



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

RELACIÓN DE LA PERIODONTITIS CON LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ANA ITZEL RUIZ MORENO

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

Cd. Mx.

2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Nunca pensé que el tiempo pasaría tan rápido, el camino no fue fácil así que quiero agradecerles a las personas más especiales en mi vida.**

**Todo esto es por y para ustedes.**

**A mi papá, Ricardo Ruiz, por brindarme con el esfuerzo de su trabajo y sacrificio las herramientas que necesité a lo largo de estos seis años, por enseñarme con su ejemplo, que puedo lograr todo lo que me proponga, me siento la más afortunada porque al fin podré regresarte un poco de lo mucho que has hecho por mí, sabes que te amo.**

**A mi mamá, Luisa Moreno, por no haber soltado mi mano en este camino tan pesado, lleno de altas y bajas, por haber estado ahí cuando necesité de alguien para secar mis lágrimas, por desvelarnos estudiando, por haber sido mi fuerza cuando ya no podía más. No sabes cuánto agradezco que no me dejaras sola, porque no hubiera soportado todo el peso sin ti, solo tú y yo sabemos todo lo que nos costó llegar hasta aquí, eres mi más grande amor, te amo.**

**A mi hermano Ismael, por enseñarme a no rendirme, por haberme dado la lección más grande de la vida y por regalarme un pedacito de él, mi hermosa Frida, por la que me esfuerzo en ser un buen ejemplo, te amo hermano siempre serás mi bebé y el hombre más fuerte que conozco, estoy muy orgullosa de ti, este logro es de los dos.**

**A toda mi familia, abuelitos, tíos y primos, por sus palabras de aliento, por confiar en mi sueño y por ser mis pacientes cada vez que fue necesario, por celebrar cada logro a lo largo de mi carrera y por darme el cariño más incondicional que jamás voy a encontrar.**

**A Daniela Zamora, por recorrer este camino desde el día uno juntas, siempre creyendo en mí, por sacarme una sonrisa cada vez que lo necesité y enseñarme que la amistad sincera existe, gracias por que incluso cuando todos se fueron, tú siempre estuviste aquí.**

**A Daniela Araujo, por quedarse conmigo en las buenas y en las malas, por ser siempre un apoyo incondicional, por jamás dudar de mi y de nuestra amistad a pesar de todo.**

**A la Doctora Amalia Cruz, por guiarme cuando me encontraba perdida, brindarme sus conocimientos y ayudarme en la realización de este trabajo.**

**A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Odontología en especial, porque gracias a esta carrera encontré lo que en verdad me apasiona, conocí personas y viví experiencias que jamás olvidaré, el camino fue bastante duro, pero al final la Odontología me brindó un motor más para continuar: mis pacientes y eso, es invaluable.**

**¡LO LOGRAMOS!**

**¡MUCHAS GRACIAS!**

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>CAPÍTULO I. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b> .....	7
<b>1.1 Etiología</b> .....	8
<b>1.2 Epidemiología</b> .....	9
<b>1.3 Características clínicas</b> .....	9
<b>1.4 Etapas clínicas</b> .....	11
<b>1.5 Diagnóstico clínico</b> .....	16
<b>1.6 Trastornos conductuales</b> .....	23
<b>1.7 Neuropatología</b> .....	26
<b>1.8 Tratamiento Farmacológico</b> .....	30
<b>1.9 Tratamiento no farmacológico</b> .....	36
<b>CAPÍTULO II. PERIODONTITIS</b> .....	37
<b>2.1 Clasificación de las enfermedades y condiciones     periodontales y periimplantarias 2017</b> .....	38
2.1.1 Salud periodontal, enfermedad gingival y sus condiciones.....	38
2.1.2 Formas de periodontitis.....	40
<b>2.2 Características clínicas de la periodontitis</b> .....	44

2.3 Etiología.....	45
2.4 Microbiología.....	46
2.5 Patogenia.....	50
2.6 Factores de riesgo.....	53
2.7 Epidemiología.....	56
<b>CAPÍTULO III. <i>Porphyromonas gingivalis</i>.....</b>	<b>57</b>
3.1 Taxonomía.....	57
3.2 Morfología y estructura.....	58
3.3 Virulencia.....	58
3.3.1 Fimbria.....	59
3.3.2 Enzimas proteolíticas.....	60
3.3.3 Lipopolisacárido.....	61
3.3.4 Polisacáridos capsulares.....	61
3.4 Fisiopatología.....	62
<b>CAPÍTULO IV. RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ALZHEIMER.....</b>	<b>63</b>
4.1 Mecanismo periférico inflamatorio en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.....	65
4.2 Mecanismos principales que pueden explicar la relación entre periodontitis y la enfermedad neurodegenerativa.....	67

<b>4.3 El sistema del complemento.....</b>	<b>70</b>
<b>4.4 <i>P. gingivalis</i>, patógeno clave y su capacidad para evitar la cascada de la inflamación.....</b>	<b>72</b>
<b>4.5 LPS de <i>P.gingivalis</i> y su efecto en el cerebro.....</b>	<b>74</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>78</b>

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso central, en el cual las células del cerebro degeneran y mueren, esto a su vez, causa una disminución progresiva de las habilidades de pensamiento (memoria), comportamiento y sociales que altera la capacidad de una persona para funcionar de manera independiente.

Los medicamentos actuales para la enfermedad de Alzheimer pueden mejorar temporalmente los síntomas o retardar la tasa de disminución de las capacidades. En ocasiones, estos tratamientos pueden ayudar a las personas con la enfermedad de Alzheimer a maximizar la función y mantener la independencia por un tiempo. Los diferentes programas y servicios pueden ayudar a las personas con la enfermedad de Alzheimer y a las personas responsables de su cuidado.

La enfermedad periodontal es un término general que se utiliza para referirse a las diferentes enfermedades que afectan al periodonto, entre las más comunes encontramos a la gingivitis y la periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica lo que podría inducir a una respuesta sistémica en el huésped, esta inflamación podría activar células de microglía y promover la generación de citoquinas pro-inflamatorias en el cerebro lo que resultaría en una neuroinflamación, por lo cual se ha sugerido, que esto puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de este trabajo es conocer información actual sobre la posible relación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.

## CAPÍTULO I. ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo del sistema nervioso central, que ocasiona problemas relacionados con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Se caracteriza por una muerte neuronal progresiva en ciertas zonas del cerebro. Es la forma más común de demencia, un término general que se aplica a la pérdida de memoria y otras habilidades cognitivas que interfieren con la vida cotidiana, que no es una parte normal del envejecimiento.

Es una enfermedad de compleja patogenia, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico, por pérdida de neuronas y sinapsis, la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar.<sup>1</sup>Fig. 1

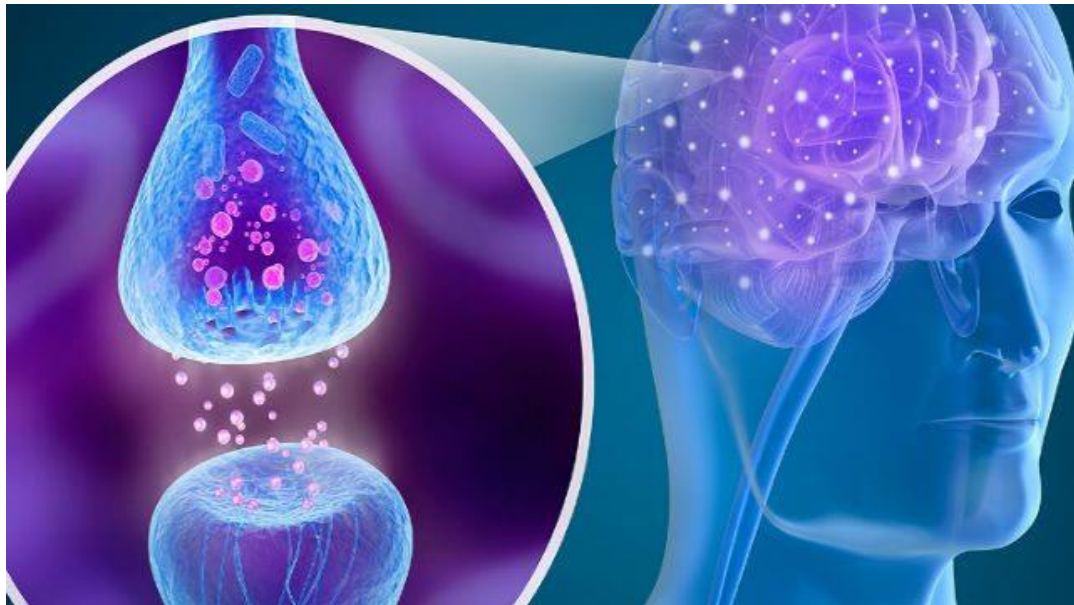


Fig. 1 Ejemplificación de la sinapsis cerebral. <sup>2</sup>





## 1.1 Etiología

El Alzheimer es una enfermedad de origen multifactorial, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (NIA) por sus siglas en inglés, menciona entre estos factores una combinación de cambios en el cerebro relacionados con la edad, junto con factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, ya que los científicos aun no logran entender o definir una causa probable que causa esta enfermedad.

- **Edad avanzada.** Es el factor de riesgo más importante para la enfermedad, ya que con el paso del tiempo existen cambios en el cerebro que incluyen la atrofia, daño vascular y la poca producción de energía en las células, si bien es un factor de riesgo importante no es determinante para desarrollar Alzheimer ya que existen personas con más de 90 años que no desarrollan tal enfermedad.
- **Factores de salud.** La relación entre el deterioro a nivel cerebral y las condiciones vasculares, como las enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y presión arterial alta, así como las condiciones metabólicas como la diabetes y la obesidad suelen ser un factor de riesgo considerable para poder desarrollar Alzheimer.
- **Estilo de vida.** Mantener una dieta nutritiva, actividades físicas, compromiso social, la relación cantidad/calidad de sueño y actividades estimulantes mentales se han asociado con ayudar a las personas a mantenerse saludables a medida que van envejeciendo.<sup>3</sup>



## 1.2 Epidemiología

La incidencia de la EA aumenta con la edad; antes de los 50 años se puede presentar en 1 o 2%, en los sujetos de 60 años en 3 a 5%, en los sujetos de 70 y 80 años en el 15-20% y en un tercio o la mitad de los adultos mayores de 85 años. Es más frecuente que se desarrolle en la mujer que en el hombre. Esto se debe a que, entre adultos mayores, sobreviven más las mujeres que los hombres.

Los epidemiólogos han observado que en los pacientes con EA son frecuentes los antecedentes como, patología tiroidea, enfermedades cardiovasculares (en muchos casos existen signos radiológicos de isquemia de sustancia blanca), antecedentes de hipertensión arterial mal controlada, etc. Parece ser que en estos casos se suma una isquemia a la patología degenerativa.<sup>4</sup>

## 1.3 Características clínicas

Dentro de las características clínicas que podemos encontrar en el Alzheimer podemos resaltar la pérdida de memoria y deterioro cognitivo en una etapa temprana, la pérdida de confianza, el juicio y la atención.

A medida que la enfermedad progresa, la deficiencia cognitiva se vuelve deteriorante y generalizada, interfiere con las actividades de la vida diaria y ocasiona mala calidad de vida a los pacientes y sus familias, llegando al punto de dejar a la persona que padece esta enfermedad postrado en una cama, necesitando ayuda para poder realizar las tareas mínimas de una vida cotidiana.<sup>1,5</sup> Tabla 1



## LOS 10 SIGNOS DE ALARMA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Pérdida de memoria que afecta a la capacidad laboral**

**Dificultad para llevar a cabo tareas familiares**

**Problema con el lenguaje**

**Desorientación en tiempo y lugar**

**Juicio pobre o disminuido**

**Problemas con el pensamiento abstracto**

**Cosas colocadas en lugares erróneos**

**Cambios en el humor o en el comportamiento**

**Cambios en la personalidad**

**Pérdida de iniciativa**

Tabla 1. Signos de alarma de la enfermedad de Alzheimer. <sup>1</sup>

## 1.4 Etapas clínicas

La enfermedad de Alzheimer puede reconocerse en 3 etapas; la primera (leve) caracterizada por fallas de la memoria ocasionales que van evolucionando hasta ser muy frecuentes, en la segunda (moderada) se agrega trastornos de lenguaje y apraxia, en la última fase (grave) el paciente queda postrado en una cama, totalmente incapacitado.<sup>6</sup> Fig. 2



Fig. 2 Fases en las que se divide la enfermedad de Alzheimer.<sup>7</sup>

### Primera fase (leve)

Duración de la enfermedad 1 a 3 años.

En esta etapa el paciente comienza a experimentar la pérdida de memoria episódica, la persona olvida hechos recientes, empieza a surgir una típica desorientación de lo que los rodea, no reconociendo el lugar en donde está, fallas de atención-concentración (Como retención de cifras, olvidar números de teléfono y no recordar en donde se han dejado objetos importantes).<sup>6</sup>



También la persona puede presentar problemas para comprender discursos con cierto grado de dificultad, pero en esta etapa aún es capaz de mantener una conversación, comprende bien y utiliza los aspectos sociales de la comunicación de una forma normal.

En cuanto a su comportamiento o estado de ánimo, suelen tener cambios sin aparente razón, como apatía, malhumor, depresión, pérdida de la iniciativa y falta de interés, se puede notar a la persona inquieta, agitada y ansiosa todos estos síntomas suelen presentarse mayormente por la tarde- noche.<sup>6,7</sup> Fig.3

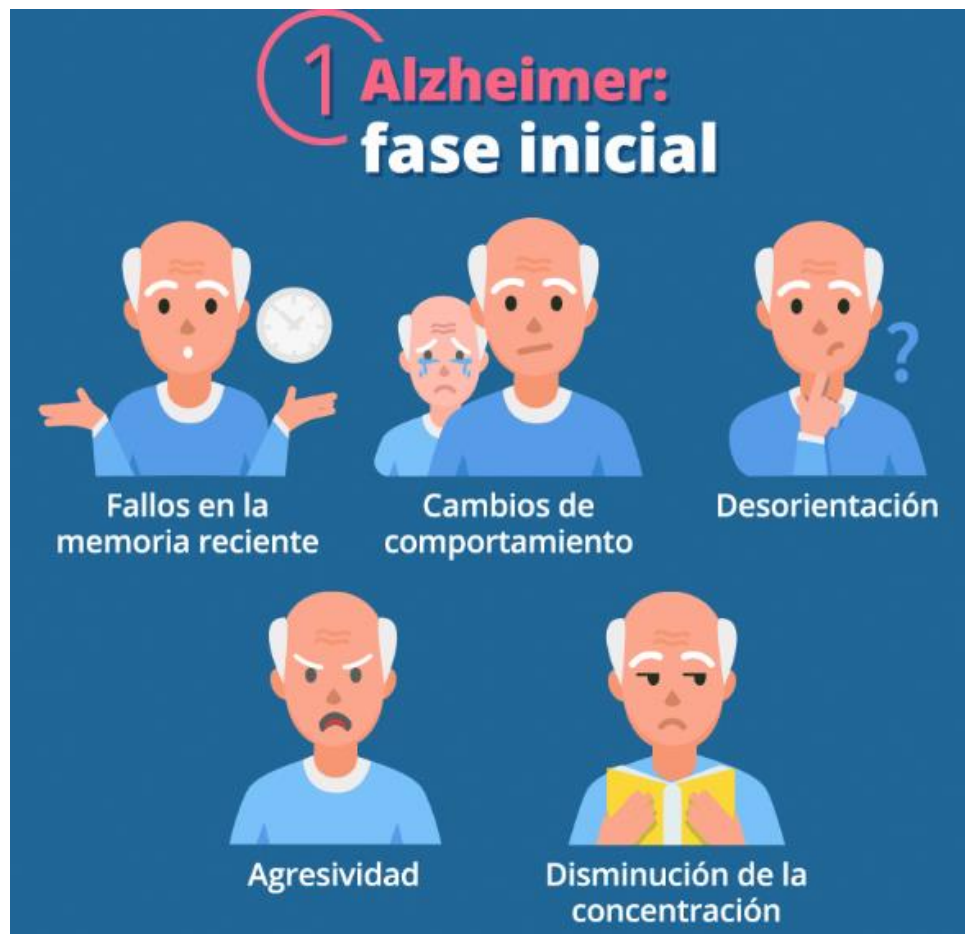


Fig. 3 Síntomas de Alzheimer en su fase inicial.<sup>7</sup>



## Segunda fase (moderada)

Duración de la enfermedad de 2 a 10 años.

