



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA  
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA

**BACTERIAS PERIODONTALES Y LA NEUROINFLAMACIÓN ASOCIADA A LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Autores:** Juliana Celis González

C.I: 23.305.225

Manuela Celis González

C.I: 23.305.225

**Tutor:** PhD Prof. Elaysa Salas

Mérida - Venezuela, 2024



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLÓGIA  
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA

**BACTERIAS PERIODONTALES Y LA NEUROINFLAMACIÓN ASOCIADA A LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Autores:** Juliana Celis González

C.I: 23.305.225

Manuela Celis González

C.I: 23.305.225

**Tutor:** PhD Prof. Elaysa Salas

Mérida - Venezuela, 2024

## DEDICATORIA

A nuestra familia, en especial a nuestros queridos padres, quienes han sido nuestra mayor fuente de apoyo, aliento y motivación a lo largo de esta ardua travesía académica. Su inquebrantable respaldo y amor incondicional han sido el pilar fundamental que nos ha impulsado a seguir adelante, incluso en los momentos más desafiantes de nuestra formación como odontólogos.

A nuestra madre, quien con su incansable esfuerzo y compromiso con la excelencia ha sido fuente de inspiración constante en nuestras vidas guiándonos con su ejemplo intachable para perseguir nuestros sueños y alcanzar nuestras metas. Tu valiosa enseñanza sobre la importancia del trabajo duro, la perseverancia y el compromiso con la educación han sido fundamentales en esta trayectoria. Cada logro que alcanzamos es también tuyo, pues tu amor y dedicación han sido el cimiento sobre el cual hemos construido nuestro camino hacia la culminación de esta etapa académica.

A nuestro padre, figura ejemplar que nos ha enseñado la importancia de la paciencia y la perseverancia, tu presencia ha sido ejemplo de serenidad y tu constante aliento ha sido la brújula que ha guiado nuestros pasos a lo largo de este camino. Gracias por tu inquebrantable fe en nosotras.

A nuestros seres más cercanos, quienes día a día nos han brindado su apoyo y han sido un estímulo para nosotras y recordándonos el motivo por el cual elegimos esta carrera. Su apoyo incondicional y palabras de aliento han sido un bálsamo en los momentos de agotamiento y duda, recordándonos siempre el valor de nuestra labor y la importancia de seguir adelante.

A todos ustedes, les dedicamos este logro, sabiendo que su presencia y compañía a lo largo de la carrera ha sido fundamental en nuestra formación como odontólogos.

## AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestro profundo agradecimiento a todas las personas que colaboraron en el desarrollo de este trabajo.

A Dios, por no desampararnos en ninguna etapa de este camino, por brindarnos la fuerza necesaria para perseverar y por permitirnos retomar con renovada determinación cuando la adversidad golpeó nuestras puertas.

A nuestros padres, agradecemos profundamente su constante aliento y comprensión, que han sido nuestro motor para alcanzar este logro.

A nuestra tutora Elaysa Salas y al profesor Damián Cloquell, gracias a su liderazgo y compromiso, hemos podido culminar esta etapa. Agradecemos profundamente a todos los profesores de la FOULA por su tiempo y paciencia a lo largo de nuestra carrera. Este logro no habría sido posible sin su invaluable guía y apoyo. Su dedicación y entrega han sido un ejemplo a seguir, y estamos seguras de que su influencia positiva perdurará por siempre en nuestras vidas.

A nuestros compañeros de estudio, por ser héroes sin capa; su paciencia y compromiso con nuestra formación nos ayudaron a llegar a la meta. Este logro no habría sido posible sin su invaluable colaboración y apoyo. Les estaremos eternamente agradecidas y esperamos que este proyecto sea un testimonio de nuestra gratitud y admiración hacia ustedes.

