

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE EL DÉFICIT COGNITIVO
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**



LUISA MARÍA ARIAS BETANCOURT
MARIA FERNANDA MARTINEZ MUÑOZ

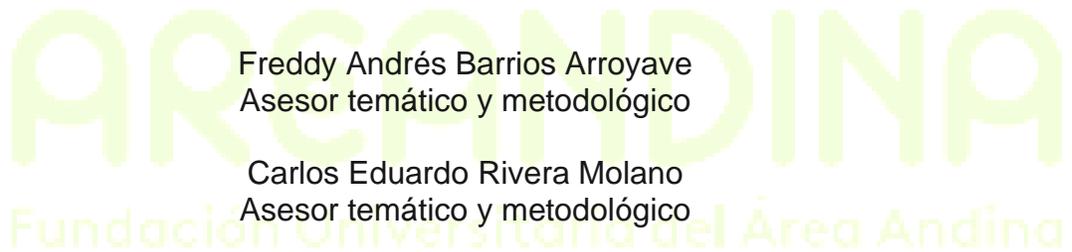


FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA ANDINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE
DIRECCIÓN DE POSGRADOS
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA.
PEREIRA
2021

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO PERIODONTAL SOBRE EL DÉFICIT COGNITIVO
DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

**LUISA MARÍA ARIAS BETANCOURT
MARIA FERNANDA MARTINEZ MUÑOZ**

Trabajo para optar por el título de Especialista en Epidemiología



**Freddy Andrés Barrios Arroyave
Asesor temático y metodológico**

**Carlos Eduardo Rivera Molano
Asesor temático y metodológico**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DEL ÁREA ANDINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD Y EL DEPORTE
DIRECCIÓN DE POSGRADOS
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
PEREIRA
2021**

Lista de contenido

1	INTRODUCCIÓN	6
2	PROBLEMA	8
2.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
2.2	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
3	JUSTIFICACIÓN	11
4	ANTECEDENTES	13
4.1	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:.....	13
4.2	CARGA DE LA ENFERMEDAD:.....	13
4.3	FACTORES DE RIESGO:.....	14
4.4	ESTUDIOS PREVIOS.....	15
5	OBJETIVOS	17
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	17
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
6	MARCO TEÓRICO	18
6.1	MARCO CONCEPTUAL.....	24
	METODOLOGÍA	26
7.2	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE ESTUDIOS.....	26
7.3	TIPOS DE ESTUDIOS QUE SERÁN INCLUIDOS.....	26
7.4	PARTICIPANTES.....	27
7.6	BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN.....	27
7.7	TAMIZACIÓN, SELECCIÓN Y EXTRACCIÓN.....	28
7.8	RESULTADOS ESPERADOS.....	29
7.9	IMPACTO SOCIAL Y/O INNOVACIÓN, O RESPONSABILIDAD SOCIAL.....	29
8	RESULTADOS	30
9	DISCUSIÓN	52
10	CONCLUSIONES	56
11	RECOMENDACIONES	58
13	ANEXOS	66
13.1	CRONOGRAMA.....	66
13.2	PRESUPUESTO.....	67

Lista de tablas

Tabla 1. Términos de búsqueda.	29
Tabla 2. Búsqueda Medline.	30
Tabla 3. Búsqueda Pubmed.	31
Tabla 4. Búsqueda Cochrane.	32
Tabla 5. Búsqueda Google Scholar.	33
Tabla 6. Búsqueda Science direct.	34
Tabla 7. Búsqueda Scopus.	35
Tabla 8. Búsqueda Trip.	36
Tabla 9. Búsqueda JSTOR.	36
Tabla 10. Búsqueda Lilacs BIREME.	37
Tabla 11. Evaluación de la calidad STROBE.	42

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

Lista de figuras

Figura 1. Tamizaje inicial: porcentaje de estudios incluidos, excluidos y en duda.	38
Figura 2. Desacuerdo entre los investigadores.	38
Figura 3. Diagrama prisma.	41

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

1 INTRODUCCIÓN

La demencia se define como el deterioro adquirido y sostenido de las capacidades cognitivas (memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio). en un paciente alerta, que entorpece la realización de las actividades básicas de la vida diaria. La demencia es causada por diversas enfermedades y lesiones que afectan al cerebro de forma primaria o secundaria, como la enfermedad de Alzheimer o los accidentes cerebrovasculares, afecta a 50 millones de personas en el mundo, de las cuales el 60 % residen en países de medianos y bajos ingresos, se calcula que afectará a 82 millones de personas en 2030 y 152 millones en 2050. Latinoamérica es la tercera región del mundo con mayor prevalencia de demencias con 8.4% de la carga mundial.

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia degenerativa, corresponde al 60 hasta 70% de los casos en el mundo y su prevalencia continúa en aumento, en los países de bajos y medianos ingresos es donde se encuentra la mayor carga de la enfermedad, aunque se distribuye de forma global; hasta ahora se han descrito múltiples factores de riesgo entre ellos: genéticos, la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad aterosclerótica, enfermedad cerebrovascular, el tabaquismo, el sedentarismo y en los últimos años se ha descrito con frecuencia la asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de desarrollo de Alzheimer, basados en la teoría de la micro inflamación crónica que se disemina hasta sistema nervioso central con factores proinflamatorios que generan la activación de la microglía y posteriormente la cascada fisiopatológica del Alzheimer con pérdida neuronal y progresión de la disfunción cognitiva.

En lo referente al tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer a pesar de los esfuerzos de la comunidad científica aún no se obtiene una cura, actualmente se dispone varios grupos farmacológicos que han mostrado enlentecer la evolución de la enfermedad, pero aún no se obtiene una cura, por ello cobra relevancia la periodontitis como factor de riesgo modificable a través del tratamiento periodontal, ya que lograría un gran impacto positivo en la salud de la población en riesgo a nivel mundial.

Periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con la formación de bolsa, recesión o ambas, la pérdida de inserción relacionada con periodontitis avanza en La forma continua o bien por brotes

episódicos de actividad. La Periodontitis crónica es más prevalente en adultos, esta se vincula con la acumulación de placa y cálculos.

La periodontitis crónica ocurre como una enfermedad localizada en la que menos de 30% de los sitios valorados presentan pérdida de inserción y de hueso o como una enfermedad generalizada en la que más del 30% de los sitios están afectados. La enfermedad puede describirse por su intensidad como leve, moderada y severa sobre la magnitud de pérdida de inserción clínica y durante los últimos años se ha descrito como factor de riesgo y a adquirida relevancia clínica en enfermedades como diabetes y el Alzheimer. Durante la realización del tratamiento de la enfermedad periodontal encontramos IV fases enfocadas en tratar las lesiones, encontradas y restaurar la funcionalidad y evitar complicaciones en la cavidad oral

Teniendo en cuenta todo lo anterior; es importante determinar el efecto del tratamiento periodontal sobre la progresión en el déficit cognitivo de la enfermedad de Alzheimer; pero es muy difícil lograr resultados concluyentes mediante estudios primarios debido a que estos tienen grandes limitaciones en cuanto a la validez externa, por esta razón, se realiza esta revisión sistemática, con la siguiente pregunta PICOS: "En pacientes con enfermedad de Alzheimer, con diagnóstico de periodontitis crónica, ¿Puede el tratamiento de la enfermedad periodontal, disminuir la progresión en el deterioro cognitivo del Alzheimer comparado con aquellos pacientes que no reciben el tratamiento periodontal, al evaluar la evidencia en ensayos clínicos, cuasiexperimentales y/o estudios observacionales de cohorte o de casos y controles?".

Fundación Universitaria del Área Andina

2 PROBLEMA

2.1 Planteamiento del problema

La demencia es definida por la Alzheimer Asociación como “un término general que describe una amplia gama de síntomas asociados con el deterioro de la memoria y otras habilidades del pensamiento, que llegan a reducir la capacidad de una persona de realizar sus actividades diarias”, afecta a 50 millones de personas en el mundo y su prevalencia es creciente en países de medianos y bajos ingresos, se ha descrito una prevalencia superior al 8 % en países de Latinoamérica, ocupando el tercer lugar en cuanto la prevalencia por regiones (1,3).

Según la Organización Mundial de la Salud en el año 2015 se estimó un costo social total de US\$ 818 000 millones, alrededor del mundo a causa de la demencia, y el costo total expresado como proporción del PIB varía entre el 0,2% en países de ingresos bajos y medios, y el 1,4% correspondiente a los países de ingresos altos. La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia degenerativa, ya que es la causa de hasta el 70% de los casos en todo el mundo, incluso se habla de cifras en algunas fuentes que alcanza 80% del total de casos y su prevalencia continúa en aumento se cree que es debido en gran parte a la mayor esperanza de vida de la persona, aunque no debe interpretarse como una consecuencia inevitable del envejecimiento (1,3).

Hasta la actualidad se han descrito múltiples factores de riesgo desde los no modificables como la carga genética y la edad, hasta los factores de riesgo modificables como son los hábitos dietarios, ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol, las enfermedades crónicas como hipertensión diabetes, aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular, deficiencias vitamínicas y en los últimos años se ha descrito con frecuencia la asociación entre la enfermedad periodontal y el riesgo de desarrollo de Alzheimer (4,6).

Los problemas de salud oral se consideran de las patologías más frecuentes en todo el mundo y son catalogadas como prioridad en salud pública por la organización mundial de la salud; la caries es la patología oral más frecuente seguida por la enfermedad periodontal, se estima que actualmente afecta al 50% de la población de Estados Unidos y Reino Unido (7).

Periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con la formación de bolsa, recesión o ambas. La Periodontitis crónica es más prevalente en adultos, esta se vincula con la acumulación de placa y

cálculos y suele tener un ritmo de progresión lento a moderado, pero se observan periodos de destrucción más rápida (8).

En estudios con latinos reportan que esta prevalencia se encuentra entre 15-18% vs 11% reportada a nivel mundial, se considera que en Latinoamérica estas cifras superiores se explican principalmente por las condiciones socioeconómicas y acceso a servicios de salud en la región más que por factores biológicos (7).

Existe en la actualidad evidencia que soporta el efecto de la enfermedad periodontal en el desarrollo de las enfermedades crónicas como la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y durante los últimos años ha recibido atención creciente la posible asociación entre la periodontitis crónica y el inicio o progresión de la Enfermedad de Alzheimer, ya que se tiene como base teórica que la micro inflamación crónica generada por la periodontitis, podría llegar al cerebro vía hematogena o por medio de vías neuronales, causando con el tiempo pérdida del tejido y atrofia, lo que clínicamente se evidencia como la pérdida de las capacidades cognitivas y funcionales de los pacientes. Sin embargo, también se han publicado estudios donde no se ha encontrado ninguna asociación o concluyen que dicha relación estaría en una dirección inversa en la cual, sería el déficit cognitivo de la enfermedad de Alzheimer, la que afecta la capacidad de los pacientes para las actividades básicas incluyendo el autocuidado y por lo tanto el mantenimiento de la salud oral. Revisiones sistemáticas realizadas con el objetivo de determinar si existe suficiente evidencia o no de la relación causal entre la periodontitis crónica y el inicio o progresión del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, han sido no concluyentes, debido principalmente a la alta heterogeneidad de los estudios (9,11).

De acuerdo a lo que se ha descrito anteriormente, en esta revisión sistemática se pretende evaluar la evidencia que existe actualmente en la literatura científica del efecto del tratamiento de la periodontitis crónica sobre la progresión del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, permitiendo valorar de forma indirecta la posible asociación de entre ambas patologías, al comparar la progresión del déficit cognitivo en los pacientes con Alzheimer que están expuestos versus quienes no están expuestos al tratamiento periodontal.

2.2 Pregunta de investigación

“En pacientes con enfermedad de Alzheimer, con diagnóstico de periodontitis crónica, ¿Puede el tratamiento de la enfermedad periodontal, disminuir la progresión en el deterioro cognitivo del Alzheimer comparado con aquellos pacientes que no reciben el tratamiento periodontal, al evaluar la evidencia en ensayos clínicos, cuasiexperimentales y/o estudios observacionales de cohorte o de casos y controles?”.

AREA ANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

3 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Alzheimer tiene una gran relevancia a nivel mundial por su alta prevalencia, ya que corresponde hasta el 70% de los casos de demencia a nivel global, de los cuales el 60 % se encuentran en países de medianos y bajos ingresos, Latinoamérica aporta el 8.4% de la prevalencia mundial (1,3).

Debido a que la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa en estadios avanzados el paciente requiere de asistencia permanente para todas las actividades básicas de la vida diaria, lo que genera además del impacto personal, una alta carga a nivel familiar tanto física, como emocional y económica, finalmente el costo social y para los sistemas de salud son tan altos que se ha estimado que en el 2021 los pagos anuales totales por atención médica, cuidados a largo plazo y cuidados paliativos para las personas con Alzheimer u otras demencias se acerca a los 355 mil millones de dólares en estados unidos (2,12).

En 2015, el costo social total de la demencia a nivel mundial se estimó en US\$ 818 000 millones y el costo expresado como proporción del producto interno bruto correspondería 0,2% en los países de ingresos bajos y medianos.

Además de esto hasta el día de hoy la terapia farmacológica permite el control de síntomas y en el mejor de los casos enlentece la progresión, pero no existen tratamientos curativos, por lo tanto al conocer que sean descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer y también que existe una ventana de tiempo de hasta veinte años para el inicio de los síntomas, los esfuerzos pueden concentrarse en estrategias de prevención enfocadas en los principales factores de riesgo susceptibles de modificación (1,2,4,12,13).

Durante los últimos años se ha descrito en varios estudios la asociación entre la demencia Alzheimer y la enfermedad periodontal como posible factor de riesgo. Al igual que la enfermedad de Alzheimer en la última década ha aumentado la evidencia que ha hecho que se considere a la enfermedad periodontal como un problema de salud pública a nivel mundial, que genera también impactos en varios ámbitos como son psicológico, financiero, laboral y social de los pacientes y sus familias, además de un alto costo para los sistemas de salud deben asumir el tratamiento de una condición que era totalmente prevenible como lo es la periodontitis. Además de esto debe considerarse que no solo es la enfermedad de Alzheimer, sino que la enfermedad periodontal también se ha asociado con otra serie de patologías importantes y prevalentes como son la diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (2,9,14).

Se realiza una revisión sistemática de la literatura para determinar si existe algún impacto en la progresión del déficit cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer al realizarles tratamiento para periodontitis, ya que se requiere sintetizar el cuerpo de evidencia disponible sobre este tema para lograr conclusiones e implicaciones sólidas, generalizables e imparciales, lo que no es posible con un estudio primario debido a la limitación en la validez externa.

Además, permite evaluar de forma indirecta si existe o no la asociación causal entre la periodontitis y el déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, que en caso de ser positiva tendrá grandes implicaciones para la práctica clínica y las políticas de salud pública en cuanto al manejo y prevención de la Enfermedad de Alzheimer, aspecto de gran relevancia si tenemos en cuenta que Colombia es un país en vías de desarrollo y con limitados recursos económicos para cubrir los costos totales de las enfermedades ya instauradas.

