



La enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer

*Beatriz Hernández-Monjaraz

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que, para poder comer, es necesario que el cerebro “mande” una señal que active los músculos de la masticación, la lengua, los carillos, etc.; sin embargo, recientemente se ha visto que las señales sensoriales de la mandíbula y los dientes también pueden afectar al cerebro. A esta comunicación bidireccional, entre el cerebro y las estructuras de la boca, se le ha denominado “eje cerebro-estomatognático” e incluye estructuras corticales, subcorticales y los diferentes componentes del sistema esto-

* Profesora de Tiempo Completo de la Carrera Cirujano Dentista y colaboradora de la Unidad de Investigación en Gerontología
E-mail: beatrizhmonjaraz@comunidad.unam.mx

D.R. © Marzo-abril. La enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. CyRS. 2022; 4(1 Suppl. 5): 1-9. DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.1s.2>

matognático: dientes, periodonto, lengua, músculos masticatorios, glándulas salivales, maxilares y articulación temporomandibular (Figura 1).¹

Esta red de comunicación entre el cerebro y las estructuras del sistema estomatognático, además de ser bidireccional, es compleja.

Para iniciar, debemos recordar que la boca alberga más de 700 especies diferentes de microorganismos, que en su mayoría se encuentran en la biopelícula dental y algunos otros flotan en forma planctónica. Generalmente, este delicado sistema se encuentra en equilibrio y mantenemos una relación de simbiosis, sin embargo, cuando existe algún tipo de desequilibrio aparece la enfermedad. Entre las enfermedades bucales de mayor prevalencia, destaca la enfermedad periodontal (EP).²

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y SUS COMPLICACIONES

A la EP también se le conoce como periodontitis y se trata de una enfermedad inflamatoria crónica que afecta y destruye los tejidos de soporte de los dientes. Esta enfermedad inicia por la colonización de bacterias Gram negativas que contienen en su exterior una combinación de carbohidratos y lípidos conocidos como lipopolisacáridos (LPS), los cuales actúan como endotoxinas y atraen a los neutrófilos. Cuando los LPS se ponen en contacto con los tejidos periodontales, pone en alerta al sistema inmune, tras lo cual los neutrófilos circulantes salen de los vasos sanguíneos al tejido y se activan. Estas células inmunitarias tienen diferentes mecanismos para destruir a las bacterias invasoras,

