

Relación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer: Una revisión narrativa

Relationship between periodontitis and Alzheimer's disease: A narrative literature review

Sarai Michelle James-Gómez^{1,a}, Sergio A. Castro-Mora^{1,b}

¹ Universidad Latina de Costa Rica. San José, Costa Rica.

^a Odontóloga, Residente de Odontogeriatría.

^b Odontólogo, Patólogo Maxilofacial.

Información del artículo

Citar como: James-Gómez SM, Castro-Mora SA. Relación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer: Una revisión narrativa. Health Care & Global Health. 2024;8(2):99-103.

DOI: 10.22258/hgh.2024.82.178

Autor de Correspondencia:

Sergio A. Castro Mora
Dirección: Universidad Latina de Costa Rica. 100 metros norte y 25 metros este de Muñoz y Nanne, 1150, ruta 203 / Calle 71, Barrio Fuentes, San Pedro, Montes de Oca, San José, Costa Rica.
Email: sergio.castro@ulatina.cr
Teléfono: +506 88420481

Historial

Recibido: 01/11/2024
Aprobado: 09/12/2024
En línea: 20/12/2024

Fuente de financiamiento

Aufinanciado.

Conflicto de interés

Declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

Introducción: Con el incremento del envejecimiento poblacional como un fenómeno demográfico mundial, es de esperar que algunas patologías más prevalentes en estas edades se hagan cada vez más frecuentes, entre ellas la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad periodontal. Desde hace algunos años, expertos en la materia han identificado una potencial relación entre ambas entidades se evidencia la necesidad de realizar un análisis de las variables biológicas relacionadas y eventualmente implicadas. **Objetivo:** Describir la relación entre las bacterias periodontopatógenas y enfermedad de Alzheimer. **Metodología:** Se incorporaron diversos artículos científicos de revisión que fueron parte del estudio, seleccionados de revistas como SciELO, PubMed, EBSCO y Redalyc. Este artículo de revisión literaria examina la evidencia documentada sobre la relación estadística entre el Alzheimer y la enfermedad periodontal, considerando su posible etiopatogenia. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en torno a este tema. **Resultados:** Se encontró relación entre las bacterias periodontopatógenas y la enfermedad de Alzheimer. **Conclusiones:** Es importante destacar que es necesario realizar más estudios que terminen de identificar la asociación causal entre ambas enfermedades, existe desde el paradigma de la etiopatogenia, razones de peso para sospechar de la vinculación existente.

Palabras clave: Periodoncia, Periodontitis; Demencia; Enfermedad de Alzheimer; Adulto Mayor (Fuente: DeCS, BIREME).

Abstract

Introduction: With the increasing aging of the population as a global demographic phenomenon, it is expected that some of the most prevalent pathologies in these ages will become more frequent, including Alzheimer's disease (EA) and periodontal disease. For some years, experts in the field have identified a potential relationship between both entities, which shows the need to perform an analysis of the biological variables related and eventually involved. **Objective:** The aim of this work is to describe the relationship between periodontopathogenic bacteria and Alzheimer's disease. **Methods:** Various scientific review articles that were part of the study were incorporated, selected from journals such as SciELO, PubMed, EBSCO and Redalyc. This literary review article examines the documented evidence on the statistical relationship between Alzheimer's and periodontal disease, considering its possible etiopathogenesis. A bibliographic search was carried out on this topic. **Results:** A relationship was found between periodontopathogenic bacteria and Alzheimer's disease. **Conclusions:** It is important to highlight that further studies are needed to identify the causal association between both diseases. From the etiopathogenesis paradigm, there are compelling reasons to suspect the existing link.

Keywords: Periodontics; Periodontitis; Dementia; Alzheimer Disease; Aged. (Source: MeSH, NLM).



Introducción

A nivel global, las enfermedades bucodentales afectan a aproximadamente 4,500 millones de personas adultas mayores, impactando negativamente en la salud general. Con el envejecimiento, es común que ocurran cambios en la cavidad bucal debido a modificaciones biológicas y a la dificultad creciente para mantener una higiene oral adecuada. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la enfermedad periodontal se encuentra entre las 10 enfermedades crónicas más prevalentes, alcanzando este nivel en el año 2010^{[1][2]}.

