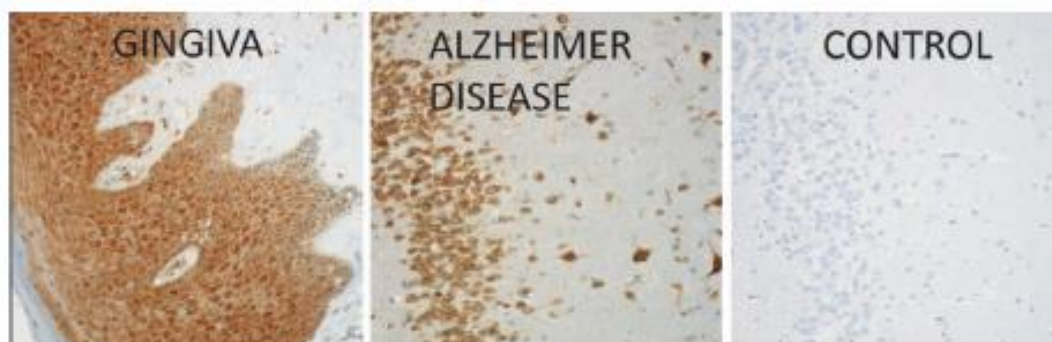
Las citoquinas que se producen durante la inflamación periodontal se expanden sistémicamente, induciendo a la destrucción tisular, afectando a las células gliales, destruyendo las neuronas vitales, manteniendo una inflamación crónica que da lugar a la progresión de la EA, además de la formación de lesiones cerebrales características.^{2,7,8}



En pacientes con EA se han encontrado niveles elevados de anticuerpos frente a microorganismos periodontopatógenos como son *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Terium nucleatum* y *Prevotella intermedia* y *Porphyromonas gingivalis*,^{2,8,9} siendo esta última la más importante, pues es la que se encuentra en las infecciones gingivales y periodontales con más frecuencia. Se ha demostrado que tienen capacidad para invadir el tejido cerebral pues todas ellas han sido encontradas en abscesos cerebrales.²

Porphyromonas gingivalis es una bacteria anaerobia estricta y gramnegativa, que se encuentra en la zona subgingival. Su mecanismo de acción es la degradación de la barrera epitelial y la extensión de productos tóxicos como las gingipaínas (cisteína proteasas), que tienen un papel fundamental en la patogénesis de la EA: inactiva el sistema inmunitario e interviene en la respuesta inflamatoria, diseminándose por el huésped y promoviendo el daño neuronal.⁹ Además, las gingipaínas, hemaglutininas, lipopolisacáridos y fimbrias, facilitan el crecimiento, la colonización y la permanencia dentro del surco gingival, además de activar la proliferación de células inflamatorias.^{7,8}

En el último estudio de Dominy y col. 2019 se ha constatado que la bacteria *P. gingivalis* se puede aislar en el cerebro de pacientes fallecidos con EA y que las gingipaínas que esta bacteria segrega se encuentran en el 90% de los cerebros afectados por la EA, como se muestra en la siguiente imagen.⁹



Gingipaínas localizadas en inflamación de encías y en cerebro con EA en el hipocampo. S.Dominy et al; *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan; 23; 5 (1).



También se ha encontrado ADN de estos periodontopatógenos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes vivos, pero en menor medida, lo que es una prueba evidente que constata que podrían haber desarrollado la EA si esos pacientes hubieran vivido más tiempo; además podría explicar el deterioro cognitivo en pacientes de mediana edad.^{8,9}

Las gingipaínas se encontraron principalmente en el hipocampo, en regiones relacionadas con la memoria, aunque también diseminadas por todo el cerebro, pero en menor medida. Los cerebros con mayor cantidad de gingipaínas tienen mayor cantidad de proteínas asociadas al Alzheimer.

También se han realizado experimentos con ratones, provocándoles infecciones orales con *P. gingivalis* para comprender la infiltración cerebral, determinando que las bacterias llegan al cerebro y que éste produce el péptido beta amiloide ($A\beta$), la proteína relacionada con el Alzheimer.^{9,10}

Se ha comprobado que en el cerebro de los ratones infectados se encontraban gingipaínas, localizadas en las neuronas, en las microglías y en los astrocitos, y que provocaban además neuroinflamación y neurodegeneración. Una vez constatada la infección en el cerebro de esta bacteria, se ha probado con ellos, través de administración oral, el tratamiento de inhibición de las gingipaínas, determinando que disminuye notablemente el péptido beta-amiloide y el factor de necrosis tumoral α , así como el ADN de *P. gingivalis*.^{7,9}