En caso contrario, es decir, sino se encuentra evidencia suficiente o no es concluyente, esta revisión sistemática permitirá identificar de manera crítica las contradicciones, inconsistencias, vacíos del conocimiento y explorar las razones de estas, además permitirá desarrollar proyectos de investigación primaria para evaluar el efecto del tratamiento periodontal sobre la progresión de la demencia en Alzheimer, al identificar donde se encuentra el vacío del conocimiento o las fallas metodológicas encontradas que no han permitido concluir adecuadamente sobre esta teoría, por lo tanto los esfuerzos deberán enfocarse en la identificación e intervención de otros factores de riesgo (15,16).

Fundación Universitaria del Área Andina

Por último, esta investigación es importante para nuestra formación profesional como epidemiólogas, al permitirnos aplicar los conocimientos adquiridos durante el transcurso de la especialización y lograr obtener el título profesional de posgrado en epidemiología. También es importante para la universidad del área andina porque contribuye a la generación de nuevo conocimiento y a consolidación de la institución como educadora y generadora de información científica.

4 ANTECEDENTES

4.1 Datos Epidemiológicos:

El termino demencia se refiere a la condición de salud en la cual las funciones cognitivas se ven afectadas de tal manera, que terminan causando discapacidad y dependencia para realizar las actividades de la vida diaria, esta condición puede ser consecuencia de diferentes patologías que afectan el sistema nervioso central y entre ellas la más frecuente es la enfermedad de Alzheimer. Se estima que existen actualmente 50 millones de personas tienen diagnóstico de demencia, y que próximamente el 60% de los casos pertenecen a los países de bajos y medianos ingresos, esta enfermedad además afecta ambos sexos, pero se ha descrito mayor prevalencia en el sexo femenino, en ocasiones ha sido asociado a la tendencia de este grupo poblacional a tener una mayor longevidad (1,3,17).

En Colombia no existen publicaciones suficientes en torno al tema ,están algunas cifras relacionadas derivadas de algunos estudios y otros provenientes de encuestas de salud y boletines del Ministerio de Salud y Protección Social, en los cuales se ha encontró que en 2015 un estudio observacional que incluyó varios departamentos del país entre los cuales estaban: Risaralda, Caldas, Antioquia y Valle entre otros, allí se reportó la demencia con una prevalencia del 9.4%, pero que en mayores de 85 años incrementaba hasta el 57.4%, también se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución por sexo ya que las mujeres tenían una mayor prevalencia del 10.7% frente al 8.1% hombres. También se encontró un estudio realizado con población mayor a 65 años en la ciudad de Manizales, Caldas donde la prevalencia del deterioro cognitivo leve alcanzó el 39.4% y la demencia 6% (18-20).

4.2 Carga de la Enfermedad:

La enfermedad de Alzheimer es la primera causa de demencia a nivel mundial, y es una de las principales causas dependencia, discapacidad y mortalidad. También se estiman que para el 2050, 151 millones de personas tendrán diagnóstico de Alzheimer. En cuanto los datos epidemiólogos que nos muestra la magnitud de esta enfermedad se encuentran los datos aportados por la asociación de Alzheimer en los estados unidos, donde se ha reportado que esta enfermedad en 2016 se fue la sexta enfermedad o lesión que generó más años de vida ajustados por discapacidad, también ocupó el cuarto lugar en años de vida perdidos por mortalidad prematura, y el 19^{no} puesto como lesión o enfermedad que generó más años de vida vividos con discapacidad. En cuanto al costo económico para los sistemas de salud, se estimó en el año 2010 un total de 604.000 millones de dólares

estadounidenses, en el mundo, En 2015, el costo social total de la demencia a nivel mundial se estimó en US\$ 818 000 millones. Para el 2021 se estima un costo aproximado de 315.000 millones de dólares solo en Estados Unidos (1-3,5).

Los pacientes tienen un promedio de vida de 4 a 8 años, después del diagnóstico pero algunos pueden alcanzar hasta los 20 años, tiempo durante el cual requerirán de cuidados permanentes debido su creciente dependencia, es importante tener en cuenta que el cuidado de los pacientes con discapacidad por demencia en el 80% de los casos se lleva a cabo por sus familiares, también en fases tempranas la mayor parte del costo económico es soportado por la familia, pero en fases avanzadas el mayor costo es soportado por los servicios de salud, esto a causa de las hospitalizaciones e institucionalización. También es de gran relevancia considerar que los cuidadores también resultan afectados en varios aspectos, ya que además del impacto económico también se genera compromiso a nivel psicológico, físico, social y laboral (2,17).

4.3 Factores de Riesgo:

Debido a todos los datos anteriormente expuestos es comprensible que la demencia se haya catalogado, como una prioridad en salud pública y que a nivel mundial se estén realizando esfuerzos para encontrar tratamiento curativos lo cuales aún no han tenido mayor éxito; actualmente la terapia farmacológica permite el manejo de síntomas y podrían disminuir la velocidad de la progresión en algunos casos, por lo tanto durante los últimos años ha tomado relevancia la identificación por medio de la investigación científica de los probables factores de riesgo relacionados con el inicio y progresión de la enfermedad de Alzheimer; dentro de los principales factores de riesgo descritos se encuentran los no modificables como la edad y la carga genética, y dentro de los posibles factores de riesgo modificables se encuentran: las enfermedades cardiovasculares, los traumas cerebrales, los hábitos dietarios como el alto consumo de alimentos procesados o con gran contenido de grasas, el sedentarismo, la contaminación y durante los últimos años ha cobrado protagonismo la descripción de la presencia de enfermedad periodontal como factor de riesgo (2,4,6).

La periodontitis es una patología de cavidad oral con gran prevalencia en la población adulta, se estima que actualmente afecta al 50% de la población de Estados Unidos y Reino Unido, se ha encontrado una prevalencia del 15% en población latina en general vs 11 población general a nivel mundial.

En Colombia la Encuesta Nacional de Salud Bucal IV de 2014 se demostró una prevalencia 61.8% de periodontitis en sus diferentes grados de severidad y sólo un 38,20% de los sujetos clasificaron en el grupo sin periodontitis (7,18).

Periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y el hueso alveolar con la formación de bolsa, recesión o ambas, la pérdida de inserción relacionada con periodontitis avanza en La forma continua o bien por brotes episódicos de actividad. La Periodontitis crónica es más prevalente en adultos, esta se vincula con la acumulación de placa y cálculos y suele tener un ritmo de progresión lento a moderado, pero se observan periodos de destrucción más rápida. tiene efectos a largo plazo, tanto estéticos como funcionales, psicológicos y económicos. Esta enfermedad de la cavidad oral ha sido asociada no solo a la enfermedad de Alzheimer también a múltiples enfermedades entre ellas las enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, resultados adversos en el embarazo, neumonía, enfermedades renales crónica entre otras (1,21).

La teoría sobre la cual se basan los argumentos de asociación entre ambas patologías se refiere a que la periodontitis genera una inflamación local que se vuelve sistémica provocando la liberación de mediadores inflamatorios, que posteriormente pasan a la circulación sistémica y de allí a la circulación cerebral. También se ha propuesto que otra vía de acceso al sistema nervioso se debe al ingreso de los patógenos y mediadores proinflamatorios a través de las terminaciones nerviosas periféricas y en esta caso la principal vía sería el nervio trigémino, posteriormente se genera entonces una activación de la microglía y su diferenciación a fenotipo proinflamatorio M1, con la producción de IL6, IL1B, FNT alfa, que modifican la función de los astrocitos convirtiéndolos en astrocitos reactivos a los factores inflamatorios y a la producción de péptido beta amiloide (por medio de la péptido precursor amiloide y las secretasas gama y beta). La acumulación del péptido beta amiloide, genera la hiperfosforilación de proteína tau, y esta hiperfosforilación produce los ovillos neurofibrilares, todos esto termina generando la disfunción axonal (3,5,11,21,22).

4.4 Estudios Previos.

Durante los últimos 3 años se han publicado en las principales revistas científicas alrededor del mundo estudios que evalúan la asociación entre ambas patologías y revisiones sistemáticas evaluando evidencia disponible sobre el tema sin embargo a pesar que durante las últimas 4 décadas se ha venido hablando esta asociación, la evidencia aún no es concluyente y nuevos estudios deben ser realizados con rigor metodológico para tener evidencia con real peso estadístico, ya que los estudios realizados hasta el momento presentan alta heterogeneidad metodológica,

tamaños de muestra no significativos y muchos de los corresponden a estudios in vitro (23).

A pesar de que la evidencia no ha sido concluyente y que aún existe controversia en la dirección de la asociación de la relación entre la enfermedad periodontal y Alzheimer, se han llevado a cabo algunos estudios con relación al efecto del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre el inicio o evolución del deterioro cognitivo en enfermedad de Alzheimer. En Brasil en el año 2014 se evalúan varios desenlaces relacionados con el dolor facial, la función cognitiva, índices de enfermedad periodontal, entre otros desenlaces encontrándose que hubo una disminución el score del *Mini-Mental State Examination*. de forma estadísticamente significativa, lo que indicaría empeoramiento en la función cognitiva de los individuos incluidos en el estudio, pero no es posible saber si el no tratamiento pudiese tener un mayor empeoramiento de este, debido a que se trata de un estudio preliminar como lo definen los autores y no se incluyeron grupo de control (24).

Un estudio cuasi experimental publicado en 2020, donde se evaluó el efecto del tratamiento periodontal en la progresión del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, simulando de la condición preclínica de la enfermedad, sugiere que, si existe una relación entre ambas patologías y un posible efecto positivo del tratamiento de la periodontitis crónica sobre disminución del deterioro cognitivo, pero se requieren estudios primarios para concluir adecuadamente sobre el tema. Teniendo en cuenta todo lo mencionado anteriormente, es importante consolidar la información existente sobre los efectos del tratamiento periodontal sobre el inicio o progresión de la enfermedad de Alzheimer y para valorar si existe evidencia suficiente para concluir la efectividad de la exposición sobre el desenlace evaluado (25).

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar la evidencia existente sobre el efecto clínico del tratamiento periodontal en pacientes con enfermedad de Alzheimer, en comparación con quienes no reciben tratamiento periodontal, teniendo en cuenta como desenlace primario la reducción del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

5.2 Objetivos específicos

5.2.1 Describir los ensayos clínicos disponibles en la literatura que han evaluado el efecto del tratamiento periodontal sobre la progresión de la enfermedad Alzheimer.

5.2.2. Describir los estudios observacionales en los que se identifique como exposición el tratamiento periodontal en paciente con enfermedad de Alzheimer, y se realice comparación con pacientes sin tratamiento periodontal, mediante medidas de asociación en función de desenlaces clínicos.

5.2.3 Comparar el efecto en el desenlace del tratamiento periodontal versus el no tratamiento de la enfermedad periodontal.

6 MARCO TEÓRICO

La Enfermedad de Alzheimer (E.A) es un tipo de enfermedad neurodegenerativa, con distribución mundial, que inicia en 20 años antes o más del inicio de los síntomas los cuales se presentan como un continuo que finalmente genera demencia y discapacidad; tiene gran prevalencia en países de medianos y bajos ingresos y genera una alta carga económica en los sistemas de salud, se estima que representa entre 60 a el 80% de los casos de demencia en el mundo. La presentación típica es personas mayores de 65 años, también llamada de inicio tardío, aunque también puede presentarse en personas menores entre los 30 a 50 años en la conocida presentación precoz o de inicio temprano que se ha relacionado con la presencia de genes deterministas, pero esta forma sólo representa menos del 5% de los casos totales de E.A (1-3).

Al igual que en cualquier enfermedad se han identificado factores de riesgo dentro de los que se encuentran: los no modificables como la edad, a mayor edad mayor prevalencia, se considera el principal factor de riesgo descrito, pero la sola presencia de edad avanzada no es suficiente para desarrollar E.A dentro de este grupo también se encuentra el gen de la apolipoproteína E alelo 4 (e4) para la E:A de inicio tardía; en la presentación precoz se ha descrito los genes de la presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2) y el gen que codifica la proteína precursora del péptido amiloide (APP). Por otro lado, los posibles factores de riesgo modificables descritos son: las enfermedades cardiovasculares, los traumas cerebrales, los hábitos dietarios como el alto consumo de alimentos procesados o con gran contenido de grasas, el sedentarismo, la contaminación y durante los últimos años ha cobrado protagonismo la descripción de la presencia de enfermedad periodontal como factor de riesgo (2,4,7).

En el continuo de las manifestaciones de la E.A, se identifican 3 grandes fases: primero la fase preclínica, la cual es asintomática, en segundo lugar, la fase de deterioro cognitivo leve donde el individuo permanece independiente, pero presenta leves alteraciones en el pensamiento y la memoria que pueden ser notados por los familiares cercanos, pero no es evidente para otros, posteriormente se encuentra la fase de demencia la cual se subdivide en 3 estadios: demencia leve, moderada y severa. En el estadio de demencia leve se requiere ayuda para maximizar la independencia en algunas actividades y permanecer seguros, pero los individuos pueden en su mayoría trabajar, vestirse, manejar y participar en actividades sociales, en el estadio moderado los problemas para pensamiento y memoria se van profundizando, se requiere ayuda para muchas actividades rutinarias como asearse, vestirse, ir al baño y presentan cambios de comportamiento, finalmente en el estadio severo el individuo requiere cuidado constante las 24 horas del día, se presentan cambios graves del comportamiento, pérdida del juicio, desorientación temporo-espacial, pérdida de la memoria, además el individuo permanece en cama por dificultades para moverse, requiere ayuda para comer y beber y todo ello

genera riesgo de infecciones, coágulos, lesiones en piel, neumonía por aspiración, sepsis y finalmente la muerte (2,13,26,27).

El diagnóstico in vivo actual de Alzheimer se realiza mediante la combinación de aspectos clínicos, biológicos e imagenológicos, en la sección de aspectos clínicos se incluye la historia clínica donde debe registrarse síntomas, cronología, factores de riesgo, antecedentes personales familiares entre otros, además de la evaluación del estado mental para lo cual se utilizan instrumentos como “Estado Mental Mínimo de Folsntein” (MMSE), “Evaluación Cognitiva de Montreal” (MoCA), “Prueba de Reloj”, otras menos usadas como la prueba de sustitución de símbolo de dígitos, y finalmente la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer-Cognitiva (ADAS-Cog) usada principalmente en tamizaje y seguimiento en investigaciones de interés clínico. Cada una de las anteriores escalas tiene sus puntos de corte para determinar la capacidad cognitiva del paciente, también difieren ampliamente en sensibilidad y especificidad y su uso debe ser determinado por un especialista (13,27,30).

En lo referente a marcadores biológicos se pueden encontrar tanto líquido cefalorraquídeo: el amiloide 42 (A42), proteína Tau total (Tau-t) y proteína Tau fosforilada (Tau-p) en caso de tener E.A se presenta disminución de la primera y la disminución en ambos marcadores de proteína Tau, la especificidad y sensibilidad depende de la solicitud o aislada o en conjunto; existe también la neurogranina (Ng) en LCR que se encuentra aumentada en caso de E.A como consecuencia de la destrucción sináptica y finalmente se encuentra como marcador sérico: la apolipoproteína E alelo 4 (ApoE4) que está relacionada con disminución de A42 y aumento de Tau-t y Tau-p en LCR (4,6,13,28,31).