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer (EA), se estima que para el 2050, según Calabro. M, Rinaldi C, Santoro G y Crisafulli. C habrá más de 107 millones de personas adultas mayores, lo que sugiere un aumento en la prevalencia de enfermedades asociadas al envejecimiento, incluida la EA. Esta enfermedad representa la causa de más del 60% de los casos de demencia y es una de las patologías neurodegenerativas más comunes entre los mayores de 65 años^[3]. Actualmente, más de 50 millones de personas padecen Alzheimer y se prevé que para 2050 esta cifra se triplique. Diversos factores de riesgo influyen en la aparición de la EA, y algunos estudios sugieren que su desarrollo podría prevenirse o retrasarse^[4].

Estudios recientes han señalado una posible relación entre la enfermedad periodontal y la EA. Se ha observado que las bacterias Gram negativas presentes en la periodontitis, como *Porphyromonas gingivalis*, podrían contribuir a la etiopatogenia de la EA a través de su capacidad para diseminarse a través del torrente sanguíneo, favoreciendo así la inflamación y la senescencia celular, lo cual se relaciona con el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas^[5]. Un estudio destaca la prevalencia de *Porphyromonas gingivalis* en muestras subgingivales de personas con periodontitis crónica, lo que sugiere que esta bacteria juega un papel en la asociación entre la salud bucal y el Alzheimer^[6].

Además, investigaciones recientes del European Alzheimer's & Dementia Biobank Mendelian Randomization Collaboration (EADB-MR) identificaron asociaciones genéticas entre factores de riesgo modificables y la EA, lo que indica que estos factores podrían influir en el desarrollo de la enfermedad, ofreciendo así posibles vías para la prevención y el tratamiento^[7]. Estas asociaciones genéticas destacan la relevancia de considerar factores externos y ambientales, como la salud periodontal, en el riesgo general de desarrollar Alzheimer. Asimismo, se ha explorado cómo la inflamación crónica de las encías podría influir en el desarrollo de patologías neurodegenerativas, apoyando la idea de que la periodontitis podría ser un factor de riesgo para el Alzheimer^{[8][9][10]}.

Dado el impacto de la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer en la salud pública, el presente

trabajo tiene como objetivo describir la asociación entre la periodontitis y la EA.

Metodología

Se incluyeron varios artículos científicos revisados que formaron parte del estudio, seleccionados de bases de datos como SciELO, PubMed, EBSCO y Redalyc, tanto en español como en inglés, siguiendo una estrategia de búsqueda específica. Los criterios de selección de los documentos incluyeron artículos publicados entre 2018 y 2024 y que fueran revisiones sistemáticas o de literatura. Este trabajo de revisión analiza la evidencia registrada sobre la posible relación estadística entre la enfermedad periodontal y el Alzheimer, explorando aspectos de su etiopatogenia mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre el tema.

Enfermedad periodontal

La cavidad bucal proporciona un entorno ideal para el crecimiento bacteriano, ya que la temperatura promedio normal es de 37°C, con saliva que les proporciona un medio de transporte e hidratación con 6.5-7 de pH. Alberga aproximadamente 700 especies de microorganismos. Después del intestino, es la segunda comunidad microbiana más grande del cuerpo humano y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis bucal. Además, esta cavidad tiene dos tipos de superficies colonizables, tejidos duros como los dientes y tejidos blandos como la lengua, mejillas, surco gingival, amígdalas y paladar blando y duro^[6].

El periodonto comprende las estructuras y tejidos alrededor del diente, como por ejemplo la encía, el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el cemento radicular. La gingivitis es el primer estado y se caracteriza a nivel fisiopatológico por ser una respuesta del huésped ante localización bacteriana excesiva con capacidad de provocar cambios tisulares y favoreciendo la proliferación de patógenos estimuladores de la respuesta inflamatoria; sin embargo, a este punto la enfermedad es reversible, es decir con control de bacterias las encías vuelven a su color rosa coral pálido y no habrá pérdida ósea^[7].

La periodontitis es una infección polimicrobiana compleja multifactorial caracterizada por la destrucción de los tejidos de soporte y pérdida de órganos dentales. En personas de la tercera edad hay un incremento en los factores detonantes para esta entidad debido a condiciones propias del envejecimiento como la dificultad motora, alteraciones salivales, cambios en la dieta y mayor necesidad de red familiar de apoyo^[8].

