



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



De Sada Bringas, Carmen
Graduada en Odontología
Universidad Complutense
de Madrid (UCM). Máster
en Ciencias Odontológicas
UCM. Alumna del Máster de
Periodoncia e Implantes UCM.

Del Rosal Bethencourt, Juan
Graduado en Odontología
UCM. Máster en Ciencias
Odontológicas UCM. Alumno
del Máster de Periodoncia e
Implantes UCM.

Indexada en / Indexed in:
- IME
- IBCECS
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:
Carmen de Sada Bringas
Facultad de Odontología de la
Universidad Complutense
de Madrid (UCM)
Plaza Ramón y Cajal S/N
CP 28040 Madrid (España)
cdesada@gmail.com

Fecha de recepción: 18 de enero de 2023
Fecha de aceptación para su publicación:
5 de abril de 2023

Beca Mejor Trabajo de Revisión Bibliográfica 2023

ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ALZHEIMER

De Sada Bringas C, Del Rosal Bethencourt J.
Asociación entre periodontitis y Alzheimer.
Cient. Dent. 2023; 20; 1; 37-46

RESUMEN

Introducción: La relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer (EA) aún no está del todo clara, y no se sabe si la periodontitis puede ser un factor de riesgo potencial para el inicio y la progresión de la EA.

Objetivo: Evaluar si la periodontitis constituye un factor de riesgo para la aparición o el desarrollo de la EA a partir de los criterios de Bradford-Hill mediante la evidencia actual disponible y evaluar la calidad metodológica de los estudios.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en la base de datos de Medline incluyendo artículos publicados desde el año 2012. Dos autores realizaron la selección de estudios, la recolección de datos y el análisis de la calidad.

Resultados: Se evaluaron los 7 criterios de Bradford-Hill aportando evidencia actual para apoyar cada criterio individual, utilizando el diseño de estudio más apropiado en cada caso. En el criterio de consistencia de la asociación se aportan 7 estudios con asociación positiva. Para el criterio de fuerza de asociación se encuentran 4 estudios que reportan HR entre 1.06-1.707 y OR= 2,8. La correcta secuencia temporal se evidencia con dos estudios prospectivos que encuentran EA tras el diagnóstico de periodontitis. Para el grado de exposición se aportan dos estudios en los que aumenta el riesgo de EA cuanto más avanzada es la periodontitis. En el criterio de plausibilidad biológica se explican los mecanismos patogénicos de esta asociación. Y, finalmente, se aporta evidencia derivada de estudios

ASSOCIATION BETWEEN PERIODONTITIS AND ALZHEIMER

ABSTRACT

Introduction: The relationship between periodontitis and Alzheimer disease (AD) is still not entirely clear, and it is not known whether periodontitis may be a potential risk factor for the onset and progression of AD.

Objective: Assess if periodontitis is a risk factor for the onset and development of AD based on the Bradford-Hill criteria using the current available evidence and to assess the methodological quality of the studies.

Material and Methods: An electronic search of the Medline database was performed including articles since 2012. Two authors performed study selection, data collection and quality analysis.

Results: The 7 Bradford-Hill criteria are evaluated by providing current evidence to support each individual criterion, using the most appropriate study design in each case. In the criterion of consistency of the association, 7 studies with a positive association are provided. For the criterion of strength of the association, there are 4 studies that report HR between 1.06-1.707 and OR= 2.8. The correct temporal sequence is evidenced by two prospective studies that found AD after the diagnosis of periodontitis. For the degree of exposure, two studies are provided in which the more severe the periodontitis is, the higher the risk is for AD. The pathogenic mechanisms of this

de experimentación que observan una mejora en la EA al tratar factores relacionados con la periodontitis en estudios *in vivo*.

Conclusiones: Tras el análisis, se concluye que no existe evidencia suficiente como para asegurar que la periodontitis es un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de la EA, de acuerdo a los criterios de Bradford-Hill, aunque varios criterios parecen cumplirse. En el futuro esta relación podría confirmarse.

PALABRAS CLAVE

Alzheimer; Demencia; Periodontitis; Factor de riesgo.

association are explained in the biological plausibility criterion. And finally, evidence derived from experimental studies that observe an improvement in AD when treating factors related to periodontitis in *in vivo* studies is provided.

Conclusions: After the analysis, it is concluded that there is not enough evidence to ensure that periodontitis is a risk factor for the onset and development of AD according to the Bradford-Hill criteria, although several criteria seem to be fulfilled. In the future this relationship could be confirmed.

KEY WORDS

Alzheimer; Dementia; Periodontitis; Risk factor.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a la disbiosis de la microbiota oral y está caracterizada por la destrucción progresiva del periodonto resultando en la pérdida del diente¹. Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad demencial neurodegenerativa, crónica, progresiva e irreversible, considerada la causa más común de demencia, un término que describe la pérdida de memoria y otras deficiencias de la capacidad cognitiva². Actualmente, se calcula que aproximadamente 47 millones de personas presentan demencia a nivel global, asociada a la EA entre un 60-80% de los casos³. En cuanto a la patogénesis de la EA, se han propuesto diferentes hipótesis para explicar su inicio y el desarrollo⁴⁻⁶: La hipótesis de la cascada amiloide (acumulación de β amiloide en el cerebro); la hipótesis inflamatoria (un proceso inflamatorio); y la hipótesis patogénica (patógenos son los iniciadores).