Para el caso de los estudios imagenológicos en la E.A se dispone de resonancia magnética funcional, por difusión, arterial por marcado de giro y cada una con sus respectivas características distintivas en la enfermedad de Alzheimer, también se usa la tomografía por emisión de positrones usando radio-trazadores como el compuesto de Pittsburgh, F-fluorbetapir, [18F]- fluoro-2-deoxi-D-glucosa (18FDG), su uso depende la fase en la cual se encuentra la enfermedad y muchas veces con la finalidad de realizar diagnósticos diferenciales con otro tipo de demencias, sin embargo su alto costo y disponibilidad dificultan su aplicación frecuente en la práctica clínica, en especial en los países de bajos y medianos ingresos (4,13,26,28).

La combinación de los elementos mencionados anteriormente dan como resultados la creación de diferentes conjuntos de criterios que pueden aplicarse para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, entre las más usadas se encuentran los criterios del Instituto Nacional del Envejecimiento y la asociación de Alzheimer (NIA-AA), donde priman los aspectos clínicos, aunque pueden usarse marcadores e imágenes no son indispensables, estos criterios para diagnosticar la enfermedad se actualizaron en el año 2011, a partir de los que se usaban desde 1984 del

Instituto Nacional de Neurología y Trastorno de la Comunicación y Accidentes Cerebrovasculares y la Asociación de la Enfermedad de Alzheimer y Trastornos Relacionados (NINCDS-ADRDA 1984) (13,32).

En el DSMV “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V” (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales V); realizado por la Asociación Americana de Psiquiatría, también se han descrito criterios para diagnóstico de Alzheimer mediante 2 tipos de presentación como trastorno neurocognitivo leve y trastorno neurocognitivo mayor, dependiendo principalmente de la intensidad de los síntomas, pero debe cumplir con la presentación de inicio insidioso y progresivo, y además debe contar la mutación genética asociada o posible para considerar E.A Existen también los criterios de Dubois principalmente usados en Europa, y en los que se da una gran importancia a los marcadores biológicos e imagenológicos, sin dejar de lado obviamente el componente clínico, son costosos y de difícil aplicación en muchos países donde los recursos económicos son limitados (3,4,13,26).

En cuanto a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, existen diferentes teorías, pero la hipótesis de la proteína B amiloide es la más aceptada, en ella se describe la acumulación en placas de este péptido en el espacio extracelular de las células dendríticas, debido al anormal metabolismo de la proteína precursora amiloide, esto asociado a la generación de ovillos neurofibrilares formados por hiperfosforilación de la proteína Tau, a nivel intracelular, estos cambios generan daño y apoptosis neuronal lo que finalmente se traduce en atrofia del tejido cerebral. Durante los últimos años se ha descrito también como posible etiología del Alzheimer la neuro inflamación crónica derivada de la presencia de microorganismos patógenos en el cerebro, que ingresarían vía hematogena o por terminaciones nerviosas que finalmente converge en la cascada neurotóxica de la proteína beta amiloide (33).

Los tratamientos actuales disponibles para E.A son los inhibidores de la colinesterasa (rivastigmina, donezepil y galantamina) y la Memantina (antagonista no competitivo de los receptores N-metil D-aspartato/agonista dopaminérgico), los cuales ayudan al manejo de los síntomas pero no afectan el pronóstico de la demencia, por lo tanto las mejores estrategias actuales se encaminan en detectar los individuos en riesgo de desarrollar esta enfermedad para implementar modificaciones en estilos de vida (dieta, ejercicio físico y mental) que ha demostrado disminuir un poco el riesgo de E.A y de deterioro cognitivo.

Es importante aclarar que al conocerse parte de la fisiopatología de la enfermedad se han tratado de desarrollar tratamientos como los anticuerpos monoclonales que se encargarían de remover la proteína beta amiloide anormal del tejido cerebral, pero sus resultados permanecen en controversia, ya que no se demostraron diferencias significativas entre los grupos de intervención y los controles, los inhibidores de las enzimas que actúan sobre la proteína precursora beta amiloide (APP) llamados BACE 1, demostraron disminución de las placas cerebrales pero

sin beneficios funcionales o cognitivos y algunos con altas sospechas sobre su seguridad a largo plazo. Existen cerca de 129 prospectos de tratamiento con diferentes mecanismos de acción que se encuentran aún en estudio, como las vacunas contra proteína Tau, entre otras (2,4,13,34,35).

La periodontitis es una patología de cavidad oral con gran prevalencia en la población adulta, se estima que actualmente afecta al 50% de la población de Estados Unidos y Reino Unido, se ha encontrado una prevalencia del 15% en población latina en general vs 11 población general a nivel mundial. En cuanto al diagnóstico es importante conocer que para determinar el estadio de la enfermedad periodontal se necesita de un examen clínico que realizara el odontólogo, debe contar con unas ayudas diagnosticas como lo es la radiografía panorámica o periapical, clínicamente se revisa la perdida de inserción clínica interproximal que sea de ≥ 2 mm o ≥ 3 mm en dos o más diente que no sean adyacentes, se evalúa la profundidad al sondaje con una sonda periodontal por las caras vestibular y palatino, se toman tres medidas por cada cara mesial, central y distal que sea ≥ 4 mm. en la radiográfica se tiende a presentar perdida ósea menor a la real, la altura real de la cresta alveolar y la altura que aparece en la radiografía varia de 0 a 1.6mm, la cresta alveolar es la porción de hueso que cubre el alveolo, se observa como una línea blanca continua, en la descripción se debe colocar si esta continua o discontinua. por esta razón se deben tener unas radiografías periapicales con una buena técnica de paralelismo para evitar al mínimo la distorsión de la imagen. El hueso esponjoso radiográficamente tiene un aspecto de red y este se ubica de 1,5 a 2mm apical a la unión amelocementaria, este espacio permite la inserción de fibras de tejido conectivo, en la descripción se debe colocar como normal o disminuida. La pérdida ósea tiene dos patrones, vertical (angular): no se observa una línea paralela a la unión amelocementaria de los dientes adyacentes, cuando está perdida se da en las tablas óseas vestibulares o palatinas no son visibles radiográficamente y horizontal: esta es la forma más común en la enfermedad periodontal, la altura del hueso se reduce, pero permanece paralela a las uniones amelocementarias. (La distribución de la perdida dental puede ser localizada: se presenta en áreas aisladas y afecta únicamente un 30% de los dientes en boca o generalizada: se presenta de forma uniforme en un porcentaje mayor al 30% de dientes en boca. La gravedad de la perdida de hueso se mide como ligera: cambios mínimos en la cresta alveolar inferiores al 10%, moderada: Pérdida ósea del 10 al 33% y severa: pérdida ósea mayor del 33% (abarca los tercios medio y apical de la raíz), se debe tener mucho cuidado al evaluar la perdida de dientes, indagar si la pérdida del diente fue por periodontitis, caries, trauma dentoalveolar ó indicación de ortodoncia. Los cálculos se pueden observar cómo zonas radiopacas en formas diversas con puntas irregulares que se extienden por la superficie radicular en mesial y/o distal (8,36,37).

En cuanto al manejo de la enfermedad periodontal encontramos las siguientes fases de tratamiento:

Fase preliminar: tratamiento de urgencias: dentales, periapicales y periodontales, extracciones de dientes que no son rehabilitables. Fase etiográfica (tratamiento de fase I): control de la placa y educación del paciente: control de la dieta, eliminación del cálculo y alisado radicular, corrección de factores restaurativos y protésicos irritantes, eliminación de la caries y restauración, ya sea provisional o definitiva, tratamiento antimicrobiano, tratamiento oclusal, movimiento de ortodoncia pequeño, ferulización y prótesis provisionales. La evaluación de la reacción a la fase etiográfica se identifica al medir la profundidad de bolsas e inflamación gingival, placa, cálculos y caries. La fase quirúrgica (tratamiento de fase II) se compone de procedimientos periodontales, incluida la colocación de implantes y tratamientos endodónticos. La fase restaurativa (tratamiento de fase III) contiene restauraciones finales, protodoncia fija o removible y por último la fase de mantenimiento (tratamiento fase IV): que se trata de los controles periódicos, revisión del estado dental, gingival, periodontal, movilidad dental y oclusión (8).

Esta enfermedad de la cavidad oral, la periodontitis, ha sido asociada con la enfermedad de Alzheimer por medio de la cual se ha propuesto otra vía de acceso al sistema nervioso, para el ingreso de los patógenos y mediadores proinflamatorios a través de las terminaciones nerviosas periféricas y en este caso la principal vía sería el nervio trigémino, se generaría entonces una activación de la microglía y su diferenciación a fenotipo proinflamatorio M1, con la producción de IL6, IL1, FNT alfa, que modifican la función de los astrocitos convirtiéndolos en astrocitos reactivos a los factores inflamatorios y a la producción de péptido beta amiloide (por medio de la péptido precursor amiloide y las secretasas gama y beta). La modificación de la función de los astrocitos genera un desbalance metabólico, energético y oxidativo que permitirá el incremento de la proteína beta amiloide y la hiperfosforilación de los microtúbulos asociados a la proteína Tau. Estos eventos moleculares causan neurotoxicidad y muerte y son los principales marcadores histopatológicos de la Enfermedad de Alzheimer. Los astrocitos y neuronas al secretar péptido beta amiloide, bajo reacciones enzimáticas y no enzimáticas se convierte en un péptido insoluble, y es así como empieza a acumularse en el cerebro en forma de placas seniles, es decir, en un paciente con Alzheimer se encuentran ambos tipos de péptido beta amiloide soluble e insoluble, pero la presencia de beta amiloide insoluble, se correlaciona directamente con la pérdida de sinapsis y déficit cognitivo, siendo considerado como marcador de la enfermedad Alzheimer (10,12,14,22,23,34,38,42).

Un evento neurodegenerativo secundario a la acumulación de beta amiloide, es la generación de ovillos neurofibrilares de proteína Tau, que se genera por hiperfosforilación intracelular, por lo tanto, se genera disfunción axonal por acumulación mayor de beta amiloide y obstaculizando la transmisión sináptica. Las placas beta amiloides se encuentran inicialmente en área de entorrinal y en la parte del giro dentado del hipocampo, sitios relacionados con el procesamiento y almacenamiento de la memoria, posteriormente se extiende a otras áreas del

cerebro, y por medio de los mecanismos del péptido beta amiloide y a la activación de la respuesta inmune, se genera un círculo vicioso de toxicidad neuronal. Los ovillos neurofibrilares se consideran un marcador confiable de progresión de la enfermedad y acumulación de péptido beta amiloide insoluble como un marcador diagnóstico de la misma (2,4,26,33).

Finalmente para terminar de enlazar la teoría infecciosa con la cascada inflamatoria y de la proteína beta amiloide, en la patogénesis del Alzheimer , varios productos bacterianos y las bacterias mismas, se han asociado con la etiología y patogénesis del Alzhéimer incluyendo: Chlamydia Pneumoniae, Borrelia burgdoferi y Treponema denticola; igualmente se ha identificado bacterias periodontales como Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Tannerella forsythia, Eikenella corrodens and T. denticola, que pueden invadir el cerebro a través del torrente sanguíneo o a través de las terminaciones nerviosas periféricas, una de las más asociadas actualmente con esta enfermedad es la Porphyromonas gingivalis, todos estos microorganismos mencionados se han estado estudiando en los últimos años de tal manera que se pueda comprender mejor su papel en el inicio y/o progresión de EA y así poder generar estrategias preventivas o tratamientos curativos para esta enfermedad tan compleja y discapacitante (14,23,38,40,43,46).

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

6.1 Marco conceptual

Demencia: Pérdida o debilitamiento de las facultades mentales, generalmente grave y progresivo, que se caracteriza por alteraciones de la memoria, la razón y trastornos en la conducta.

Enfermedad de Alzheimer: La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia, compromete las funciones cognitivas por atrofia cerebral afectando el pensamiento, comportamiento, las emociones genera incapacidad y dependencia.

Pruebas de estado mental: Pruebas o test que se usan para cuantificar las facultades de pensamiento de una persona y determinar si presenta algún problema, o evaluar si está mejorando o empeorando. También se les conoce como pruebas neurocognitivas.

Deterioro Cognitivo: Disminución de las facultades mentales como la memoria, lenguaje, pensamiento o juicio.

Neuroimagen: Imagen que se puede obtener de estructuras cerebrales mediante técnicas de radiología imagenológica.

Periodonto: El periodonto se forma con los tejidos de soporte y protección del diente (encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar). Se divide en dos partes: la encía cuya función es proteger los tejidos subyacentes y el aparato de inserción, compuesto por el ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar.

La mucosa bucal: Esta se compone de tres zonas: la encía y el revestimiento del paladar duro, que forman la mucosa masticatoria; el dorso de la lengua, cubierto por mucosa especializada y la mucosa bucal, que cubre el resto de la boca.

Ligamento periodontal: Es el tejido conectivo que rodea la raíz y la conecta con el hueso, se continúa con el tejido conectivo de la encía y se comunica con los espacios medulares a través de los conductos vasculares del hueso.

Fibras periodontales: Son los elementos más importantes del ligamento periodontal, las porciones terminales de las fibras principales que se insertan en el cemento y el hueso reciben el nombre de fibras de Sharpey, los haces de estas fibras constan de conexiones entre el diente y el hueso.

Funciones del ligamento periodontal: Son físicas, formativas y de remodelación, nutricionales y sensitivas.

Funciones físicas: provisión de un estuche de tejido blando para proteger los vasos y nervios de lesiones por fuerzas mecánicas, transmisión de fuerzas oclusivas al

hueso, unión del diente al hueso, conservación de los tejidos gingivales en relación adecuada con los dientes, resistencia al impacto de las fuerzas oclusivas.

Función de formación y remodelación: las células del ligamento periodontal intervienen en la formación y resorción del cemento y hueso, que ocurren en el movimiento dental fisiológico, la adaptación del periodonto ante las fuerzas oclusales y la reparación de las lesiones.

Funciones sensitiva y nutricional: el ligamento periodontal aporta nutrientes al cemento, hueso y encía por medio de los vasos sanguíneos y provee drenaje linfático.

Cemento: Es un tejido mesenquimático calcificado que forma la cubierta exterior de la raíz anatómica, los tipos principales de cemento radicular son el cemento acelular (primario) y el celular (secundario). Ambos constan de una matriz interfibrilar calcificada y fibrillas de colágena.

Profilaxis Dental: La profilaxis dental es el procedimiento odontológico que se encarga de limpiar las superficies dentarias, retirando el sarro dental o placa que se encuentra en las áreas de los dientes que no son accesibles con el cepillado dental.

Raspado dental: Eliminación, mediante técnicas mecánicas el sarro acumulado en la zona subgingival.

METODOLOGÍA

7.1 Diseño del estudio.

Se realizó un Protocolo de RSL basado en la guía PRISMA del 2021 disponible en Equator Network, Guías Cochrane y guías MOOSE.