En esta segunda etapa todos los aspectos de la memoria empiezan progresivamente a fallar, comienzan a surgir problemas:

- **AFASIA.** Un problema de lenguaje; donde a la persona le cuesta trabajo hablar, expresarse y darse a entender dice unas palabras por otras.
- **APRAXIA.** En el cual surge problemas con las funciones aprendidas, se refiere a las dificultades que presenta para llevar a cabo funciones que en algún momento aprendió, la persona no puede ni sabe cómo vestirse, ni utilizar los cubiertos, etc.

Las primeras apraxias son la ideatoria y la constructiva, en la segunda etapa avanzada se agregan las apraxias ideomotora y del vestir.

- **AGNOSIA.** Fallas en el reconocimiento, que consiste en una pérdida de la capacidad para poder reconocer a las personas con las que convive y aunque esta pérdida no es total, pues de cierto modo aún reconoce ambientes familiares y conserva la orientación personal (sabe su nombre, edad, lugar de nacimiento), sus desaciertos son cada vez más frecuentes.

Por otra parte, descuida su higiene personal, se le nota sucio y descuidado, así como también presenta trastornos de la escritura, el cual causa pobreza o incoherencia en el discurso escrito. Aparecen algunos rasgos de tipo psicótico. Imagina que ve gente la cual no existe, escucha ruidos que nadie oye o piensa y cree firmemente que alguien va a llegar por él.<sup>6,7</sup>

Empieza a preguntar por personas que ya murieron (su papá, su mamá, su hermano) y todas estas imágenes que pasan por su mente, realmente le inquietan. Asimismo, la represión de emociones, aunadas a una apatía cada vez mayor, empiezan a hacerse cada vez más evidentes, por lo cual la dependencia a un cuidador aumenta, pues la demencia es severa, por lo cual el sujeto si intenta cocinar puede dejar el gas encendido, si sale a la calle puede desorientarse y extraviarse; si se levanta de noche puede caer.

El paciente comienza a hacer actividades repetitivas tornándose en actos obsesivos como caminar alrededor de la cama sin parar, doblar la ropa en repetidas ocasiones y su mirada cambia. En cuanto a su estado de ánimo se le puede notar aburrido, flojo, apático o somnoliento.

En esta etapa, resulta obvio que la capacidad para el pensamiento abstracto y la habilidad para llevar a cabo operaciones de cálculo desaparecen por completo. El problema de la familia es cuidar al paciente ya requiere cuidado permanente, día y noche, lo que resulta agotador. <sup>6,7</sup> Fig.4



Fig. 4 Síntomas de Alzheimer en su fase moderada. <sup>7</sup>

### Tercera fase (grave)

Duración de la enfermedad de 8 a 12 años.

En esta última etapa se afectan cada una de las facultades individuales, los síntomas se agravan a nivel cerebral acentuándose la rigidez muscular, así como resistencia a cambio postural, pueden aparecer temblores y crisis epilépticas.

La marcha se hace insegura, no puede caminar solo; paralelamente ha ido perdiendo el control de esfínteres, el lenguaje se reduce significativamente y termina postrado en una cama, recibiendo ayuda para ser movilizado, aseado y alimentado.

El paciente no reconoce a sus familiares e incluso puede no reconocer su propio rostro en el espejo, en relación con su actitud y estado de ánimo es totalmente apático y la personalidad que los acompañó toda la vida se pierde por completo. En la última etapa la familia enfrenta dos graves problemas: el cuidado permanente que requiere un paciente totalmente dependiente y saber qué hacer si se presentan complicaciones con riesgo vital.<sup>6,7</sup> Fig. 5



Fig. 5 Síntomas de Alzheimer en su fase grave.<sup>7</sup>





## 1.5 Diagnóstico clínico

La evaluación clínica es lo que el médico tiene que realizar para poder determinar si un paciente sufre de Alzheimer o no. Se considera de forma conjunta la historia médica general, neurológica, neuroconductual, psiquiátrica, de medicamentos/alimentos, familiar y por último la exploración física objetiva, neurológica y neuropsicológica.

1. **Historia médica general.** El médico realiza la anamnesis completa y profunda sobre el paciente, para recopilar todo tipo de información que pueda ser de importancia, como enfermedades vasculares y todo tipo de antecedentes personales.
2. **Historia neurológica general.** En este punto el médico investiga los antecedentes neurológicos que pudieran comprometer al paciente, sobre todo los antecedentes de lesiones vasculares cerebrales y afecciones a nivel del sistema nervioso central, es de importancia si el paciente presenta dificultad para ver, caminar o alteraciones al tacto.
3. **Historia neuroconductual.** Se debe informar al médico si el paciente presenta algún cambio en las capacidades mentales del paciente; la memoria, la orientación, el lenguaje, la escritura, el cálculo, la resolución de los problemas, etc.
4. **Historia Psiquiátrica.** Es muy relevante para la evaluación de una posible alteración, los síntomas de ansiedad o depresión pueden ser alarmante ya que son parte de los síntomas de la EA.<sup>8,9</sup>



Los cambios de personalidad, irritabilidad alucinaciones o sentido de persecución también forman parte de este apartado clínico.

5. **Historia de tóxicos, fármacos y alimentos.** La posibilidad de que el paciente ingiera medicamentos que alteran la capacidad mental es elevada ya que los pacientes en la mayoría de los casos no saben que estos efectos existen, por lo cual se debe informar al médico cualquier tipo de medicamento que el paciente consuma. El alcohol es un factor riesgoso para un paciente ya que puede, en algunos casos, empeorar las capacidades mentales, ciertos pacientes suelen negar que son bebedores por lo cual se deberá realizar esta historia con mucho cuidado y con las preguntas adecuadas.
6. **Historia Familiar.** En este apartado se analiza la posible existencia de una historia familiar de demencia (Es decir que familiar tuvo Alzheimer anteriormente) si el paciente no conoce la historia algún familiar deberá contestar las preguntas que el médico realice.
7. **Exploración física.** En la cual el médico realiza un chequeo rutinario (Palpación, oscultación e inspección) para poder descartar la presencia de alguna enfermedad que pueda estar relacionada con la pérdida de la memoria. Además, hace pruebas al paciente de sensibilidad al tacto, agudeza visual y se realiza una exploración neuropsicológica mínima, con una prueba llamada MMSE.<sup>8,9</sup>



## **MMSE (mini examen del estado mental)**

El mini examen del estado mental (MMSE) por sus siglas en inglés, es un test desarrollado por el Dr. Marshall Folstein y sus colaboradores de la Universidad de John Hopkins en Baltimore, Estados Unidos, se trata de un test que consta de una serie de sencillas preguntas que tienen que ver con la orientación, la memoria, la atención, el cálculo, el lenguaje, la escritura y el dibujo. Cuanto mas bajo es la puntuación de la prueba (más errores), peor es el estado de las capacidades mentales superiores.

El MMSE es la prueba mas utilizada alrededor del mundo como tamizaje para el deterioro cognoscitivo, aunque no debe de usarse de manera aislada para confirmar o excluir demencia debiendo de interpretarse de manera individual en el contexto de cada paciente.<sup>10</sup> Tabla 2

## **Criterios NINCDS-ADRDA**

En 1984, el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y la Asociación de Enfermedades de Alzheimer y Trastornos Relacionados, consensuaron los primeros criterios NINCDS-ADRDA por sus siglas en inglés, de la enfermedad de Alzheimer.

Estos criterios son los más usados en investigación de Alzheimer cuando son aplicados por expertos tienen un 80% de valor predictivo positivo.

La realización de estos exámenes debe ser llevada a cabo por un profesional especializado en Neuropsicología.<sup>11</sup> Tabla 3

**Orientación**

1. ¿En qué año estamos?  
¿En qué estación estamos?  
¿En qué mes estamos?  
¿Qué día del mes es?  
¿Qué día de la semana es? (5 puntos)
2. ¿En qué país estamos?  
¿En qué región estamos?  
¿En qué ciudad estamos?  
¿Cómo se llama este hospital?  
¿En qué planta nos encontramos? (5 puntos)

**Memoria inmediata**

3. Repetir tres nombres («árbol», «puente», «farol») Presentarlos de nuevo hasta que aprenda los tres nombres y anotar el número de ensayos. (3 puntos)

**Atención y cálculo**

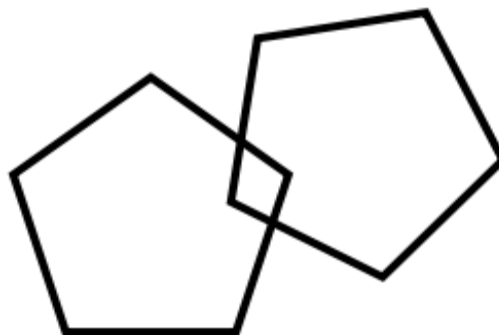
4. Restar 7 partiendo de 100, cinco veces consecutivas  
Alternativa: deletrear «mundo» a la inversa (5 puntos)

**Recuerdo diferido**

5. Repetir los tres nombres aprendidos antes (3 puntos)

**Lenguaje y construcción**

6. Nombrar un lápiz y un reloj mostrados (2 puntos)
7. Repetir la frase: «Ni síes, ni noes, ni peros» (1 punto)
8. Realizar correctamente las tres órdenes siguientes:  
«Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el suelo» (3 puntos)
9. Leer y ejecutar la frase «Cierre los ojos» (1 punto)
10. Escribir una frase con sujeto y predicado (1 punto)
11. Copiar el dibujo de dos pentágonos (1 punto)

Tabla 2. Test MMSE.<sup>8</sup>



### **Criterios diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer: NINCDS-ADRDA\***

#### **Criterios de enfermedad de Alzheimer probable**

- MMSE/MEC < 24 o test clínico similar
- Déficit en dos o más áreas cognitivas
- Ausencia de trastornos de conciencia
- Inicio entre los 40 y 90 años (sobre todo después de los 65)
- Sin evidencia de otras enfermedades que puedan justificar la clínica
- Existencia de antecedentes familiares de trastornos similares
- Cambios de conducta e incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria
- Deterioro del lenguaje (afasia), de la capacidad motora (apraxia) y del reconocimiento perceptivo (agnosia)
- Apoyo de pruebas complementarias: LCR normal, enlentecimiento inespecífico o normalidad en el EEG, la TC o la RM con atrofia cerebral progresiva documentada en estudios seriados

#### **Criterios de enfermedad de Alzheimer posible**

- Existencia de un déficit gradual progresivo de las funciones cognitivas, en ausencia de otra causa
- Demencia con variaciones en su inicio o curso evolutivo, en ausencia de otros trastornos neurológicos o sistémicos capaces de explicarla (diagnóstico de exclusión)

#### **Criterios de enfermedad de Alzheimer definitiva**

- Cumplir los criterios de enfermedad de Alzheimer probable
- Evidencia histopatológica compatible

\*NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Tabla 3. Criterios NINCDS-ADRDA.<sup>12</sup>



## Exploraciones complementarias

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es eminentemente clínico, el proceso comienza a partir de una sospecha de deterioro cognoscitivo, es necesario descartar otras posibles causas de dicho deterioro, por lo cual se recomienda realizar las siguientes pruebas de laboratorio:

- Biometría hemática completa, hormona estimulante de la tiroides (TSH), electrolitos, calcio y glucosa; el estudio de los glóbulos rojos y blancos permite valorar la existencia de enfermedades como las anemias o las infecciones, las pruebas bioquímicas permiten descartar diabetes y enfermedades de riñón, el estudio de la glándula tiroides permite descartar hipertiroidismo e hipotiroidismo, los niveles de vitamina B12 y de ácido fólico se solicitan, porque su deficiencia puede causar deterioro a nivel cerebral.
- Electrocardiograma (ECG). Es importante descartar las enfermedades del corazón en especial las válvulas cardíacas, ya que pueden causar émbolos que a su vez produzcan infartos cerebrales.
- Tomografía computarizada (TAC).
- Resonancia magnética (RM).
- La resonancia magnética nuclear (RMN) es una excelente modalidad para cuantificar el volumen cerebral y subcortical, útil en pacientes con sospecha de EA.<sup>10</sup>

En el caso de Alzheimer los estudios de neuroimagen son de utilidad para:

- Excluir lesiones estructurales que podrían ser tratadas neuroquirúrgicamente: hematoma subdural, tumor cerebral, malformación arteriovenosa, hidrocefalia normotensa.
- Excluir edema generalizado o local; por ejemplo, secundario a infección/inflamación.
- Identificar patología cerebrovascular: lesiones vasculares de la sustancia blanca, territorio de infartos, infartos lacunares, (micro-hemorragias).
- Identificar otras lesiones estructurales o anomalías de importancia: regional o cortical atrofia, atrofia del hipocampo.
- Facilitar la integración de la evaluación de los efectos locales y funcionales de los cambios estructurales.<sup>10</sup> Fig. 6

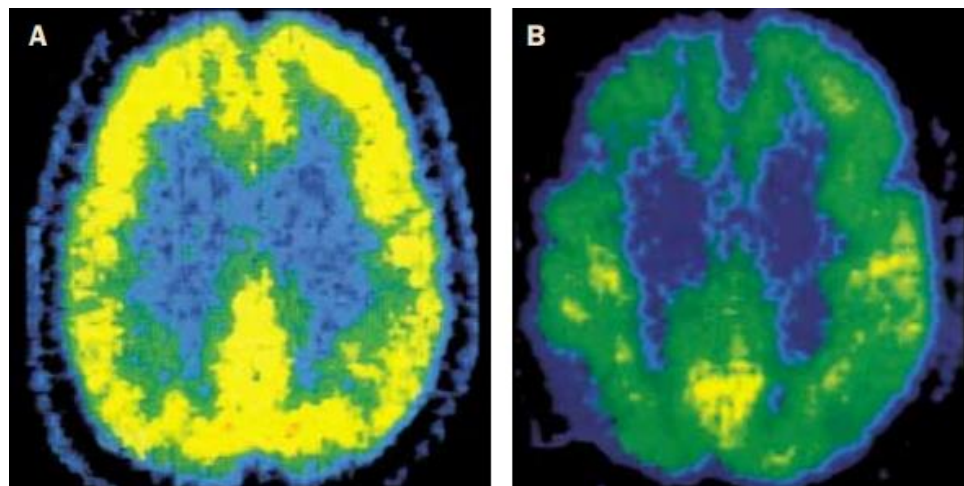


Fig. 6 Tomografía de emisión de positrones (PET) A. PET de una persona normal, control de 69 años de edad. B. PET de un paciente con Alzheimer de 71 años de edad con nueve años de evolución.<sup>8</sup>



## **1.6 Trastornos conductuales**

En el Alzheimer es frecuente que existan trastornos conductuales entre ellos podemos mencionar delirios lúcidos, alucinaciones, la depresión, ansiedad, estados confusionales, agresión y alteraciones en la personalidad.<sup>8,13</sup> Tabla 4

### **Delirios lúcidos**

Son creencias falsas que se fundamentan en conclusiones incorrectas sobre la realidad y que el paciente mantiene firme a pesar de las evidencias.

### **Alucinaciones**

Se conocen como impresiones sensoriales que acontecen sin que exista un estímulo real que las provoque, el paciente puede ver, escuchar o tener sensaciones táctiles de cosas que no existen en el mundo real.

### **Depresión**

La depresión se puede explicar como una reacción ante la conciencia de la propia pérdida de capacidades, en otros casos se puede presentar por lesiones cerebrales ocasionadas por la propia enfermedad.

Las manifestaciones más frecuentes de la depresión son el llanto y los sentimientos de culpa, de inutilidad o de constituir una carga para los demás.

### **Ansiedad**

Constituye un sentimiento de miedo, de peligro inminente cuya manifestación más frecuente es una excesiva preocupación anticipada sobre los acontecimientos venideros. Suele ir acompañada de signos en el cuerpo como taquicardia, sensación de náuseas e incontrolables ganas de llorar.<sup>8</sup>





## **Estados confusionales**

Se caracteriza por un desorden global de la cognición y la atención, con disminución del nivel de conciencia, incremento o disminución de la actividad psicomotora y un trastorno del ciclo sueño-vigilia, inicio súbito y empeoramiento durante la noche, acompañado de trastornos de la percepción como ilusiones, alucinaciones visuales y auditivas.

