



ARTÍCULO REVISIÓN

***Porphyromonas gingivalis* en relación con el Alzheimer**

Porphyromonas gingivalis in relation to Alzheimer's disease

Gabriela Liseth Vaca-Altamirano¹  , **Ángel Fabricio Villacis-Tapia**¹ , **Samantha de Los Ángeles Vásquez-Barberán**¹ , **Yadira Vanessa Solís-Balladares**¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato, Ecuador.

Recibido: 10 de julio de 2024

Aceptado: 23 de julio de 2024

Publicado: 24 de julio de 2024

Citar como: Vaca-Altamirano GL, Villacis-Tapia AF, Vásquez-Barberán S de los A, Solís-Balladares YV. *Porphyromonas gingivalis* en relación con el Alzheimer. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(S1): e6472. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6472>

RESUMEN

Introducción: la enfermedad periodontal es una afección multifactorial e inflamatoria que en los últimos años se ha relacionado una de estas bacterias con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Objetivo: describir la relación existente entre la enfermedad periodontal, la *Porphyromonas gingivalis* y el Alzheimer.

Métodos: Se realizó una investigación tipo bibliográfica, documental, exploratoria, no experimental, cualitativa mediante la búsqueda de artículos en páginas como: Pubmed, Scielo a través del motor de búsqueda Google Scholar. El método PRISMA para revisiones sistemáticas fue usado, con términos MeSH, acompañados de términos booleanos (And, Or, Not). Los documentos que se encuentren a través de la búsqueda en bases de datos digitales se seleccionan mediante criterios de inclusión y exclusión desde 2010 al 2023 debido a que la información fue escasa sobre el tema.

Desarrollo: la *Porphyromona gingivalis* presente en la enfermedad periodontal tiene la capacidad de transportarse con la saliva hacia una ubicación más subgingival, esta a su vez puede invadir directamente el cerebro a través del flujo sanguíneo o por medio de los nervios craneales, secretando gingipaínas que son toxinas que hacen que se produzcan proteínas precursoras de la enfermedad de Alzheimer. *Porphyromonas gingivalis* produce altos niveles de citocinas, quimiocinas y factor de necrosis tumoral sistémico, lo que a su vez conduce a la sobreproducción y finalmente a la neurotoxicidad.

Conclusiones: A pesar de toda la evidencia científica disponible indica que la enfermedad periodontal está relacionada con la enfermedad Alzheimer, no ha sido posible hasta la actualidad determinar los mecanismos involucrados.

Palabras clave: Enfermedad Periodontal; Alzheimer; Porphyromonas Gingivalis; Patología Bucal.

ABSTRACT

Introduction: periodontal disease is a multifactorial and inflammatory condition and in recent years one of these bacteria has been linked to the development of Alzheimer's disease.

Objective: to describe the relationship between periodontal disease, Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease.

Methods: a bibliographic, documentary, exploratory, non-experimental, qualitative, qualitative research was carried out by searching for articles in pages such as: Pubmed, Scielo through the Google Scholar search engine. The PRISMA method for systematic reviews was used, with MeSH terms, accompanied by Boolean terms (And, Or, Not). The documents found through the search in digital databases are selected by inclusion and exclusion criteria from 2010 to 2023 because the information was scarce on the subject.

Development: porphyromona gingivalis present in periodontal disease has the ability to be transported with saliva to a more subgingival location, this in turn can directly invade the brain through the bloodstream or via cranial nerves, secreting gingipains which are toxins that cause precursor proteins of Alzheimer's disease to be produced. Porphyromonas gingivalis produces high levels of cytokines, chemokines and systemic tumor necrosis factor, which in turn leads to overproduction and ultimately neurotoxicity.

Conclusions: despite all available scientific evidence indicating that periodontal disease is related to Alzheimer's disease, it has not been possible to date to determine the mechanisms involved.