7.2 Criterios de elegibilidad de estudios.

Se incluyeron los estudios que cumplían con las siguientes características:

- Evaluaron como exposición: el tratamiento de la enfermedad periodontal en personas con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.
- Estudios que tuvieron un grupo de comparación: personas con enfermedad de Alzheimer sin tratamiento para enfermedad periodontal.
- Evaluaron como desenlace principal: la presencia o diagnóstico de progresión del deterioro cognitivo por escalas validadas de progresión de la demencia Alzheimer.
- Que tenían datos completos y variables de análisis necesarias para la revisión sistemática.
- Que estaban disponibles en las bases de datos electrónicas consultadas, que estaban disponibles en su versión completa en pdf.
- Idiomas de publicación: español, inglés.
- Tiempo de publicación: abierto, desde octubre 23 de 2021 hacia atrás.

7.3 Tipos de estudios que serán incluidos.

Se incluyeron estudios de trabajos originales de los siguientes tipos: estudios de cohorte, casos y controles y estudios cross-sectional (transversales), ensayos clínicos, cuasiexperimentales con grupos de comparación en función de la exposición a tratamiento de la enfermedad periodontal.

Se excluyeron: reportes de caso, series de casos, resúmenes en ponencias de congresos (se excluyeron debido a la imposibilidad de recuperar datos completos del estudio primario), artículos de opinión y reflexión, cartas al editor, scoping review, etc.

7.4 Participantes

Se incluyeron estudios realizados en pacientes con diagnóstico de enfermedad Alzheimer y con enfermedad periodontal, donde evaluaron la progresión del deterioro cognitivo.

7.5 Exposiciones y comparadores

La intervención analizada fue el tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes con diagnóstico de Alzheimer.

7.6 Búsqueda de la información

La presente revisión sistemática se realizó en base a las recomendaciones de las Guías Cochrane y la Guía PRISMA, cumpliendo ambas listas de chequeo.

7.6.1 Búsquedas electrónicas:

Identificación de artículos: Se realizó una búsqueda por especificidad (circunscrita a lenguaje controlado en términos de tesauros, particularmente DeCS y MeSH) de artículos originales publicados en PubMed (Medline), Scielo, SCOPUS y Science Direct, la cual se complementará con una búsqueda por sensibilidad en Google Scholar, JSTOR y TripDatabase. Además, se emplearon las siguientes plataformas de búsqueda: LILACS, Cochrane reviews.

Se emplearon como términos de búsqueda, los siguientes descriptores DeCS, MeSH y términos libres:

DeCS: Enfermedad de Alzheimer, Raspado Dental, Profilaxis dental, Aplanamiento de la Raíz, Disminución cognitiva, Neuroimagen, Anormalidades cerebrales, Pruebas de estado mental y demencia.

MeSH: Alzheimer Disease, Periodontal debridement, Dental Scaling, Dental prophylaxis, Root Planing, Cognitive Dysfunction, Neuroimaging, Mental Status and Demencia Test.

Término libre en español (/) (*): “Demencia tipo Alzheimer”, “Tratamiento periodontal”, “Tratamiento de la enfermedad periodontal”, “Raspaje y Alisado Radicular”

Término libre en inglés (I) (*): "Alzheimer dementia", "Periodontal treatment", "Treatment of periodontal disease", "Scaling and root planing", "Periodontal disease".

7.6.2 Otras fuentes de búsqueda: La búsqueda se realizará únicamente en bases de datos electrónicas.

7.7 Tamización, selección y extracción.

Una vez realizada la búsqueda, se guardaron los registros con fecha y hora de búsqueda en una matriz de Excel (que se emplea como suplemento para la publicación o archivo anexo), se guardaron los títulos y los resúmenes, se eliminaron los estudios duplicados y se aplicaron los criterios de inclusión correspondiente a estudios originales y los ya mencionados. Se verificaron, tanto en el título como en el resumen, que el artículo responda o pueda responder a la pregunta PICO. Se dejaron los registros pertinentes.

Inicialmente se combinaron los resultados de búsqueda en el software de gestión de referencias Zotero® para eliminar registros duplicados. Después, mediante la lectura de título y resumen tres revisores independientes realizaron la tamización de estudios con el uso del software Rayyan. Cuando se identificaron desacuerdos estos se resolvieron por consenso entre los pares revisores o consulta con un tercer revisor. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto se recuperó el texto completo de los artículos potencialmente relevantes. Finalmente, se evaluó la relevancia de los estudios para responder a la pregunta PICO mediante lectura de texto completo.

Para garantizar la reproducibilidad de la búsqueda y selección de los estudios, se realizó la búsqueda por 3 revisores, a priori se determinó que las diferencias se resolverían por consenso. Para garantizar la reproducibilidad de la extracción de las variables, ésta se realizó por tres revisores de manera independiente.

Se diseñó un formulario de recopilación de datos para obtener la información de los estudios incluidos.

Se extraerán los siguientes datos de cada estudio incluido: autores y año de publicación, lugar de estudio (ciudad y país), diseño del estudio, criterios de inclusión / exclusión, condición, número total y características de los participantes (especialmente edad, comorbilidades), intervención y comparación para evaluar, desenlace primario, medidas de asociación o impacto epidemiológicas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, conclusiones clave del estudio y limitaciones.

Los datos fueron extraídos de forma independiente por 2 revisores y un revisor adicional resolvió los desacuerdos.

7.8 Resultados esperados

Al realizar la revisión sistemática se espera encontrar investigaciones previas donde hayan registrado la relación entre el tratamiento periodontal y la reducción del déficit cognitivo en la enfermedad del Alzheimer, Ensayos clínicos en los cuales se describa el tipo de tratamiento periodontal que se usó con los pacientes, en que estadio de la enfermedad periodontal y etapa de la enfermedad de Alzheimer se encontraban, los resultados que se obtuvieron de la intervención y los cambios significativos en el deterioro cognitivo. Estudios observacionales donde se evalué el tratamiento periodontal en pacientes con Alzheimer como exposición y los pacientes que no recibieron ningún tratamiento como comparación, donde registren si hubo cambios favorables en los pacientes intervenidos comparados con los pacientes que no recibieron tratamiento periodontal.

7.9 Impacto social y/o innovación, o responsabilidad social

La investigación busca identificar la reducción del déficit cognitivo asociado al tratamiento periodontal, lo cual generaría una mejora en la calidad de vida de los pacientes con Alzheimer y de sus cuidadores, disminuir las presiones físicas, mentales y económicas. este estudio nos permite darle a conocer a las personas la importancia de una buena higiene oral, ya que se ha demostrado que la enfermedad periodontal y la pérdida de dientes son factores de riesgo para la demencia.

Se desea contribuir en la generación de una atención enfocada en la prevención para la población general y en especial para las personas que tienen factores de riesgos como antecedentes familiares.

También se busca contribuir con evidencia científica para la generación de políticas públicas las cuales permitan a toda la población acceder a programas de estilos de vida saludables, donde se fomente el ejercicio, dieta saludable, prevenir el consumo de tabaco y alcohol.

8 RESULTADOS

Se inicia la búsqueda en las bases de datos Medline, Pudmed, JSTOR, Trip, Lilacs (BIREME), Cochrane, Google scholar, Scopus, Science Direct, empleando ecuaciones de búsqueda con los descriptores deCS, MeSH y términos libres.

Se emplearon como términos de búsqueda, los siguientes descriptores DeCS, MeSH y términos libres:

Tabla 1. Términos de búsqueda.

Ítem pregunta PICO	DeCS	MeSH	Término libre en español (/) (*)	Término libre en inglés (/)
P. Pacientes con diagnóstico de Alzheimer.	Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer Disease	"demencia tipo Alzheimer"	"Alzheimer's dementia"
I. Tratamiento de la periodontitis crónica.	-Raspado Dental -Profilaxis dental -Aplanamiento de la Raíz	-Periodontal debridement -Dental Scaling -Dental prophylaxis -Root Planing	- "Tratamiento periodontal" - "tratamiento de la enfermedad periodontal" - "raspaje y alisado radicular"	- "Periodontal treatment" - "Treatment of periodontal disease" - "Scaling and root planing" - "periodontal disease"
O. Reducción en la magnitud del deterioro cognitivo.	-Disminución cognitiva -Neuroimagen -Anormalidades cerebrales -Pruebas de estado mental y demencia	-Cognitive Dysfunction -Neuroimaging -Brain Anormalities -Mental Status and Dementia Tests	- "Deterioro mental" - "Progresión enfermedad Alzheimer"	- "Mental impairment" - "Alzheimer progression"

Tabla 2. Búsqueda Medline.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 3 2021
Plataforma	Ovid https://ovidc2.cesproxy.elogim.com/ovid-b/ovidweb.cgi?S=MKKFFPKIKKEBHIEGIPOJCFEHBKIFAA00&C=_main&tab=search&Main+Search+Page=1&success_message=sscreated%7Cps%7CBusqueda%20alzheimer%20y%20enfermedad%20periodontal
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Ecuación de búsqueda	<p>1 exp Alzheimer Disease/ 2 "Alzheimer's dementia".ti,ab. 3 1 or 2 4 exp Periodontal debridement/ or exp Dental Scaling/ or exp Dental prophylaxis/ or exp Root Planing/ 5 ("Periodontal treatment" or "Treatment of periodontal disease" or "Scaling and root planing").ti,ab. 6 4 or 5 7 exp Cognitive Dysfunction/ or exp Neuroimaging/ 8 ("Mental Status and Dementia Tests" or "Brain Anormalities" or "Mental impairment" or "Alzheimer progression").ti,ab. 9 7 or 8 10 3 and 6 11 6 and 9 12 10 or 11</p>
Referencias identificadas	4

Tabla 3. Búsqueda Pubmed.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%232+AND+%233&sort=
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Ecuación de búsqueda	<p>#1 Search: ("Alzheimer Disease"[MeSH Terms] or "Alzheimer's dementia"[Title/Abstract])</p> <p>#2 Search: ("Periodontal debridement"[MeSH Terms] or "Dental Scaling"[MeSH Terms] or "Dental prophylaxis"[MeSH Terms] or "Root Planing"[MeSH Terms] or "Periodontal treatment"[Title/Abstract] or "Scaling and root planing"[Title/Abstract])</p> <p>#3 Search: ("Cognitive Dysfunction"[MeSH Terms] or "Neuroimaging"[MeSH Terms] or "Mental Status and Dementia Tests"[MeSH Terms] or "Mental impairment"[Title/Abstract] or "Alzheimer disease progression" [Title/Abstract])</p> <p>#4 Search: #2 AND #3</p>
Referencias identificadas	2

Tabla 4. Búsqueda Cochrane.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane y CENTRAL
Plataforma	Cochrane Library https://www.cochranelibrary.com/advanced-search
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Ecuación de búsqueda	#1 "Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's dementia" #2 "Periodontal Treatment" OR "Periodontal Debridement" OR "Treatment of periodontal disease" OR "periodontal disease" #3 #1 AND #2
Referencias identificadas	5

Tabla 5. Búsqueda Google Scholar.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google scholar
Plataforma	<p>Google académico</p> <p>https://scholar.google.com/scholar?lr=&q=(%22Alzheimer+Disease%22+OR+%22Alzheimer%27s+dementia%22)+%2B+(%22Dental+Scaling%22+OR+%22Dental+Prophylaxis%22+OR+%22Root+Planing%22+OR+%22Periodontal+Treatment%22+OR+%E2%80%9CPeriodontal+Debridement%E2%80%9D)+%2B+(%22Cognitive+Dysfunction%22+OR+%22Neuroimaging%22+OR+%E2%80%9CBrain+abnormalities%E2%80%9D+OR+%22Mental+&hl=es&as_sdt=0,5</p>
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Ecuación de búsqueda	("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's dementia") + ("Dental Scaling" OR "Dental Prophylaxis" OR "Root Planing" OR "Periodontal Treatment" OR "Periodontal Debridement") + ("Cognitive Dysfunction" OR "Neuroimaging" OR "Brain abnormalities" OR "Mental Status and Dementia Tests" OR "Mental impairment" OR "Alzheimer progression")
Referencias identificadas	5

Tabla 6. Búsqueda Science direct.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Science direct
Plataforma	Science direct https://www.sciencedirect.com/search?qs=%28%22Alzheimer%20Disease%22%20OR%20%22Alzheimer%27s%20dementia%22%29%20AND%20%28%22Dental%20Scaling%22%20OR%20%22Dental%20Prophylaxis%22%20OR%20%22Root%20Planing%22%20OR%20%22Periodontal%20Treatment%22%20OR%20%E2%80%9CPeriodontal%20Debridement%E2%80%9D%29%20AND%20%28%22Cognitive%20Dysfunction%22%20OR%20%E2%80%9CAlzheimer%20progression%E2%80%9D%29&show=50&articleTypes=REV%2CFLA&lastSelectedFacet=articleTypes
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Excluir: enciclopedia, capítulos de libros, Abstract de conferencias y discusiones.
Ecuación de búsqueda	("Alzheimer Disease" OR "Alzheimer's dementia") AND ("Dental Scaling" OR "Dental Prophylaxis" OR "Root Planing" OR "Periodontal Treatment" OR "Periodontal Debridement") AND ("Cognitive Dysfunction" OR "Alzheimer progression")
Referencias identificadas	18

Tabla 7. Búsqueda Scopus.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Scopus
Plataforma	<p>Scopus</p> <p>https://scopus.cesproxy.elogim.com/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&sid=df82c294d5021bf18bbd6338a0fe0a1&sot=a&sdt=a&cluster=scosubtype%2c%22ar%22%2ct%2c%22English%22%2ct%2c%22Spanish%22%2ct&sl=594&s=TITLE-ABS-KEY+%28%22Alzheimer+Disease+%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Alzheimer%27s+dementia%22%29+AND+TITLE-ABS-KEY+%28%22Dental+Scaling%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Dental+Prophylaxis%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Root+Planing%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Periodontal+Debridement%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Periodontal+Treatment%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Treatment+of+periodontal+disease%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22periodontal+disease%22%29+AND+%28%22+Cognitive+Dysfunction%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Brain+Abnormalities%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Mental+Status+and+Dementia+Tests%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Alzheimer+progression%22%29+OR+TITLE-ABS-KEY+%28%22Mental+impairment%22%29&origin=searchadvanced&editSaveSearch=&xGid=ce5bb99c600b11f0a7d4a5fa3f2c6a60</p>
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Idiomas: español, inglés.
Otros límites	Tipo de documentos: artículo
Ecuación de búsqueda	<p>TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer Disease ") OR TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer's dementia") AND TITLE-ABS-KEY ("Dental Scaling") OR TITLE-ABS-KEY ("Dental Prophylaxis") OR TITLE-ABS-KEY ("Root Planing") OR TITLE-ABS-KEY ("Periodontal Debridement") OR TITLE-ABS-KEY ("Periodontal Treatment") OR TITLE-ABS-KEY ("Treatment of periodontal disease") OR TITLE-ABS-KEY ("periodontal disease") AND (" Cognitive Dysfunction") OR TITLE-ABS-KEY ("Brain Abnormalities") OR TITLE-ABS-KEY (" Mental Status and Dementia Tests") OR TITLE-ABS-KEY ("Alzheimer progression") OR TITLE-ABS-KEY ("Mental impairment") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "English") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "Spanish"))</p>
Referencias identificadas	28

Tabla 8. Búsqueda Trip database.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	TRIP database
Plataforma	https://www.tripdatabase.com/Searchresult?criteria=(%22periodontal%20treatment%22%20OR%20%22periodontal%20debridement%22)%20AND%20(%22cognitive%20dysfunction%22%20OR%20%22alzheimer%20p%20regression%22)&search_type=standard
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Indefinido
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Ecuación de búsqueda	("periodontal treatment" OR "periodontal debridement") AND ("cognitive dysfunction" OR "alzheimer progression")
Referencias identificadas	1

Tabla 9. Búsqueda JSTOR.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	JSTOR
Plataforma	https://www.jstor.org/action/doBasicSearch?Query=%28%28%28%22Alzheimer+Disease%22%29+OR+%28%22Alzheimer%27s+dementia%22%29%29+AND+%28%28%22Periodontal+disease%22%29+OR+%28%22periodontal%22%29%29+AND+%28%28%22Treatment%22%29%29&efqs=eyJjdHkiOlsiYW05MWNtNWWhiQT09II0sImRpc2MiOltdfQ%3D%3D
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Indefinido
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Artículos en revistas científicas
Ecuación de búsqueda	((("Alzheimer Disease") OR ("Alzheimer's dementia"))) AND (("Periodontal disease") OR ("periodontal")) AND (("Treatment"))
Referencias identificadas	18

Tabla 10. Búsqueda Lilacs BIREME.