## **Agitación / agresión**

Se considera como un estado importante de tensión y ansiedad, que puede manifestarse con hiperactividad y conductas molestas, debido a este estado conductual el paciente puede llegar a autolesionarse o lesionar a la gente que vive a su alrededor, haciendo más difícil el cuidado para los familiares de quien lo padece.

## **Alteraciones de personalidad**

La personalidad es el conjunto de cualidades y características que definen a una persona, los pacientes que sufren esta alteración comienzan a comportarse de una manera totalmente diferente a lo que siempre se habían desarrollado, pueden volverse irritables, desinhibidos, infantiles, agresivos, apáticos o suspicaces, cifras arrojan que se desarrolla en el 70% de pacientes que sufren de Alzheimer.<sup>13</sup>

- ▶ Problemas relacionados con los trastornos de memoria y la conciencia de estar enfermo
- ▶ Delirios
- ▶ Alucinaciones:
  - Auditivas, visuales, otras
- ▶ Identificación inadecuada
- ▶ Cambios en el humor:
  - Depresión
  - Labilidad emocional, reacciones catastróficas y enfados (enojos)
  - Ansiedad
- ▶ Agitación/agresión
- ▶ Alteraciones de personalidad:
  - Indiferencia/apatía
  - Irritabilidad
- ▶ Alteraciones de la función neurovegetativa:
  - Alteraciones del sueño y alteraciones del ritmo diurno
  - Cambios en el apetito y conducta alimentaria
  - Cambios en la actividad sexual
  - Síndrome de Klüver-Bucy
- ▶ Alteraciones de la actividad psicomotora:
  - Paseos e inquietud
  - Deambulación errante
  - Seguimiento persistente del cuidador
  - Actos y manipulación repetidos

Tabla 4. Trastornos psicológicos y del comportamiento en la enfermedad de Alzheimer.<sup>8</sup>

## 1.7 Neuropatología

El Dr. Alois Alzheimer, psiquiatra y neurólogo alemán, en 1906 realizó estudios post mortem en el cerebro de una paciente en la que identificó por primera vez los síntomas de lo que posteriormente se conocería como enfermedad de Alzheimer, comprobando que los pacientes que padecen dicho padecimiento presentan lesiones cerebrales a nivel microscópico, que se caracterizan por una tríada de cambios patológicos; consisten en depósitos proteínicos extracelulares rodeado por neuronas distrófica; la presencia de depósitos proteínicos extracelular similar en la vasculatura cerebral, denominada amiloide y la presencia en las células nerviosas de enredos fibrilares agregados proteicos, denominados nudos neurofibrilares. Estas lesiones son las que se presentan en la mayoría de los casos y particularmente se presentan en las zonas del cerebro involucradas en la memoria/cognición, tales como el hipocampo, la corteza prefrontal y temporal. La pérdida neuronal afecta desproporcionadamente a las células nerviosas que utilizan el neurotransmisor acetilcolina (las neuronas colinérgicas).<sup>14</sup> Fig. 7



Fig. 7 A) Cerebro de paciente sano B) cerebro de persona con Alzheimer.<sup>8</sup>

## Placas seniles

Se trata de formaciones extracelulares (situadas fuera de las neuronas), de estructura esférica, constituidas fundamentalmente por la deposición de una sustancia insoluble llamada amiloide, rodeada de prolongaciones nerviosas anómalas, que se sitúan alrededor de toda la corteza cerebral.

Bajo el microscopio el cerebro de un paciente que sufre de Alzheimer está repleto de estas formaciones anormales. Fig. 8

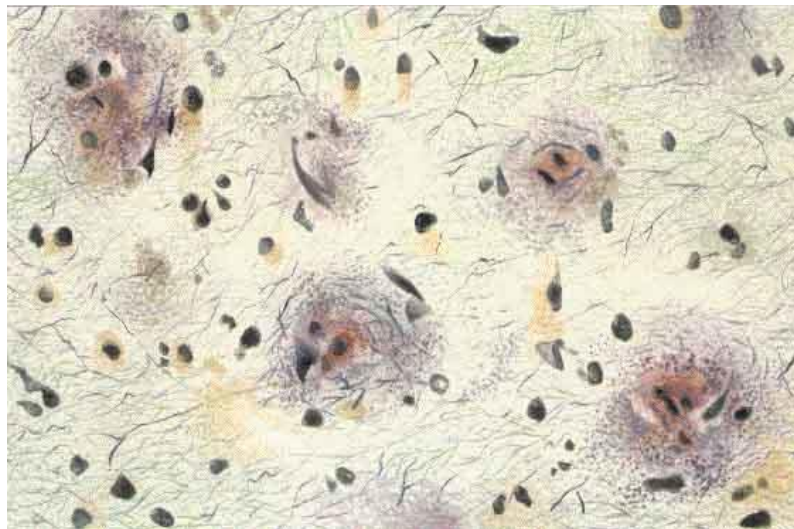


Fig. 8 Placas seniles a nivel microscópico. <sup>16</sup>

## Ovillos neurofibrilares

Estas lesiones están formadas por una serie de filamentos que conforman una especie de maraña u ovillo (en forma de bola) dentro de las neuronas afectadas, están constituidos por pares de filamentos que se enrollan en forma de hélice de unas proteínas llamadas tau.<sup>17</sup>



## **Degeneración granulovacuolar**

Esta lesión se caracteriza por la presencia de vacuolas en el interior de las neuronas, se presentan exclusivamente en el hipocampo y en un núcleo llamado amígdala que se sitúan en la profundidad del lóbulo temporal.

## **Angiopatía amiloide**

Constituye una alteración de las arterias de pequeño y mediano calibre de la corteza cerebral debida a la acumulación de sustancia amiloide en sus paredes.

## **Fases evolutivas de las lesiones**

Los neuropatólogos Heiko y Eva Braak de la universidad J.W.Goethe, en Frankfurt; después de muchas investigaciones llegaron a la conclusión que las lesiones cerebrales ocasionadas por la enfermedad de Alzheimer en la mayoría de los casos aparecen en una zona específica del cerebro y poco a poco se van extendiendo a toda la corteza cerebral.

Por lo que han podido clasificarlas en tres grandes fases:

- Primera fase: Recibe el nombre de entorhinal ya que las lesiones que se presentan se circunscriben a una de las capas de la región interna cerebral del lóbulo temporal.
- Segunda fase: Se denomina límbica, ya que las lesiones se encuentran en la región del hipocampo.<sup>15,17</sup>

- Tercera fase: La última de las fases en donde las lesiones se encuentran en toda la neocorteza, por lo que a esta fase se le llama neocortical.

La relación existente entre las lesiones cerebrales y los trastornos que sufre el paciente es muy estrecha, ya que a medida que va progresando la enfermedad se van exacerbando los síntomas, por lo cual la calidad de vida de alguien que padece Alzheimer se ve sumamente deteriorada. <sup>8,17</sup> Fig. 9

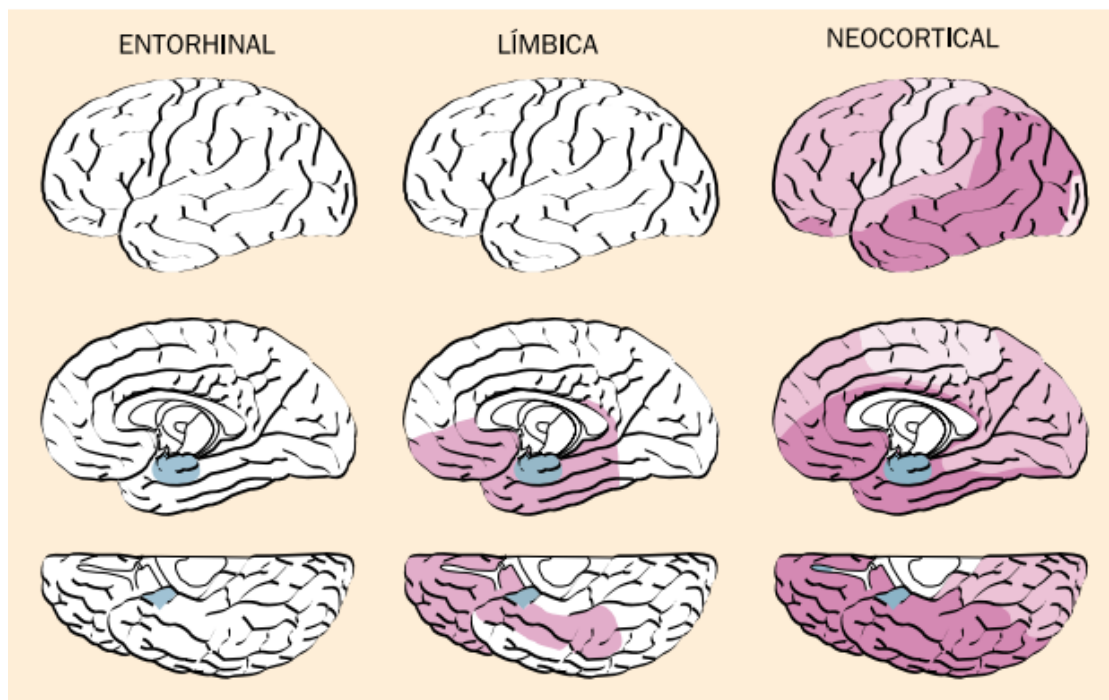


Fig. 9 Distribución evolutiva de las lesiones de la enfermedad de Alzheimer. <sup>8</sup>

## 1.8 Tratamiento farmacológico

El Alzheimer requiere de un tratamiento multidisciplinario, en donde se toman en cuenta todos los aspectos de la enfermedad y del paciente; varía según el grado en el que se encuentre.

Los objetivos de someter a los pacientes a un tratamiento ya sea farmacológico o conductual, son mejorar el rendimiento cognitivo y funcional, incrementar en la mayor parte la autonomía personal en las actividades de la vida diaria y sobre todo mejorar el estado de salud.

Los fármacos útiles para el manejo de la EA funcionan mejor en etapa temprana o moderada de la enfermedad. Pueden evitar que la pérdida de la memoria empeore con el tiempo. Es importante entender que ninguno de estos medicamentos detiene el progreso de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer se presenta en tres grandes ámbitos; tratamiento de estabilización, tratamiento sintomático cognitivo y tratamiento sintomático de los trastornos psicológicos y del comportamiento.<sup>18</sup> Fig.10



Fig. 10 Medicamentos que suele tomar una persona con EA.<sup>19</sup>



## Tratamiento sintomático cognitivo

Aunque no existe ningún fármaco que pueda curar o estabilizar en forma permanente la EA, existen 2 grupos de fármacos cuyo uso está autorizado, los cuales son:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE). Los inhibidores de la ACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) no muestran diferencias entre ellos, han demostrado eficacia para EA leve a severa.

Los efectos secundarios más comunes en el tratamiento con inhibidores de la ACE son los gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea). Con menor frecuencia puede aparecer: dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso, trastornos del sueño, efectos extrapiramidales, calambres musculares, incontinencia urinaria, bradicardia y síncope. Los efectos adversos suelen ser leves, transitorios y dosis-dependiente.

- Moduladores de la transmisión glutamérgica (antagonistas de los receptores N-metil-DAspartato- NMDA). La memantina, como monoterapia es bien tolerada, encontrando mejoría en las actividades de la vida diaria, comportamiento y funcionamiento global. El inicio de tratamiento con memantina, debe considerarse en pacientes con EA moderada a severa, para tratar los síntomas principales.

La memantina es generalmente bien tolerada, los efectos adversos reportados son constipación, somnolencia, mareo, insomnio, hipertensión, dolor de cabeza, rinitis y anorexia. En menor frecuencia se presenta confusión y ansiedad, sin embargo, no hubo diferencia significativa al compararse con placebo.<sup>10</sup> Tabla 5





Nombre del medicamento	Tipo de medicamento y uso	Efectos secundarios comunes
<b>Aricept® (donepezilo)</b> Previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro.	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve, moderado y severo de la enfermedad de Alzheimer.	Náusea, vómitos, diarrea, calambres musculares, fatiga, pérdida de peso.
<b>Exelon® (Rivastigmina)</b> Previene la descomposición de la acetilcolina en el cerebro y de la butirilcolina (un compuesto químico del cerebro similar a la acetilcolina).	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve o moderado de la enfermedad de Alzheimer. (El parche también es para casos de grado severo).	Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, pérdida de peso, indigestión, debilidad muscular.
<b>Namenda® (Memantina)</b> Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y regula la activación del glutamato.	Antagonista del N-metil D-aspartato (NMDA) recetado para el tratamiento de los síntomas de grado moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.	Mareo, dolor de cabeza, diarrea, estreñimiento, confusión.
<b>Namzaric® (Memantina y donepezilo)</b> Bloquea los efectos tóxicos asociados con el exceso de glutamato y previene la descomposición de acetilcolina en el cerebro.	NMDA antagonista e inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado moderado a severo de la enfermedad de Alzheimer.	Dolor de cabeza náuseas, vómitos, diarrea, mareo, anorexia.
<b>Razadyne® (Galantamina)</b> Previene la descomposición de la acetilcolina y estimula la liberación de niveles más altos de acetilcolina en el cerebro por los receptores nicotínicos.	Inhibidor de colinesterasa recetado para el tratamiento de los síntomas de grado leve a moderado de la enfermedad de Alzheimer.	Náusea, vómitos, diarrea, reducción de apetito, mareo, dolor de cabeza.

Tabla 5. Medicamentos más usados para control de EA.<sup>18</sup>



## **Tratamiento sintomático de los trastornos psicológicos y del comportamiento.**

Los trastornos neuropsiquiátricos son muy frecuentes a lo largo de la evolución de la enfermedad de Alzheimer, su tratamiento debe ser iniciado por una terapia no farmacológica, es decir con un psicólogo el cual ayudará al paciente con los trastornos que padezca según sea el caso como puede ser, depresión, ansiedad, agresividad, sentido de persecución, si las terapias no funcionan el especialista canalizará al paciente a un con un Psiquiatra certificado el cual iniciará el tratamiento con medicamentos especializados, a continuación se mencionarán los fármacos más usados en el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento.<sup>20</sup>

### **Ansiolíticos.**

Los fármacos antiansiedad son múltiples, los más usados habitualmente son las benzodiazepinas que tienen un efecto ansiolítico y sedante, el cual puede ser de corta o intermedia duración.

Las indicaciones de las benzodiazepinas en la enfermedad de Alzheimer son la ansiedad, el insomnio, y ciertas formas de agitación no agresiva. Algunos ejemplos de fármacos de este grupo son: Alprazolam, Bromazepam, Clorazepato dipotásico, Clordiazepóxico, Diazepam, Lorazepam, Oxacepam.

Las reacciones adversas más frecuentes pueden ser; la reducción de la capacidad de realizar movimientos coordinados, la somnolencia, la amnesia, ataxia. También puede provocar estreñimiento, dificultad miccional e incontinencia.<sup>20</sup>



## **Hipnóticos y sedantes.**

Existen diversos grupos de fármacos de acción hipnótica (las benzodiazepinas, los barbitúricos, el meprobamato). Los cuales pueden ser de acción corta intermedia y larga, el médico especialista es el que decidirá qué tipo de fármaco se debe de utilizar en el paciente.

Los fármacos de acción corta más utilizados son: Brotizolam, Midazolam y triazolam; De acción intermedia: Flunitrazepam, lormetazepam e loplazolam; De acción larga: Nitrazepam, Flurazepam y Quazepam.

Los efectos adversos de este tipo de medicamentos es la permanencia y dificultad de concentración tras el despertar nocturno.<sup>20</sup>

## **Antidepresivos**

Los antidepresivos constituyen un grupo complejo de fármacos, los cuales además de su efecto en el estado de ánimo del paciente, también tiene efectos sedantes, efectos anticolérgicos (los cuales no son buenos para pacientes con EA, por lo cual el médico deberá de tomar en cuenta esto de cada medicamento que se le indicará al paciente) pueden disminuir la tensión arterial y además modificar la función del corazón.