Existe un cambio en la composición microbiana entre la producción de metabolitos y citocinas salivales entre 24 y

72 horas después de la suspensión de la higiene bucal, esto sugiere una ventana crítica en el inicio y en la progresión de la enfermedad, si no se trata con un odontólogo este primer estadio de la enfermedad, el estado avanza hacia la periodontitis que se caracteriza por colonización excesiva de microorganismos gram negativos en las estructuras de soporte del órgano dental con el desarrollo de inflamación que desencadena tumefacción gingival inflamatoria, gingivorragia, pérdida de inserción del diente al hueso que lo sostiene y eventualmente evolucionará a pérdida ósea y dental [9]. Esto puede afectar no solo a los pacientes con presencia de piezas dentales en boca, sino también puede verse comprometidas personas edéntulas que utilizan prótesis dentales removibles, ya que la falta de higienización de estas produce que se adhieran bacterias en forma de biofilm o comunidad microbiana, al material de estas prótesis y producir inflamación a nivel gingival [5].

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una condición neurodegenerativa caracterizada por un deterioro progresivo e irreversible de las funciones cognitivas, que afecta principalmente la memoria, el razonamiento y la capacidad para realizar actividades cotidianas. Fue identificada por primera vez por el psiquiatra y neuropatólogo Alois Alzheimer, quien observó que esta enfermedad afecta de forma particular la memoria a corto plazo en personas mayores. A medida que progresa, la EA impacta profundamente en la calidad de vida del paciente y su entorno, siendo actualmente una de las principales causas de demencia en personas mayores. Aunque el diagnóstico definitivo solo se confirma mediante estudios neuropatológicos postmortem, el conocimiento en áreas como la clínica, la genética, la neuropatología y las neuroimágenes ha permitido una comprensión más detallada de esta condición y ha contribuido al desarrollo de posibles tratamientos orientados a ralentizar su progresión y mitigar sus efectos en el futuro [10].

Existen diferentes fases que se basan en el deterioro cognitivo: preclínica leve, moderada y tardía. En sus inicios el adulto no presenta síntomas graves; sin embargo, comienzan los primeros cambios patológicos con pérdida de memoria leve y preservación relativa de recuerdos a largo plazo. Posteriormente, el paciente comienza a manifestar signos y síntomas cognitivos, con además de pérdida de memoria, ahora también incapacidad para recordar nueva información, olvidos, cambios de personalidad, confusión y desorientación [11].

Relación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer

Como consecuencia de la Enfermedad del Alzheimer en el adulto mayor, también se ve afectado el estado bucal por la dificultad de autocuidado [12].

La adherencia de las bacterias presentes en la placa dental son las encargadas de la etiología característica de la periodontitis. Estos microorganismos forman una película, se adhieren y rompen el epitelio de la superficie de la raíz dental, creando una hendidura con microbiota subgingival denominada bolsa periodontal. Si existe un entorno adecuado estos patógenos se multiplican y reproducen liberando toxinas que ingresan en el torrente sanguíneo, provocando al cuerpo responder con una respuesta inmune para desregular esta acción mediante la supresión y producción de enzimas en las vesículas de las membranas externas que hidrolizan las proteínas del paciente. Además, las bacterias proinflamatorias obtienen más nutrientes del tejido que se descompone a causa de la inflamación. Esto ocasiona una reproducción de la diversidad microbiana sana en boca que las bacterias comensales y provoca que superen, causando más progresión de la enfermedad [13]. Existe una bacteremia transitoria cuando el paciente cepilla los dientes o después de algún tratamiento dental. Las membranas de las bacterias periodontales son capaces de inducir citoquinas proinflamatorias como Interleucina-1 (IL-1) y la Interleucina-6 (IL-6). Ante dicha microbiota, la cavidad bucal cuenta con diferentes métodos de barrera; sin embargo, si falla, estos patógenos llegan al torrente sanguíneo causando infecciones agudas o crónicas. La periodontitis se produce por este fallo, en el cual los neutrófilos no lograron detener la progresión bacteriana y la enfermedad llega a tejidos más profundos [7].

Las bacterias Gram negativas que se encuentran en la boca, tienen la capacidad de adherirse a superficies, ampliarse y dispersarse por todo el huésped, si no se han desintegrado mediante formas mecánicas de higiene. Se ha demostrado que estos microorganismos pueden extenderse a todo el cuerpo, teniendo en cuenta la teoría focal de la infección, cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), y acelerar la neuropatología específica del Alzheimer, aumentando neuro inflamación, seguido por procesos que llevan a la muerte neuronal y neurodegeneración [8].

El desequilibrio entre hospedador y microbiota bucal anaerobia (estreptococos fusiformes y espiroquetas) en conjunto con la respuesta inmune del paciente, exposición ambiental, factores genéticos La inflamación crónica, que evoluciona a periodontitis debido a las endotoxinas y exotoxinas, desencadena una respuesta inmune [14].