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Lilacs – Bireme
Plataforma	Bvsalud.org https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?output=site&lang=en&from=0&sort=&format=summary&count=20&fb=&page=1&skfp=&index=&q=%28Alzheimer%27s+dementia%29+OR+%28ALZHEIMER+disease%29+AND+%28periodontal+treatment%29+AND+%28Cognitive+Dysfunction%29&search_form_submit=
Fecha de búsqueda	26 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Indefinido
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Ecuación de búsqueda	(Alzheimer's dementia) OR (ALZHEIMER disease) AND (periodontal treatment) AND (Cognitive Dysfunction)
Referencias identificadas	5

Después de la búsqueda en las bases de datos se obtuvieron 126 artículos y 3 artículos de fuentes externas (DOI: 10.1002/alz.12378, DOI:10.1177/0022034513497960, DOI: 10.1111/jgs.14944), relacionados con el tema de interés, en el gestor bibliográfico Zotero se eliminaron 11 artículos duplicados. Posteriormente se realizó una tamización inicial en Rayyan de los 118 artículos obtenidos en las bases de datos, a través de título y resumen, revisando si estudiaban la asociación entre el tratamiento periodontal y la enfermedad de Alzheimer, esta tamización se realizó de forma individual por los tres investigadores para evitar sesgos, las controversias de solucionaron por consenso.

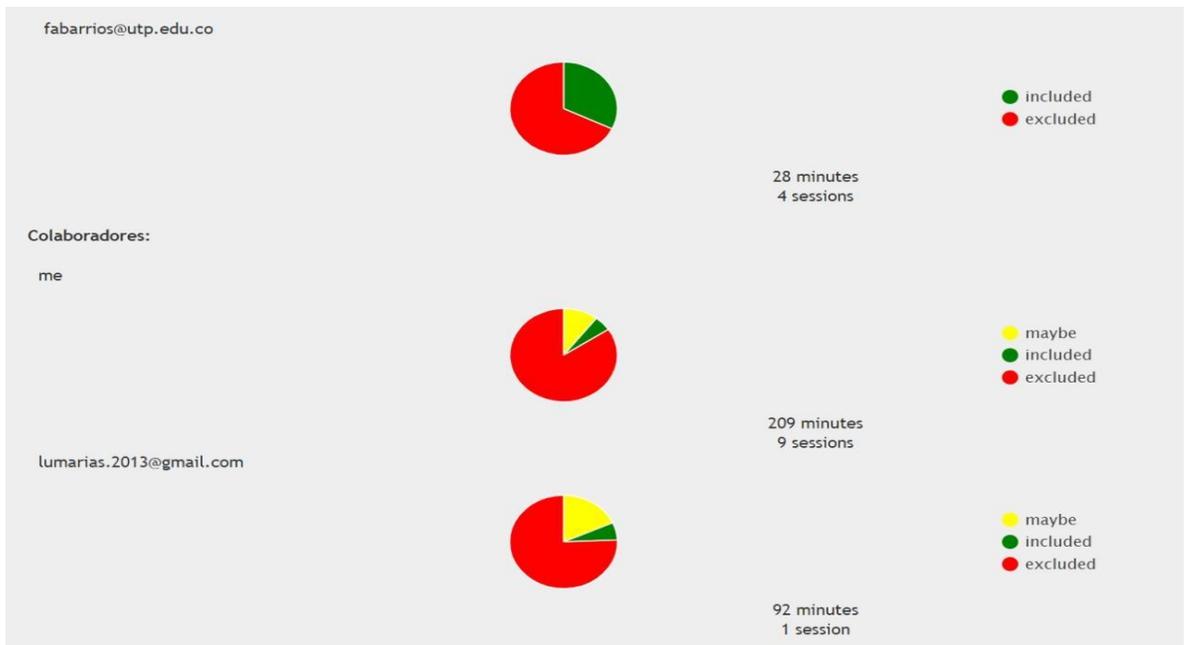


Figura 1. Tamizaje inicial: porcentaje de estudios incluidos, excluidos y en duda.

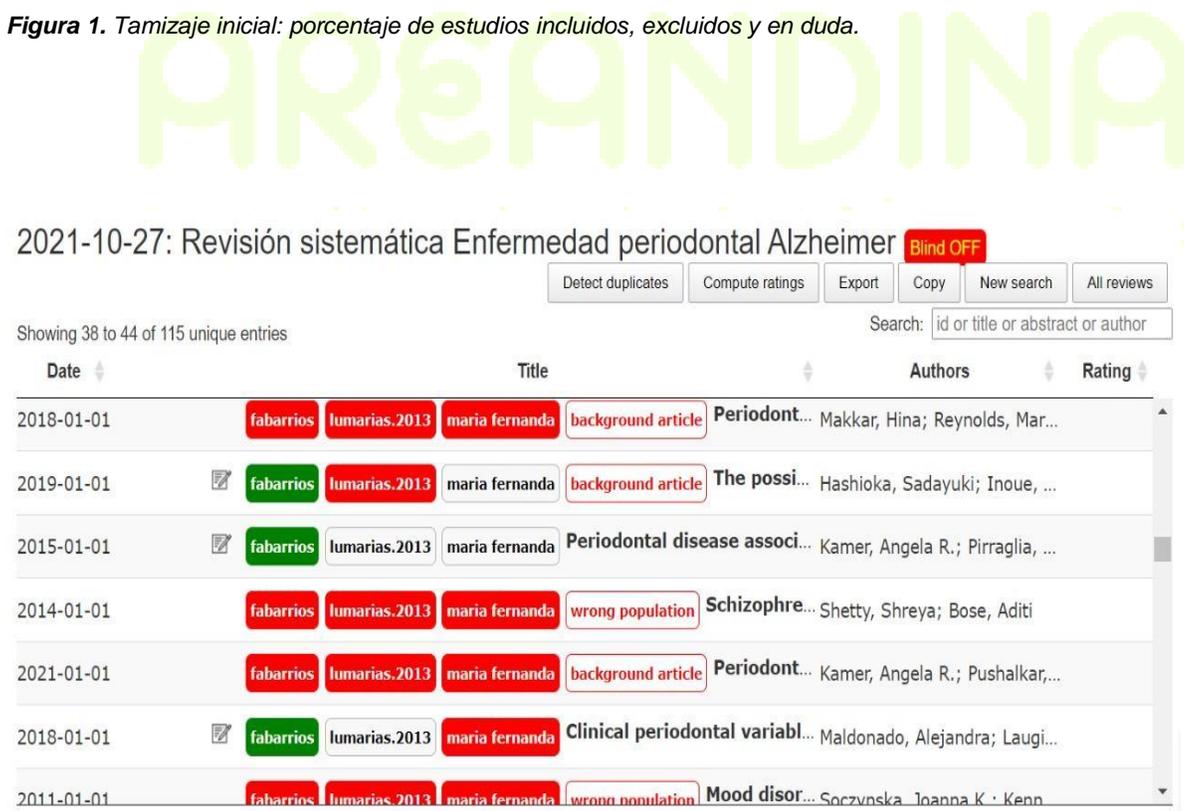


Figura 2. Desacuerdo entre los investigadores.

Como resultado del tamizaje inicial se excluyeron 78 artículos por no tener relación con el tema en estudio, quedaron 37 artículos de los cuales 5 son revisiones sistémicas, 10 revisiones de tema narrativo, 20 artículos de investigación original primaria o con pacientes, 2 ponencia de congresos y 3 artículos de investigación original de fuentes externas para la lectura completo del documento.

Después de realizar la tamización final con lectura completa de cada publicación, se excluyeron 36 artículos por diferentes motivos: no se evaluó el tratamiento periodontal como intervención, se evaluó la relación entre dieta inflamatoria y vitamina D con Alzheimer, se evalúa como desenlace las condiciones orales de los pacientes como Alzheimer y Parkinson mas no el tratamiento de esta, se describe la asociación de la periodontitis con enfermedades sistémicas pero no con el Alzheimer, una investigación no llego a su fin por el aislamiento generado por el virus SARS COV2; solo 4 artículos tenían relación con el tema de interés, 2 cuasiexperimentales y dos de cohorte retrospectivo.

Ver tabla de extracción de datos:

https://docs.google.com/document/d/1AmKZid40_9ID3EVPFB4WVEOLran6LPN8/edit?rtpof=true



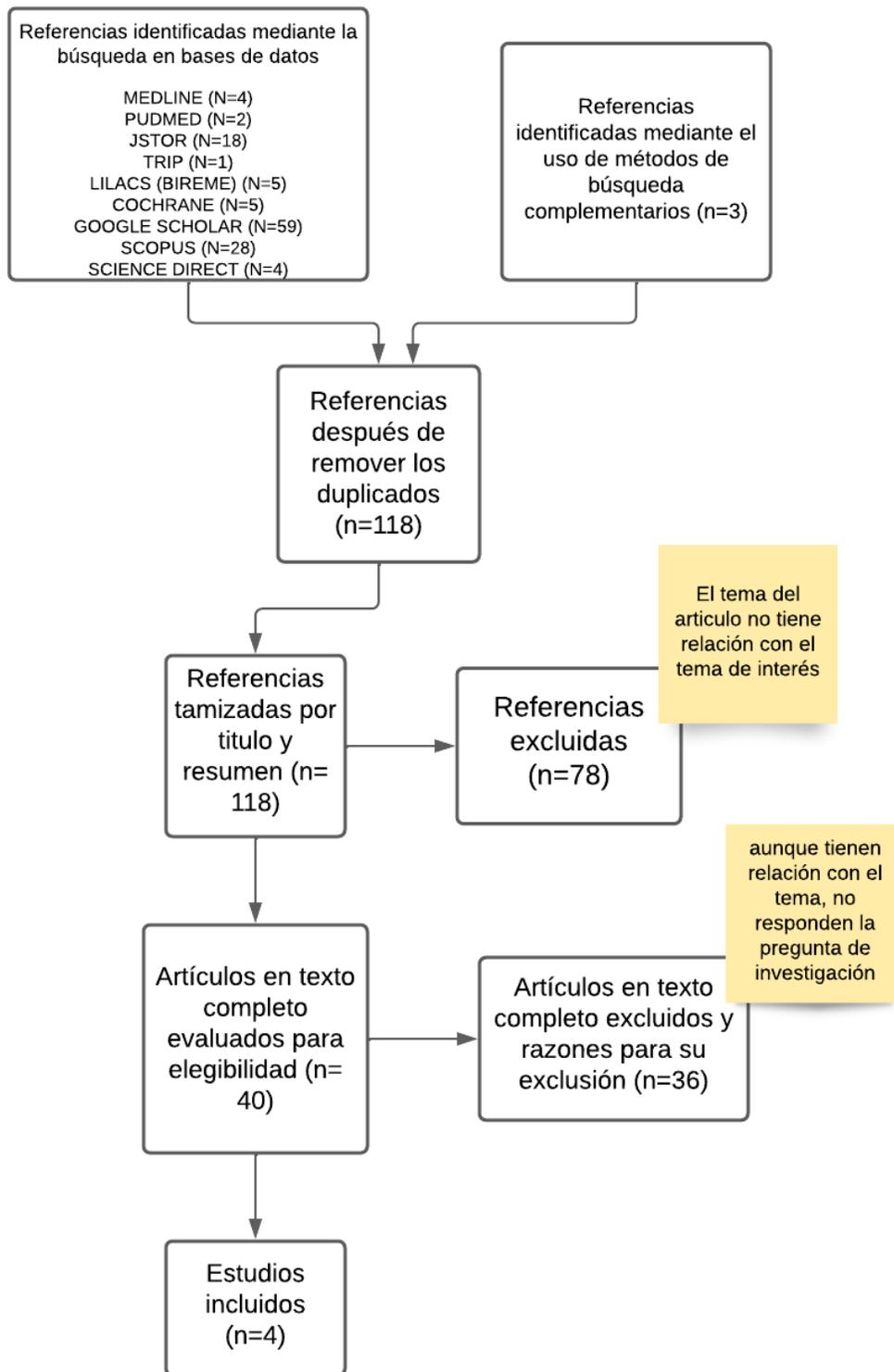


Figura 3. Diagrama prisma.

Tabla 11. Evaluación de la calidad STROBE.