El efecto de los antidepresivos no es inmediato: se requieren a veces varias semanas de toma para que los pacientes comiencen a ver los resultados.<sup>20</sup>

Tabla 6



Antidepresivos y sus posibles acciones adversas. Simplificado					
Nombre genérico	Nombre comercial *	Acción anticolinérgica	Sedación	Hipotensión ortostática	Alteraciones cardíacas
Amitriptilina	Tryptizol	+++	+++	++	+++
Clomipramina	Anafranil	+++	+++	++	+++
Imipramina	Tofranil	++	++	+++	+++
Maprotilina	Ludomil	++	++	+	++
Nortriptilina	Martimil, Paxtibi	++	++	+	+++
*Trazodona	Deprax	++	++	++	+
Fluoxetina	Adofen, Prozac, Reneuron	-	-	-	-
Paroxetina	Frosinor, Motivan, Seroxat	-	++	-	-
Sertralina	Aremis, Besitran	-	-	-	-

Tabla 6. Antidepresivos más utilizados, en donde se puede observar la acción anticolinérgica.<sup>8</sup>

### Neurolépticos (antipsicóticos)

Las indicaciones de los antipsicóticos en la EA son los estados de agitación, los delirios y las alucinaciones entre otros que en general son muy eficaces, pero cuentan como una serie de efectos adversos como: reducción de la capacidad de realizar movimientos coordinados, reducción de la actividad motora espontánea, hipotensión, taquicardia y arritmias.

Los neurolépticos más usados son Tioridazina, Haloperidol, Risperidona y la Olanzapina.<sup>20</sup>



## 1.9 Tratamiento no farmacológico

La aplicación de las distintas técnicas se debe realizar de una forma integrada y en función del estado específico del paciente, la psicoterapia solo está indicada en las fases mas tempranas de la enfermedad.

Las terapias deben de estar dirigidas a temas como el sentimiento de pérdida de control, los temores sobre el futuro, la ansiedad o depresión.

- Orientación a la realidad. En esta terapia se le hace recordar al paciente su vida por medio de libros realizados por él mismo en donde se colocan fotos de familiares, de eventos importantes que han sucedido a lo largo de su vida, este debe de estar organizado por etapas (Infancia, adolescencia, edad adulta, jubilación, etc..). La información se presenta como un recuerdo, no como una obligación de memorizar, para que el
- paciente “reaprenda” datos sobre él mismo.
- Actividades ocupacionales. Constituye un método de rehabilitación y de readaptación, en este ámbito entra de pleno las actividades como bailar, cocinar, pasear, jardinería o musicoterapia.

La prevención así como el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento tendrá un impacto fundamental en los rendimientos cognitivos/funcionales del paciente, lo que se reflejará en la calidad de la vida del mismo.<sup>21</sup>



## CAPÍTULO II. PERIODONTITIS

La enfermedad periodontal es un término general que se utiliza para referirse a las diferentes enfermedades que afectan al periodonto, entre las más comunes encontramos a la gingivitis y la periodontitis. Por diversas razones desde 1999 no se había realizado otra clasificación de las enfermedades periodontales, la alta prevalencia mundial de la periodontitis la convierte en un tema de interés de salud pública para todos los profesionales del área médica.

La nueva clasificación de enfermedades y condiciones periodontales y periimplantares, es el trabajo de un gran número de expertos de todo el mundo reunidos en un taller mundial realizado en Chicago ILL en el año 2017, la cual fue publicada en forma simultánea en junio de 2018 por la Academia Americana de Periodontología (APP) y la Federación Europea de Periodoncia (EFP).

Este taller estuvo conformado por cuatro grupos de expertos que contemplaron en el grupo 1; salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales, grupo 2; periodontitis, grupo 3; Manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas y alteraciones de desarrollo y adquiridas, y grupo 4; enfermedades y condiciones periimplantarias.<sup>22</sup>



## 2.1 Clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias 2017 (tabla 7).<sup>23</sup>

ENFERMEDADES Y ALTERACIONES PERIODONTALES				
<b>Salud periodontal y enfermedades y alteraciones gingivales</b>				
Salud periodontal y gingival	Gingivitis inducida por biofilm dental	Enfermedades gingivales no inducidas por biofilm dental		
<b>Formas de Periodontitis</b>				
Enfermedades periodontales necrotizantes	Periodontitis		Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas	
<b>Otras alteraciones que afectan al periodonto</b>				
Enfermedades y trastornos sistémicos que afectan a los tejidos de soporte	Abscesos periodontales y lesiones endodóntico-periodontales	Deformidades o alteraciones mucogingivales	Trauma oclusal y fuerzas oclusales traumáticas	Factores relacionados con prótesis dentales y dientes
ENFERMEDADES Y ALTERACIONES PERIIMPLANTARES				
Salud periimplantar	Mucositis periimplantar	Periimplantitis		Deficiencias periimplantares de tejidos duros y blandos

Tabla 7. Enfermedades y alteraciones periodontales.

### 2.1.1 Salud periodontal, gingivitis y condiciones gingivales.

En este apartado podemos encontrar tres rubros:

- **Salud periodontal y gingival.** En la cual se encuentran los siguientes estados; Salud clínica con un periodonto sano; Salud clínica gingival en un periodonto reducido en paciente sin periodontitis; Salud clínica gingival en un periodonto reducido en paciente con periodontitis tratado con éxito y estable.<sup>23,24,25</sup>



- **Gingivitis inducida por biofilm dental.** Se define como una inflamación local inducida por el acúmulo de biofilm de placa dental bacteriana, contenido dentro del tejido gingival, que normalmente no se extiende hasta la inserción periodontal. Lo podemos encontrar como; Periodonto intacto; Periodonto reducido en paciente sin periodontitis; Periodonto reducido en pacientes con periodontitis tratado con éxito y estable.
- **Enfermedades gingivales no inducidas por biopelícula.** Las lesiones gingivales no inducidas por la biopelícula a menudo son manifestaciones de afecciones sistémicas, pero también pueden representar cambios patológicos limitados a los tejidos gingivales (tabla.8).<sup>23</sup>

<p><b>A. Desordenes genéticos de desarrollo</b> i Fibromatosis gingival hereditaria</p> <p><b>B. Infecciones específicas</b> i De origen bacteriano a. Neisseria gonorrhoea* b. Treponema pallidum* c. Mycobacterium tuberculosis* d. Gingivitis streptococcica</p> <p>ii De origen viral Virus Coxsackie (mano pie boca)* Herpes simple I &amp; II (primaria y recurrente)* c. Varicella-zoster* d. Molluscum contagiosum* e. Human papilloma virus (papiloma escamoso, condiloma acuminatum, verruga vulgaris, hiperplasia epitelial focal)</p> <p>iii De origen fúngico a. Candidiasis b. Otras micosis ej. histoplasmosis, aspergillosis</p> <p><b>C. Alteraciones inflamatorias e inmunes</b> i Reacciones de hipersensibilidad Alergia de contacto* Gingivitis de células plasmáticas* Eritema multiforme*</p> <p>ii Enfermedades autoinmunes de piel y mucosas a. Pénfigo vulgaris* b. Penfigoide* c. Liquen plano* d. Lupus eritematoso* (Lupus sistémico, Lupus eritematoso discoide)</p> <p>iii Lesiones inflamatorias granulomatosas orofaciales a. Enfermedad de Crohn* b. Sarcoidosis*</p> <p><b>D. Procesos reactivos</b> i Épulis a. Épulis fibroso b. Granuloma fibroblástico calcificado c. Épulis vascular (granuloma piógeno) d. Granuloma giganteo celular periférico</p>	<p><b>E. Neoplasmas</b> i Premalignos a. Leucoplasia b. Eritroplasia</p> <p>ii Malignos a. Carcinoma escamoso* b. Infiltrado celular leucémico* c. Linfoma (Hodkin, No – Hodkin)*</p> <p><b>F. Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas</b> iii. Déficit de vitaminas* a. Déficit de Vitamina C (Escorbuto)</p> <p><b>G. Lesiones traumáticas</b> i Trauma físico mecánico a. Queratosis friccional b. Ulceraciones mecánicas c. Injurias auto-producidas</p> <p>ii Quemaduras químicas (tóxicas)</p> <p>iii Daño térmico a. Quemadura de la encía</p> <p><b>H. Pigmentaciones gingivales</b> i Melanoplasia* ii Melanosis nicotínica iii Pigmentaciones por drogas (anti-malaria, minociclina) iv Tatuaje por amalgama</p> <p>* Las enfermedades o alteraciones marcadas con (*) tienen compromiso a nivel general asociado o son manifestaciones bucales de enfermedades sistémicas. Pueden requerir diagnóstico y tratamiento multidisciplinar.</p>
---	--

Tabla 8. Enfermedades y alteraciones gingivales no inducidas por biofilm dental.





### 2.1.2 Formas de periodontitis.

El Grupo de trabajo 2, dirigido por Panos Papapanou y Mariano Sanz (Papapanou, Sanz, Budunelli y cols. 2018), debatió la clasificación y las definiciones de periodontitis, dividiéndola en los grupos de:

- **Enfermedades periodontales necrosantes.** Las EPN presentan algunas características típicas (necrosis de las papilas, sangrado y dolor) y están asociadas a alteraciones de la respuesta inmunitaria del huésped.

La gingivitis necrosante es un proceso inflamatorio agudo que afecta a los tejidos gingivales. Los signos primarios son: la presencia de necrosis/úlceras en las papilas interdentes, sangrado gingival y dolor.

La periodontitis necrosante es un proceso inflamatorio que afecta al periodonto. Los signos primarios son: la presencia de necrosis/úlceras en las papilas interdentes, sangrado gingival, halitosis, dolor y pérdida ósea rápida.

La estomatitis necrosante es un trastorno inflamatorio grave del periodonto y la cavidad oral, con necrosis de los tejidos blandos más allá del tejido gingival y destrucción ósea a través de la mucosa alveolar, con osteítis y sequestrados óseos, en pacientes con compromisos sistémicos graves.<sup>23,24,25</sup>



- **Periodontitis.** Se realizaron cambios sustanciales en la clasificación de la periodontitis de 1999, la cual ha estado en uso por los últimos 19 años. La estadificación involucra cuatro estadios (estadio 1 a 4) y es determinada después de considerar diversas variables, incluyendo la pérdida de inserción clínica, cantidad y porcentaje de pérdida ósea, profundidad al sondaje, presencia y extensión de defectos óseos angulares e involucración de la furcación, movilidad dental y pérdida dental debido a periodontitis. La clasificación incluye también tres grados (grado A- riesgo bajo, grado B- riesgo moderado, grado C- riesgo alto para la progresión) así como extensión y distribución: localizada; generalizada.

#### **Estadios:**

**Estadios 1 y 2:** Formas iniciales y moderadas de enfermedad respectivamente, con pérdida de inserción interdental no mayor a 4 mm en al menos dos dientes no adyacentes, pérdida de hueso horizontal y limitada al tercio coronal, sin pérdida dental debida a periodontitis y con profundidades de sondaje no superiores a los 5mm.

**Estadios 3 y 4:** Formas severas de enfermedad, con pérdida de inserción interdental mayor o igual a 5 mm en al menos dos dientes adyacentes, pérdida de hueso con componente vertical y que se extiende hasta el tercio medio o más allá, defectos de furca de tipo II o III y profundidades de sondaje a partir de 6mm. La diferencia entre ambos estadios radica en la mayor pérdida dental del estadio 4, igual o mayor a cinco dientes y en la complejidad del caso a la hora de restaurarlo por la existencia de disfunción masticatoria, colapso de la mordida y trauma oclusal secundario severo.<sup>23</sup>



Para cada estadio puede establecerse la extensión y distribución como local (menos del 30% de sitios afectados), general o con patrón incisivo-molar (tabla 9).<sup>23</sup>

		ESTADÍO I	ESTADÍO II	ESTADÍO III	ESTADÍO IV
Gravedad	NIC interdental en la zona de mayor pérdida	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Pérdida ósea radiográfica	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz	Extensión al 1/3 medio o apical de la raíz
	Pérdidas dentarias	No hay pérdida de dientes debido a periodontitis		Pérdida de dientes debido a periodontitis ≤ 4	Pérdida de dientes debido a periodontitis ≥ 5
Complejidad	Local	PS máxima ≤ 4 mm Pérdida ósea Mayormente horizontal	PS máxima ≤ 5 mm Pérdida ósea mayormente horizontal	Presenta además al ESTADÍO II : PS ≥ 6mm PO vertical ≥ 3 mm Lesión de furcación grado II o III Defecto de reborde moderado	Presenta además al ESTADÍO III: Necesidad de rehabilitación compleja debido a: Disfunción masticatoria \trauma oclusal secundario (movilidad ≥ 2) Defecto severo de reborde Colapso oclusal Menos de 20 dientes remanentes ( 10 pares opuestos)
Extensión y distribución	Agregar al ESTADÍO como descriptor	Para cada ESTADÍO agregar la extensión y distribución: LOCALIZADA <30% dientes afectados/ GENERALIZADA ≥30% dientes involucrados / PATRÓN INCISIVO-MOLAR			

Tabla 9. Clasificación de Periodontitis por ESTADÍOS.

### Grados:

**Grado A:** progresión lenta, con ausencia de pérdida de inserción u ósea en los últimos cinco años y con niveles de placa o biofilm elevados junto con una escasa pérdida ósea.

**Grado B:** progresión moderada, con pérdida menor a los 2 mm en los últimos cinco años y con una destrucción ósea acorde a los niveles de placa.<sup>23</sup>



Si el paciente es fumador de menos de 10 cigarrillos al día y es diabético, pero con hemoglobina glicosilada por debajo del 7%, también entra en esta categoría.

**Grado C:** progresión rápida, con pérdidas mayores a los 2 mm en los últimos cinco años, niveles de placa bajos con relación a la cantidad de pérdida ósea y patrones que sugieren una progresión rápida o un inicio temprano de la enfermedad. Además, se consideran como grado C todos aquellos pacientes que fumen más de 10 cigarrillos al día o diabéticos con hemoglobina glicosilada mayor del 7% (tabla 10).<sup>23</sup>

			<b>GRADO A</b> Lenta tasa de progresión	<b>GRADO B</b> Moderada tasa de progresión	<b>GRADO C</b> Rápida tasa de progresión
<b>Criterio primario</b>	Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales PO- RX o de pérdida de NIC	No hay evidencia de PO-RX ni de pérdida de NIC en los últimos 5 años	Pérdida < 2 mm en los últimos 5 años	Pérdida ≥ 2 mm en los últimos 5 años
		Relación % PO-RX/edad	<0,25	0,25-1	>1
	Evidencia indirecta de progresión	Fenotipo	Grandes depósitos de biofilm con niveles bajos de destrucción	Destrucción proporcional a los depósitos de biofilm	Destrucción supera las expectativas según depósitos de biofilm.  Patrón clínico que sugiere periodos de progresión rápida y/o patología de aparición temprana (ej. patrón molar-incisivo, falta de respuesta esperada al tratamiento habitual)
<b>Factores modificadores</b>	Factores de riesgo	Fumar	No fumador	<10 cig/día	≥ 10 cig/día
		Diabetes	Glucemia normal/no diagnóstico de diabetes	HbA1c <7% en paciente con diabetes	HbA1c ≥ 7% en paciente con diabetes

Tabla 10. Clasificación de Periodontitis por GRADOS.



- **Periodontitis como manifestaciones de enfermedades sistémicas.**  
Hay evidencia suficiente para considerar que la periodontitis es observada en el contexto de enfermedades sistémicas que deterioran gravemente la respuesta del huésped, debe considerarse una manifestación periodontal de la enfermedad sistémica de base y que el diagnóstico primario debe ser la enfermedad sistémica según la clasificación internacional de las enfermedades.<sup>23</sup>

En esta revisión nos detendremos en la periodontitis propiamente dicha dentro de las formas de periodontitis de la clasificación de las enfermedades y condiciones periodontales y periimplantarias.

La periodontitis se define como “una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes provocada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos, que tiene como resultado la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con formación de bolsas, recesión o ambas”.<sup>23,24,25</sup>

## **2.2 Características clínicas de la periodontitis**

Las características clínicas de la periodontitis son la pérdida detectable de la inserción, acompañado de bolsas periodontales y cambios en la densidad y la altura del hueso alveolar.

En algunos casos se presenta una recesión de la encía marginal junto con la pérdida de inserción, enmascarando el progreso de la enfermedad, la medida de la profundidad de la bolsa se toma sin considerar los niveles clínicos de inserción.<sup>26</sup>



Los signos clínicos de inflamación, como cambios de color, el contorno, la consistencia de la encía y la hemorragia al sondaje, tal vez no sean siempre indicadores positivos de una pérdida de la inserción en curso.