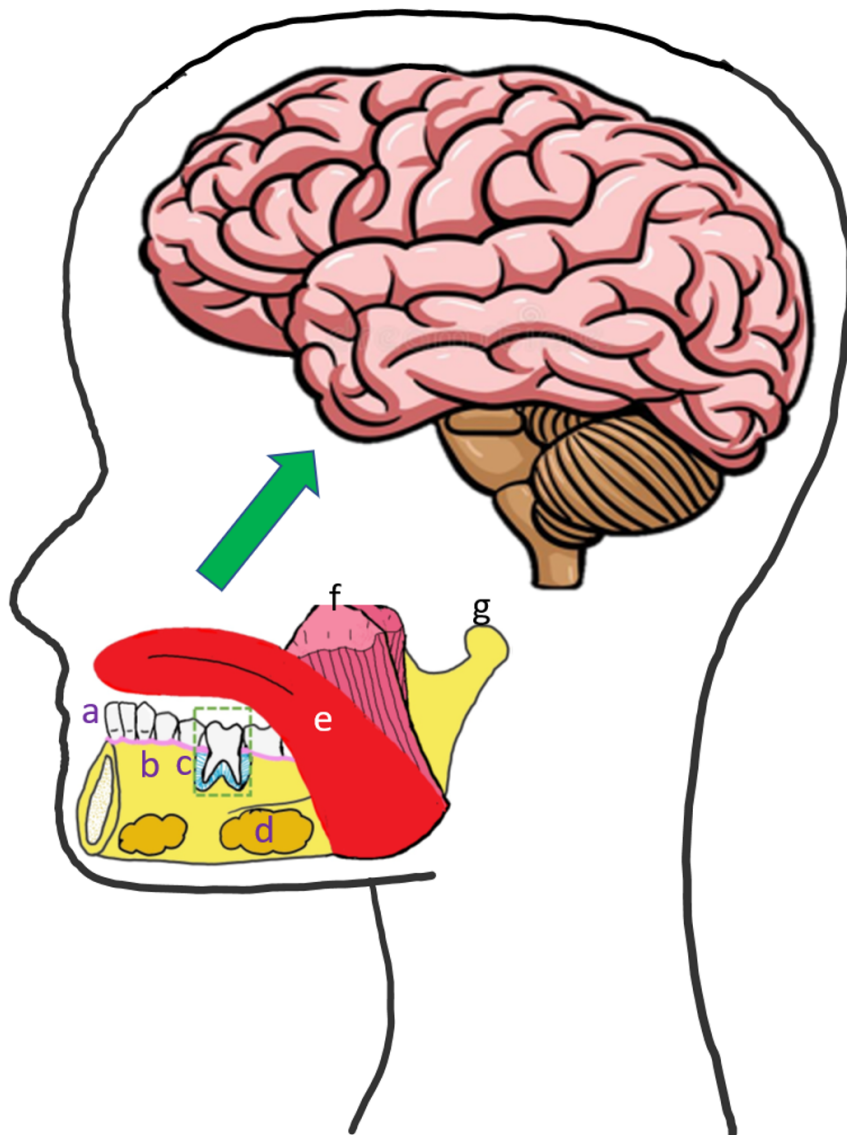


Figura 1. Eje cerebro-estomatognático. Este eje relaciona los componentes del sistema estomatognático [a) dientes; b) huesos maxilares; c) ligamento y cemento radicular; d) glándulas salivales; e) lengua; f) músculos y g) articulación temporomandibular] con diferentes estructuras del cerebro.



Figura 2. La EP es factor de riesgo para diversas enfermedades sistémicas

pero, lamentablemente, en algunos pacientes, los neutrófilos se hiperactivan y secretan de forma crónica, sustancias que destruyen a las células periodontales.³

Cuando el tejido periodontal es destruido, los dientes empiezan a tener movilidad y si no es tratado este padecimiento, generalmente causa la pérdida de los dientes. Aunque esto parecería únicamente un problema fonético y estético, tiene implicaciones digestivas, nutricionales, afecta la autoestima e incluso es factor de riesgo para presentar diferentes enfermedades sistémicas (Figura 2), entre las que destaca la enfermedad de Alzheimer (EA).⁴

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La fisiopatología de EP como causa de EA ha sido demostrada en diferentes estudios tanto en animales, como en estudios clínicos y epidemiológicos, donde se observa que la pérdida de dientes por EP puede

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2022

Suplemento 2 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

ser un factor de riesgo para la disminución de las funciones cognitivas e incluso presentar Alzheimer.⁵⁻⁷ Al parecer hay cuatro posibles mecanismos subyacentes que explican el fenómeno: (i) por el efecto directo de microorganismos patógenos y sus productos; (ii) por el aumento de la expresión de citocinas; (iii) por el acceso de microorganismos a través de los nervios craneales y (iv) por la translocación de microorganismos patógenos que han sido ingeridos y pasan del intestino al sistema circulatorio y luego al cerebro (Figura 3).