Dominio/Ítem		Criterio	De Souza Rolim 2014	Lee 2017	Schwahn 2021	Yoo 2019
Título y Abstract	Título y Abstract	Indica el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.	0	1	0	1
		Proporciona un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró.	1	1	1	1
Introducción	Antecedentes	Explica los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.	1	1	1	1
	Objetivos	Enuncia objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	1	1	1	1
Métodos	Diseño del estudio	Presenta los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.	1	1	1	1
	Escenario	Describe el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos	1	1	1	1
	Participantes	Estudio de cohorte: indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de participantes. Describe métodos de seguimiento.	1	1	1	1
		Estudio de casos y controles: proporciona los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos del caso. Selección de verificación y control. Explica el fundamento de la elección de casos y controles.	No aplica	1	No aplica	1
		Estudio transversal: proporciona los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de Participantes				
	Estudio de cohorte: para estudios emparejados, proporciona los criterios de emparejamiento y el número de no expuestos Estudio de casos y controles: para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso					
Variables	Define claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos.	1	1	1	1	

		Proporciona los criterios de diagnóstico, si corresponde.				
	Fuentes de datos y medición	Para cada variable de interés, proporciona fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación. (medición). Describe la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.	1	1	1	1
	Sesgos	Describe cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.	1	1	1	1
	Tamaño del estudio	Explica cómo se llegó al tamaño del estudio.	1	1	1	1
	Variables cuantitativas	Explica cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describe elección de agrupaciones y por qué	0	1	1	1
	Métodos estadísticos	Describe todos los métodos estadísticos, incluidos los que se utilizan para controlar los factores de confusión.	0	1	1	1
		Describe los métodos utilizados para examinar subgrupos e interacciones.	0	1	1	1
		Explica cómo se abordaron los datos faltantes.	0	0	1	1
		¿En estudios de cohortes: si procede explica cómo se afrontan las pérdidas de seguimiento? En estudios de casos y controles: si procede, explica cómo se aparearon los casos y controles. ¿En estudios transversales si procede, especifica como el análisis considera la estrategia de muestreo?	No Aplica	0	No aplica	1
		¿Especifica los análisis de sensibilidad?	0	1	1	1
	Participantes	¿Describe el número de participantes en cada fase del estudio: por ejemplo, cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, ¿los que tuvieron un seguimiento completo y los finalmente analizados?	1	1	1	1
		¿Describe las razones de la pérdida de pacientes en cada fase?	1	0	1	1

Resultados		Valore proporcionar un diagrama de flujos.	1	1	1	1
	Datos descriptivos	¿Describe las características de los participantes en el estudio (p.ej. datos demográficos, clínicos, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión?	0	1	1	1
		¿Indica el número de participantes con los datos perdidos en cada variable de interés?	0	0	1	0
		¿Proporciona la media, la duración total y las fechas de seguimiento?	1	1	1	1
	Datos de evolución	Datos de evolución: ¿Estudios de cohortes: ¿describe la cifra de eventos resultado, o bien proporciones medias resumen a lo largo del tiempo?	No aplica	1	No aplica	1
		¿Estudios de casos y controles: ¿describe la cifra de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medias resumen de exposición?	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
		¿Estudios transversales: ¿describe la cifra de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen (medias o medianas y desviaciones estándar (SD) o rangos intercuartílicos (RIQ)?	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
	¿Proporciona estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su grado de precisión (p.ej. intervalos de confianza del 95%). ¿Especifica los factores de confusión para los que se ajusta y las razones para incluirlo?	0	1	1	1	
	Resultados principales	¿Si categoriza variables cuantitativas, describa los límites de los intervalos?	0	1	1	1
		¿Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo (RR o OR) con estimaciones del riesgo absoluto (RA) para un periodo de tiempo relevante?	No aplica	No aplica	No aplica	1
	Otros análisis	Otros análisis: ¿Describe otros análisis efectuados, p.ej. análisis de subgrupos, de interacciones o de sensibilidad?	0	1	1	1
Discusión	Resultados clave	¿Resume los hallazgos más importantes en relación con las hipótesis de estudio?	1	1	1	1
	Limitaciones	Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. ¿Razona tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo?	1	1	1	1
	Interpretación	¿Proporciona una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes? Se recomienda no sobre interpretar los resultados	1	1	1	1
	Generalización	¿Discute la generalización (validez externa) de los resultados del estudio?	1	1	1	1
Otra información	Financiación	¿Especifica la financiación y la función de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente estudio?	1	0	1	1

Puntaje total STROBE	19	28	29	33
Resultado evaluación calidad STROBE	Mala	Buena	Buena	Buena

Ver tabla de evaluación de calidad.

https://docs.google.com/document/d/1ARh0EaRUga_12uceYmpjrVnal9AwbzqJ/edit?rtpof=true

La calidad en el reporte o publicación de los estudios se evaluó según guía Strobe para estudios observacionales, ya que dentro de los estudios incluidos en la revisión sistemática se encontraban los siguientes diseños: cohortes, casos y controles y estudios cuasiexperimentales.

Fue realizada por 2 revisores de manera independiente y las controversias fueron resueltas por un tercer evaluador, el puntaje máximo de la herramienta es 37 puntos y se requiere mínimo de 28 puntos para considerar el reporte del estudio como buena calidad; sin embargo, al tener en cuenta que puede haber 6 ítems donde la respuesta puede ser "no aplica" debido al diseño de cada estudio, realmente como mínimo en este caso debería tener 22 ítems positivos para considerarlo de buena calidad.

Según lo anteriormente explicado se obtuvo que tres de los estudios incluidos tuvieron una calificación final de buena calidad, solo un estudio no alcanzó el puntaje mínimo exigido en la guía. Los estudios de buena calidad según guía STROBE son: Lee et al, Schwahn et al y Yoo et al.

El estudio de Lee et al; cumplió en general con todos los ítems que exige la guía STROBE, pero no presentó las causas, ni el manejo de los datos perdidos y finalmente no se identificaron datos sobre financiación, a pesar de esto tenía una descripción adecuada en los datos de introducción, metodología, resultados y discusión, por lo tanto, el resultado final calificó para considerarlo de buena calidad. El estudio de Yoo et al obtuvo el mayor puntaje total, al igual que Lee et al, el cual tuvo algunas falencias en cuanto al detalle sobre cantidad de datos perdidos en cada variable, pero en general los ítems de cada dominio se cumplían y por lo tanto se considera un estudio de buena calidad. El estudio Schwahn et al; por ser un estudio cuasiexperimental, no aplicaba en varios de los ítems a evaluar, pero en general para los criterios que si aplicaba no hubo hallazgos negativos que según la guía sugirieron mala calidad, el único ítem ausente fue que no se incluyó en el título el tipo de estudio.

El estudio que según la guía STROBE presentó una mala calidad fue el estudio de Souza Rolim et al; del 2014; esto debido a la gran cantidad de datos perdidos,

insuficiente información en datos descriptivos, el poco detalle con relación a la metodología y análisis de factores de interacción y confusión. Sin embargo, es importante aclarar que los autores durante la discusión fueron conscientes de todas las limitaciones que presentaba este estudio y por ello lo consideraron como un estudio preliminar, que podría servir como precedente para estudios a futuro con mayor rigurosidad metodológica.

Finalmente se incluyeron para esta revisión sistemática 4 artículos de originales, realizados entre los años 2014 a 2021, 2 son estudios cuasiexperimentales y 2 estudios de cohortes retrospectivos.

Ver tabla de artículos incluidos y extracción de datos.

https://docs.google.com/document/d/1b1KuKOWbG1G_QhtEY0JKXGsyMfaR1Mqn/edit?rtpof=true

El estudio de De Souza-Rolim et al; 2014 con diseño cuasiexperimental, realizado en Sao Paulo, Brasil, inicia con 29 participantes con diagnóstico de Alzheimer realizado por neurólogos clínicos, según los criterios NINCDS-ADRDA (Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y de la Comunicación, Ictus y Alzheimer). Los criterios diagnósticos para la enfermedad periodontal fueron: índices de placa (PI) número de superficies dentales teñidas por un agente revelador de placa dental multiplicado por 100 y dividido por el número total de superficies (valor referencia 30%), sangrado gingival (BI), número de superficies sangrantes después de sondear con una sonda periodontal multiplicado por 100 y dividido por el número total de superficies (valor de referencia 20%), profundidad de la bolsa al sondaje (PPD) distancia desde el fondo de la bolsa hasta el margen gingival (valor de referencia de 3mm), unión cemento-esmalte (CEJ), nivel de inserción clínica (CAL): la distancia entre PPD y CEJ (valor de referencia es 3mm) (24).

La intervención evaluada incluyó los siguientes tratamientos periodontales: raspado periodontal y alisado radicular realizado entre dos y cuatro sesiones, cirugía periodontal procedimiento modificado de Widman (colgajo), nistatina tópica, extracción y restauraciones dentales; con relación al desenlace; es decir; de la progresión de la enfermedad de Alzheimer, se determinó a través del Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y el cuestionario de Pfeffer que evaluó la actividad funcional. El estudio terminó con un total de 14 pacientes, y las principales causas de abandono fueron la muerte y complicaciones de salud por comorbilidades (24).

Entre los resultados obtenidos en este estudio se encontró mejoría en profundidad del sondaje con una diferencia de medias : inicial $1,57 \pm 0,69$ (0,5-3,4), final $1,55 \pm 0,40$ (1,0-2,0) con una P 0,024; que permitió concluir que el promedio en la profundidad del sondaje en los individuos participantes al final de la intervención fue menor que la profundidad de la misma al inicio del estudio de forma estadísticamente significativa, además que el promedio del índice de placa inicial fue de: $73,57 \pm 5,69$ (0,0-100,0) y final $60,0 \pm 31,62$ (20,0-100,0), lo que demostró que el índice de placa final fue menor posterior a la realización del tratamiento periodontal que antes del mismo, con una p menor de 0.001, concluyendo así que tuvo significancia estadística (24).

En relación al desenlace de compromiso neurológico y funcional se demostró una mejoría significativa en el cuestionario del test de Pfeffer con una diferencia de medias inicial $13,55 \pm 6,19$ (2-28), al mes de $9,59 \pm 9,92$ (0-30) y finalmente con una media de $11,80 \pm 11,93$ (0-30) con un valor de p menor de 0.001, lo cual indicó una mejoría de la funcionalidad posterior al tratamiento periodontal, en comparación con la encontrada al inicio del estudio, de forma estadísticamente significativa ya que el valor de p es menor 0.05 (24).

Por el contrario el MMSE, presentó empeoramiento desde la evaluación inicial y las evaluaciones de seguimiento, con valor promedio inicial $20,86 \pm 2,86$ (14-26), al mes de $20,14 \pm 3,29$ (12-26) y final $18,43 \pm 2,87$ (14-25), se concluyó que el deterioro cognitivo resultó mayor al final del tratamiento, que el presentado antes de la intervención, con un valor de p menor de 0,05 ($p=0,048$) lo cual indica que fue estadísticamente significativo, a pesar de esto no se logró concluir la magnitud ni la dirección de la asociación entre el tratamiento y el desenlace (deterioro cognitivo) debido a que este resultado también pudo deberse a la progresión por la historia natural de la enfermedad, pero en ausencia de grupo control, no es posible determinar si en el caso de no haber recibido ningún tratamiento el deterioro cognitivo hubiese sido mayor, por lo tanto, este estudio se consideró como preliminar por parte de los autores. La principal limitación encontrada en el estudio fue el tamaño de la muestra y la alta tasa de abandono, además de un tiempo de seguimiento corto si consideramos la evolución clínica prolongada de la enfermedad de Alzheimer, finalmente se encontró una calificación en el reporte del estudio según guías STROBE de mala calidad (24).

En el estudio de Ya Ling lee et al;2017 llevado a cabo en Taiwán, se usó la Base de Datos de Investigación del Seguro de Salud Nacional conocido como NHIRD, por sus siglas en inglés, con un diseño de cohortes retrospectivo, donde incluyeron 182.747 participantes, con un seguimiento durante 10 años desde enero 1 de 2000 hasta 31 dic de 2010, se incluyeron pacientes de 45 años o más con tratamiento por enfermedad periodontal con registros en la base de datos longitudinal de seguros de salud, y se excluyeron a las personas que desarrollaron demencia antes del diagnóstico de enfermedad periodontal. Los criterios de diagnóstico periodontal que se tuvieron en cuenta fueron: los códigos ICD-9-CM y PD, para el diagnóstico de las

demencias se identificaron con los códigos ICD-9-CM principal objetivo fue la asociación entre la demencia en general y la enfermedad periodontal (47).

La cohorte fue dividida según tipo de tratamiento realizado así: el grupo uno (n= 97,802) recibió sólo profilaxis dental (raspado dental) y elegido como categoría de referencia, el grupo dos (n= 5,373) recibió tratamientos periodontales intensivos (raspado subgingival, alisado radicular, operación de colgajo periodontal), el grupo tres (n= 59,898) personas con enfermedad periodontal severa que requirieron extracción de dientes y el grupo cuatro (n= 19,674) las personas que no recibieron ningún tipo de tratamiento(47).

En los resultados se encontró que la tasa de incidencia global para la demencia de 0,47% / año, y con respecto a los grupos de comparación los resultados fueron los siguientes: la tasa de incidencia de demencia fue mayor para los individuos del grupo cuatro que no recibieron ningún tratamiento con un 0,76% por persona/año, en segundo lugar fue para el grupo tres correspondiente a aquellas periodontitis severas que requirieron de extracción dental con una tasa de incidencia de demencia de 0,57% por persona- año, mientras que en el grupo dos con tratamiento intensivo se obtuvo una tasa incidencia de 0,35% por persona- año y finalmente en el grupo uno, que recibió profilaxis la tasa de incidencia fue 0,39% por persona-año, a excepción de los pacientes mayores de 75 años que la tasa de incidencia seguía siendo alta a pesar del tratamiento (47).

Mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por las demás covariables los individuos que no tuvieron tratamiento presentaron mayor peligro de demencia con un Hazard ratio HR 1,14 lo que indica que el exceso de peligro de desarrollar demencia durante el tiempo de seguimiento fue 1,14 veces más alto que el exceso de peligro de los que recibieron profilaxis con un intervalo de confianza del 95 % (1,04-1,24) demostrando así significancia estadística ya que no incluye la unidad; los participantes con extracción dental pertenecientes al grupo tres tuvieron HR 1,10 lo que indicó que el exceso de peligro de desarrollar demencia en los individuos que tuvieron extracciones dentales fue 1,10 veces más alto que el exceso de peligro de aquellos que recibieron profilaxis que era el grupo de referencia, durante el periodo de tiempo observado, siendo este hallazgo estadísticamente significativo por un intervalo confianza del 95 % (1,04-1,016) que no cruza el valor nulo y por último, en el grupo dos es decir de aquellos recibieron tratamiento intensivo se obtuvo HR1,18 con un intervalo de confianza 95% (0,97-1,43) lo cual no es significativo estadísticamente debido a que este intervalo de confianza incluye la unidad o valor nulo, lo que se traduce finalmente en que no hubo diferencias significativas en el exceso de riesgo temporal de presentar demencia entre el grupo que recibió profilaxis dental y aquel grupo que recibió tratamiento intensivo (47).

Las principales desventajas del estudio fueron el uso de datos administrativos pudo haber incluido sesgos de información debido a los códigos diagnósticos, además no se incluyó estado de deterioro cognitivo leve el cual precede el desarrollo de la

demencia, pero a pesar de estas limitaciones, el tamaño de la muestra y el periodo de seguimiento a 10 años de la cohorte aumentó la potencia estadística del mismo, además se encontró una buena calidad en el reporte según guías STROBE (47).

En el estudio de Yoo et al,2019 con un diseño de cohortes retrospectivo realizado en Corea del Sur, a partir de la base de datos de Cohortes de Ancianos del Servicio Nacional de Seguros de Salud NHIS-ECD por sus siglas en inglés. El principal objetivo del estudio fue determinar el efecto de la pérdida de los dientes en el inicio de la demencia en personas mayores, se seleccionaron 209.806 participantes entre los 60 y 113 años cuyo promedio fue de 67,5 años, el 33,5% fueron hombres y el 66,5% mujeres, la edad se clasificó en tres grupos: 60-69, 70-79 y ≥ 80 años con un promedio de 67,5 años, sin comorbilidades, no tenían diagnóstico previo de demencia ni tratamiento relacionados con este diagnóstico. Los participantes se dividieron en 2 grupos; el grupo de extracción dental y el grupo sin extracciones dentales durante 2002 hasta 2011 y el grupo de extracción dental fue categorizado según el número de piezas dentales extraídas: 1-6, 7-12 y 13 o más, finalmente para el desenlace de demencia se incluyeron los nuevos diagnósticos entre enero de 2012 a diciembre de 2013 y que tuvieran al menos 2 registros hospitalarios con el mismo diagnóstico (48).