Keywords: Periodontal Disease; Alzheimer's; Porphyromonas Gingivalis; Oral Pathology.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad bucal crónica de etiología multifactorial que afecta al 50 % de la población en todo el mundo, esta patología puede provocar una inflamación sistémica de bajo grado a través de la liberación de citoquinas proinflamatorias y la invasión de la bacteria *Porphyromonas gingivalis* que incide en el desarrollo de la neuroinflamación, a su vez se ha convertido en una característica prominente común entre los trastornos neurodegenerativos, ocasionando así un progreso significativo de la enfermedad de Alzheimer.^(1,2,3)

En la actualidad se han realizado numerosos estudios para determinar la relación entre la periodontitis y la patología neurodegenerativa (Alzheimer), los pacientes que padecen esta enfermedad normalmente presentan una deficiente higiene bucal por lo que, a medida que avanza la enfermedad la condición oral empeora rápidamente dando como resultado la enfermedad periodontal, una de las principales bacterias presentes es la *Porphyromona gingivalis*, la cual a través de las bolsas periodontales pasa al torrente circulatorio y más tarde

al cerebro. En la actualidad se conoce que esta bacteria secreta gingipaínas, toxinas que hacen que se produzcan proteínas precursoras de la enfermedad de Alzheimer.^(4,5,6)

Las gingipaínas son enzimas producidas por microorganismos llamados proteasas microbianas. Se ha observado que estas enzimas se encuentran junto con las proteínas tau y ubiquitina en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, que son características típicas de esta enfermedad, de manera interesante, se ha notado que los niveles de *Porphyromona gingivalis* en el líquido cefalorraquídeo (el líquido que rodea el cerebro y la médula espinal) tienen una relación inversa con las muestras de saliva tomadas de los mismos pacientes. Esto sugiere que los microorganismos podrían migrar desde la periferia del cuerpo hasta el sistema nervioso central. Este fenómeno podría explicar por qué se encuentran especies microbianas en el cerebro de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer.⁽⁴⁾

En pacientes con riesgo, como aquellos con ciertas condiciones médicas preexistentes o factores de riesgo específicos, las toxinas producidas por las bacterias presentes en la placa dental pueden tener un impacto más significativo y acelerar el progreso de la enfermedad periodontal, ya que se generan situaciones como una respuesta inflamatoria exacerbada, la respuesta puede ser más intensa y menos controlada, lo que contribuye a una rápida progresión de la enfermedad periodontal, alteraciones en la respuesta inmunológica ya que algunas condiciones médicas y factores de riesgo pueden afectar la función del sistema inmunológico, puede darse también un desequilibrio microbiano en pacientes riesgosos el desequilibrio en la composición de la microbiota oral puede favorecer la proliferación de bacterias patógenas asociadas con la enfermedad periodontal.⁽⁵⁾

La presente revisión bibliográfica está orientada sobre la enfermedad periodontal relacionada con el Alzheimer, en la cual mediante la revisión de artículos científicos de alto impacto se describirá dicha relación y los factores involucrados para el desarrollo de la misma.

MÉTODOS

Se realizó una investigación tipo bibliográfica, documental, exploratoria, no experimental, cualitativa mediante la búsqueda de artículos en páginas como: Pubmed, Scielo a través del motor de búsqueda Google Scholar.

El método PRISMA para revisiones sistemáticas fue usado, usando búsquedas avanzadas con el uso de palabras clave y términos MeSH acompañadas de términos booleanos (And, Or, Not) en las bases de datos PubMed y Scielo como se muestran en la tabla. Los documentos que se encuentren a través de la búsqueda en bases de datos digitales se seleccionan mediante criterios de inclusión y exclusión desde 2010 al 2023 debido a que la información fue escasa sobre el tema.

Criterios de Inclusión

- Tipos de documento analizados: Artículos originales, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, artículos de revisión
- Artículos de libre acceso
- Idioma: inglés y español
- Estudios realizados en animales
- Estudios a partir del 2010 al 2023.