No podemos dejar de expresar nuestro profundo agradecimiento a la institución que ha sido la cuna de nuestra formación académica y profesional. A la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes, le dedicamos estas palabras de reconocimiento y gratitud, que abrió sus puertas para recibirnos y permitió formarnos profesionalmente, por ser fuente inagotable de

conocimiento que ha permitido forjar no solo nuestra carrera, sino nuestra identidad como odontólogos, por ser nuestro segundo hogar y terreno de batalla durante los últimos años de nuestras vidas de la cual nos sentiremos eternamente orgullosos de haber formado parte y de haber luchado para verla gloriosa de nuevo.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA

## BACTERIAS PERIODONTALES Y LA NEUROINFLAMACIÓN ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

**Autores:** Juliana Celis González

C.I: 23.305.225

Manuela Celis González

C.I: 23.305.225

**Tutor:** PhD Prof. Elaysa Salas

### RESUMEN

**Introducción:** La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, que afecta los tejidos que rodean y soportan los dientes. Se ha demostrado que ciertas bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación, asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades sistémicas. **Objetivo:** Relacionar cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en diferentes fuentes de información científica: base de datos Medline (a través de PubMed), Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Dialnet, Scielo, Redalyc y DOAJ, además se llevó a cabo una búsqueda manual electrónica en Google Académico. Se aplicaron filtros para seleccionar los estudios relevantes entre el año 2017 y el año 2023. **Resultados:** Se identificaron un total de 241 artículos, luego de excluir los duplicados, leer el título, el resumen y el texto completo, la muestra final estuvo formada por 37 artículos. **Discusión:** Varios estudios han demostrado que la presencia de bacterias periodontales como *P. gingivalis* puede estar relacionada con el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Se ha observado que esta bacteria, puede inducir la deposición de  $\beta$ -amiloide, hiperfosforilación de Tau, neuroinflamación y deterioro cognitivo. Además, se ha sugerido que *P. gingivalis* o sus lipopolisacáridos pueden acceder al cerebro a través de distintas vías. **Conclusión:** La evidencia sugiere que puede existir una relación entre las bacterias periodontales y la neuroinflamación asociada a la enfermedad de Alzheimer, lo que destaca la importancia de seguir investigando esta conexión para comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias de prevención y tratamientos efectivos. **Palabras clave:** periodontitis, enfermedad de Alzheimer, bacterias periodontales, deterioro cognitivo, neuroinflamación.

## ÍNDICE

DEDICATORIA	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.1 EL PROBLEMA	14
1.2 OBJETIVO GENERAL	18
1.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
1.4 JUSTIFICACIÓN	18
CAPÍTULO II	20
MARCO TEÓRICO	20
2.1 BASES CONCEPTUALES	21
2.1.1	20
2.1.2	20
2.1.3	22
2.1.4	24
2.1.5	26
2.1.6	27
2.1.7	29
2.1.8	30
2.1.9	31
2.1.10	31
2.1.11	32
2.1.12	34
2.1.13	37
2.1.14	38
2.1.15	39
2.1.16	40
2.1.17	42
CAPÍTULO III	44
METODOLOGÍA	44
3.1 NIVEL Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	45

3.1.1 Nivel de investigación	45
3.1.2 Diseño de investigación	45
3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	46
3.2.1 Criterios de inclusión	46
3.2.2 Criterios de exclusión	46
3.3 FUENTES DE BÚSQUEDA	46
3.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	47
3.5 CRIBADO Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	48
CAPÍTULO IV	49
RESULTADOS	49
4.1 DIAGRAMA DE FLUJO	50
4.2 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS	51
CAPÍTULO V	69
DISCUSIÓN	69
CAPÍTULO VI	78
CONCLUSIONES	78
REFERENCIAS	80

www.bdigital.ula.ve



## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la relación entre la enfermedad periodontal y las enfermedades neurodegenerativas ha sido objeto de creciente interés en la comunidad científica. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica y multifactorial, asociada a una alteración del equilibrio dinámico entre los microorganismos patógenos que colonizan la biopelícula bucal y a la variación individual en la respuesta inmune del hospedero, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes, lo que conlleva a la pérdida de estos.

Esta enfermedad está asociada a la presencia de bacterias patógenas específicas, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*. Esta última mencionada, libera gingipainas, un conjunto de cisteinoproteasas que tienen un papel crítico en la colonización e inhibición de las defensas del hospedero; y también libera lipopolisacáridos (LPS), un potente factor de virulencia que induce una respuesta inmune en las células del hospedero. Además, produce secreción de citoquinas proinflamatorias que pueden prolongar la inflamación y alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo la propagación de componentes moleculares y celulares a órganos distantes.