El diagnóstico de demencia se hizo de forma objetiva con el cumplimiento a cabalidad de los criterios de CDR Clinical Demencia Rating de Hughes (índice de demencia clínico) y MMSE (Mini mental Test), se incluyeron todos los tipos de demencia; los criterios de diagnóstico periodontal que se tuvieron en cuenta fueron: gingivitis aguda y crónica, periodontitis agresiva y crónica, periodontosis, otras enfermedades periodontales no especificada, para los códigos de tratamiento de extracción dental se tuvieron en cuenta los códigos relacionados con dientes perdidos a causa de traumas, enfermedad periodontal entre otros y se excluyeron las extracciones del tercer molar por pericoronitis. Se evaluó la progresión de la enfermedad de Alzheimer a través del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), Método de Recuperación de Palabras Retrasadas, el Inventario de Depresión de Beck y la Prueba de Desempeño de la Fluidez Verbal (48).

La relación entre la incidencia de la demencia y los 3 grupos creados según número de dientes extraídos, fueron comparados con el grupo control. El OR del grupo 1-6 piezas extraídas fue 1.158 con un intervalo de confianza IC 95% 1,124 -1,194, demostrando que este grupo tiene 1,158 veces más exceso de riesgo de presentar demencia comparado con el exceso de riesgo de aquellos que no tuvieron extracciones dentales de forma estadísticamente significativa, dado que el intervalo de confianza no incluye el valor nulo (48).

El OR del grupo de 7-12 piezas dentales extraídas fue de 1,27 con un intervalo de confianza 95 % (1,210-1,338) de forma estadísticamente significativa ya que no incluye la unidad, lo que demostró que quienes tuvieron entre 7 a 12 extracciones

dentales presentaron 1,27 veces más exceso de riesgo de demencia comparado con el exceso de riesgo del grupo sin extracciones dentales (48).

y los participantes con 13 o más piezas dentales perdidas, presentaron un OR 1,31 con un IC 95% (1,179-1,461), lo que indicó que este grupo con mayor número de piezas dentales extraídas tuvo 1,31 veces más exceso de riesgo de desarrollar demencia en comparación con quienes no tuvieron extracciones dentales y su debido a que su intervalo de confianza no cruza la unidad, se considera estadísticamente significativo. Estos datos permitieron determinar que el OR (exceso de riesgo) para el desarrollo de demencia incrementa de forma significativa al incrementar el número de piezas dentales perdidas (48).

Como factor relacionado a la incidencia de la demencia se evaluó también la historia de tratamiento periodontal (el estándar = no historia de tratamiento), encontrándose que la OR fue de 0,961 con un IC 95% (0,931- 0,991) y un valor P 0,0113, indicando que el tratamiento periodontal disminuye el exceso de riesgo de demencia en un 3.9% comparado con el exceso de riesgo de desarrollar demencia de aquellos que no tuvieron tratamiento, esto de forma estadísticamente significativa dado que su intervalo de confianza no cruza el valor nulo o la unidad (48).

Las limitaciones identificadas en este estudio fueron los posibles sesgos de información ya que solo se incluyeron los diagnósticos y tratamientos cubiertos por el seguro médico, lo cual, puede no representar el verdadero estado de la enfermedad ya que el código del diagnóstico y el de tratamiento fueron creados para reclamar o cobrar a los servicios de seguro médico. Los resultados del estudio deben ser cuidadosamente interpretados ya que los códigos ingresados pueden ser diferentes a los códigos de los diagnósticos y tratamientos reales. En segundo lugar, no hubo equivalencia en el estatus de salud dental al inicio del estudio, tampoco se incluyeron posibles factores de confusión como el tabaco y el alcohol y no se consideraron las comorbilidades. No se compararon diferencias en la incidencia de demencia entre los tipos de extracción, tipo de demencia y terapia periodontal. Sin embargo, se consideró un estudio significativo debido a él gran tamaño de la muestra que aumenta su potencia estadística y mejora validez externa, por último, se encontró una calificación del reporte del estudio mediante guías STROBE y obtuvo una buena calidad (48).

Estudio de Schwahn et al;2021 realizado en Alemania, con un diseño cuasiexperimental, con 177 casos y 409 controles, con un seguimiento desde 1993 hasta 2014 a partir de 2 cohortes SHIP TREND (Population-based Study of Health in Pomerania) y la cohorte de enfermedad periodontal del Greifswald Approach to Individualized Medicine (GANI_MED) GANIMED, de la misma población fuente (27).

En este estudio se eligieron pacientes que requirieron tratamiento periodontal entre 2 a 4 sesiones, sin diagnóstico previo de demencia, menores de 60 años y se excluyeron aquellos que tenían antecedentes de enfermedades neurológicas o

eventos cerebrovasculares, la evolución de la demencia se evaluó mediante la realización de resonancia magnética identificando los marcadores imagenológicos para atrofia cerebral característicos de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío y envejecimiento cerebral, y aplicando el Score- AD (puntaje para Enfermedad de Alzheimer) ha sido desarrollado con los datos de la Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer (ADNI). El Score-AD es biomarcador estructural basado en RM para la detección in vivo de la EA mediante un enfoque de aprendizaje automático supervisado, con base en el patrón de atrofia cerebral de un individuo, de acuerdo con este patrón se asigna una puntuación AD continua que mide la similitud con los patrones de atrofia cerebral observados en casos clínicos de EA (25).

Se calculó el ATET, promedio del efecto del tratamiento entre los tratados, lo cual equivale a el efecto del tratamiento individual, y se obtiene mediante la diferencia entre el resultado real del tratamiento y el resultado potencial estimado sino fuese tratado. Se usó además el valor de E que indica el mínimo de fuerza de asociación que requiere un confusor para explicar el resultado de un tratamiento. En este caso el valor de E mínimo debía ser de 2.0 y con los posibles confusores se obtuvo un valor de E de 1.4 (25).

En este estudio se realizó un análisis de sensibilidad con 2 sets de confusores para mejorar la confiabilidad del mismo; se encontró que el tratamiento periodontal tiene efecto favorable sobre el desarrollo de atrofia cerebral característica de la demencia en enfermedad de Alzheimer, evaluada mediante hallazgos imagenológicos de neurólogos entrenados, obteniéndose un ATET -0,41 CI 95% (- 0,7 A - 0,12), concluyendo que es estadísticamente significativo, y confirmado con un valor de P de 0,0051, lo que indica que aquellos que recibieron tratamiento periodontal obtuvieron un promedio en Score- AD 0,41 más bajo comparado con score- AD de quienes no recibieron el tratamiento periodontal, estos resultados significan que hubo un cambio en la distribución del percentil 50 al percentil 31 en la distribución de la submuestra (25).

Las imitaciones del estudio se deben principalmente al diseño cuasiexperimental y el alto riesgos de sesgos derivado de este, además de un tamaño de muestra pequeño, sin embargo, los investigadores mediante técnicas estadísticas como el propensity score matching (pareamiento por puntaje de propensión) y con análisis de sensibilidad con dos sets de posibles confusores abordaron estas debilidades; en lo referente a la evaluación mediante guías STROBE se obtuvo una buena calidad del reporte (25).

9 DISCUSIÓN

La relación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades sistémicas complejas como la diabetes, la hipertensión, el cáncer, el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer, han sido ampliamente estudiadas en las últimas décadas y se han propuesto varios mecanismos que median esta relación y que están basadas en las teorías de bacteriemia crónica, inflamación sistémica asociado con alteraciones de la respuesta inmune (26,41,49).

Encontramos que el tratamiento periodontal tanto el quirúrgico como el no quirúrgico son capaces de disminuir la profundidad de las bolsas periodontales y la pérdida de hueso, eliminar el sangrado gingival y los cálculos dentales, pero estos deben ir acompañados de sesiones de mantenimiento con el especialista en periodoncia y un compromiso por parte del paciente con la fase higiénica. La asociación descrita entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad periodontal, a pesar de que ha sido estudiada, aún se mantiene en controversia; según una revisión sistemática hecha en 2017; hay mayor evidencia que soporta la relación entre el deterioro cognitivo leve y la demencia como causa del empeoramiento de la salud oral, que la evidencia existente sobre la relación causal inversa. (10,11,24,25,27,50,51).

En cuanto al desenlace estudiado en esta revisión sistemática, del efecto del tratamiento de la periodontitis crónica sobre la progresión del deterioro cognitivo del Alzheimer, se encuentran también resultados contradictorios ya que De Souza-Rolim et al; 2014 describió un empeoramiento de la función cognitiva pasados los 6 meses de seguimiento desde el inicio del tratamiento periodontal, sin embargo, el estudio posee varias limitaciones como el tamaño de la muestra y la imposibilidad de comparar resultados debido a que el diseño del estudio no incluía grupos de control, por lo tanto no es posible saber si en el caso que se tuvieran grupo de control el progreso a 6 meses del deterioro cognitivo fuese mayor que en el grupo intervenido; por otro lado; en el estudio cuasiexperimental de Schwann et al; 2021 publicado por la Asociación del Alzheimer se muestra una efectividad estadísticamente significativa, con el uso del tratamiento periodontal al evaluar las lesiones atróficas características de la enfermedad de Alzheimer en resonancias magnéticas cerebrales de los individuos incluidos en el estudio, ya que se evidenció una disminución en la progresión de atrofia de las áreas cerebrales afectadas, a pesar de esto, es importante no perder de vista el hecho de que los resultados deben ser interpretados con cautela debido a las limitaciones del diseño cuasiexperimental, su pobre validez externa y a que en la evaluación de la progresión del compromiso cognitivo de la enfermedad de Alzheimer el mayor peso recae en la evaluación clínica y neuropsicológica y no en las neuroimágenes (26,27).

El estudio realizado por Ya Ling lee et al;2017 en Taiwán y basado en el NHIRD, demostró que las personas con periodontitis crónica severa que no recibían tratamiento periodontal, y aquellos que requirieron de extracción dental tenían mayor riesgo de desarrollar demencia, que los que recibieron el tratamiento intensivo o profilaxis dental, su tamaño de muestra fue robusto lo que se traduce en potencia estadística, también es importante destacar que se evaluó el desenlace midiendo la tasa de incidencia de demencia posterior al diagnóstico de la enfermedad periodontal, con lo que quisieron disminuir el riesgo de sesgos, pero al igual que en los demás estudios incluidos en la revisión, y como bien lo declaran sus autores existen limitaciones metodológicas y su interpretación debe ser cuidadosa, debido a que el diseño del estudio fue retrospectivo y se usaron los códigos diagnósticos y de tratamiento registrados en las historias clínicas, es decir fuentes de información secundarias, lo cual podría ser también una fuente de sesgos de información(47,51).

En el estudio de **Jin Joo Yoo et al; 2019** se analizó si la pérdida de dientes era un factor de riesgo para la demencia pero su metodología presenta varios inconvenientes lo que no garantiza la precisión de este, pues al iniciar el estudio no se registró el estado de salud bucal de los pacientes, ni su historia clínica odontológica, lo que ocasionó que no pudieran especificar el número de dientes que tenía la persona al momento de ser diagnosticada con Alzheimer, por este motivo solo pudieron analizar el número de pérdidas dentales que tuvieron los pacientes durante el periodo de observación, al finalizar el tiempo de seguimiento, tienen como resultado que la incidencia de demencia disminuye con el antecedente clínico de tratamiento periodontal pero debido a las falencias metodológicas los resultados no son concluyentes (48).

La diferencia de esta revisión sistemática con las demás revisiones publicadas hasta el momento, es que las anteriores han sido enfocadas principalmente en determinar la relación causal entre la periodontitis crónica y la Enfermedad de Alzheimer, entre ellas se encuentran Bei Wo et al; 2016 y Pallavi P. Tonsekar et al;2017, en las cuales se concluye que hasta la fecha de realización de las mismas y evaluando la literatura de los últimos 5 años, no había evidencia estadísticamente significativa para determinar la asociación entre ambas patologías ni la dirección de la misma, principalmente por pequeños tamaños de muestra, los altos costos en los tratamientos periodontales y las dificultades para el seguimiento de la población afectada (10,11,51,52).

A medida que se publicaron nuevas evidencias al respecto, otras 2 revisiones sistemáticas fueron realizadas Misuzu Sato et al; 2019 con 15 estudios incluidos a partir de estrategias de búsquedas en la base de datos PubMed, cuyos resultados finales describen una asociación significativa entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo leve pero incluidos también demencia y enfermedad de Alzheimer, sólo un estudio no presentó ningún tipo de asociación, finalmente los autores con base en los resultados encontrados con la evidencia disponible hasta

ese momento, sugieren que la prevención de la enfermedad periodontal podría ayudar a prevenir el desarrollo de demencia (52).

En la última revisión sistemática encontrada sobre el tema realizada por Leslie Borsa et al; en el 2021 con evidencia publicada en PubMed (MEDLINE), Cochrane y Embase y que contó finalmente con 5 artículos, sugieren en sus conclusiones que sí existe relación entre ambas patologías, pero recomendaron nuevos estudios con metodologías uniformes tanto en diagnóstico como en el seguimiento de ambas patologías (Alzheimer y enfermedad periodontal) debido al pequeño tamaño muestral y la heterogeneidad de los estudios (45).

Nuestra revisión sistemática tiene como principal limitación, la escasa evidencia científica publicada al respecto, es decir, el pequeño tamaño de la muestra, además de la amplia heterogeneidad de los estudios tanto en su diseño como en aspectos metodológicos tales como los criterios de inclusión, exclusión, procedimientos diagnósticos, estrategias e instrumentos de seguimiento de ambas patologías. Otra limitación de este estudio es el posible sesgo de publicación que se presenta en toda revisión sistemática, al no poder incluir artículos no publicados, que con frecuencia corresponden a los estudios donde la intervención evaluada no fue estadísticamente significativa, lo que podría generar sobre estimación del efecto (53).

Las fortalezas de nuestro estudio se derivan principalmente del rigor metodológico, desde la formulación de la pregunta PICOS generada después de evaluar la literatura disponible sobre la confluencia en la práctica clínica, de diferentes patologías que son fundamentales tanto para la medicina como también para la odontología e identificando brechas en el conocimiento, generando así una pregunta PICOS que es única y de amplio impacto. También la correcta construcción de la estrategias de búsqueda en las bases de datos de literatura científica disponibles y la triple tamización de los estudios encontrados para evitar la pérdida de información importante o la inclusión de material irrelevante, además, la evaluación de la calidad en el reporte de los artículos originales que cumplieron con los criterios de inclusión, todo esto le confiere calidad y reproducibilidad a esta revisión sistemática además de disminuir el riesgo de sesgos (15,16,53).