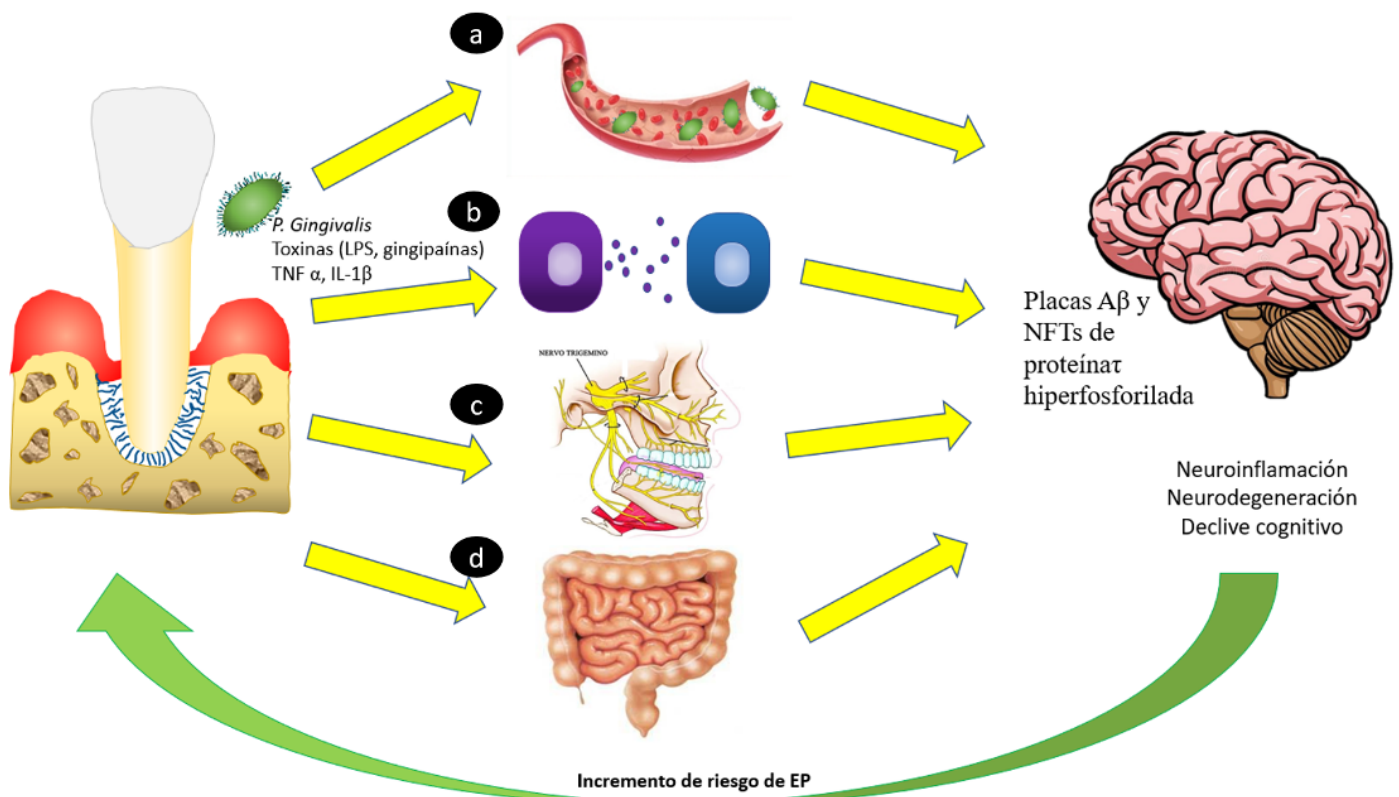


Figura 3. Posibles mecanismos que explican como la EP es factor de riesgo para producir demencias. a) Las bacterias y sus productos pueden migrar del tejido periodontal dañado a través de pequeñas fisuras y de ahí llegar a la circulación general. b) El segundo mecanismo se relaciona con la producción de citocinas inflamatorias que son capaces de actuar *in situ* o a largas distancias. c) El tercer mecanismo posible es que las bacterias pueden viajar a través de los nervios craneales que inervan el sistema estomatognático y de ahí viajar a hasta el cerebro y causar neuroinflamación. d) Finalmente, también es posible que los microorganismos que se encuentran en las bolsas periodontales sean deglutidos y al llegar al intestino causen disbiosis o sean capaces de atravesar esta barrera, viajar por el torrente sanguíneo y llegar al cerebro.