Se han descrito diferentes mecanismos para explicar la interacción entre la periodontitis y la EA⁶: 1) Bacteriemias producidas a través del paso de bacterias subgingivales a la circulación sistémica a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal, pudiendo causar infecciones en otras partes del organismo. 2) Diseminación de mediadores inflamatorios y productos bacterianos a la circulación sistémica a través de la pared ulcerada de las bolsas periodontales, desencadenando una respuesta inflamatoria a nivel sistémico. 3) Colonización e infección del tracto respiratorio inferior en individuos con factores predisponentes, principalmente por aspiración directa.

Un factor de riesgo es una característica, o una exposición que hace que aumente la probabilidad de padecer la enfermedad y su eliminación reduce la posibilidad de adquirirla.

Debe de haber una relación biológicamente plausible, y debe demostrarse que precede al desarrollo de la enfermedad en estudios prospectivos, por lo tanto, cumpliendo los factores de Bradford-Hill (1965)⁷: fuerza de asociación, consistencia de la asociación, especificidad de la asociación, correcta secuencia temporal, grado de exposición, plausibilidad biológica y evidencia derivada de estudios de experimentación.

Por consiguiente, el objetivo del presente trabajo fue evaluar si la periodontitis es un factor de riesgo para la aparición o el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer a partir de los criterios de Bradford-Hill mediante la evidencia actual disponible.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la presente revisión, se ha analizado la evidencia actual para responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Es la periodontitis un factor de riesgo para la aparición y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer según los criterios de Bradford-Hill?

Se incluyeron aquellos estudios con diseño observacional o experimental (transversales, de casos y controles, de cohortes, ensayos clínicos, *in vitro*), tanto en animales como en humanos y revisiones sistemáticas que evaluaran la asociación entre periodontitis y EA. Se excluyeron revisiones de la literatura, reportes de casos, artículos de opinión y los estudios que se centraran en poblaciones específicas, como pacientes con VIH.

La estrategia de búsqueda se realizó en la base de datos electrónica Medline a través de PubMed utilizando términos MeSH y los operadores booleanos (OR, AND). Se impusieron restricciones en cuanto a la fecha de publi-

cación de los artículos publicados desde 1/1/2012 hasta 31/02/2022. Se realizó una búsqueda manual en base a la bibliografía de los estudios incluidos. Se realizó la siguiente búsqueda combinando términos MeSH y palabras clave: [(Alzheimer) OR (Alzheimer disease)] AND (Periodontitis) AND (Association) Filters: 10 years.

La extracción de los datos de los artículos seleccionados se realizó de forma independiente por dos autores (JRB y CDS) utilizando una tabla de Excel, hasta llegar a un consenso.

Posteriormente, se realizó un análisis de la calidad de los artículos separados por el diseño del estudio. Para el análisis de calidad de los estudios de in vitro no se ha encontrado ninguna guía regulada para llevar a cabo la evaluación. El análisis de calidad de los estudios de experimentación animal se realizó de acuerdo con la Guía SYRCLE's RoB para estudios animales. Para los estudios transversales, estudios de casos y controles, y los estudios de cohortes se realizó de acuerdo con la Guía Newcastle-Ottawa Scale (NOS)⁸. Para las revisiones sistemáticas se utilizó la guía AMSTAR⁹. La calidad y el riesgo de sesgo de cada estudio se clasifica de forma cualitativa como artículo de baja, media o alta calidad.

RESULTADOS

A través de la estrategia de búsqueda en las bases de datos principales se encontraron 195 artículos, a los que se les añadieron otros 4 artículos seleccionados de forma manual, obteniendo un total de 199 artículos. Tras el cribado por el título, resumen y el texto completo, finalmente, se incluyeron 15 artículos en la presente revisión. El acuerdo fue total. El resultado de la búsqueda se representa en el diagrama de flujo PRISMA en la Figura 1.

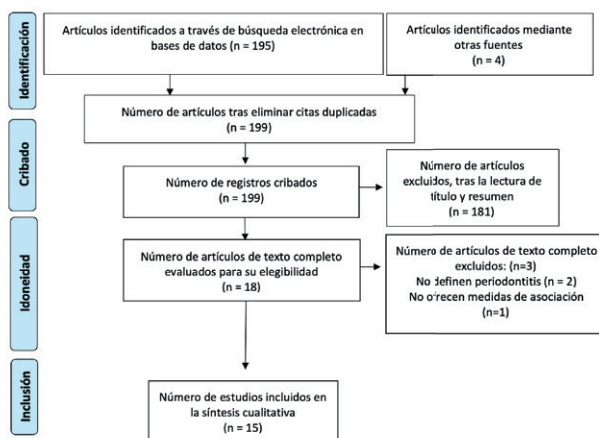


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la identificación de los estudios.