No se logró responder satisfactoriamente la pregunta picos, por falta de evidencia científica suficiente, concluyente y de calidad sin embargo, los resultados sugieren un impacto positivo del tamizaje y tratamiento de la enfermedad periodontal sobre la progresión en el deterioro cognitivo de la Enfermedad Alzheimer, y que al tratarse de una estrategia de bajo costo, disponible a nivel mundial y accesible para la mayoría de las personas, no deberíamos menospreciar el amplio impacto que generaría al enlentecer o retrasar la discapacidad de los pacientes afectados, como también la reducción de la carga familiar y especialmente del cuidador (es), además de la disminución del costo económico que representaría para los sistemas de salud a nivel mundial, y todo esto aplicando una herramienta que es beneficiosa no solo

en salud oral, sino también, para el control y prevención de otras patologías crónicas.

Es importante además que la medicina y la odontología, se identifiquen como equipo, que no se le reste importancia a los efectos positivos que puede generar el tratamiento periodontal a nivel sistémico, y que las políticas de salud pública deben hacer énfasis en ampliar la cobertura en salud oral, mejorar la calidad de la atención odontológica y las condiciones básicas de salubridad, alimentación y educación ya que cuando no se cumplen adecuadamente, también han sido factores relacionados con el desarrollo de la demencia en la enfermedad de Alzheimer. Se debe iniciar la implementación de la profilaxis y el tratamiento periodontal como parte integral en las guías de práctica clínica para el manejo de los pacientes con factores de riesgo para desarrollar Alzheimer como un procedimiento preventivo y también como parte del tratamiento integral de quienes ya tienen el diagnóstico en cualquier etapa de progresión.

Finalmente la alta heterogeneidad clínico-metodológica y estadística, entre las unidades muestrales hace inviable la realización de metaanálisis para lograr una medida combinada de magnitud del efecto, sin embargo, esta revisión sistemática revela que es necesario iniciar estudios primarios a nivel local, regional, nacional e internacional, en torno al efecto del tratamiento de la enfermedad periodontal sobre la progresión en deterioro cognitivo de la Enfermedad de Alzheimer y también de la intervención sobre los otros factores de riesgo relacionados con la demencia y la enfermedad de Alzheimer ya que no existe evidencia científica suficiente hasta el momento y nuestro medio alberga una alta prevalencia de esta patología y además genera un elevado en los sistemas de salud(15,16).

10 CONCLUSIONES

La evidencia científica actual aún no es concluyente en cuanto a la relación entre periodontitis como causa de demencia Alzheimer, al igual que en el caso del efecto del tratamiento periodontal sobre el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

El enfoque de investigación en busca de herramientas preventivas para la enfermedad de Alzheimer ha aumentado en los últimos años, como respuesta al fracaso hasta el momento de los tratamientos curativos.

Que en nuestra región la investigación sobre el tema de Alzheimer es prácticamente nulo, y que no debería ser de este modo, ya que según la literatura científica existente nos encontramos en unas de las regiones con mayor prevalencia y con menores recursos para el costoso y prolongado manejo paliativo de esta enfermedad.

Con respecto al objetivo específico número uno, no existen estudios experimentales con respecto al efecto del tratamiento periodontal sobre la progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

En relación al objetivo específico número dos, los estudios observacionales con respecto al desenlace estudiado son pocos, encontramos dos estudios de cohortes retrospectivos con tamaños de muestra significativos que sugieren que el tratamiento periodontal disminuye el riesgo de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, pero aún se requiere de más evidencia científica. También se encontraron dos estudios cuasiexperimentales, cuyos resultados son contradictorios, y los tamaños de muestra no son significativos, por lo tanto, no se concluye el efecto del tratamiento sobre el desenlace estudiado.

En respuesta al objetivo específico número tres se encontró que en la evidencia científica disponible hasta el momento el tratamiento periodontal se presenta como un posible factor protector para disminuir o retrasar el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, y además la evaluación de calidad fue buena en los estudios que nos ayudaron a responder este objetivo.

Finalmente se concluye que existe aún esta laguna en el conocimiento y que se requiere de más estudios con rigor metodológico, tamaños de muestra estadísticamente significativos, criterios diagnósticos y de seguimiento uniformes tanto para la enfermedad periodontal como la enfermedad de Alzheimer, para lograr así evidencia científica robusta y suficiente que nos permita concluir el efecto real

del tratamiento periodontal sobre la progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

AREAANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

11 RECOMENDACIONES

Se recomienda a la universidad realizar investigaciones sobre la relación entre la enfermedad periodontal como causa de la enfermedad de Alzheimer y sobre el efecto de la enfermedad periodontal sobre el deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, ya que en la región no hay estudios hasta el momento y los estudios que hemos encontrado a nivel mundial evidencian una relación por lo cual se debe generar más investigación.

Risaralda se encuentra entre las regiones del país con mayor prevalencia de la enfermedad, se le recomienda a la secretaria de salud implementar programas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir el deterioro cognitivo de las personas con Alzheimer.

Se recomienda generar estudios que cuenten con criterios diagnósticos definidos para las dos enfermedades y así poder replicar los estudios en diferentes poblaciones y países para obtener resultados que determinen el verdadero efecto de la enfermedad periodontal y su tratamiento sobre la enfermedad de Alzheimer.

AREANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

12 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO | World Health Organization [Internet]. Demencia; [consultado el 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia [Internet]. Marzo de 2021 [consultado el 19 de febrero de 2022];17(3):327-406. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/alz.12328>
3. Alzheimer's Disease and Dementia [Internet]. Alzheimer y demencia; [consultado el 19 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia>
4. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Research [Internet]. 31 de julio de 2018 [consultado el 19 de febrero de 2022]; 7:1161. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
5. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. Folia Neuropathologica [Internet]. 2019 [consultado el 19 de febrero de 2022];57(2):87-105. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
6. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. Expert Review of Molecular Diagnostics [Internet]. 29 de enero de 2015 [consultado el 19 de febrero de 2022];15(3):339-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1002469>
7. Marín Jaramillo R, Duque Duque A. Condiciones modificadoras del riesgo de enfermedad periodontal: una revisión narrativa sobre la evidencia en América Latina. CES Odontología [Internet]. 15 de junio de 2021 [consultado el 19 de febrero de 2022];34(1):82-99. Disponible en: <https://doi.org/10.21615/cesodon.34.1.8>
8. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. Saunders; 2015.
9. Al-Nasser L, Lamster IB. Prevention and management of periodontal diseases and dental caries in the older adults. Periodontology 2000 [Internet]. 25 de agosto de 2020 [consultado el 19 de febrero de 2022];84(1):69-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/prd.12338>

10. Wu B, Fillenbaum GG, Plassman BL, Guo L. Association Between Oral Health and Cognitive Status: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society* [Internet]. Abril de 2016 [consultado el 19 de febrero de 2022];64(4):739-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgs.14036>
11. Tonsekar PP, Jiang SS, Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology* [Internet]. 7 de febrero de 2017 [consultado el 19 de febrero de 2022];34(2):151-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ger.12261>
12. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A, Zwolińska K, Błachowicz O, Tomczyk T, Ziętek M, Leszek J. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Current Alzheimer Research* [Internet]. 22 de agosto de 2017 [consultado el 19 de febrero de 2022];14(9). Disponible en: <https://doi.org/10.2174/1567205014666170316163340>
13. Barrera-Lopez FJ, López Beltrán EA, Baldivieso Hurtado N, Maple Alvarez IV, López Moraila MA, Murillo-Bonilla LM. Diagnóstico Actual De La Enfermedad De Alzheimer. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1287738>
14. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances* [Internet]. Enero de 2019 [consultado el 19 de febrero de 2022];5(1):eaau3333. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
15. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology* [Internet]. 4 de enero de 2019 [consultado el 19 de febrero de 2022];70(1):747-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>
16. Muka T, Glisic M, Milic J, Verhoog S, Bohlius J, Bramer W, Chowdhury R, Franco OH. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *European Journal of Epidemiology* [Internet]. 13 de noviembre de 2019 [consultado el 19 de febrero de 2022];35(1):49-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00576-5>
17. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología* [Internet]. Enero de 2021 [consultado el 19 de febrero

de 2022];36(1):39-49. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.10.005>

18. Boletín de salud mental Demencia Subdirección de Enfermedades No Trasmisibles Grupo Gestión Integrada para la Salud Mental Bogotá, octubre de 2017 [Internet]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/280920-boletines-poblacionales-adulto-mayorl-2020.pdf>
19. IV Estudio Nacional de Salud Bucal ENSAB IV. Situación en Salud Bucal. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, Colombia 2015. [Internet]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
20. Díaz Cabezas Ricardo, Marulanda Mejía Felipe, Martínez Arias María Helena. Prevalencia de deterioro cognitivo y demencia en mayores de 65 años en una población urbana colombiana. Acta Neurol Colomb. [Internet]. 2013 July [cited 2022 Feb 19] ; 29(3): 141-151. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482013000300003&lng=en.
21. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, Feres M. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. Brazilian Oral Research [Internet]. 2020 [consultado el 20 de febrero de 2022];34(suppl 1). Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026>
22. Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis and alzheimer's disease. Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal [Internet]. 2021 [consultado el 20 de febrero de 2022]:e43-e48. Disponible en: <https://doi.org/10.4317/medoral.23940>
23. Desta NT. Pathophysiological association between periodontal disease and Alzheimer's disease: Importance of periodontal health in the elderly. J Oral Biosci [Internet]. 2021;63(4):351–9. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.job.2021.08.007>
24. Rolim TD, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, Siqueira JT, Cesari JA, Siqueira SR. Evaluation of patients with Alzheimer's disease before and after dental treatment. Arquivos de Neuro-Psiquiatria [Internet]. Diciembre de 2014 [consultado el 20 de febrero de 2022];72(12):919-24. Disponible en:
<https://doi.org/10.1590/0004-282x20140140>

25. Schwahn C, Frenzel S, Holtfreter B, Van der Auwera S, Pink C, Bülow R, Friedrich N, Völzke H, Biffar R, Kocher T, Grabe HJ. Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease—Results of a trial emulation approach. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 29 de mayo de 2021 [consultado el 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/alz.12378>
26. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* [Internet]. 19 de octubre de 2017 [consultado el 19 de febrero de 2022];25(1):59-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ene.13439>
27. Daly B, Thompsell A, Sharpling J, Rooney YM, Hillman L, Wanyonyi KL, et al. Evidence summary: the relationship between oral health and dementia. *Br Dent J* [Internet]. 2017;223(11):846–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.992>
28. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA* [Internet]. 2019;322(16):1589–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.4782>
29. Breton A, Casey D, Arnaoutoglou NA. Cognitive tests for the detection of mild cognitive impairment (MCI), the prodromal stage of dementia: Meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2019;34(2):233–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.5016>
30. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2018;63(2):423–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-170991>
31. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2017;14(11):1149–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
32. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: Past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2017;23(9–10):818–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s135561771700100x>
33. Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* [Internet]. 2021 [citado el 20 de febrero de 2022];296(100105):100105. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)00095-2/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)00095-2/fulltext)

34. Goldstein MR, Cheslock M. On the prevention and treatment of Alzheimer's disease: Control the promoters and look beyond the brain. *Med Hypotheses* [Internet]. 2021;154(110645):110645. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110645>
35. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment combinations for Alzheimer's disease: Current and future pharmacotherapy options. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2019;67(3):779–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-180766>
36. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2017;3:17038. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
37. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions: Classification and case definitions for periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2018;45 Suppl 20:S162–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12946>
38. Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T, et al. Potential role of phosphoglycerol dihydroceramide produced by periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:591571. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.591571>
39. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B, Trinh A, Liu J, Woodward J, et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J* [Internet]. 2019;42(1):27–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
40. Blanc C, López-Jarana P, Amaral B, Relvas M. Association of *Porphyromonas gingivalis*, a major periodontopathic bacteria, in patients with Alzheimer's disease. *Int J Oral Dent Health* [Internet]. 2021;7(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23937/2469-5734/1510131>
41. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can better management of periodontal disease delay the onset and progression of Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017;58(2):337–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-1700046>

42. Bansal M, Rastogi S, Vineeth NS. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life*. 2013;6(2):126–30.
43. Olsen I. Possible effects of *Porphyromonas gingivalis* on the blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021;19(11):1367–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/14787210.2021.1925540>
44. Olsen I. *Porphyromonas gingivalis* may seek the Alzheimer's disease brain to acquire iron from its surplus. *J Alzheimers Dis Rep* [Internet]. 2021;5(1):79–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/ADR-200272>
45. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the link between periodontal diseases and Alzheimer's disease: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021;18(17):9312. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18179312>
46. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017;9:327. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2017.00327>
47. Lee Y-L, Hu H-Y, Huang L-Y, Chou P, Chu D. Periodontal disease associated with higher risk of dementia: Population-based cohort study in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2017;65(9):1975–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14944>
48. Yoo J-J, Yoon J-H, Kang M-J, Kim M, Oh N. The effect of missing teeth on dementia in older people: a nationwide population-based cohort study in South Korea. *BMC Oral Health* [Internet]. 2019;19(1):61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12903-019-0750-4>
49. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol 2000* [Internet]. 2021;87(1):11–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/prd.12398>
50. Delwel S, Binnekade TT, Perez RSGM, Hertogh CPM, Scherder EJA, Lobbezoo F. Oral hygiene and oral health in older people with dementia: a comprehensive review with focus on oral soft tissues. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2018;22(1):93–108. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-017-2264-2>

51. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Asociación entre enfermedad periodontal y demencia. Revisión de la bibliografía. *Neurol (Engl Ed)* [Internet]. 2018;33(9):602–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.013>
52. Sato M, Iwasaki M, Minagawa K, Miyamoto A. Associations between periodontal health/treatment and cognitive impairment: Latest evidence from epidemiological studies. *Curr Oral Health Rep* [Internet]. 2020;7(2):119–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40496-020-00265-3>
53. Manterola C, Astudillo P, Arias E, Claros N, Grupo MINCIR (Metodología e Investigación en Cirugía). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cir Esp* [Internet]. 2013;91(3):149–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.07.009>

AREAANDINA
Fundación Universitaria del Área Andina

13 ANEXOS

13.1 Cronograma

Cronograma de actividades													
Actividades	Meses												
	Julio	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Determinar tema de investigación y criterios de elegibilidad	x												
Búsqueda de los artículos	x	x											
Tamizaje de los artículos			x	x									
Análisis de los artículos tamizados					x	x							
Escritura del informe final							x	x	x	x			
Escritura del artículo											x	x	

Fundación Universitaria del Area Andina

13.2 Presupuesto

Materiales e insumos			
Rubro	Valor unitario	Cantidad requerida	Total
Computador	\$3.100.000	2 unidades	\$6.200.000
Impresora	\$630.000	1 unidad	\$630.000
Disco duro externo	\$231.000	2 unidades	\$462.000
Internet banda ancha	\$110.000	6 meses	\$660.000
Imprevistos	\$500.000		\$500.000
Total	\$4.571.000		\$8.452.000

Personal				
Rubro	Formación académica	Valor hora	Cantidad de horas	Total
Investigadora	Medica	\$40.000	400	\$16.000.000
Investigadora	Odontóloga	\$40.000	360	\$14.400.000
Asesor metodológico	Médico-epidemiólogo	\$80.000	20	\$1.600.000
Total		\$160.000	820	\$124.800.000

AREANDINA

Fundación Universitaria del Área Andina