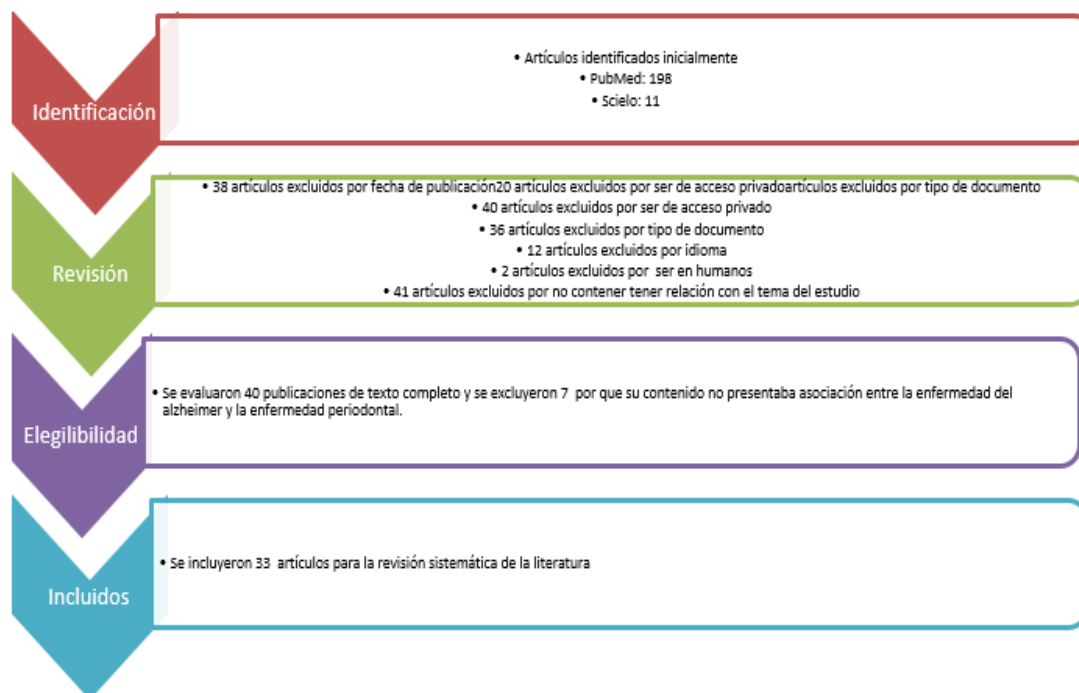
Criterios de Exclusión

- Tipo de documento: Tesis, libros, artículos de revisión.
- Documentos duplicados
- Documentos de acceso privado
- Contenido: información distinta al tema
- Tiempo: Fuera del rango establecido.

Tabla 1. Resumen PRISMA.

Sección	Ítem
Criterios de elegibilidad	Criterios de inclusión y exclusión
Fuentes de información	Scopus, SCIELO
Cadenas de búsqueda	((ALZHEIMER) AND (Porphyromona gingivalis)) AND (periodontal diseases))
Proceso de selección	Descarte de duplicados y sin acceso libre. Lectura de resumen. Lectura completa para selección de resultados.
Términos MeSH	Periodontal diseases, Alzheimer, gingipains, <i>Porphyromona gingivalis</i>

Elaboración propia. 2023



Elaboración propia. 2023

Fig. 1 Diagrama de selección de artículos.

DESARROLLO

Enfermedad Periodontal

La enfermedad periodontal es considerada como un conjunto de patologías inflamatorias y de origen multifactorial, que van a afectar los tejidos de soporte del diente (epitelios, tejido conectivo, hueso, cemento radicular y ligamento periodontal) dando como resultado inflamación de las encías, desequilibrio en la interacción inmunológica del huésped y la flora de la placa dental que se aloja en el surco gingival, estas van a estar fuertemente relacionadas con el origen de una de las principales enfermedades periodontales como la gingivitis la cual si no es tratada va a evolucionar a periodontitis, que es más destructiva.^(4,5)

En varios estudios epidemiológicos se ha registrado que la prevalencia de esta enfermedad aumenta en adolescentes, debido a la falta de higiene oral, también se relaciona con los cambios hormonales en la pubertad, ya que se da el aumento de las mismas como progesterona y estrógeno.^(5,6)