Se analizaron un total de 320.386 pacientes en los estudios seleccionados. 2 de los estudios tenían un diseño transversal^{10,11}; 6 eran estudios de cohortes¹²⁻¹⁷; un artículo era una revisión sistemática con meta-análisis¹⁸, 5 eran estudios de experimentación animal¹⁹⁻²³ y 1 estudio in vitro²⁴ (Tabla 1).

Al analizar la definición de caso con periodontitis, se observa una gran heterogeneidad en cuanto a la definición empleada. Algunos estudios emplean la clasificación de 1999^{13,14}, mientras que otros estudios emplean índices epidemiológicos como el CPI^{12,17}. Las variables periodontales más empleadas fueron: la pérdida de inserción clínica (CAL), la profundidad de sondaje (PPD), sangrado al sondaje (BOP), índice de placa (PI), índice periodontal comunitario (CPI) y en menor frecuencia la pérdida de dientes y pérdida ósea alveolar.

Para la definición de EA, se utilizaron diferentes clasificaciones: ICD-9, ICD-10^{13,14}, MMSE¹⁶, DSM-III¹², DSM-IVR¹⁷, NINCDS-ADRDA¹¹, KCD-7 código F01.X¹⁵ y el NES2¹⁰.

Criterio de consistencia de la asociación

El criterio de consistencia de asociación implica que la asociación entre la periodontitis y la EA haya sido observada reiteradamente en diferentes estudios y poblaciones. Para apoyar este criterio, se han seleccionado 8 estudios observacionales¹⁰⁻¹⁷ y una revisión sistemática¹⁸.

De los estudios de cohortes evaluados 7 estudios^{10, 12-16} mostraron una relación positiva, existiendo un mayor riesgo de EA en pacientes con periodontitis (Hazard Ratio (HR) entre 1.06 y 1.707 y Odds Ratio (OR) de 2.2). Arrivé y cols.¹² en 2012 encontraron un HR de 1 para los individuos con menos de 4 dientes faltantes, un HR de 1.92 para los individuos que tienen entre 4 y 11 dientes ausentes, un HR de 1.77 para los individuos con 11-19 dientes ausentes, concluyendo que tener más dientes ausentes parecía estar asociado con un mayor riesgo de demencia. En el estudio prospectivo de Chen y cols. (2017)¹³ se observó que un total de 115 individuos expuestos (1,24%) y 208 (1,11%) individuos no expuestos habían desarrollado EA. Los pacientes con 10 años de exposición a periodontitis crónica presentaron un mayor riesgo de desarrollar EA que los grupos sin exposición (HR 1.707, 95% CI 1.152-2.528). Del mismo modo, Choi y cols. (2019)¹⁴ observaron que pacientes con periodontitis presentaban un riesgo aumentado en la incidencia de demencia (HR = 1.06; 95% CI = 1.01-1.11) y EA (HR = 1.05; 95% CI = 1.00-1.11). Kim y cols. (2020)¹⁵ concluyeron que el riesgo de EA (HR, 1.08) y demencia (HR, 1.16) era significativamente mayor en pacientes con periodontitis severa (1-9 dientes presentes) después del ajuste de las variables de confusión. Nilson y cols. (2018)¹⁶ demostraron una asociación estadísticamente significativa entre periodontitis y deterioro cognitivo

Tabla 1. ARTÍCULOS IDENTIFICADOS: CRITERIO DE BRADFORD-HILL, PRIMER AUTOR, AÑO, TIPO DE ESTUDIO, N° DE MUESTRA, GRUPOS Y RIESGO DE SESGO.

Autor y año	Criterio de Bradford-Hill	País	Tipo de estudio	N° de muestra	Grupos	Riesgo de sesgo
Estudios observacionales (cohortes, casos y controles y transversales)						
Arrive 2012	Consistencia de asociación Fuerza de asociación Correcta secuencia temporal	Francia	Cohortes prospectivo	n=348	Pacientes con periodontitis Pacientes sin periodontitis	Dudoso
Chen 2017	Consistencia de asociación Fuerza de asociación	Taiwan	Cohortes retrospectivo	n=9291 n=18672	Pacientes con periodontitis crónica Pacientes sin periodontitis crónica (controles)	Alto
Choi 2019	Consistencia de asociación Fuerza de asociación	Corea del Sur	Cohortes retrospectivo	n = 46 344 n = 216 005	Pacientes con periodontitis Pacientes sin periodontitis	Alto
Gil Montoya 2020	Consistencia de asociación Fuerza de asociación Plausibilidad biológica	España	Casos y controles	n=171 n=131	Casos: Pacientes con Alzheimer Controles: Pacientes sin Alzheimer	Bajo
Kim 2020	Consistencia de asociación Fuerza de asociación Correcta secuencia temporal	Corea del Sur	Cohortes retrospectivo	n= 10115 n=10115	Pacientes con periodontitis severa Pacientes periodontalmente sanos	Alto
Nilsson 2018	Consistencia de asociación Fuerza de asociación Correcta secuencia temporal	Suecia	Cohortes prospectivo	n=715	Pacientes con deterioro cognitivo Pacientes con periodontitis	Dudoso
Okamoto 2016	Consistencia de asociación Fuerza de asociación Correcta secuencia temporal Correcta secuencia temporal	Japón	Cohortes prospectivo	n= 2355	Pacientes sin periodontitis Pacientes con periodontitis	Dudoso
Sung 2019	Consistencia de asociación Fuerza de asociación	EEUU	Transversal	n=4663	Pacientes sin periodontitis Pacientes con periodontitis leve y moderada a severa	Bajo
Revisiones sistemáticas						
Maldonado 2018	Consistencia de asociación	-	Revisión sistemática y meta analisis	n=1299	Casos: Pacientes con Alzheimer Controles: Pacientes sin Alzheimer	Bajo
Estudios experimentales in vivo o in vitro						
Díaz-Zúñiga 2019	Plausibilidad biológica	-	In vitro	NE	Serotipos de <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> a, b o c	-
Ding 2018	Plausibilidad biológica	-	In vivo	n=60	Ratones hembra 4 semanas de edad Ratones hembra 12 semanas de edad	Dudoso
Dominy 2019	Plausibilidad biológica Evidencia derivada de estudios de experimentación	-	In vivo	n=60	Ratones hembra 4 semanas de edad Ratones hembra de 12 meses de edad	Bajo
Kantarci 2020	Plausibilidad biológica	-	In vivo	n= 16 n=14	Ratones con periodontitis Ratones sin periodontitis	Alto
Zhang 2020	Plausibilidad biológica	-	In vivo	n= 24	Control, ligadura inducida (Lig), AD y Lig+AD	Bajo
Singh Rao 2017	Plausibilidad biológica	-	In vivo	NE	Ratones de 10 semanas con P.g	Dudoso