### **2.3 Etiología**

Los factores etiológicos se clasifican en locales y sistémicos, aunque sus efectos están interrelacionados. Los factores locales son los que están en medio inmediato del periodonto, mientras que los sistémicos son resultado del estado general del paciente. Los factores locales producen inflamación que es el principal proceso patológico en la enfermedad periodontal.

Los factores sistémicos alteran la respuesta de los tejidos a éstos, por lo tanto, el efecto de los irritantes locales se agrava por condiciones sistémicas desfavorables.

La enfermedad periodontal es el resultado de una compleja interrelación entre la biopelícula subgingival y los eventos inflamatorios inmunes del huésped que se desarrollan en la encía y los tejidos gingivales y periodontales en respuesta al resto presentado por las bacterias.

En la gingivitis, la lesión inflamatoria se limita a la encía, pero en la periodontitis, los procesos inflamatorios se extienden para afectar además al ligamento periodontal y hueso alveolar; el resultado de estos cambios inflamatorios es la degradación y pérdida de las fibras del ligamento periodontal, con pérdida clínica de inserción, junto con la reabsorción del hueso alveolar.<sup>26,27,28</sup>

## 2.4 Microbiología

Socransky y colaboradores estudiaron más de trece mil muestras de placa subgingival de un total de 185 individuos adultos, utilizaron técnicas de análisis de grupo y de ordenación de comunidad para demostrar la presencia de grupos microbianos específicos en la PDB, la manera en que se presenta gráficamente es por medio de una pirámide (Pirámide de Socransky), ya que primero se forma la base hasta llegar al vértice.

A las bacterias que se encuentran en la punta de la pirámide, se le llama periodontopatógenas, ya que son las más patógenas y se relacionan con la enfermedad periodontal (fig.11).<sup>28</sup>

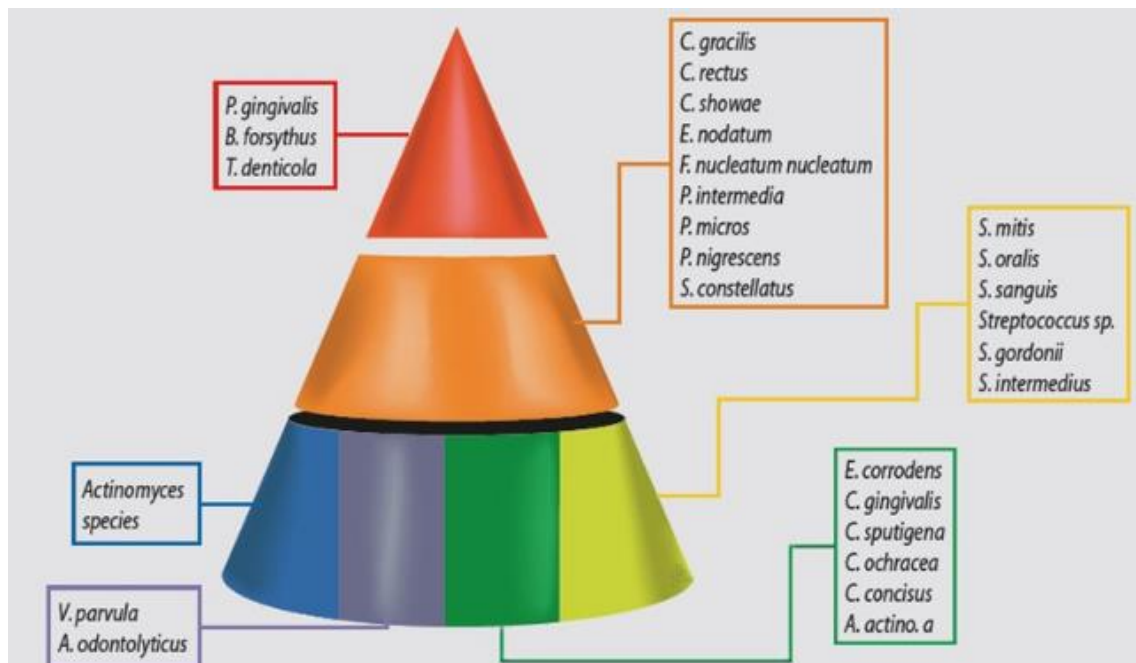


Fig. 11 Pirámide de Socransky.



Se conocen seis grupos estrechamente asociados de especies bacterianas:

- **Complejo azul.**

- Actinomyces*

- **Complejo amarillo.**

- Streptococcus*

- **Complejo verde.**

- Capnocytophaga*

- Aggregatibacter actinomycetemcomitans*  
serotipo a

- Eikenella corrodens*

- Campylobacter concisus*

- **Complejo púrpura.**

- Veillonella párvula*

- Actinomyces odontolyticus*

- **Complejo naranja.**

- C. glacialis*

- C. rectus*

- C. showae*

- E. nodatum*

- F. nucleatum nucleatum*

- P. intermedia*

- P. micros*

- P. nigrescens*

- S. constellatus*

- **Complejo rojo.**

- P. gingivalis*

- B. forsythus*

- T. denticola.* <sup>28</sup>





La observación en estudios tanto in vivo como in vitro, de que la coagregación de muchas bacterias orales no es aleatoria, puede explicarse por la similitud funcional de moléculas asociadas, que se encuentran en la superficie de una amplia gama de bacterias.

La enfermedad periodontal puede ser causada por un grupo relativamente definido de patógenos periodontales que pueden actuar solos o en combinación los cuales son:<sup>28</sup>

- ✓ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans.*
- ✓ *Tannerella forsythia.*
- ✓ *Campylobacter rectus.*
- ✓ *Eubacterium nodatum.*
- ✓ *Fusobacterium nucleatum.*
- ✓ *Peptostreptococcus micros.*
- ✓ *Prevotella intermedia.*
- ✓ *Prevotella nigrescens.*
- ✓ *Streptococcus intermedius.*
- ✓ *Treponema denticola*
- ✓ *Porphyromonas gingivalis.*



Características de las bacterias periodontopatógenas más reconocidas:

***Aggregatibacter actinomycetemcomitans.***

- Bacilo pequeño Gram-negativo.
- Capnófilo
- Sacarolítico
- Inmóvil
- Forma colonias convexas pequeñas con un centro en forma de estrellas
- Produce una leucotoxina (distensión y muerte)
- Capacidad de invadir las células epiteliales gingivales
- Puede contribuir a endocarditis

***Tannerella forsythia.***

- Bacilo Gram-negativo
- Anaerobio
- Fusiforme
- Muy pleomorfo
- Su crecimiento mejora con *Fusobacterium nucleatum*.

***Prevotella intermedia.***

- Bacterioide con pigmento negro.
- Bacilo anaerobio Gram-negativo.
- Presente en GUN y en periodontitis crónica.

***Fusobacterium nucleatum.***

- Bacilo Gram-negativo
- Presente en periodontitis y abscesos.
- “Especie puente” facilita la coagregación.

***Treponema denticola***

- Gram-negativo
- Anaerobio helicoidal.
- Presente en casos de gingivitis ulcerosa necrozante.<sup>28</sup>

## ***Porphyromonas gingivalis*.**

- Bacilos anaerobios.
- Gram negativos
- Asacarolítico e inmóvil
- Pertenece al grupo de los bacteroides de pigmentación negra
- Presente en bolsas periodontales profundas.
- Capaz de invadir las células epiteliales (fig. 12).<sup>28</sup>

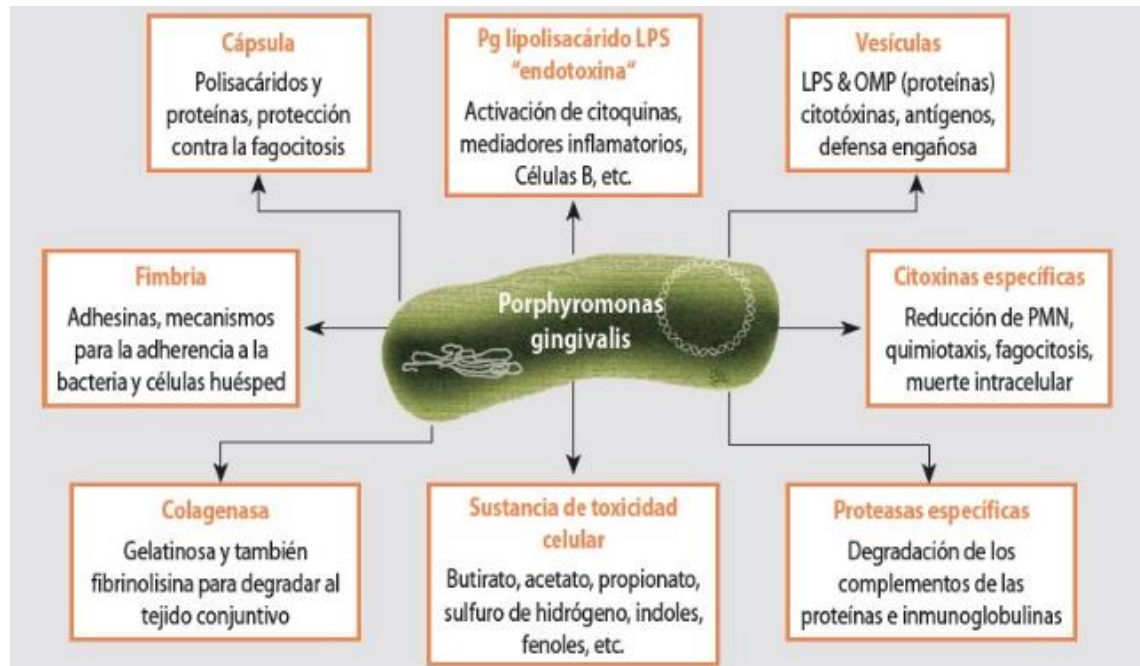


Fig. 12 Características que están presentes en *Porphyromonas gingivalis*.

## **2.5 Patogenia**

Los estudios de referencia de Page y Schroeder describieron los cambios histológicos que se producen en los tejidos gingivales como lesiones gingivales inicial, temprana, establecida y avanzada. En términos generales la lesión inicial corresponde a tejidos clínicamente sanos (pero sin embargo ligeramente inflamados), la lesión temprana corresponde a las primeras etapas de la gingivitis (clínicamente visible), la lesión establecida corresponde a gingivitis crónica y la lesión avanzada marca la transición a la periodontitis con pérdida de inserción y reabsorción ósea.



### **Lesión inicial.**

Esta corresponde a la imagen histológica que es evidente en los tejidos gingivales clínicamente saludables, esta inflamación de bajo grado se caracteriza por la dilatación de la red vascular y el aumento de la permeabilidad vascular, permitiendo que los neutrófilos y monocitos de la vasculatura gingival migren a través de los tejidos conjuntivos hacia la fuente del estímulo quimiotático -los productos bacterianos en el surco gingival-. El aumento en la filtración de líquido de los vasos aumenta la presión hidrostática en la microcirculación local y como resultado también aumenta el flujo de GCF.

### **Lesión temprana**

Las encías tienen una apariencia eritematosa como resultado de la proliferación de capilares apertura de lechos microvasculares y la vasodilatación continua. El aumento de la permeabilidad vascular conduce a un aumento en el flujo de GCF y el número de neutrófilos en trans migración aumenta considerablemente.

Los tipos de células infiltrantes predominantes son los neutrófilos y linfocitos (T) y los neutrófilos migran a través de los tejidos hasta el surco y fagocitan bacterias. Los fibroblastos se degeneran sobre todo por apoptosis, lo que aumenta el espacio disponible para la infiltración de leucocitos. Ocurre la destrucción del colágeno, dando como resultado agotamiento del colágeno apical y lateral respecto al epitelio de unión y del surco.

### **Lesión establecida**

Pueden identificarse grandes números de células infiltradas adyacentes y laterales respecto al epitelio de unión y del surco alrededor de los vasos sanguíneos y entre los haces de fibras de colágeno. <sup>26.27.28</sup>



El agotamiento del colágeno continúa con aumento en la proliferación de epitelio en los espacios del tejido conjuntivo, los neutrófilos se acumulan en los tejidos y liberan su contenido lisosomal de forma extracelular (En un intento por matar las bacterias que no son fagocitadas) resultando en posterior destrucción de tejido. Los neutrófilos son también una fuente importante de MMP-8 y MMP-9 y estas enzimas se producen en grandes cantidades en los tejidos gingivales inflamados mientras los neutrófilos migran a través de los haces de fibra de colágeno densamente agrupados para entrar al surco.

El epitelio de la bolsa puede ser ulcerado y es menos capaz de resistir el paso de la sonda periodontal, por cuanto la hemorragia al sondaje es una característica común de este estadio.

### **Lesión avanzada**

Esta transición es determinada por muchos factores cuya importancia relativa se desconoce en la actualidad, pero incluyen la agresión bacteriana, la respuesta inflamatoria del huésped y factores de susceptibilidad, incluyendo factores de riesgo genéticos y ambientales. El examen histológico revela la destrucción de colágeno (Extendiéndose ahora al ligamento periodontal y el hueso alveolar) los neutrófilos predominan en el epitelio de la bolsa y la bolsa periodontal las células plasmáticas dominan en los tejidos conjuntivos.

Comienza la reabsorción ósea osteoclástica y el hueso se aleja del avance frente inflamatorio como mecanismo de defensa para prevenir la prolongación de bacterias hacia el hueso.

La destrucción de fibras de colágeno en el ligamento periodontal continúa, la reabsorción ósea progresa, el epitelio de unión migra en sentido apical para mantener una barrera intacta y como resultado, la bolsa se profundiza de manera fraccionada. Esto hace aún más difícil eliminar las bacterias y remover la biopelícula a través de técnicas de higiene bucal, perpetuando con esto el ciclo. <sup>26,27,28</sup>



## 2.6 Factores de riesgo

Existen factores de riesgos locales y generales, los factores que pueden modificar el balance de la microbiota oral normal y su interacción con el hospedero pueden incrementar la probabilidad de que un individuo desarrolle enfermedad periodontal.

Factores de riesgo generales o sistémicos:

- Sexo masculino. Se ha observado que los hombres tienen mayor prevalencia de periodontitis, peor higiene oral, más cálculo y depósitos blandos que las mujeres, utilizan menos los servicios de salud, lo que los pone aun mas en riesgo es el comportamiento como tal en los hombres.
- Edad. En encuestas de salud y estudios transversales han demostrado que hay un aumento en la prevalencia, extensión y gravedad de la pérdida de inserción al incrementarse la edad, la prevalencia de periodontitis leve y moderada aumenta con la edad, se mantiene estable hasta los 80 años aproximadamente y después disminuye, aunque la reducción de la prevalencia a mayor edad sugiere que se debe a la pérdida dental de los dientes más afectadas.
- Condiciones sociales e ingreso económico. Estas condiciones pueden incrementar la exposición a los factores de riesgo y disminuir el acceso a los servicios de salud, que son claves para la prevención, tratamiento y mantenimiento de la salud periodontal. El nivel socioeconómico y la salud gingival son funciones de una mejor higiene oral entre las personas con mayor educación y las visitas frecuentes al dentista entre los más dentalmente educados. <sup>28</sup>



- Tabaquismo. El consumo de tacaco también disminuye la respuesta inmune agrava la enfermedad periodontal y lleva a la pérdida dental, se ha documentado una relación de dosis-respuesta en las que las tasas de prevalencia y severidad de la enfermedad periodontal se incrementan en relación con el número de cigarrillos consumidos, así como los años de tabaquismo.

Son muchos los factores de riesgo por lo cual se muestran agrupados en la siguiente tabla (tabla 11).<sup>28</sup>



FACTORES GENERALES O SISTÉMICOS	FACTORES LOCALES
Nivel socioeconómico	Mala higiene bucal
Tabaquismo	Factores microbianos
Diabetes mellitus no controlada	Factores anatómicos retentivos de placa
Infección por Virus de VIH	Involucración de furcación
Disfunción de los neutrófilos y otras disfunciones inmunológicas	Anormalidades en la raíz
Rasgos genéticos	Impactación de terceros molares
Medicamentos (fentoína, nifedipina, ciclosporina)	Restauraciones sobre-extendidas
Estrés	Trauma oclusal
Obesidad	Hábitos parafuncionales
Deficiencias nutricionales	Movilidad dental
Cambios hormonales	Fractura radicular e involucramiento de pulpa
Consumo excesivo de alcohol	
Osteoporosis	
Estilos de vida	
Edad	
Historia de periodontitis	

Tabla 11. Factores de riesgo para la enfermedad periodontal.