Se debe tener presente que la periodontitis siempre empieza por gingivitis la cual al no ser tratada se desarrolla y termina en enfermedad periodontal. Además de lo antes mencionado anteriormente esta patología se ha relacionado con otras enfermedades a nivel sistémico como: diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión arterial, obesidad, enfermedades renales, respiratorias y ateroscleróticas. Por otra parte, se la asocia al desarrollo de Alzheimer, cuya relación será descrita más adelante.^(4,7)

Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más frecuente y ha sido asociada a muchos factores de riesgo: edad, sexo, apolipoproteína *E4* (relacionada con el hipercolesterolemia), edad de los padres al momento del nacimiento, enfermedad cerebrovascular, trauma craneoencefálico, infarto al miocardio, defectos inmunológicos, factores genéticos como defectos cromosomales (Síndrome de Down), y factores ambientales como agentes infecciosos, toxinas, educación, y ocupación. Este se lo define como un síndrome clínico que se caracteriza por un deterioro persistente y progresivo de funciones cerebrales superiores como la memoria, el lenguaje, la orientación, el cálculo o la percepción espacial. Los casos de demencia aumentan de forma exponencial con la edad, constituyendo una de las principales causas de dependencia y discapacidad de la población de edad avanzada.^(1,8)

Los niveles aumentados de péptido *Aβ* agregado y proteína *tau* (Polipéptido que sufre una serie de cambios en la Enfermedad del Alzheimer, y se deposita en neuronas en lugar de axones) fosforilada conducen al depósito de placas amiloides extracelulares y neurofibrilares intracelulares enredadas en el cerebro de pacientes con *EA*, lo que lo convierte en un sello distintivo de la neuropatología de la *EA*. La descripción principal de la modificación de tau es su fosforilación. El estado de fosforilación de la proteína depende del equilibrio entre las actividades de diferentes proteínas quinasas y fosfatasa.⁽⁹⁾

El segundo factor básico del ensamblaje o agregación de tau es su tendencia a formar una estructura secundaria β . En este sentido, cabe señalar que tau forma parte de un grupo de proteínas que provocan enfermedades cerebrales amiloides y tiene una conformación rica en estructura β 4 en sus características. Otro miembro de este grupo es el péptido *Aβ*.⁽⁹⁾

En la tautomería, incluida la *EA*, la tau está hiperfosforilada y tiene una conformación más plegada, que es más probable que se agregue que la *tau*, no fosforilada. La proteína tau altamente fosforilada puede autoensamblarse o autoagregarse inclusive in vitro.⁽¹⁰⁾

Los NFTs (ovillos neurofibrilares) contienen *tau* y para generarse de ensamblan directamente a partir de monómeros de *tau* libres y / o oligómeros de *tau* en el citosol. De hecho, se ha visto la oligomerización de esta proteína en la superficie de los microtúbulos, lo que puede generar oligómeros tau, que constituyen el sitio de nucleación de la proteína, hasta dar lugar a los NFTs.⁽¹⁰⁾

La proteína tau puede promover y estabilizar los NFTs, y su hiperfosforilación puede causar cambios en los microtúbulos, que pueden causar algunas de las disfunciones celulares observadas en la EA. Tanto el A β como la tau hiperfosforilada se caracterizan por su capacidad para agregarse, formando de ese modo grumos insolubles. La capacidad de autoagregarse viene dada por la ventaja de transformar la conformación α -helicoidal en la estructura de lámina β .⁽⁹⁾

En el proceso que conduce a la formación de placas amiloides y los NFTs, se producen oligómeros solubles de diferentes tamaños, que se consideran la forma más tóxica de las dos moléculas. Aunque A β parece estar más involucrado en la patología de la EA, ambas moléculas están involucradas en la patogénesis de la EA. Es probable que los efectos del péptido A β extracelular y la proteína tau intracelular estén estrechamente relacionados a través de una serie de procesos y eventos.⁽⁹⁾