tras ajustar posibles variables de confusión. Finalmente, Sung y cols. (2019)¹⁰, no reportaron medidas de asociación como el riesgo relativo (RR), pero concluyeron en su estudio que el estado periodontal se asoció con el deterioro cognitivo.

Dos artículos no encontraron una asociación positiva^{11,17}. Gil-Montoya y cols. (2020)¹¹, concluyeron que no se podía afirmar que la inflamación sistémica derivada de la enfermedad periodontal jugaba un papel relevante en la etiología del deterioro cognitivo. Por otro lado, Okamoto y cols. (2016)¹⁷, concluyeron que la pérdida dentaria podía ser un factor predictivo del desarrollo de EA, pero no encontraron clara asociación.

En una revisión sistemática¹⁸ se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todas las variables (PPD, CAL, GI, BoP, PI) en el grupo con EA frente al grupo control. Los datos más importantes de los estudios se pueden observar en la Tabla 2.

Criterio de fuerza de asociación

Para apoyar el criterio de fuerza de asociación, se han utilizado los mismos estudios observacionales¹⁰⁻¹⁷. Se obtuvo una asociación leve a moderada entre la periodontitis y el deterioro cognitivo en cuatro de los estudios incluidos¹³⁻¹⁶ que reportaron medidas de asociación HR (rango 1.06-1.707) y OR (2,8). En los estudios incluidos, los intervalos de confianza fueron relativamente ajustados, lo que sugiere una gran precisión de los resultados (Tabla 2).

Criterio de especificidad de la asociación

La especificidad de asociación implica que el factor induzca únicamente un resultado, es decir, que la periodontitis únicamente cause EA y que el resultado sea debido a una sola exposición. Este criterio no se cumple en enfermedades multifactoriales como la periodontitis o el Alzheimer, ya que requieren varias exposiciones a diferentes factores. Existen otros factores de riesgo o enfermedades relacionadas con la EA, por lo que este criterio no se cumple. Sin embargo, la infracción de este criterio no lleva automáticamente a la desestimación de un factor de riesgo.

Criterio de correcta secuencia temporal

El cumplimiento de este criterio implica que la presencia de periodontitis debe preceder a la aparición de la EA. Este criterio es esencial para demostrar causalidad, ya que, si el factor no precede a la enfermedad, nunca va a poder ser causa de la misma. Para apoyar este criterio, se han seleccionado tres estudios de cohortes prospectivos^{12,16,17}, de los cuales, dos de ellos obtienen una asociación positiva^{12,17} (Tabla 2).

Criterio de grado de exposición

La severidad de la enfermedad debería aumentar con el grado de exposición al factor de riesgo. Por lo que, cuanto más severa sea la periodontitis, más severa debería ser la EA. Se han incluido tres estudios para este criterio^{12,15,16}. Se ha encontrado una asociación positiva en el estudio de Arrivé y cols. (2012)¹², para los grupos de 4-11 y 11-19 dientes ausentes, y para el grupo de 1-9 dientes remanentes en el estudio de Kim y cols. (2020)¹⁵ (Tabla 2).

Criterio de plausibilidad biológica

Este criterio implica la explicación de los posibles mecanismos de acción de la periodontitis en la patogénesis o progresión de la EA en el marco actual de conocimiento. Los mecanismos patogénicos que explican la posible asociación entre la periodontitis y la EA sugieren dos vías de asociación. Existe una vía directa, en la que el paso de bacterias subgingivales a la circulación sistémica a través del epitelio ulcerado de la bolsa periodontal pueda causar infecciones en otras partes del organismo. Las especies con mayor asociación a ambas patologías incluyen *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* y *F. nucleatum*. Por otro lado, la vía indirecta, describe que es la diseminación de mediadores inflamatorios y productos bacterianos a la circulación sistémica a través de la pared ulcerada de las bolsas periodontales, la que puede desencadenar una respuesta inflamatoria a nivel sistémico. La evidencia del papel de la periodontitis en la patogénesis de la EA está en aumento y proviene de estudios tanto en animales, in vitro y clínicos, por lo que para respaldar este criterio se ha seleccionado seleccionado 1 estudio in vitro²⁴, 5 estudios in vivo^{19,21,23} y un estudio transversal¹¹.