## 2.7 Epidemiología

El estudio sobre “Carga global de enfermedad” realizado en Gran Bretaña, en el año 2010, señala que la periodontitis severa constituye el sexto problema de salud más prevalente en el mundo, afectando al 10.79% de la población total mundial (743 millones de personas), por género la prevalencia en hombres es 10.89% y 10.68% en mujeres.

El Atlas mundial de la salud bucal de la Federación Dental Internacional indica que entre cinco y 20% de las personas en países de vías de desarrollo y desarrollados padecen periodontitis leve o moderada.

Las diferencias en las definiciones operacionales utilizadas en los estudios epidemiológicos y la decisión de realizar mediciones parciales en la evaluación epidemiológica de la periodontitis han tenido como resultado que la prevalencia se ha subestimado lo que tiene como consecuencias que no se puede estimar el número de personas, el riesgo, ni las necesidades específicas de atención periodontal de la población, algo de vital importancia para los sistemas de salud.

Esto ha derivado en la inclusión de mayor número de sitios y de todos los cuadrantes en las evaluaciones epidemiológicas para poder estimar la verdadera prevalencia de la periodontitis.<sup>26,27,28</sup>



## CAPÍTULO III. *Porphyromonas gingivalis*

Dentro de la microflora detectable en la periodontitis, las bacterias anaerobias gram negativas más importantes y prevalentes en el área subgingival son: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* y *Bacteroides forsythus*, estas bacterias desempeñan un papel importante en la etiología y patogenia de la periodontitis, participan en la formación de la bolsa periodontal, destrucción del tejido conectivo y reabsorción del hueso alveolar a través de mecanismos directos e indirectos.

*Porphyromonas gingivalis* es una bacteria periodonto-patógena, cocobacilo, gram negativo, anaerobio facultativo, asacrolítico, que puede causar daño directo a las estructuras periodontales a través de los diversos factores de virulencia que expresa, por lo cual está asociado a la etiología de la periodontitis. Sobre la base de estos factores de virulencia, distintos genotipos y serotipos bacterianos se han descrito, cada uno de ellos con una potencial variable patogenicidad.

### 3.1 Taxonomía

El género *Bacteroides*, agrupó en su primera clasificación, un conjunto de bacterias heterogéneas, con características de ser anaerobios obligados, gram negativo, no esporulados y de forma bacilar, con la aplicación de nuevas técnicas de identificación a base de biología molecular, como el ADN-ADN hibridación y estudio de sus características bioquímicas, se pudo identificar un grupo homogéneo de especies a partir de los bacteroides, llamados ahora *Porphyromonas*, que en sus inicios estuvo formando por 3 especies, *P. gingivalis*, *P. asaccharolyticus* y *P. endodontales*.<sup>29,30,31</sup>



Estas especies presentaban la característica de ser no fermentadores, utilizar como sustrato el nitrógeno y obtener su energía a partir de tripticasa y peptona. Estudios posteriores a base de la secuencia de rRNA de 16S, han alejado más genealógicamente del género *Bacteroides*, conociéndose en la actualidad alrededor de 12 especies, habiendo una, *P. Catoniae* que es sacarolítica.

### 3.2 Morfología y estructura

*P. gingivalis* es un bacilo corto o cocobacilo, que mide de 0.5 - 0.8  $\mu\text{m}$  x 1 - 3.5  $\mu\text{m}$ , anaerobio estricto, gram negativo, siendo considerado un comensal en la cavidad oral. Su pared celular presenta a nivel de la membrana externa las endotoxinas, son capsulados, no esporulados, sin flagelos y abundantes fimbrias de diferentes tipos. A nivel superficial presenta vesículas que contienen una variedad de enzimas que juegan un rol importante en su virulencia. Así también produce múltiples enzimas con capacidad de degradar compuestos proteicos.

### 3.3 Virulencia

La virulencia se define como la capacidad de un microorganismo para producir una enfermedad o interferir con los procesos metabólicos o fisiológicos del hospedero.

Poulin y Combes definieron el concepto de virulencia en términos de factores de virulencia, refiriéndose a moléculas, componentes o estructuras microbianas que afectan al hospedero. De este modo, se ha propuesto que los factores de virulencia tienen múltiples funciones y se pueden agrupar en factores de adhesión, invasión, crecimiento y evasión de la respuesta inmune.<sup>29,30,31</sup>



Este microorganismo expresa una serie de factores de virulencia, tales como fimbria, enzimas proteolíticas, hemaglutininas, LPS y cápsula, exhibe una diversidad genotípica y serotípica que permite una variabilidad intra-especie con la potencialidad de inducir inflamación y destrucción periodontal. <sup>29,30,31</sup>

Tabla 12

Factor de virulencia	Taxonomía	Efectos principales	Evidencia
LPS	01, 02, 03	Reconocido por receptores tipo Toll 2 y 4. Induce secreción de citoquinas proinflamatorias.	24 y 42
Cápsula	Ki, K2, K3, K4, K5, K6	Induce diferenciación de fenotipos Th1, Th2, Th17 y Treg.	5, 14 y 73
Fimbria	I, Ib, II, III, IV, V	Evasión de la fagocitosis. Activación de RANKL.	26 y 33
gen <i>kgp</i>	I, II	Enzima proteolítica.	25
gen <i>rgpA</i>	A, B, C	Enzima proteolítica.	25
gingipaina	R, K	Edema. Infiltración de neutrófilos. Aumento del sangrado gingival.	36

Tabla 12. Factores de riesgo para la enfermedad periodontal. <sup>30</sup>

### 3.3.1 Fimbria.

La fimbria es una estructura filamentosa localizada en la superficie de *P. gingivalis* que le permite al microorganismo invadir los tejidos periodontales y colonizar la cavidad oral. Se compone de una subunidad proteica llamada fimbrilina, codificada por *fimA*, y otra subunidad llamada Mfa, codificada por *mfa1*. <sup>29,30,31</sup>



Sobre la base del gen *fimA*, en *P. gingivalis* se han descrito 6 genotipos distintos, denominados I, Ib, II, III, IV y V. La asociación entre presencia y severidad de las lesiones periodontales con el genotipo *fimA* detectado en ellas podría deberse a una variable patogenicidad bacteriana. En efecto, el genotipo *fimA* II es capaz de inhibir a los receptores que inducen la fagocitosis en macrófagos.

Además de inducir mayores niveles de expresión de RANKL, asociándose la mayor prevalencia de este genotipo con una mayor destrucción ósea alveolar y una mayor profundidad de las lesiones periodontales en pacientes afectados de periodontitis crónica.

### 3.3.2 Enzimas proteolíticas

Las *gingipaínas* son un grupo de proteasas producidas por *P. gingivalis* pertenecientes al grupo de *trypsin-like cystein proteinases*. Las *gingipaínas RgpA* y *RgpB* son codificadas por los genes *rgpA* y *rgpB*, respectivamente, y son específicas para péptidos ricos en arginina (Arg-Xaa). Por otro lado, la *gingipaína Kgp* está codificada por el gen *kgp* y es específica para péptidos ricos en lisina (Lys-Xaa).

*RgpA* y *RgpB* son capaces de inactivar citoquinas y sus receptores, estimular la agregación plaquetaria, atenuar la actividad antibacteriana de los neutrófilos por medio de la inhibición del receptor de LPS, incrementar la permeabilidad vascular y la apoptosis de los queratinocitos gingivales y destruir macrófagos CD14+. *Kgp* es capaz de promover la adhesión e invasión bacteriana *in vitro*.

En el fluido gingival crevicular de pacientes con periodontitis crónica *RgpA* y *RgpB* se asocian al aumento de los neutrófilos en los sitios periodontales infectados y *Kgp*, *RgpA* y *RgpB* al sangrado gingival.<sup>29,30,31</sup>



### 3.3.3 Lipopolisacáridos

El LPS de *P. gingivalis* contiene 3 componentes: polisacáridos (exterior), oligosacáridos (centro) y lípido A (interior), siendo esta última la porción inmunogénica más activa. Durante la enfermedad, *P. gingivalis* libera vesículas que contienen LPS, las que pueden invadir los tejidos periodontales y activar la producción de citoquinas en macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, pudiendo eventualmente ser reconocidas por las células presentadoras de antígenos (APCs) con la capacidad de presentar sus antígenos a los linfocitos T y desencadenar una respuesta inmune específica en el hospedero.

### 3.3.4 Polisacáridos capsulares

Existen macromoléculas en la superficie de las bacterias que confieren estabilidad estructural y que cumplen un rol importante en el reconocimiento e interacción con el hospedero. En bacterias patógenas, las macromoléculas de superficie también forman una barrera defensiva que le permiten evadir respuesta inmune.

En este contexto, los polisacáridos capsulares cumplen un rol importante en la conservación de la integridad de la célula en ambientes con alta presión inmune. La cápsula de *P. gingivalis* se compone principalmente de glucosa, glucosamina, galactosa, 2-acetamido-2-deoxy-D-glucosa, galactosamina y los ácidos galactosaminurónico, manurónico, glucorónico y galacturónico, sobre la base de su inmunogenicidad se han descrito 6 serotipos capsulares (K) diferentes, denominados K1, K2, K3, K4, K5 y K6. En *P. gingivalis*, los factores de virulencia más importantes son la fimbria, el LPS y la cápsula.<sup>29,30,31</sup>



### 3.4 Fisiopatología

*P. gingivalis* es considerado un colonizador secundario, comensal del surco gingival, que llega por contagio o transmisión por individuos infectados, por medio de la saliva principalmente. Su capacidad de adherirse principalmente por sus fimbrias peritricas tipo Ib, así como por sus vesículas de membrana, hemaglutininas, cápsula, le permiten dar el primer paso en la colonización del surco, poder adaptarse e invadir las células epiteliales en un periodo aproximado de 20 minutos, pudiendo replicarse dentro de ellas y diseminarse a las células de alrededor. Esta característica de invadir la célula, le da la capacidad de evadir las defensas del huésped, así también su capacidad de degradar diversas proteínas, componentes del surco gingival, ligamento periodontal y hueso alveolar, además de alterar la respuesta innata y específica del anfitrión. A todo esto, se suma un factor huésped, que, ante la presencia de esta bacteria, activa una diversidad de respuestas que pueden incrementar el proceso inflamatorio, presente en el surco, haciendo crónico el proceso de destrucción del periodonto.<sup>29,30,31</sup>



## CAPÍTULO IV. RELACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El papel de la inflamación sistémica derivada de la enfermedad periodontal en la EA no está totalmente fuera del espectro de factores que influyen para que el deterioro cognitivo ocurra.

La periodontitis es común en los adultos mayores y puede llegar a ser más común en pacientes que sufren de la enfermedad de Alzheimer, debido a una disminución en la capacidad para cuidar de la higiene bucal, esto como resultado de los progresos de la enfermedad.

Los mecanismos moleculares y celulares responsables de la etiología y la patogénesis de EA no han sido totalmente definidos, sin embargo, se cree que la inflamación dentro del cerebro desempeña un papel fundamental en esta enfermedad.

Se considera que una inflamación/infección periférica puede afectar al estado inflamatorio en el cerebro; la periodontitis es una infección periférica que se asocia con bacterias anaerobias gram negativas y la elevación de marcadores inflamatorios que incluyen la proteína C reactiva, por lo cual se ha observado que las infecciones periféricas podrían acelerar el inicio y la progresión de la EA, lo cual explicaría la relación que puede existir entre esta enfermedad y la periodontitis.<sup>32</sup> Fig.13



Fig. 13 Paciente mayor de edad recibiendo atención dental.<sup>33</sup>





Los investigadores Finch y Morgan en el año 2007, hicieron una gran contribución con su investigación, ya que hablan de la importancia de la inflamación sistémica crónica en la etiología y la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.

Se sabe que la inflamación es un componente crítico en la patogénesis de la EA y la naturaleza local inflamatoria infecciosa de la enfermedad periodontal, puede conducir directa o indirectamente a un estado de inflamación crónico sistémico.

Un año antes en el 2006 Forner y colaboradores también plantearon la hipótesis de que los patógenos periodontales pueden entrar en el cerebro a través de las vías nerviosas periféricas siendo está una vía potencial para la invasión directa de los patógenos y sus factores de virulencia en el tejido cerebral que están implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

La exposición crónica a estos patógenos y sus endotoxinas pueden tener una modificación de los mediadores inflamatorios sistémicos que están Implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

La periodontitis y la enfermedad de Alzheimer pueden compartir una causa común debido a la expresión de fenotipos que subyace con los efectos hiper inflamatorio de los patógenos periodontales en la circulación sistémica que están implicados en ambas enfermedades. La inflamación y el estrés oxidativo dañan a los vasos sanguíneos, estos desempeñan un papel importante en la etiopatogenia de la EA <sup>34</sup>



Lo que conduce a la hipótesis de que la periodontitis puede estar asociada con el deterioro cognitivo, ya que ésta es un proceso local inflamatorio/infeccioso con potenciales efectos sistémicos y mecanismos mediados por microorganismos periodontopatógenos. Esta inflamación es la que puede explicar el daño vascular inicial y sus repercusiones en el sistema cardiovascular y cerebral.

Un ejemplo es la presencia a nivel sistémico de los factores de inflamación derivada de la inflamación local en la enfermedad periodontal, incluyendo interleucina 1, interleucina 6, TNF y la proteína C-reactiva entre otros que también han sido implicados en la inflamación del cerebro y su posterior neurodegeneración.

Una posible vía entre la infección oral local y la inflamación en el cerebro puede ser que las LP afectan el paso de otras proteínas reguladoras a través de la barrera hematoencefálica. En un estudio realizado en ratones se encontró que la activación microglial puede exacerbar la neuropatología y que las LPS inducen inflamación del SNC.<sup>34</sup>

#### **4.1 Mecanismo periférico inflamatorio en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.**

Una de las características de la enfermedad de Alzheimer es la presencia de células gliales activadas que producen niveles significativos de moléculas inflamatorias, bajos niveles de estas moléculas podrían tener un papel protector, sin embargo cuando se expresan niveles altos como en la enfermedad de Alzheimer pueden inducir la neurodegeneración, lo que sugiere Riviere y colaboradores en el año 2002 es la hipótesis de que los procesos



capaces de la regulación de la expresión de moléculas inflamatorias contribuirían a la progresión de la EA.

Las moléculas proinflamatorias derivadas de la periferia podrían aumentar la inflamación del cerebro a través de dos mecanismos: a través de la circulación sistémica y o vías neuronales, estas moléculas podrían entrar en el sistema nervioso central por diferentes vías; a través de las áreas del cerebro que carecen de una barrera hematoencefálica (órganos circunventriculares), pero también, pueden entrar al SNC por las zonas con barrera hematoencefálica de cruce, a través de capilares fenestrados, usando citoquinas específicas transportadoras para aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y así poder entrar.

La activación de células endoteliales del cerebro para producir moléculas de señalización de citoquinas que inducen óxido nítrico y prostanoídes, una vez que se encuentran en el cerebro podrían aumentar moléculas proinflamatorias, directa o indirectamente la citoquina inflamatoria estimula las células gliales para sintetizar citoquinas inflamatorias.

También se ha descrito en la cavidad oral que moléculas proinflamatorias originarias de ésta podrían afectar el cerebro a través de las vías neuronales. Otro mecanismo periférico por el cual las moléculas proinflamatorias podrían inducir los cambios inflamatorios en el cerebro, es mediante la activación de las células periféricas inflamatorias, como células T y macrófagos, que podrían obtener acceso al cerebro y contribuir al proceso inflamatorio. Además de estas moléculas, los productos bacterianos también pueden aumentar indirectamente en el cerebro las citoquinas proinflamatorias.<sup>35,36,37</sup>



Un ejemplo es el lipopolisacárido de bacterias gram negativas, el cual es un patrón molecular fácilmente reconocible y asociado a patógenos, que desencadenan la respuesta inmune innata y que aumenta citoquinas periféricas inflamatorias mediante la activación del receptor CD14.