Enfermedad Periodontal y Alzheimer

Las enfermedades bucales juegan un rol muy importante dentro de la salud general del paciente, ya que estas enfermedades pueden ser un foco de infección para el desarrollo de enfermedades sistémica, es por ello que los odontólogos como profesionales de la salud debemos tratar a los pacientes como una unidad integral. Actualmente tras varios artículos se ha visto relacionadas la enfermedad periodontal y el Alzheimer.^(11,12)

Entre las principales incógnitas que se plantean en este campo de la investigación, se considera prioritario determinar si las enfermedades neurodegenerativas son procesos de base inflamatoria, si tienen una posible etiología infecciosa y si es plausible una asociación independiente entre enfermedades infecciosas orales y enfermedades neurodegenerativas. Igualmente, se está avanzando en aclarar también otras dudas de interés, como el hecho de si el microbiota oral puede alcanzar el sistema nervioso central o si hay una evidencia experimental de la conexión entre la boca y el sistema nervioso central. Y, lo más importante, queda por determinar cuáles podrían ser las implicaciones sanitarias de la asociación de ambas enfermedades.⁽¹³⁾

La periodontitis y el Alzheimer son enfermedades muy prevalentes en personas de avanzada edad. Según la encuesta poblacional de salud bucodental en España en 2015, el 10,8 % de la población adulta de entre 65-74 años presenta bolsas periodontales profundas, y el 17,7 % de esta cohorte de población muestra una pérdida de inserción clínica de 6 mm o mayor. Las tasas de prevalencia de demencia en España se sitúan entre el 5,2-16,3 % de la población mayor de 65 años, llegando a alcanzar entre el 22-30 % en los pacientes con edad de 85 años o mayor.^(13,14)

En evidencia científica se ha planteado que una de las principales causas es la bacteria *Porphyromona gingivalis*, bacteria anaeróbica gram negativa, la cual está presente en la enfermedad periodontal, causa neuroinflamación, ya que segrega citocinas proinflamatorias que generan inflamación sistémica, estas neurotoxinas son conocidas como gingipainas pueden suprimir la deposición de opsoninas en la superficie de la célula bacteriana, ocasionando con ello la limitación de la estimulación en el proceso de fagocitosis, con lo cual tampoco se estimula la excitosis, dejando así de producir radicales libres de oxígeno dando cabida a infecciones bacterianas piogénicas como la periodontitis.^(15,16)

La enfermedad periodontal juega un papel importante en los cambios vasculares, porque cuando se encuentran patógenos periodontales (como *Porphyromonas gingivalis* y *Streptococcus sanguis*), aumentan la expresión de aglomerados plaquetarios y forman placas ateroscleróticas. La placa forma un trombo, que promueve eventos cerebrovasculares. La gingivitis regula la actividad de los inflammasomas, por lo que la formación de placas ateroscleróticas en la enfermedad de Alzheimer está relacionada con la activación de los inflammasomas *NLRP39* y las respuestas inmunes innatas.^(2,3,11)

Los inflammasomas luchan contra la activación de las defensas intracelulares innatas. El patógeno intracelular de IL interleucina-1, IL-8, causa muerte celular por apoptosis. Además, la inflamación provocada por estos estadios patogénicos produzcan disfunción endotelial y contribuye a la formación de las placas ateroscleróticas, que tienen riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.⁽³⁾

También se logró encontrar ADN de *Porphyromonas gingivalis* en la corteza del cerebro de ratones, en una región que participa en el pensamiento conceptual, generalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer. También se encontró en algunos pacientes sanos que sufren periodontitis residuos de *Porphyromonas gingivalis* y acumulación de beta amiloide, pero a nivel bajo. Esta es la razón porque existe la suposición de que *Porphyromona gingivalis* entra en el cerebro debido a Enfermedad de Alzheimer.⁽¹⁶⁾