Díaz-Zuñiga y cols. (2019)²⁴ concluyeron, en un estudio in vivo, que los LPS de *A. actinomycetemcomitans* desencadenan la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF α) por las células de la microglía, lo que apoya la hipótesis inflamatoria. Del mismo modo, Zhang y cols. (2020)²² observaron en un modelo animal de ratones, que los niveles de TNF α e IL-6 eran superiores a nivel del hipocampo en el grupo de ligaduras y EA. También se encontraron niveles significativamente mayores entre los niveles de IL-1 y IL-6 en la corteza cerebral. Sin embargo, Gil-Montoya y cols. (2020)²⁰ observaron que el nivel de biomarcadores de inflamación sistémica en el grupo de periodontitis severa era menor frente al grupo control, lo que sugiere que la inflamación sistémica desencadenada por la periodontitis no puede considerarse como un factor etiológico importante en la EA.

El estudio de Kantarci y cols. (2020)²¹, apoya la hipótesis de la cascada amiloide, ya que la inflamación sistémica desencadenada por la periodontitis genera un aumento de los niveles de β -amiloide, una disminución de la función

protectora de la microglía y, por tanto, a una mayor acumulación de placas y el aumento de la neurotoxicidad. Los autores sugieren que también se produce un desequilibrio en los niveles de IL-6, MCP-1, IFN- γ y GM-CSF asociados con el desarrollo de EA.

Ding y cols. (2018)¹⁹ observaron en su estudio in vivo que las ratas del grupo expuesto a *P. gingivalis*, presentaban peores habilidades de aprendizaje y de memoria, así como un aumento de las citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF α) en los tejidos cerebrales. Singhrao y cols. (2017)²³, demostraron la presencia de *P. gingivalis* en el cerebro de ratones, así como de gingipaínas, concluyendo que esta vía puede ser la desencadenante de la infección cerebral y la neurodegeneración (Tabla 2).

Criterio de evidencia derivada de estudios de experimentación

Se ha detectado tanto *P. gingivalis* como algunos de sus factores de virulencia como las gingipaínas en el cerebro de pacientes con EA. La infección de *P. gingivalis* en ratones se ha relacionado con la producción aumentada de β -amiloide, componente de las placas de amiloide. Además, la actividad de las gingipaínas ha demostrado tener efectos adversos en la proteína tau, esencial para el funcionamiento fisiológico del sistema nervioso. Por ello, Dominy y cols. (2019)²⁰ utilizaron una serie de inhibidores de las gingipaínas para determinar sus efectos sobre la neurotoxicidad de la misma en el cerebro de ratones. El pretratamiento de ratones con inhibidores de la gingipaína protegió las neuronas de los efectos neurotóxicos que resultan en degeneración neuronal. Los inhibidores de la gingipaína también protegieron las células cultivadas de los efectos tóxicos de *P. gingivalis*, disminuyendo la abundancia de ADN de *P. gingivalis* en el cerebro, así como la abundancia de β -amiloide y el TNF- α . Estos resultados resultan alentadores y sugieren que los inhibidores de la gingipaína pueden ser una terapia prometedora para el tratamiento tanto de la periodontitis como de la EA. Sin embargo, harían falta estudios clínicos en humanos que la evalúen para considerarla una alternativa terapéutica aceptable.

Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios fue evaluado según el diseño del estudio con la guía correspondiente. El resultado de este análisis se presenta en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión es analizar la relación entre la periodontitis y la EA mediante los criterios de causalidad de Bradford Hill (1965), para observar si la periodontitis

constituye un factor de riesgo para la aparición y el desarrollo de la EA. La mayoría de los estudios relacionan la periodontitis con la aparición de la EA, ya que incluyen pacientes inicialmente sanos y tras un periodo de seguimiento observan un riesgo añadido de esta patología. Tras revisar la literatura más reciente, se observa que la mayoría de los criterios están avalados por múltiples estudios.

Los criterios de consistencia de la asociación y de fuerza de asociación presentan una alta evidencia, aunque existen algunos estudios que no encontraron asociación entre ambas enfermedades^{11,17}. El desarrollo de demencia tiene de media entre 10-20 años desde el inicio de la fase asintomática, por lo que el empleo de diseños de estudios de larga duración puede ser difícil de llevar a cabo. Es por ello, que estudios sobre biomarcadores de la EA y la periodontitis en estudios a corto plazo pueden ofrecer nueva evidencia sobre estos criterios.

En cuanto al criterio de correcta secuencia temporal, se aportan dos estudios^{12,16} que avalan que la periodontitis precede al inicio y desarrollo de la EA, por lo que este criterio también se cumple.