a) Efecto de microorganismos periodontales en EA

En el primer mecanismo, se plantea que durante la EP hay lesiones en los tejidos periodontales, a través de las cuales ciertas bacterias orales pueden entrar en el torrente sanguíneo.⁸

Se ha observado que la EP se inicia por la colonización local de bacterias periodontopatogénicas. Una de ellas es *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), la cual posee una gran variedad de factores de virulencia, como los LPS y las gingipaínas, que tienen un papel importante en la adhesión, colonización e invasión bacteriana durante la EP.⁹

Si bien, la EP es una infección local, se ha visto, en biopsias de cadáveres y en modelos murinos, que tanto esta bacteria como sus gingipaínas, pueden viajar por vía linfática o circulatoria hacia el cerebro y de ahí causar neuroinflamación, lo cual aumenta la acumulación de amiloide- β ($A\beta$) y finalmente se produce daño sináptico y neuronal.⁹

Por lo anterior, se cree que las bacterias orales, como la *P. gingivalis* antes mencionada, pueden ingresar al torrente sanguíneo y viajar al cerebro para causar infección, aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias y conducir a la EA.^{9,10}

b) Aumento de la expresión de citocinas

En cuanto al segundo mecanismo, se ha descubierto diferentes procesos (como la inflamación, los mediadores proinflamatorios, el daño de los vasos sanguíneos o el estrés oxidativo) que son capaces de inducir la neurodegeneración, lo que resulta en pérdida neuronal y lesión cerebral. La EP puede ser una fuente importante de moléculas inflamatorias sistémicas. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 están asociadas con el proceso inflamatorio inducido por LPS de microorganismos periodontales, presentes en la cavidad bucal o infiltrados en la sangre. Los LPS pueden acceder al cerebro durante la vida y se han encontrado anticuerpos elevados de patógenos periodontales en pacientes con EA, así como en pacientes con EP crónica.¹¹

La inflamación sistémica y la exposición crónica a mediadores proinflamatorios pueden exacerbar el entorno neurodegenerativo mediante la estimulación de la producción de $A\beta$ y proteína tau.¹²

Cuando la $A\beta$ se acumula de forma patológica, las funciones fisiológicas de la microglía se alteran. La respuesta inflamatoria aguda ayuda, en un principio, a la eliminación y restauración de la homeostasis tisular. Sin embargo, factores agravantes, como citocinas proinflamatorias provenientes de la cavidad oral, promueven la neuroinflamación crónica, lo cual trae como resultado, cambios funcionales, estructurales y la degeneración neuronal.¹³

c) Acceso de bacterias patógenas a través de nervios craneales

El tercer mecanismo que explica cómo puede influir la EP en la aparición de la EA está sustentado en las investigaciones que demuestran que las bacterias periodontales, o sus productos, pueden penetrar en el

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2022

Suplemento 2 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

SNC a través de los nervios glossofaríngeo o trigémino que se encargan de inervar las estructuras del sistema estomatognático.¹⁴

Si bien los nervios craneales, y el SNC en general, están bien protegidos de la invasión microbiana, se ha observado que algunos patógenos son capaces de infectar al SNC a través de estas vías. Parece ser que estos contados patógenos tienen la capacidad de escapar de la fagocitosis glial, y en vez de ser eliminados por estos macrófagos, son capaces de infectar y sobrevivir dentro de ellos.¹⁵ Además, se ha visto que el número de dientes y el equilibrio oclusal restaura el rendimiento cognitivo, ya que la vía trigeminal, además de inervar los dientes y otras estructuras del sistema estomatognático, también ejerce efectos agudos y crónicos en el cerebro, modulando así las funciones cognitivas.¹⁶

d) EP, EA y microbiota intestinal

El último mecanismo, explica que las infecciones periféricas por bacterias orales e intestinales pueden inducir cascadas inflamatorias sistémicas y, posteriormente, causar neuroinflamación y daño neurológico.¹⁷

Lo anterior se ha comprobado, por ejemplo, colocado *P. gingivalis* en la cavidad oral de ratones, y cinco semanas después de su aplicación, se observó que los linfocitos Th17 aumentaron en el intestino.¹⁸