Se demostró además que cuando los procedimientos de masticación o higiene bucal, los patógenos periodontales y sus productos son estimulados se producen citocinas proinflamatorias (interleucina 1, IL 6) y factor de necrosis tumoral alfa. Después de una exposición repetida a las bacterias, se saturan y entran en la circulación sistémica por la boca. En la enfermedad periodontal avanzada, estos patógenos y sus productos pueden afectar estas barreras de defensa, lo que a su vez conduce a la saturación de citocinas proinflamatorias que llegan al cerebro, lo que conduce a la neuroinflamación, muerte neuronal, que eventualmente conduce a una disfunción cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.⁽¹⁷⁾

Otro mecanismo fisiopatológico es la entrada de microorganismos que se encuentran en la placa dental a través de la invasión directa del tejido o por la circulación sanguínea o nervios periféricos para ingresar al tejido cerebral. Se han encontrado bacterias patógenas como *Actinobacillus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Chlorella intermedium*, *Treponem*. Estos patógenos atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al tejido cerebral produciendo mediadores y productos inflamatorios, donde producirán una serie de reacciones que provocan la disolución del tejido cerebral.⁽¹⁶⁾

Hashioka S y col.,⁽¹⁸⁾ plantean que la periodontitis es una infección multifactorial oral crónica que afecta casi el 50 % de la población del mundo, además de ello menciona que la periodontitis acelera a otras inflamaciones sistémicas crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes y Alzheimer, en esta última patología se va a presentar la neuroinflamación la cual provoca una inflamación crónica asociada a la activación de la microglia, las células inmunes del cerebro asociándose así a los trastornos neurodegenerativos en la actualidad concordando con el artículo de Aguayo S y col.,⁽¹⁹⁾ menciona que la enfermedad periodontal es mantenida por el biofilm que esta sobre la pieza dental en el cual se albergan bacterias anaerobias gram negativas como la *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella*, *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola* las cuales si no se controlan puede conllevar a la pérdida dental y potencialmente al desarrollo de otras enfermedades.

Singh Rao S y col.,⁽²⁰⁾ describen que la *Porphyromonas gingivalis* permanece en cantidades bajas en el surco gingival, ya que esta bacteria es de resistencia alta, por ende, el odontólogo debe dar un tratamiento adecuado, se debe combinar el tratamiento no quirúrgico y el quirúrgico, ya que el raspado y alisado no llega a todos los espacios del diente, con la cirugía periodontal se puede retirar la mayor parte de las bacterias y eliminar por completo la enfermedad periodontal. Cuha P y col.,⁽²¹⁾ establecen que la periodontitis induce inflamación sistémica crónica, que estimula la producción de citoquinas inflamatorias, entre ellas la interleucina 1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y contribuye a un aumento de la neuroinflamatoria.

Schnaider L y col.,⁽²²⁾ describen que en una publicación del 2019 se evidencio que la *Porphyromonas gingivalis* como el patógeno clave en la periodontitis y el desarrollo de Alzheimer, también menciona que las pruebas en los últimos cinco años han aumentado sobre la correlación de estas dos enfermedades, cuando la periodontitis crónica se presenta más de 10 años se asocia con el doble de riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Leira Y.,⁽¹⁰⁾ menciona que la invasión de la bacteria es mediante el flujo sanguíneo o por medio de los nervios periféricos y así aceleraría la neuroinflamación, además de esto las citoquinas derivadas de la periodontitis pueden llegar al cerebro por vía sistémica o neural.

Harding A y col.,⁽²³⁾ argumentan que la periodontitis constituye una infección bucal periférica cuyos componentes patógenos puede resultar en infectar el cerebro y así exponerlo a factores de virulencia inmunogenica e inflamatorios. Los factores de riesgos para que se produzca enfermedad periodontal en pacientes con Alzheimer son la deficiente higiene oral, ya que su condición no les permite realizar una adecuada higiene bucal. Leblhuber F y col.,⁽²⁴⁾ indican que se debe prevenir la enfermedad periodontal con un manejo adecuado de estos pacientes, el Odontólogo es el principal responsable de instruir a los familiares sobre las medidas de higiene bucal en estos pacientes para así prevenir el desarrollo de periodontitis.