Para el grado de exposición existen pocos estudios que evalúen si una periodontitis más avanzada confiere más riesgo para sufrir EA. Esto se evalúa de forma indirecta en ambos de los estudios aportados^{12,15}, ya que las variables respuesta son los dientes ausentes. Se necesitan estudios con un mejor diseño metodológico, como pueden ser estudios prospectivos que utilicen la nueva clasificación de la periodontitis que evalúa la severidad de esta, para poder asociarla con los diferentes grados de EA a lo largo de un periodo de seguimiento largo.

Por otro lado, los mecanismos biológicos que ofrecen evidencia acerca de la plausibilidad biológica sobre la periodontitis y la EA se resumen en la colonización de bacterias periodontopatógenas y/o sus marcadores inflamatorios en el tejido cerebral. El desarrollo de una respuesta inflamatoria, la formación de β -amiloide y placas de amiloide, la degeneración de las proteínas tau y finalmente la degeneración neuronal podrían explicar la patología de la EA.

En cuanto a la evidencia derivada de estudios experimentales es prácticamente nula, encontrando un único estudio²⁰ que analiza el efecto del tratamiento de gingipaínas en ratones.

Además, cabe mencionar que la calidad de los estudios publicados no siempre es la correcta, ya que varios presentaron alto o dudoso riesgo de sesgo, por lo que se necesitan nuevos estudios con mejor calidad metodológica para obtener una mayor evidencia. Es necesario, por tanto, un aumento de estudios no solo in vivo, sino en humanos

en forma de ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de aumentar la evidencia de esta asociación.

En cuanto a la periodontitis como factor de riesgo para el desarrollo de la EA se analiza en dos artículos^{11,16}, ya que son los únicos que incluyeron pacientes con EA diagnosticada. Se necesitan más estudios que permitan analizar la relación de la periodontitis como factor de riesgo en el desarrollo de la EA, ya que actualmente no es posible asegurar el cumplimiento de ninguno de los criterios de Bradford-Hill.

La presente revisión presenta la evidencia más reciente sobre la relación entre ambas enfermedades, ya que todos los estudios han sido publicados en los últimos 10 años. Además, incluye diferentes diseños de estudios para evaluar cada uno de los criterios con la mejor evidencia posible. Sin embargo, también presenta numerosas limitaciones, sobre todo debido a la alta heterogeneidad en la definición EA y periodontitis, a la metodología utilizada en cada tipo de diseños de estudios, variables de estudio y

debido a que no todos tienen en cuenta factores de confusión constituyendo una amenaza para la validez de los estudios. Los tamaños muestrales de los estudios seleccionados fueron relativamente pequeños, dando así escasa consistencia a los estudios y aumentando potencialmente la probabilidad de asociaciones falsas y falta de trascendencia. Además, la calidad de la mayoría de los estudios no ha sido óptima, encontrando pocos estudios con riesgo de sesgo bajo.

CONCLUSIONES

La evidencia existente es baja para confirmar que la periodontitis es un factor de riesgo para la aparición de la EA de acuerdo con los criterios de Bradford-Hill, ya que se necesita mejorar la calidad metodológica de los estudios, así como la publicación de nuevos estudios de intervención. No existiendo evidencia suficiente para asegurar que la periodontitis es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA, ya que faltan estudios que evalúen esta relación.

Tabla 2. ESTUDIOS SELECCIONADOS PARA APOYAR CADA CRITERIO.

Consistencia de la asociación					
Autor y año	Definición EA	Definición Periodontitis	Medidas de asociación	Conclusión	Asociación
Arrive 2012	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición (DSM-III).	CPI Variables periodontales: BOP, PPD	<4 dientes faltantes HR=1 [4–11] dientes faltantes HR= 1.92 [11–19] dientes faltan HR= 1.77 >19 dientes faltantes HR= 1.12	Tener más dientes ausentes parecía estar asociado con un menor mayor de demencia, aunque en individuos con mayor pérdida dentaria a 19 dientes tienen un menor riesgo, posiblemente debido a la supresión de la fuente de inflamación crónica.	SÍ
Chen 2017	ICD-9-CM código 331.0	ICD-9-CM código 523.4 (Clasificación 1999)	HR=1.707 (a 10 años) 95% CI 1.152–2.528 (p = 0.0077)	Los sujetos con periodontitis presentaron un riesgo aumentado de desarrollar EA durante el periodo de observación de 10 años. (HR = 1,707).	SÍ
Choi 2019	Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10: ICD-10 F00, G30	ICD-10 código K05.3 (Clasificación de 1999)	HR=1.06 95% CI = 1.01-1.11 (p=0,015)	Pacientes con periodontitis crónica presentaron un riesgo más elevado en el desarrollo de EA (HR=1,06).	SÍ
Gil Montoya 2020	=NINCD-ADR-DA	% de sitios con PIC> 3 mm. Variables periodontales: PI, BOP, PPD, CAL	-	No se puede afirmar que la inflamación sistémica derivada de la enfermedad periodontal juegue un papel relevante en la etiología del deterioro cognitivo.	NO
Kim 2020	KCD-7 código F01.X	Periodontitis severa: cuando requería intervención quirúrgica	HR 1,08 95% CI 1.01–1.14 (p=0.022)	Solo el grupo de periodontitis severa con 1-9 dientes remanentes puede ser considerada como factor de riesgo para el desarrollo de la EA.	SÍ
Maldonado 2018	No hay unanimidad en el diagnóstico de EA	No hay unanimidad en la definición de periodontitis	-	Los pacientes con EA muestran variables periodontales clínicas significativamente peores en comparación con los individuos sistemáticamente sanos y parecen respaldar el vínculo entre la periodontitis y la EA.	SÍ