Múltiples estudios epidemiológicos [15] que incluyen pruebas neurológicas, reportan peores resultados en sus funciones cognitivas en las personas adultas con periodontitis en comparación a los pacientes sin periodontitis. Las personas mayores, particularmente con demencia de leve a moderada, tienen una salud dental peor, aumentando cuando los niveles de dicha enfermedad son mayores, siendo una relación directamente proporcional [15].

En un estudio realizado con inmunofluorescencia indirecta, se encontró la presencia de tres principales bacterias

periodontopatógenas en secciones de tejido cerebral en paciente con Alzheimer y se demostró la presencia de *Porphyromonas gingivalis*, interpretándose esto como evidencia indirecta de la relación entre periodontitis y EA [10]. Hay estudios que señalan que las bacterias periodontopatógenas inducen neuroinflamación y deterioro de memoria en forma dependiente de la edad en animales; sin embargo, se demostró que las cepas encapsuladas de estas bacterias pueden desencadenar en EA la aparición de marcadores cerebrales, neuroinflamación y deterioro cognitivo en animales como ratas jóvenes que fueron sometidas a un corto periodo de exposición a la infección bucal; además, este estudio *in vitro* demostró que este microorganismo induce la secreción de citoquinas proinflamatorias, produciendo que las neuritas se encogieran y aumentando niveles extracelulares características que se asocian con dicha etiología de la enfermedad de Alzheimer [16].

Por otra parte, se han detectado bacterias bucales con capacidad de llegar al sistema nervioso central (SNC) a través de los nervios periféricos, asociadas a neuroinflamación en cerebro de ratones y seres humanos que han fallecido con esta demencia, y han destacado presencia de espiroquetas en el ganglio del trigémino; microorganismos como el *A. actinomycetemcomitans* [9], que, además, ha sido asociado a infecciones bucales distintas como endocarditis infecciosa, osteomielitis y abscesos cerebrales [9].

Otras investigaciones *in vivo* en conejos han identificado *P. gingivalis* después de inducir periodontitis experimental al inocular microorganismos por vía oral, se observaron cambios histopatológicos como edemas y hemorragias cerebrales. Los expertos sustentan que esto fue producido por invasión del SNC de esta bacteria por medio de la barrera hematoencefálica (BHE). Similar a este estudio, se detectó esta bacteria gram negativa en el cerebro de un ratón posterior a 6 semanas de infección bucal inducida mediante la inyección del patógeno en cavidad oral; explicando así, como la vía de entrada al SNC de esta bacteria [17].

Existen varios mecanismos posibles para explicar la relación entre estas dos enfermedades, puede ser mediada por la infección directa del (SNC) o impacto a través de la inducción de inflamación sistémica crónica que se propagan en el SNC y amplifica la neuroinflamación que continúa ocasionando un ciclo que se alimenta por sí mismo, causando una producción de citoquinas y acabando en la destrucción del tejido cerebral [18].

Otros expertos concluyen que existen 3 diferentes tipos de mecanismos biológicos más complejos por los cuales la enfermedad periodontal induce neuroinflamación: la primera es la vía neuronal en la cual las citoquinas sistémicas activan los nervios aferentes primarios directamente, esta proyección alcanza al núcleo del tracto solitario y luego a núcleos hipotálamicos [19]. La segunda vía, la humoral, involucra órganos que carecen de BHE

y son puntos de acceso para citoquinas proinflamatorias circundantes al parénquima cerebral. Y la tercera vía es la celular, en la cual las citoquinas proinflamatorias activan a las células endoteliales, las cuales envían señales a los macrófagos y estos activarán la microglía que secretará más citoquinas proinflamatorias. La microglía al ser células inmunitarias residentes del cerebro que se activan en respuesta a múltiples estímulos proinflamatorios puede ser activadas por infecciones, produciendo liberación de citoquinas proinflamatorias, radicales libres de oxígeno y también nitrógeno ocasionando daño y apoptosis neuronal [14].

Tratamientos periodontales en la prevención o disminución de la progresión de la enfermedad de Alzheimer

Actualmente, se ha demostrado que intervenciones dentales como el raspado, alisado radicular y la terapia con propiedades antimicrobianas logran reducir niveles de citoquinas inflamatorias en los pacientes. Así también, al realizarse estos tratamientos periodontales, el adulto mayor cuenta con múltiples beneficios, entre ellos la reducción de la carga bacteriana asociada a la enfermedad periodontal y disminución de los indicadores biológicos de la inflamación sistémica [20].