Olsen I y col.,⁽²⁵⁾ aseguran que el papel etiológico de las bacterias de la enfermedad periodontal relacionada al desarrollo de enfermedad de Alzheimer todavía está en duda. Los patógenos adoptan y se adaptan a la supervivencia y utilización de ambientes inflamatorios de larga data como se demostró por la presencia de *P. gingivalis* en el surco subgingival (como comensal y patógeno) y a distancia sitios (corazón, placenta y quizás cerebro) con sitios inflamatorios componentes para el desarrollo de enfermedades sistémicas. Sheng N y col.,⁽²⁶⁾ indican que los pacientes con periodontitis crónica y gingivitis presentan un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer.

CONCLUSIONES

La *Porphyromonas gingivalis* es una de las bacterias de la enfermedad periodontal que puede producir inflamación sistémica y por consiguiente alteración en la barra hematoencefalica, provocando neuroinflamación teniendo importantes repercusiones en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, también se conoce cuál es el recorrido de estas bacterias hasta el cerebro, las cuales se pueden dirigir mediante el flujo sanguíneo o los nervios, por otra parte se evidencio en varios artículos que los pacientes ancianos que padecen de enfermedad de Alzheimer tienen un nivel más alto de presentar enfermedad periodontal debido a la falta de higiene bucal del paciente por su condición, es por ello que se recomienda instruir sobre la higiene bucal, a los familiares o a la persona encargada de la persona que padece Alzheimer.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés.

Contribución de autoría

GLVA: idea original, conceptualización, redacción del artículo, revisión final y aprobación del informe final.

ÁFVT: conceptualización, redacción del artículo y aprobación del informe final.

SLÁVB: redacción del artículo y aprobación del informe final.

YVSB: revisión final y aprobación del informe final.

Financiación

No existió

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espín J. Factores de riesgo asociados a pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores principales. Revista Cubana de Medicina General Integral [Internet]. 2020 [citado 20/05/2024]; 36(1): e1138. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252020000100008
2. Gonzales G, Rivas N. Enfermedad periodontal y su relación con la enfermedad de Alzheimer. Rev UniMed [Internet]. 2020 [citado 20/05/2024]; 9(1): 1-15. Disponible en: <https://investigacion.uninorte.edu.py/wp-content/uploads/MED-0901.pdf>
3. Garcías-Vazquez AT, Vidal-Chávez SR, et al. asociación entre enfermedad periodontal y Alzheimer. Rev Bionatura [Internet]. 2023 [citado 20/05/2024]; 3:1-16. Disponible en: https://www.revistabionatura.com/files/2023_v3qflvk7.08.04.26.pdf
4. Carvajal P. Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral [Internet]. 2016 [citado 20/05/2024]; 9(2): 177-183. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072016000200016
5. Pardo F, Hernandez L. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. Rev. Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 20/05/2024]; 20(2): 258-264. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rsap/2018.v20n2/258-264>
6. Navarro Napóles J. Enfermedad periodontal en adolescentes. Rev Méd Electrón [Internet]. 2017 [citado en 20 de mayo de 2024]; 39(1): 15-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000100003
7. Villegas Rojas IM, Díaz Rivero A, Domínguez Fernández Y, Solís Cabrera BA, Tabares Alonso Y. Prevalencia y gravedad de la enfermedad periodontal en pacientes diabéticos. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 [citado 20/05/2024]; 40(6): 1911-1930. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000601911
8. Niu H, Álvarez I, Guillen F, Aguinaga I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. Neurología [Internet]. 2017 [citado 20/05/2024]; 32(8): 523-532. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-prevalencia-e-incidencia-enfermedad-alzheimer-S0213485316300032>