Nilsson 2018	Mini-Mental State Examination (MMSE)	La periodontitis se definió como una pérdida ósea ≥ 4 mm en $\geq 30\%$ de los sitios de los dientes	OR= 2.8 (CI 1.7-4.5) modelo no ajustado 95% ($p < 0,05$) OR=2.2 (CI 1.2-3.8) modelo totalmente ajustado 95% ($p < 0,05$)	Asociación significativa entre la periodontitis y el deterioro cognitivo.	Sí para BL NO para PPD
Okamoto 2016	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 3ª edición, criterios revisados	CPI (código 4)	OR = 1 para los códigos 0, 1, 2, 3 OR = 1.04 (0.73–1.45) para el código 4	La pérdida dentaria puede ser un factor predictivo del desarrollo de EA.	NO
Sung 2019	NES2	Eke &Page (2012)	-	El estado periodontal se asoció con el deterioro cognitivo en una muestra representativa a nivel nacional de adultos estadounidenses.	Sí

Fuerza de asociación

Autor y año	Seguimiento	Medidas de asociación	Conclusión	Asociación
Arrive 2012	10 años	<4 dientes faltantes HR= 1 [4–11] dientes faltantes HR= 1.92 [11–19] dientes faltan HR= 1.77 >19 dientes faltantes HR= 1.12	El tener 11 o más dientes faltantes, supone un riesgo menor de padecer EA en el grupo de nivel socioeconómico bajo, probablemente debido a la supresión de la inflamación crónica.	NO
Chen 2017	10 años	HR=1.707 (a 10 años) 95% CI 1.152–2.528 ($p = 0.0077$)	La exposición a periodontitis crónica durante 10 años se asocia con un riesgo 1,7 veces mayor a desarrollar enfermedad de Alzheimer.	Sí
Choi 2019	10 años	HR=1.06 95% CI = 1.01-1.11 ($p=0,015$)	La periodontitis crónica está posiblemente asociada a un mayor riesgo de desarrollo de demencia.	Sí
Kim 2020	14 años	HR 1,08 95% CI 1.01–1.14 ($p=0.022$)	Periodontitis severa con pocos dientes remanentes (1-9) puede ser considerada factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer.	Sí
Nilsson 2018	6 años	OR= 2.8 (CI 1.7-4.5) modelo no ajustado 95% ($p < 0,05$) OR=2.2 (CI 1.2-3.8) modelo totalmente ajustado 95% ($p < 0,05$)	La periodontitis es un indicador de riesgo para el deterioro cognitivo.	Sí para BL NO para PPD
Okamoto 2016	5 años	OR = 1 para los códigos 0, 1, 2, 3 OR = 1.04 (0.73–1.45) para el código 4	La pérdida dentaria puede ser un factor predictivo del desarrollo de EA.	NO

Correcta secuencia temporal

Autor y año	Seguimiento	Medidas de asociación	Conclusión	Asociación
Arrive 2012	10 años	<4 dientes faltantes HR= 1 [4–11] dientes faltantes HR= 1.92 [11–19] dientes faltan HR= 1.77 >19 dientes faltantes HR= 1.12	El tener 11 o más dientes faltantes, supone un riesgo menor de padecer EA en el grupo de nivel socioeconómico bajo, probablemente debido a la supresión de la inflamación crónica.	Sí
Nilsson 2018	6 años	OR= 2.8 (CI 1.7-4.5) modelo no ajustado 95% ($p < 0,05$) OR=2.2 (CI 1.2-3.8) modelo totalmente ajustado 95% ($p < 0,05$)	La periodontitis se asocia con una disminución de las funciones cognitivas después de 6 años de seguimiento, lo que puede indicar que la periodontitis es un indicador de riesgo para la EA.	Sí
Okamoto 2016	5 años	OR = 1 para los códigos 0, 1, 2, 3 OR = 1.04 (0.73–1.45) para el código 4	La pérdida dentaria puede ser un factor predictivo del desarrollo de EA.	NO

Correcta secuencia temporal				
Autor y año	Seguimiento	Medidas de asociación	Conclusión	Asociación
Arrive 2012	10 años	<4 dientes faltantes HR= 1 [4–11] dientes faltantes HR= 1.92 [11–19] dientes faltan HR= 1.77 >19 dientes faltantes HR= 1.12	El tener 11 o más dientes faltantes, supone un riesgo menor de padecer EA en el grupo de nivel socioeconómico bajo, probablemente debido a la supresión de la inflamación crónica	SÍ
Kim 2020	14 años	Grupo 1-9 dientes remanentes: HR 1,08 95% (p=0,022)	Solo el grupo de periodontitis severa con 1-9 dientes remanentes puede ser considerada como factor de riesgo para el desarrollo de la EA.	SÍ
		Grupo 10-19 dientes remanentes: HR 0,91 (p=0,322)		
		Grupo 20-28 dientes remanentes: HR 0,7 (p=0,361)		
Okamoto 2016	5 años	OR = 1 para los códigos 0, 1, 2, 3 OR = 1.04 (0.73–1.45) para el código 4	La pérdida dentaria puede ser un factor predictivo del desarrollo de EA.	NO