Conclusiones

Existe evidencia teórica que sustenta la relación entre Periodontitis y Enfermedad de Alzheimer es fundamental seguir estudiando esta eventual relación que confirme no solo la asociación estadística sino etiopatogénica con estudios más amplios que permitan sacar de la ecuación a los falsos positivos.

Es importante fortalecer el conocimiento de los profesionales médicos neurólogos sobre la relación que existe entre las enfermedades bucales y sistémicas, ya que la periodoncia se considera una disciplina dental médica preventiva, y debe haber un intercambio de información del paciente, formación de equipos de atención médica y odontológica, que realicen investigaciones en conjunto para así obtener una atención más interdisciplinaria del adulto mayor.

Información complementaria

Disponibilidad de datos: No aplica.

Contribución de los autores: SMJG: Participó en la concepción y diseño del estudio, obtención de resultados, análisis e interpretación de datos y redacción del manuscrito. SACM: Participó en la revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

Agradecimientos: Ninguno.

Referencias

- Barragán Martínez D, García Soldevilla MA, Parra Santiago A, Tejeiro Martínez J. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*. 2019;12(74):4338–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.03.012>
- Calabrò M, Rinaldi C, Santoro G, Crisafulli C. The biological pathways of Alzheimer disease: a review. *AIMS Neurosci*. 2021;8(1):86–132. Available from: <http://dx.doi.org/10.3934/neuroscience.2021005>
- Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, *et al*. Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica. *Neurol Argent*. 2011;3(2):120–37. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1853-0028\(11\)70026-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1853-0028(11)70026-x)
- Huang S, He T, Yue F, Xu X, Wang L, Zhu P, *et al*. Longitudinal multi-omics and microbiome meta-analysis identify an asymptomatic gingival state that links gingivitis, periodontitis, and aging. *MBio*. 2021;12(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.03281-20>
- Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, *et al*. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Investig*. 2018;22(9):3061–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-018-2396-z>
- De la Cruz-Rodríguez R, Sernaque-Roca K, Vidal-Arevalo E, Franco-Quino C. Relación de la periodontitis con la neuroinflamación. *Rev Ecuat Neurol*. 2022;31(1):15–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.46997/rev.ecuatneurol31100015>
- Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(1):122–8. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18
- Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, *et al*. The role of periodontitis and periodontal bacteria in the onset and progression of Alzheimer's Disease: A systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(2):495. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9020495>
- European Alzheimer's & Dementia Biobank Mendelian Randomization (EADB-MR) Collaboration, Luo J, Thomassen JQ, Bellenguez C, Grenier-Boley B, de Rojas I, *et al*. Genetic associations between modifiable risk factors and Alzheimer disease. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5) Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.13734>
- Ingalagi P, Bhat KG, Kulkarni RD, Kotrashetti VS, Kumbar V, Kugaji M. Detection and comparison of prevalence of Porphyromonas gingivalis through culture and Real Time-polymerase chain reaction in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2022;26(2):288. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/jomfp.jomfp_163_21
- Koroleva IV, Mikhaylova ES, Zhukovskaia ES, Kraeva LA, Suvorov AN. Clinical and microbiological evaluation of the efficacy of autoprobiotics in the combination treatment of chronic generalized periodontitis. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.5102968>
- Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J*. 2021;71(6):462–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/idj.12630>
- Leira Y, Vivancos J, Diz P, Martín Á, Carasol M, Frank A. Asociación entre periodontitis, enfermedad cerebrovascular y demencia. Informe científico del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Periodoncia y la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2024;39(3):302–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2023.11.003>
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413–46. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Mezquita-Mateos L. Relación enfermedad periodontal y enfermedad de alzhéimer. Universidad de Sevilla, Sevilla. 2020. Disponible en: <https://doi.org/11441/105446>
- Najafi Ghezjeljeh T, Rafii F, Kafami Ladani F. The caregiver burden of Alzheimer's patients: an evolutionary concept analysis. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.4074208>
- Sagredo O, Alejandra K. Posibles vías de ingreso de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans al cerebro y su asociación con la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática de la literatura. 2022 [citado el 5 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/188176>
- Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:766944. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.766944>
- Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, *et al*. Effects of Porphyromonas gingivalis and its underlying mechanisms on Alzheimer-like tau hyperphosphorylation in Sprague-Dawley rats. *J Mol Neurosci*. 2021;71(1):89–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-020-01629-1>
- Toro Paca MJ, Parra Parra DR, Pacheco Mena NV, Alvarado Galarza AG. Enfermedad de Alzheimer. *RECIMUNDO*. 2022; 6(4):68–76. Disponible en: <https://doi.org/10.26820/recimundo/6>