También se comprueba que disminuye el impacto neurotóxico en los cerebros de ratones infectados tratados con el inhibidor en comparación con los cerebros de ratones infectados no tratados, encontrando en el hipocampo más neuronas, además se están desarrollando otros estudios preclínicos con personas.^{9,10}



Por otro lado, la periodontitis y la EA pueden tener relación ya que en personas de edad avanzada y con la aparición de la demencia se disminuye la capacidad para cuidar la higiene bucodental a medida que avanza la enfermedad, pues el paciente se olvida del cepillado o simplemente no recuerda cómo hacerlo ni durante cuánto tiempo.¹¹ Además, no es igual la destreza manual para el control mecánico de la placa ni tienen la capacidad para asistir a servicios de odontología profesional para la revisión y el manejo de problemas orales, convirtiéndose en la causa predominante que hace que un individuo con EA sea más susceptible a la gingivitis o enfermedad periodontal^{2,4}, mal aliento y la pérdida de piezas dentarias, y en consecuencia la disfunción masticatoria.

En pacientes con EA en fase avanzada se puede capacitar a su cuidador en el beneficio de esta acción, y adoptar medidas para que el tratamiento periodontal sea regular. En el estudio de Delwel y col. 2016 se constata que la salud bucodental de las personas mayores con demencia es peor que las personas mayores sin esta afección y que el tratamiento periodontal, reduce la inflamación sistémica y así el riesgo del desarrollo de la EA, por lo que es fundamental la higiene bucodental en estos pacientes.¹¹



CONCLUSIONES

Tanto la EP como la EA son enfermedades progresivas e inflamatorias, existiendo una relación importante entre ellas y en sus mecanismos patogénicos, sustentado en diferentes estudios epidemiológicos, clínicos y moleculares, demostrando que la inflamación crónica del SNC asociada a la EP favorece la enfermedad degenerativa, incluida la EA.

El efecto de los periodontopatógenos de la EP en la iniciación o exacerbación de la EA se ha evidenciado tanto en estudios humanos como en animales para apoyar la relación con este tipo de demencia.

Se debe seguir desarrollando nuevos estudios que determinen a las enfermedades neurodegenerativas de acuerdo con el tiempo y severidad de la periodontitis.

La figura del higienista dental es fundamental en el ámbito preventivo para detención de enfermedades periodontales. Como profesionales sanitarios debemos enfocarnos en implementar medidas de prevención primaria, dirigidas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud dental, orientándonos hacia el control de factores predisponentes y de factores causales.

La posibilidad de trabajar en fases iniciales puede evitar importantes problemas de salud general y más concretamente dental, proporcionando un diagnóstico precoz. El control de las bacterias orales no es suficiente para evitar la enfermedad periodontal destructiva. Es por ello que el higienista bucodental es el principal motivador del paciente en cuanto al mantenimiento de una correcta higiene, explicando e instruyendo en las técnicas correctas que debe realizar el paciente para mantener la salud bucal, pues está demostrado que controlando las bacterias se controla la enfermedad.

El higienista, en su papel por la promoción y cuidado de la salud oral y en su desempeño, crea conciencia preventiva en el paciente.

Por lo tanto, la importancia del tratamiento periodontal en los pacientes periodontales puede que vaya más allá del tratamiento del problema oral inmediato y aparente y que brinde un beneficio a más largo plazo, reduciendo el riesgo de que estos pacientes desarrollen EA.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cerajewski T, Davies M, West N. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015 Jan; 218(1):29-34.
2. Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane- ¿Romero J, Pías-Peleteiro J, M, Takkouche B, et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2017; 48:21-31.
3. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol.* 2018 Jun;89 Suppl 1: S17-S27.
4. 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), 73-85.
5. Bravo M, Almerich JM, Ausina V, Canorea E, Casals E, Cortés FJ, et al. Encuesta de salud oral en España 2020. *RCOE* 2020;25 (4):13-69.
6. Plan integral de Alzheimer y otras demencias (2019-2023) Sanidad 2019 Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social.
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
7. Ryder, MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *J Periodontol.* 2020; 91(Suppl. 1): S45– S49.
8. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015; ID137357.
9. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* 2019 Jan 23;5(1).
10. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, Partridge M, Ni J, Copeland JR, Anstey KJ, Chen R. Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020 Sep;35(9).
11. Delwel S, Binnekade TT, Perez RS, Hertogh CM, Scherder EJ, Lobbezoo F. Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin Oral Investig.* 2017;21(1):17-32.