Plausibilidad biológica				
Autor y año	Variables	Conclusión	Asociación	
Diaz-Zúñiga 2019	LPS de los serotipos, a (ATCC® 43717TM), b (ATCC® 43718TM), c (ATCC® 43719TM) de <i>Aggregatibacter actinocententcomitans</i>	El serotipo b de Aa se asocia a la inducción de respuesta inflamatorias e inmunitarias en las células cerebrales. Esta respuesta combinada podría aumentar el riesgo de la EA, considerando la existencia de una fuerte relación entre la neuroinflamación y el deterioro cognitivo.	SÍ	
Ding 2018	Citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 e IL-1 β	La infección periodontal por <i>Pg</i> puede causar deterioro cognitivo a través de la liberación de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 e IL-1 β en los tejidos cerebrales de ratones de mediana edad.	SÍ	
Gil Montoya 2020	29 biomarcadores inflamatorios* (citocinas y quimioquinas)	No se puede afirmar que la inflamación sistémica derivada de la enfermedad periodontal juegue un papel relevante en la etiología del deterioro cognitivo.	NO	
Kantarci 2020	Microglía, Placas A β , Citoquinas y quimiocinas (GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , MCP-1)	La inflamación adicional causada por la periodontitis genera un aumento de los niveles A β 42 y disminución significativa de la respuesta de la microglía para funcionar como barrera protectora alrededor de las placas dando lugar a la desestabilización de las placas y el aumento de la neurotoxicidad. También se produce un desequilibrio en los niveles de IL-6, MCP-1, IFN- γ y GM-CSF asociados con el desarrollo de EA.	SÍ	
Singh Rao 2017	<i>Pg</i> , Gingipainas	La infección crónica por <i>Pg</i> induce lesiones en el hipocampo, aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y como consiguiente la neurodegeneración.	SÍ	
Zhang 2020	A β , IL-1, IL-6, TNF- α Proteína C reactiva	La periodontitis indujo el aumento de la concentración de citoquinas proinflamatorias A β en la corteza cerebral (P < 0,001), TNF- α e IL-6 en la corteza cerebral (P < 0,05) e IL-1 en el hipocampo (P < 0,05).	SÍ	

*AL/CAL (pérdida de inserción interdental), PPD (profundidad de sondaje), BOP (sangrado al sondaje), PI (índice de placa).



BIBLIOGRAFÍA

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2018;45 Suppl 20:S162–70.
2. GBD 2016 Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18(1):88–106.
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013;9:63–75.
4. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol* 2000 2020;83:242–71.
5. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL, Braak H, et al. Microbes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016;51:979–84.
6. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol* 2019;57:87–105.
7. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *J R Soc Med* 2015;108:32–7.
8. Wells GA, Shea B, Connell O, Peterson D, Welch J, Losos V. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomized studies in meta-analyses. 2000.
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;j4008.
10. Sung C-E, Huang R-Y, Cheng W-C, Kao T-W, Chen W-L. Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *J Clin Periodontol* 2019;46(8):790–8.
11. Montoya G, Barrios JA, Sanchez-Lara R, Ramos I, Carnero P, Fornieles C. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology* 2020;37:11–8.
12. Arrivé E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, et al. Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study: Elderly's oral health and risk of dementia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012;40:230–8.
13. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>.
14. Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho H-J, et al. Association of chronic periodontitis on Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:1234–9.
15. Kim DH, Jeong SN, Lee JH. Severe periodontitis with tooth loss as a modifiable risk factor for the development of Alzheimer, vascular, and mixed dementia: National Health Insurance Service-National Health Screening Retrospective Cohort 2002-2015. *J Periodontal Implant Sci* 2020;50:303–12.
16. Nilsson H, Sanmartin Berglund J, Renvert S. Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *J Clin Periodontol* 2018;45:1142–9.
17. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis* 2015;44:777–86.
18. Maldonado A, Laugisch O, Bürgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia—a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2018;22:2463–74.
19. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing* 2018;15:6.
20. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv* 2019;5:eaa03333.
21. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghoor W, Marghalani A, Stephens D, Ahn J-Y, et al. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2020;1:18561.
22. Zhang S, Yang F, Wang Z, Qian X, Ji Y, Gong L, et al. Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. *PLoS One* [Internet] 2020;15(7):e0234659.
23. Singhrao SK, Chukkappalli S, Poole S, Velsko I, Crean SJ, Kesavalu L. Chronic Porphyromonas gingivalis infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE(-/-)(-/-) mice brains. *J Oral Microbiol* 2017;9:1270602.
24. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of Aggregatibacter actinomycetemcomitans triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* [Internet] 2019;11:1586423.