9. Carvajal C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. Med. Leg. Costa Rica [Internet]. 2016 [citado 20/05/2024]; 33(2). Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152016000200104
10. Leira Y, Dominguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías J, Takkouche B, et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. Neuroepidemiology [Internet]. 2017 [citado en 20/05/2024]; 48(1-2): 21-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000458411>
11. Rendón WL, Guzmán IC, Torres IX, Botero L. Tratamiento clínico integral de un paciente con periodontitis crónica avanzada generalizada en la Facultad de Odontología de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Reporte de un caso. Rev Fac Odontol Univ Antioq [Internet]. 2012 [citado 20/05/2024]; 24(1): 151-167. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-246X2012000200012&script=sci_arttext
12. Pazos P, Leira Y, Dominguez C, Pías J. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. Neurología [Internet]. 2018 [citado 20/05/2024]; 33(9): 602-613. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.013>
13. Alvean J, Areaza A. Enfermedad de Alzheimer: consideraciones odontológicas. Acta Odontol Venez [Internet]. 2007 [citado 20/05/2024]; 45(1): 1-6. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652007000100023
14. Morales A, Bravo J, Baeza M, Werlinger F. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas. Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral [Internet]. 2016 [citado 20/05/2024]; 9(3): 284. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.piro.2016.07.004>
15. Sanz M. La asociación entre periodontitis y Enfermedad de Alzheimer es cada vez más evidente. Geriatricarea.com[Internet]; 2019 [citado 20/05/2024]. Disponible en: <https://www.geriatricarea.com/2019/07/19/la-asociacion-entre-periodontitis-y-enfermedad-de-alzheimer-es-cada-vez-mas-evidente/>
16. Rangel M. Conexión entre enfermedad periodontal y Alzheimer. Revisión bibliográfica actualizada. PgO UCAM[Internet]; 2020 [citado 20/05/2024]. Disponible en: <https://pgoucam.com/ea/articulos/conexion-entre-enfermedad-periodontal-y-alzheimer-revision-bibliografica-actualizada/>
17. Valderrama G, Vijande F, Escribano JM, Garrido-Pertierra A, Bascones A. La IL-1 y su eventual asociación con la enfermedad periodontal crónica: Una revisión de la literatura (I). Avances en Periodoncia [Internet]. 2005 [citado 20/05/2024]; 17(2): 89-95. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-65852005000200005&script=sci_arttext
18. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. Int. J. Mol. Sci [Internet]. 2019 [citado 20/05/2024]; 20(15): 3723. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20153723>
19. Aguayo S, Schuh M, Benjamin V, Aguayo L. Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link. Journal of Alzheimer's Disease [Internet]. 2018 [citado 20/05/2024]; 65(1): 29-46. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad180319>

20. Singhrao S, Harding A, Poole S, Kesavalu L. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's disease. Hindawi Publishing Corporation [Internet]. 2015 [citado 20/05/2024]; 10(11): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/137357>
21. Cuha P, Lopes M, Magno M, Costa A, Fernandes N. Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. Fron Neurol [Internet]. 2019 [citado 20/05/2024]; 10: 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00323>
22. Schnaider L, Arnon Z, Gazit E. Reevaluating the Microbial Infection Link to Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease [Internet]. 2020 [citado 20/05/2024]; 73(1): 59-62. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad190765>
23. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao S. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? Journal of Alzheimer's disease [Internet]. 2017 [citado 20/05/2024]; 58(2): 337-348. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad170046>
24. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner J, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? Wien Klin Wochenschr [Internet]. 2020 [citado 20/05/2024]; 132: 493-498. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-020-01638-5>
25. Olsen I, Singhrao S. Is there a link between genetic defects in the complement cascade and Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease? Journal Of Oral Microbiology [Internet]. 2019 [citado 20/05/2024]; 12(1): 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1676486>
26. Sheng N, Chung C, Bin C, Huang R, Yuh D. Are Chronic Periodontitis and Gingivitis Associated with Dementia? A Nationwide, Retrospective, Matched-Cohort Study in Taiwan. Neuroepidemiology [Internet]. 2016 [citado 20/05/2024]; 47(2): 82-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000449166>