En este sentido, es posible que los pacientes con EP deglutan bacterias, como *P. gingivalis*, y una vez que llegan al intestino, éstas pueden inducir la disbiosis de la microbiota intestinal, lo cual provoca un aumento de los linfocitos T y B inflamatorios, una inflamación sistémica posterior y finalmente, la neuroinflamación. *P. gingivalis* induce el deterioro cognitivo, acompañado de disbiosis intestinal, neuroinflamación y deterioro del sistema glifático.¹⁷

Además, la disbiosis intestinal disminuye la producción de ácidos grasos de cadena corta, lo que está relacionado con las respuestas inflamatorias. Es por ello que se considera que la microbiota es un potente regulador de las respuestas inmunitarias del huésped.¹⁷

La disbiosis del microbioma intestinal induce una inflamación local y, posteriormente, sistémica. En pacientes con EA se han demostrado que hay alteraciones significativas del microbioma intestinal. La inflamación periodontal crónica puede contribuir a cambios en la microflora intestinal y exacerbar la respuesta inflamatoria sistémica del huésped.¹⁹

EP COMO FACTOR DE RIESGO DE EA

En diferentes estudios se ha observado que aquellos pacientes con parámetros clínicos que indican una EP severa tenían Alzheimer.²⁰

Además, se ha observado que el riesgo de padecer algún tipo de deterioro cognitivo es tres veces mayor para pacientes con EP grave en comparación con pacientes sanos o con EP moderada (OR =

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2022

Suplemento 2 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

3.04, IC_{95%} 1.69-5.46, $p < 0.01$). Los pacientes con EP grave (bolsas periodontales mayores a 6 mm) tienen un riesgo 15 veces mayor de desarrollar EA.²¹

En otro estudio donde se investigaron a 20 pacientes con probable EA, se encontró que el 35% de ellos, tenían bacterias periodontales patógenas, entre ellas *P. gingivalis*, la cual se asoció con puntajes más bajos en el mini examen de estado mental ($p < 0.05$) y con una tendencia a puntajes más bajos en la prueba de dibujo del reloj ($p = 0.056$). Además, se encontró asociación entre concentraciones séricas más bajas del biomarcador inmunitario neopterina y la presencia de *Treponema denticola* ($p < 0.01$).²²

Asimismo, en otro estudio se detectaron especies de *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *Treponema* en más del 50 % de las muestras de biopelícula subgingival de pacientes con EA, pero no en el suero ni en el líquido cefalorraquídeo. El análisis de regresión multivariante y los modelos lineales generales revelaron una asociación del nivel de T-tau en el grupo con deterioro y niveles séricos de anti-P, anticuerpos gingivalis y MCP-1/CCL-2.²³

Finalmente, la pérdida de dientes a causa de una EP no tratada, también puede ser factor de riesgo para presentar EA. Esto se pudo observar en la Encuesta de Salud de Inglaterra 2000, donde se observó que la falta de dientes se asoció significativamente con el deterioro cognitivo (OR = 3.59, IC_{95%} 2.36-5.47, $p < 0.01$), dicha asociación se mantuvo fuerte después del ajuste por otras covariables.⁶

CONCLUSIONES

La EP tiene repercusiones más allá de lo local. En este sentido, se ha visto que es un factor de riesgo para la EA y otras demencias. La EA se caracteriza por una pérdida neuronal temprana y se asocia con múltiples factores de riesgo no modificables (como la edad, el sexo y las anomalías genéticas) y factores modificables (como la salud bucodental). Por tal motivo, la higiene bucodental y la visita periódica con el dentista, podría disminuir el riesgo de padecer EP, perder los dientes, y a su vez, presentar EA.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