Si las células gliales ya están preparadas o activadas como sucede en la enfermedad de Alzheimer, la estimulación proinflamatoria periférica derivada de las citoquinas y la sobreexpresión de moléculas proinflamatorias por las vías neuronales, podría dar como resultado respuestas del mecanismo exageradas y contribuir aún mas a los síntomas de dicha enfermedad.<sup>35,36,37</sup>

#### **4.2 Mecanismos principales que pueden explicar la asociación entre periodontitis y la enfermedad neurodegenerativa.**

Además de los efectos intraorales locales de la periodontitis, esta tiene un impacto potencialmente negativo sobre la salud general, debido a las asociaciones con otras enfermedades inflamatorias crónicas, como; la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes y el deterioro cognitivo.

Existen tres mecanismos principales que podrían explicar la asociación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer, las cuales se explican a continuación:

##### **Primer mecanismo.**

En primer lugar, sobre la periodontitis; periodontopatógenos pueden entrar en la circulación sistémica y cruzar la barrera hematoencefálica para invadir el cerebro.<sup>38</sup>

Una vez dentro del cerebro los patógenos y lipopolisacáridos pueden estimular la producción de citoquinas causando un aumento en el estado inflamatorio,

además ciertos patógenos pueden inducir la formación de  $\beta$  amiloide y la proteína tau, los cuales se observan en la enfermedad de Alzheimer.<sup>38</sup> Fig. 14

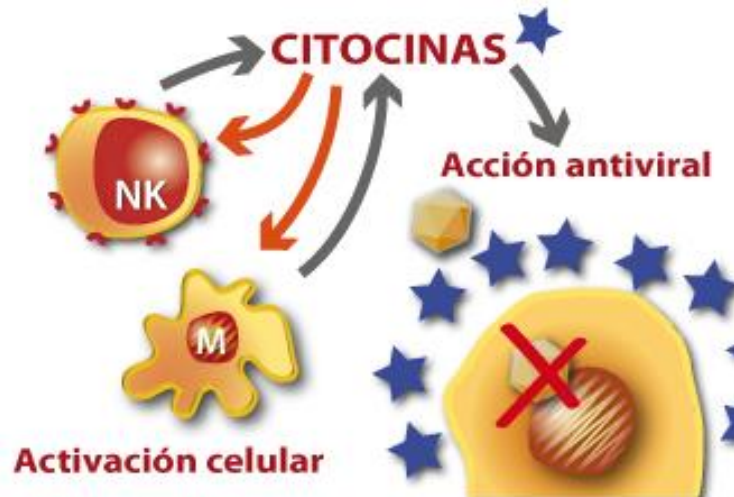
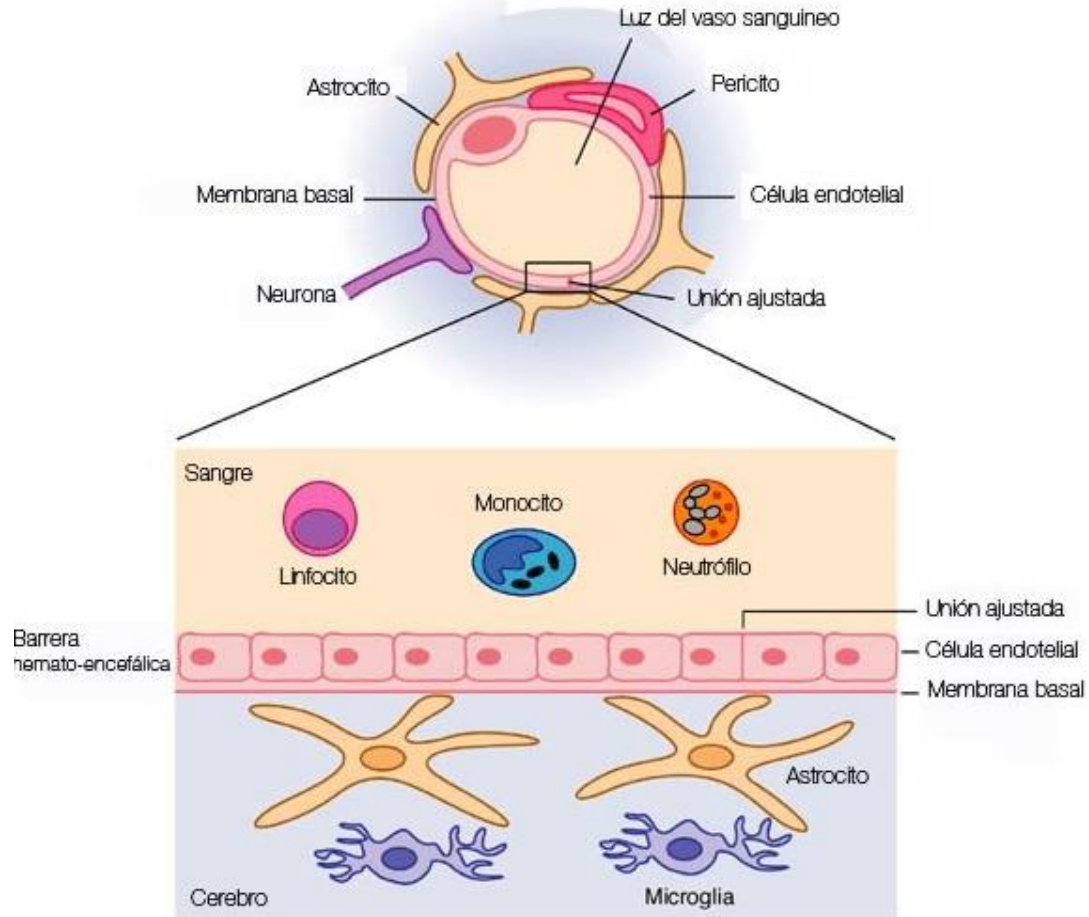


Fig. 14 Las citoquinas son liberadas por las células y afectan el comportamiento de otras células.<sup>39</sup>

### Segundo mecanismo.

La periodontitis puede contribuir al desarrollo de la demencia mediante la inducción de un estado sistémico inflamatorio, la cual conduce a la liberación de citoquinas inflamatorias como la IL-1 e IL-6 así como factor de necrosis tumoral, los mediadores inflamatorios pueden ser transportados a través de la barrera hematoencefálica en el cerebro causando así inflamación del tejido cerebral.

Tras la prolongada exposición de la inflamación, productos de Beta amiloide se acumulan y a su vez, induce la producción incluso de más citoquinas creando así un ciclo de retroalimentación para aumentar la inflamación y la destrucción del tejido.<sup>38</sup> Fig.15



### Tercer mecanismo.

La periodontitis puede conducir a un aumento de placas ateroscleróticas por causar daño a las células endoteliales. El aumento de la aterosclerosis y el daño de tejido vascular, ha demostrado que se asocia con una carga más pesada de placas neuríticas y neurofibrilares en el cerebro lo que conduce a un mayor riesgo de demencia.<sup>38</sup> Fig. 16

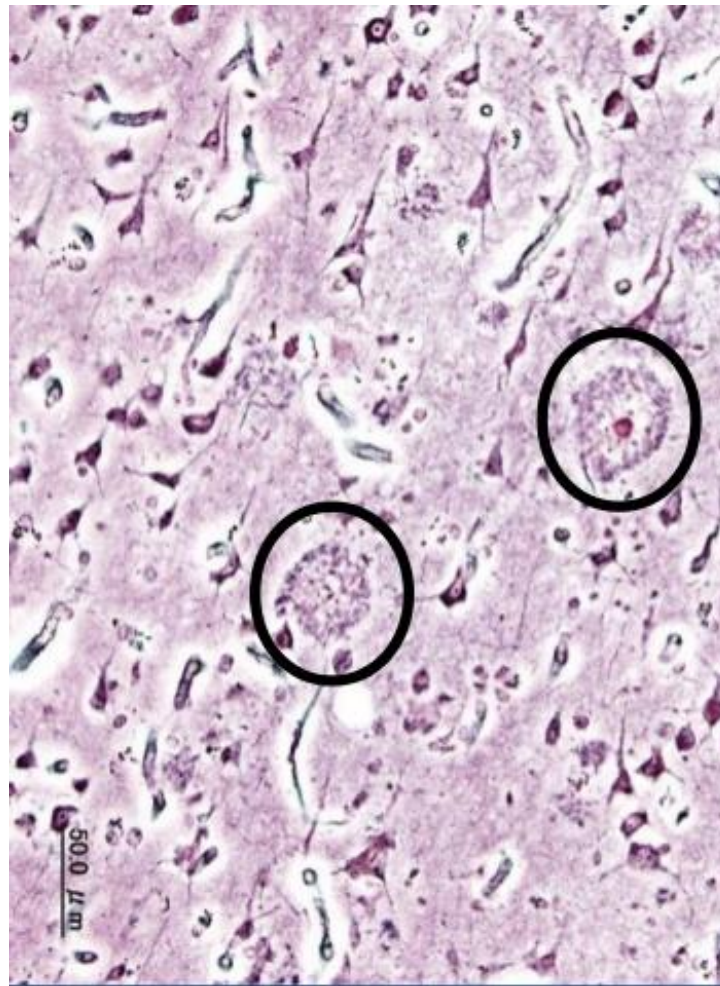


Fig. 16 Placas neuríticas.<sup>41</sup>

### 4.3 El sistema del complemento

El sistema del complemento es parte de la inmunidad innata y constituye uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad mediada por anticuerpos. El complemento constituye un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, ofrece protección contra la infección por bacterias piógenas y favorece la eliminación de complejos inmunes y de productos de la inflamación.



Las moléculas que integran el sistema del complemento son glicoproteínas con diferentes propiedades fisicoquímicas. Algunas se designan como componentes y se abrevian con la letra C y un número: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 y C9. El C1 a su vez está formado por 3 subcomponentes C1q, C1r, C1s, los dos últimos con actividad de proteasa. Está compuesto por más de 50 proteínas, incluyendo las proteínas del componente C1-C9, las cuales son parte del sistema inmune innato.

Existen proteínas reguladoras que sirven para inhibir la cascada del complemento en varios puntos. Las moléculas efectoras (opsoninas) provocan daños e inician la señalización, ejemplos de proteínas reguladoras unidas a la membrana serían: Proteína cofactor de membrana (MCP o CD46), Factor acelerador de la descomposición (DAF o CD55), receptor del complemento 1 (CR1 o CD35) y CD59.

Las reguladoras de la fase fluida son la proteína de unión C4 y la clusterina. El complemento puede ser activado a través de la vía clásica, la vía alternativa o de lectina unida a la manosa.

Un anticuerpo unido al antígeno puede activar la vía clásica, la hidrólisis espontánea de la proteína del complemento C3 o la unión de microbios activa la vía alternativa a través de los mecanismos de retroalimentación, mientras que los restos de manosa en las bacterias activan la vía de la lectina. Todos estos convergen en la etapa de C3 convertasa, lo que causa hidrólisis de C3 a C3a y C3b. Mientras que C3a es una anafilotoxina potente que regula las respuestas inmunes como la inflamación en la fase líquida, C3b opsoniza el objetivo y promueve la activación del complemento terminal, lo cual finaliza con el ensamblaje del complemento de ataque de membrana (MAC) en las células destinadas a matar.<sup>42,43</sup>



Todas las células nucleadas pueden limitar el efecto del complejo activado mediante la expresión de proteínas reguladoras del complemento. Sin embargo, los polimorfismos genéticos pueden llegar a modificar la función específica de genes específicos. Por lo tanto, los genes polimórficos de la cascada del complemento identificados en la enfermedad de Alzheimer, nos permiten saber un poco sobre su contribución al efecto general sobre la patología de la enfermedad.<sup>42,43</sup> Fig. 17

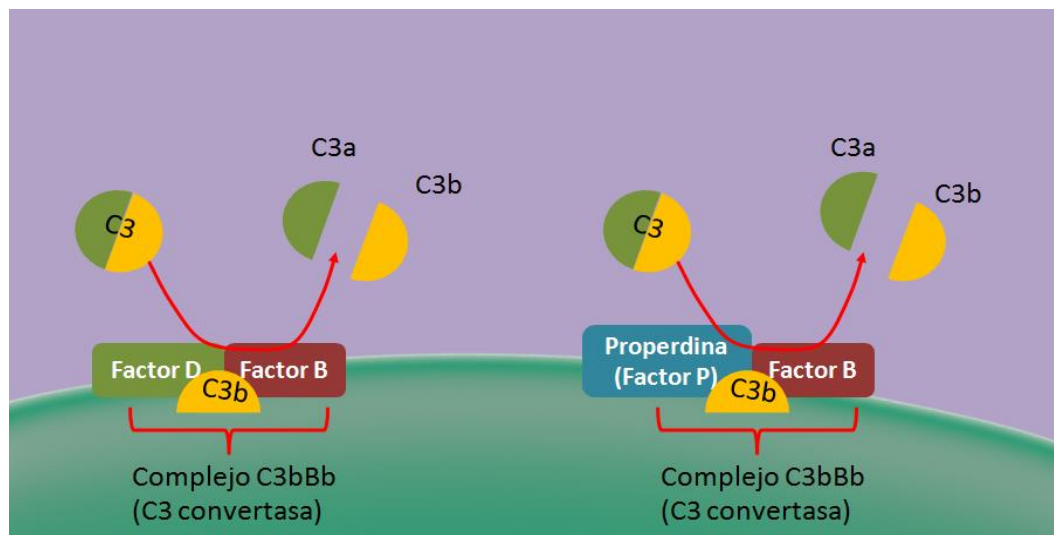


Fig. 17 Proteína del complemento C3. <sup>44</sup>

#### **4.4 *P.gingivalis*, patógeno clave y su capacidad para evitar la cascada de la inflamación.**

Un agente patógeno clave se define como un organismo que es capaz de mantener unido un arco completo, manteniendo el arco de esa forma, se puede ver como un sostén esencial que actúa como guardián para la supervivencia de nuevas comunidades microbianas sinérgicas inflamatorias en el mismo nicho.



En la periodontitis, se dice que es crucial esta bacteria, *P. gingivalis*. el dominio metabólico de esta bacteria es mantenerse en niveles bajos para evitar la competencia directa dentro de la misma especie o para la selección natural de una bacteria dominante, el dominio de sus mecanismos de evadir y mantener el medio inflamatorio a través de la cascada de señalización, brinda protección no solo para ella misma sino también para otros organismos inflamatorios que pueden ser menos capaces de sobrevivir a tales condiciones tóxicas.

Actualmente se reconocen tres vías de activación del complemento; éstas son la vía clásica, dependiente de complejos antígeno-anticuerpo o por la proteína C reactiva; la vía alterna, iniciada por sustancias localizadas en la superficie de microorganismos y la vía de la lectina que se une a la manosa (LUM), conocida también como la vía clásica independiente de anticuerpos.

La primera vía del complemento que fue descubierta fue la vía clásica. La vía alterna fue la segunda en descubrirse, sus proteínas son llamadas factores y están seguidas por una letra, como el factor B, factor H, factor D, factor I, factor P, etc.

Las proteínas del complemento localizadas sobre las membranas de las células pueden ser receptores para proteínas del complemento activadas o para proteínas reguladoras del complemento.

Un sistema de complemento funcionando adecuadamente comprende al menos tres vías diferentes; la clásica, la alternativa y la lectina de unión a la manosa como ya se mencionó, cada una de estas convergen en el componente central C3 que luego conduce la activación de la vía terminal.<sup>42,43</sup>

A través de este proceso de activación, se generan numerosos fragmentos de activación enzimática, muchos de los cuales tienen función inmunomoduladora; por ejemplo: anafilatoxinas C3a, C5a y el complejo de ataque de membrana (MAC).

Hay una comunicación entre estas vías para la liberación de citosinas y otras vías de señalización como las que están reguladas por una señal extracelular.<sup>42,43</sup> Fig.18

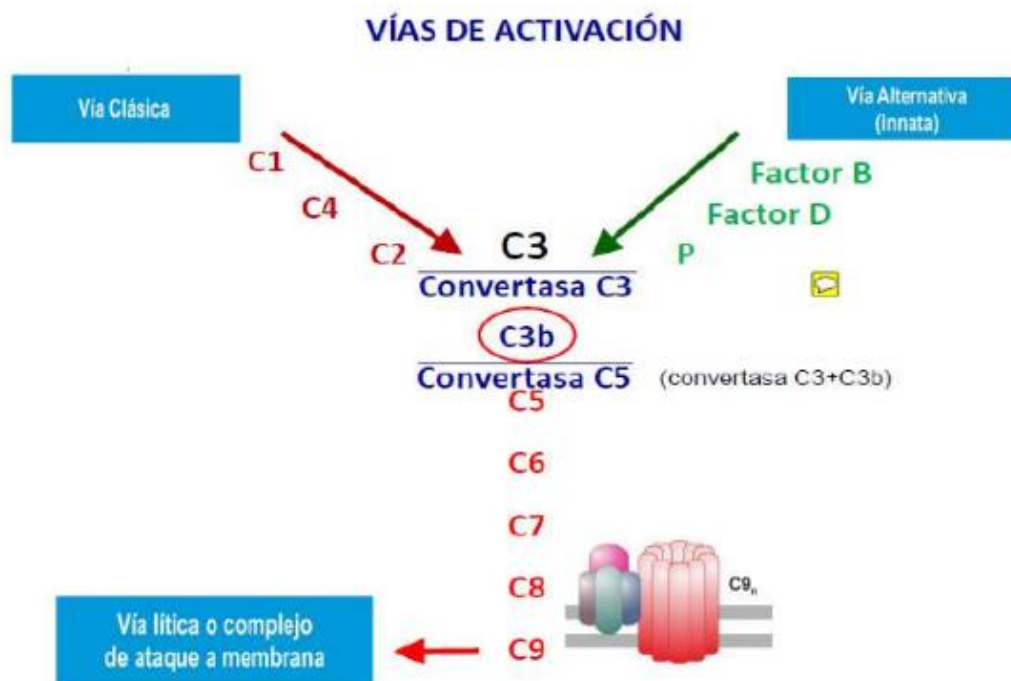


Fig. 18 Sistema del complemento <sup>45</sup>

#### 4.5 LPS de *P.gingivalis* y su efecto en el cerebro.

Zhang y colaboradores identificaron que las LPS de *P.gingivalis* podrían ser parte del trasfondo para el mecanismo de pérdida de memoria, LPS es el componente principal de la membrana superficial de bacterias gram-negativo como *P.gingivalis*, además es un importante distribuidor de inflamación y de la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer porque tiene receptores

de reconocimiento de patrones (PRRs), por ejemplo, los receptores tipo Toll (TLR's) expresados en la glía (como células presentadoras de antígeno) que pueden reconocer patrones moleculares asociados a microorganismos para desencadenar respuestas antibacterianas. El LPS de *P.gingivalis* puede simular CD14, TLR-2 o -4 y enviar señales a los núcleos por la vía MyD88, la cual inicia una cascada de eventos que incluyen una mayor expresión de citocinas proinflamatorias.

Este microorganismo expresa una serie de factores de virulencia, tales como fimbria, enzimas proteolíticas, hemagglutininas, LPS y cápsula y exhibe una diversidad genotípica y serotípica que permite una variabilidad intra-especie con la potencialidad de inducir inflamación y destrucción periodontal, en todos los casos *P.gingivalis* y su LPS son potentes iniciadores de la señalización inflamatoria periférica e intracerebral y esto tiene implicaciones rápidas y directas en la memoria.<sup>46</sup> Fig. 19

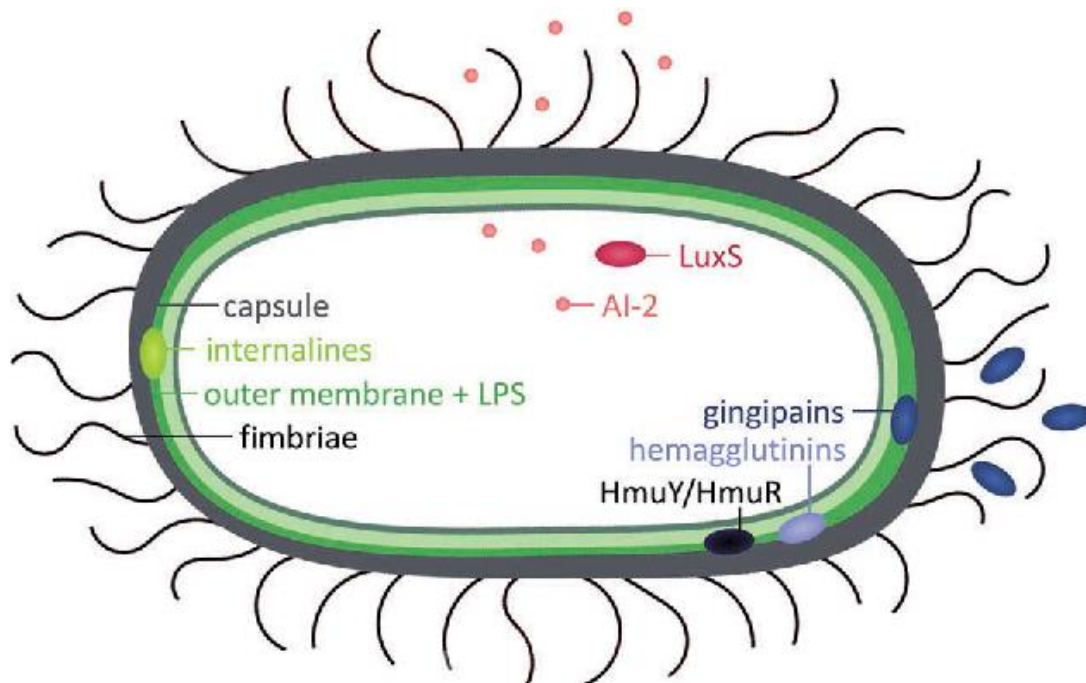


Fig. 19 Estructura *Porphyromonas gingivalis*.<sup>47</sup>



---

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un proceso neurodegenerativo del sistema nervioso central, que ocasiona problemas relacionados con la memoria, el pensamiento y el comportamiento. Se caracteriza por una muerte neuronal progresiva en ciertas zonas del cerebro. Es la forma más común de demencia, un término general que se aplica a la pérdida de memoria y otras habilidades cognitivas que interfieren con la vida cotidiana, que no es una parte normal del envejecimiento.

Dentro de las características clínicas que podemos encontrar en el Alzheimer podemos resaltar la pérdida de memoria y deterioro cognitivo en una etapa temprana, la pérdida de confianza, el juicio y la atención.

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial asociada a biofilms de placa bacteriana, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de sostén del diente, formación de bolsas periodontales, recesiones gingivales o ambas.

La enfermedad de Alzheimer y la periodontitis se han relacionado principalmente por el problema cognitivo y motriz de estos pacientes, debido a que presentan dificultad para realizar su higiene bucal,

Los investigadores Finch y Morgan, hicieron una gran contribución con su investigación, ya que hablan de la importancia de la inflamación sistémica crónica en la etiología y la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer.



En la periodontitis, se dice que es crucial la bacteria, *Porphyromonas gingivalis*, el dominio metabólico de esta bacteria es mantenerse en niveles bajos para evitar la competencia directa dentro de la misma especie o para la selección natural de una bacteria dominante.

Forner y colaboradores, plantearon la hipótesis de que los patógenos periodontales pueden entrar en el cerebro a través de las vías nerviosas periféricas siendo esta una vía potencial para la invasión directa de los patógenos y sus factores de virulencia en el tejido cerebral que están implicados en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Finalmente se recomienda realizar más estudios para saber si la periodontitis puede ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez A. ¿Qué sabemos de? El Alzheimer. 1st ed. Madrid: CSIC; 2009.p. 16-17, 21.
2. TEKCRISPI. Sinapsis cerebral [Internet]. 2019 [cited 14 January 2020]. Disponible en: <https://www.tekcrispy.com/2019/02/18/nueva-forma-comunicacion-neuronal/>.
3. National Institute on Aging (NIA). What Causes Alzheimer's Disease? [Internet]. NIH. 2020 [cited 31 January 2020]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/what-causes-alzheimers-disease>.
4. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Rev Neurol 2018; (66): 377-386.
5. Romano M, Nissen M, Paredes N, Parquet C. Enfermedad de Alzheimer. Revista de posgrado de la Catedra de Medicina [Internet]. 2007;(175):9-12.
6. Donoso Archibaldo. Alzheimer's disease. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Jan 14]; 41(2):13-22.  
Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003041200003&lng=en). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272003041200003>.



7. Know Alzheimer. Las fases del Alzheimer [Internet]. 2020 [cited 15 January 2020]. Disponible en: <https://knowalzheimer.com/todo-sobre-el-alzheimer/fases-del-alzheimer/>.
8. Casanova J. Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos. 1st ed. Barcelona: Fundación "la Caxia"; 1999.p. 8-99.
9. Rojo E. ALZHEIMER´S DISEASE. NEW DIAGNOSTIC CRITERIA AND IMPLICATIONS IN CLINICAL PRACTICE. Valladolid: Hospital Clínico Universitario de Valladolid. 2014;(51): 67-75.
10. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. México: Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad; 2017 p. 22-25.
11. Lopez J, Agüera L. New diagnostic criteria for dementia and Alzheimer’s disease: a psychogeriatric perspective. Madrid: Unidad de Investigación Proyecto Alzheimer; 2015; 5 (1): 3-14.
12. Carazo E, Blanco M. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. SEMERGEN. 2001;(27):575-586.
13. González Pérez Augusto César, Llibre Rodríguez Juan de Jesús. Estado confusional agudo en el paciente anciano. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2001 Dic [citado 2020 Ene 19]; 30(Suppl 5): 89-96. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572001000500014&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500014&lng=es).





14. Proaño Narváez J, Aguilar Rebolledo F. Enfermedad de Alzheimer. Clínica, diagnóstico y neuropatología. Plasticidad y Restauración Neurológica. 2004;(1 y 2):95-105.
15. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV *et al*. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001; 58(12):1985-1992.
16. Anejo Producciones S.A. Placas seniles [Internet]. 2020 [cited 31 January 2020]. Disponible en: [http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicinailustrada/enfermedaddeal/placas\\_seniles.htm](http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicinailustrada/enfermedaddeal/placas_seniles.htm).
17. Álvarez Sánchez M, Pedroso I. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer. Revista Mexicana de Neurociencia. 2008;(9(3):196-201.
18. Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer [Internet]. National Institute on Aging. 2018 [cited 5 February 2020]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/medicamentos-enfermedad-alzheimer>.
19. Hospital San Juan de Dios. Medicamentos que suele tomar una persona con EA [Internet]. 2017 [cited 5 February 2020]. Disponible en: <http://www.hsjd.cl/web/en-adultos-mayores-los-farmacos-pueden-gatillar-perdida-de-memoria-y-problemas-para-caminar/>.
20. World Health Organization. "Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care". Washington: OPS; 2010.p. 1-68.



21. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, Adang E, Wollersheim H, Grol R, Verhey F. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2008; 56(6): 1116-1128.
22. Agustín Z. New classification of periodontal diseases. *ADM*. 2018;(75):122-124.
23. SAP. Clasificación de las enfermedades y alteraciones periodontales y periimplantares 2017 AAP-EFP, Buenos Aires Argentina: 2019; 1-20.
24. Herrera D, Figuero E, Shapira L, Jin L, Sanz M. La nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias. *Revista científica de la Sociedad Española de Periodoncia*. 2018;(11):94-110.
25. G.Caton J. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-Introduction and key changes from the 1999 classification, *Journal of clinical periodontology*. 2018; 45 (Suppl 20): S1-S8.
26. G.Newman M, H.Takei H, R.Klokkevold P, A. Carranza F. *Periodontología Clínica de Carranza*. 11th ed. AMOLCA, Actualidades Médicas, C.A; 2014. p. 221-226.
27. Rioboo Crespo M., Bascones A.. Factores de riesgo de la enfermedad periodontal: factores genéticos. *Avances en Periodoncia [Internet]*. 2005 Ago [citado 2020 Feb 5]; 17( 2 ): 69-77.



28. Vargas Casillas A, Yañez Ocampo B, Monteagudo Arrieta C. Periodontología e Implantología. 1st ed. Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 28-34, 48-50, 62-63.
29. Ramos D, Moromi H, Martinez E. Porphyromonas gingivalis: predominant pathogen in chronic periodontitis. 14th ed. ODONTOLOGÍA SANMARQUINA. San Marcos: Dpto. de CC. Básicas; 2011. p. 34-38.
30. Díaz Zúñiga J, Yañez Figueroa J, Melgar Rodríguez S, Álvarez Rivas C, Rojas Lagos C, Vernal Astudillo R. Virulencia y variabilidad de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans y su asociación a la periodontitis. Rev. Clin. Periodoncia Implantología Rehabilitación Oral. 2012. p. 40-45.
31. Díaz Caballero Antonio, Vivas Reyes Ricardo, Puerta Llerena Leonardo, Ahumado Monterrosa Maicol, Cabrales Salgado Ricardo, Herrera Herrera Alejandra et al . Periodontitis, Porphyromonas gingivalis y su relación con la expresión de quorum sensing. Rev Cubana Estomatología. 2010;47( 4 ): 404-416.
32. Gil Montoya J, Sánchez Lara I, Carnero Pardo C. Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study. 86th ed. Journal of periodontology. Chicago; 2015;(86): 244-253.
33. Dental Arroque. Cuidado dental en personas mayores [Internet]. 2019 [cited 14 April 2020]. Disponible en: <https://clinicadentalboadillamajadahonda.com/cuidado-dental-en-personas-mayores/>.



34. Grabe HJ, Schwahn C, Vo "lzke H, Spitzer C, Freyberger HJ, John U, Mundt T, Biffar R, Kocher T. Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontology* 2009; 36: 550–557.
35. Kammer A, Craig R, Dasanayake A. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal disease. *Alzheimer's & Dementia*. New York; 2008. p. 242–250.
36. Yao-Tung L, Hsin-Chien L, Chaur-Jongh H. Periodontitis as a Modifiable Risk Factor for Dementia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. 2nd ed. *JAGS*; 2017. p. 301-305.
37. Gil Montoya J, Barrios R, Sanchez Lara I. Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. Granada, España; 2019; (1):11-18.
38. Association of Chronic Periodontitis on Alzheimer's Disease or Vascular Dementia. 67th ed. The American Geriatrics Society. 2019. p. 1234-1238.
39. Sánchez Vizcaíno J. Activación celular [Internet]. 2010 [cited 14 April 2020]. Disponible en: <http://apps.sanidadanimal.info/cursos/inmunologia/ca062.htm>.
40. Alves J. Barrera hematoencefálica [Internet]. 2013 [cited 14 April 2020]. Disponible en: [http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=barrera\\_hematoencefalica](http://neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=barrera_hematoencefalica).



41. Espino Saavedra W. Placas Neuríticas [Internet]. 2015 [cited 14 April 2020]. Disponible en: [https://www.google.com/search?q=placas+neuriticAS&sxsrf=ALeKk03lxTzNKIMQJRt8bhooPujRQUcdYQ:1584561060071&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjS3\\_D45aToAhXEna0KHdNNBTkQ\\_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=608#imgrc=wzKKS\\_Z6zANyAM](https://www.google.com/search?q=placas+neuriticAS&sxsrf=ALeKk03lxTzNKIMQJRt8bhooPujRQUcdYQ:1584561060071&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwjS3_D45aToAhXEna0KHdNNBTkQ_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=608#imgrc=wzKKS_Z6zANyAM).
42. Berrón Pérez R, Penagos Paniagua M, Zaragoza Benítez J. El sistema del complemento. Vía clásica y de la lectina que se une a la manosa. 12th ed. Servicio de Inmunología. Instituto Nacional de Pediatría. 2003. p. 46-52.
43. Cerajewska T, Davies M, West N. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. 21st ed. BRITISH DENTAL JOURNAL. Macmillan Publishers Limited; 2015. p. 29-34.
44. Bioquímica Dental. proteína del complemento c3 [Internet]. 2016 [cited 14 April 2020]. Disponible en: <https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/03/03/sistema-del-complemento/>.
45. Universidad CEU Cardenal Herrera. Sistema del Complemento [Internet]. 2015 [cited 14 April 2020]. Disponible en: <https://www.studocu.com/es/document/universidad-ceu-cardenal-herrera/estructura-y-funcion-ii/apuntes/tema-2-sistema-de-complemento/3972769/view>.
46. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. PLOS ONE. 2016. p.1-9.



47. Journal of oral microbiology. Determinants involved in biofilm formation by *Porphyromonas gingivalis*. [Internet]. 2017 [cited 14 April 2020]. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/New-approaches-to-combat-Porphyromonas-gingivalis-Gerits-Verstraeten/7450be52609831d60983dbffc71dde6bf03f4170/figure/0>.