REFERENCIAS

1. Lin CS. Revisiting the link between cognitive decline and masticatory dysfunction. *BMC Geriatr.* 2018; 18(1):5. doi: 10.1186/s12877-017-0693-z.
2. Hajishengallis G. Periodontitis: From microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(1): 30–44. doi: 10.1038/nri3785.
3. Paul O, Arora P, Mayer M, Chatterjee S. Inflammation in periodontal disease: possible link to vascular disease. *Front Physiol.* 2021; 11: 609614. doi: 10.3389/fphys.2020.609614.
4. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017; 11(2): 72-80.
5. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C *et al.* Alzheimer's disease-like pathology triggered by porphyromonas gingivalis in wild type rats is serotype dependent. *Front Immunol.* 2020; 11: 588036. doi: 10.3389/fimmu.2020.588036.
6. Stewart R, Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55(9): 1410-1404. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01298.x.
7. Syrjäälä AM, Ylöstalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R *et al.* Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* 2012; 29(1): 36-42. doi: 10.1111/j.1741-2358.2010.00396.x.
8. Chakravarthi ST, Joshi SG. An Association of pathogens and biofilms with Alzheimer's disease. *Microorganisms.* 2021; 10(1): 56. doi: 10.3390/microorganisms10010056.
9. Li N, Collyer CA. Gingipains from porphyromonas gingivalis - complex domain structures confer diverse functions. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2011; 1(1): 41-58. doi: 10.1556/EuJMI.1.2011.1.7.
10. Pritchard AB, Crean S, Olsen I, Singhrao SK. Periodontitis, microbiomes and their role in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 336. doi: 10.3389/fnagi.2017.00336.
11. Carvalho-Filho PC, Gomes-Filho IS, Meyer R, Olczak T, Xavier MT, Trindade SC. Role of porphyromonas gingivalis HmuY in immunopathogenesis of chronic periodontitis. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 7465852. doi: 10.1155/2016/7465852.
12. Lim SL, Rodriguez-Ortiz CJ, Kitazawa M. Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease. *Microbes Infect.* 2015; 17(8): 549-556. doi: 10.1016/j.micinf.2015.04.004.
13. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4): 388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.

Boletín de la Evidencia

Marzo-abril, 2022

Suplemento 2 Vol. 4 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

14. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2008; 13(4): 437-449. doi: 10.3233/jad-2008-13408.
15. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St John JA, Ekberg JA *et al.* Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(4): 691-726. doi: 10.1128/CMR.00118-13.
16. Tramonti Fantozzi MP, Lazzarini G, De Cicco V, Briganti A, Argento S, De Cicco D *et al.* The path from trigeminal asymmetry to cognitive impairment: a behavioral and molecular study. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 4744. doi: 10.1038/s41598-021-82265-6.
17. Chi L, Cheng X, Lin L, Yang T, Sun J, Feng Y *et al.* Porphyromonas gingivalis-Induced Cognitive Impairment Is Associated With Gut Dysbiosis, Neuroinflammation, and Glymphatic Dysfunction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 755925. doi: 10.3389/fcimb.2021.755925
18. 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(1): eaau3333.
19. Leblhuber F, Ehrlich D, Steiner K, Geisler S, Fuchs D, Lanser L *et al.* The immunopathogenesis of Alzheimer's disease is related to the composition of gut microbiota. *Nutrients.* 2021; 13(2): 361. doi: 10.3390/nu13020361.
20. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(17): 9312. doi: 10.3390/ijer-ph18179312.
21. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018; 45(11): 1287-1298. doi: 10.1111/jcpe.13016.
22. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Sep;132(17-18):493-498. doi: 10.1007/s00508-020-01638-5. Erratum in: *Wien Klin Wochenschr.* 2020
23. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I *et al.* Periodontal pathogens and associated intrathecal antibodies in early stages of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018; 66(1): 105-114. doi: 10.3233/JAD-180620.

D.R. © Marzo-abril. La enfermedad periodontal es un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. *CyRS.* 2022; 4(1 Suppl. 5): 1-9. DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.1s.2>

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
 Información: Dra. Beatriz Hernández-Monjaraz
 Diseño: Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,
 Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía
 Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México
 Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: mendovic@unam.mx