Los periodontopatógenos y sus factores de virulencia pueden ingresar al torrente sanguíneo cuando las barreras físicas, químicas o inmunológicas de la cavidad bucal se ven afectadas. Así mismo, existen distintas vías fisiopatológicas por las cuales la placa dental puede acceder al sistema nervioso central (SNC), ya sea a través de una invasión tisular directa, a través del flujo sanguíneo o de los nervios periféricos. Una vez ahí pueden desencadenar una cascada de reacciones que inducen la destrucción del tejido.

En este orden de ideas, la inflamación sistémica desencadenada por la enfermedad periodontal puede conducir a la neuroinflamación, un proceso que involucra la activación crónica del sistema inmunológico neuronal específicamente de las células microgliales, quienes favorecen la producción de citoquinas proinflamatorias mostrando una capacidad fagocítica anormal de proteínas como los péptidos beta-amiloide ( $A\beta$ ), lo que resulta en una mayor activación microglial y además en la inducción de agentes neurotóxicos que pueden contribuir al daño neuronal.

Así mismo, la enfermedad de Alzheimer representa una entidad patológica compleja y devastadora que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se trata de una enfermedad neuroinflamatoria crónica que termina en la atrofia de los tejidos neuronales, deterioro cognitivo y en última instancia, la muerte. Esta, se caracteriza por dos manifestaciones neuropatológicas fundamentales: placas extracelulares insolubles, principalmente compuestas por péptidos  $A\beta$ , y ovillos neurofibrilares, que consisten en proteína Tau intracelular hiperfosforilada.

De esta manera, distintas teorías han sido expuestas para explicar la posible relación que existe entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad periodontal. Entre estas se encuentran: la hipótesis de origen infeccioso que plantea que el péptido  $A\beta$  actúa inicialmente como defensa ante la presencia de agentes microbianos, pero su sobreproducción en infecciones crónicas se vuelve tóxica.

Por otro lado, la hipótesis del origen inflamatorio, establece que los mediadores proinflamatorios periféricos producidos en la enfermedad periodontal pueden circular en el SNC induciendo tanto a los astrocitos como a las células microgliales a producir citoquinas proinflamatorias, alimentando un "círculo vicioso" de patomecanismos inflamatorios, incluidas respuestas autoinmunes y la supresión continua de mecanismos compensadores, que podrían explicar el deterioro de las funciones cognitivas.

La relación entre la enfermedad periodontal y su impacto en el SNC es un área de investigación que se encuentra en constante evolución. Conocer los mecanismos subyacentes a esta relación es crucial para mejorar la comprensión de los profesionales de la salud bucal sobre la comorbilidad buco-sistémica, así como para mejorar e individualizar los tratamientos para estos pacientes.

Además, tomar previsiones oportunas para abordar la enfermedad periodontal podría tener el potencial de mejorar la calidad de vida de las personas mayores y reducir las manifestaciones más discapacitantes de las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es relacionar cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

## **CAPÍTULO I**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## 1.1 El Problema

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial, asociada a la biopelícula de placa bacteriana disbiótica, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes (1) Su etiología se basa en una alteración del equilibrio dinámico entre los microorganismos patógenos que colonizan la biopelícula bucal y la variación individual en la respuesta inmune del hospedero (2).

Las bacterias más comunes que se encuentran en la cavidad bucal durante la enfermedad periodontal (EP) son *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum* (3). Estas, pudieran acceder al cerebro y propagarse a través de un número de vías, incluidas: 1. Infección de monocitos por reclutamiento cerebral 2. infección directa y daño a células endoteliales que protegen la barrera hematoencefálica (BHE), y 3. infección y diseminación a través de los nervios craneales (4,5).

De esta manera, la enfermedad periodontal constituye una puerta de entrada a enfermedades y condiciones sistémicas, promoviendo la expresión de mediadores inflamatorios como citoquinas, prostaglandinas y factores de crecimiento (6). Estos, podrían trasladarse al cerebro como resultado de una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica o mediante el uso de transportadores saturables existentes. Después de cruzar la barrera hematoencefálica, las citoquinas tienen el potencial de activar tanto las células endoteliales como las gliales para producir otras citoquinas proinflamatorias (7).

Actualmente existen distintas hipótesis que buscan explicar los mecanismos que favorecen al desarrollo de alteraciones cognitivas asociadas a enfermedad periodontal. Entre las más

aceptadas está, la hipótesis de origen inflamatorio, que propone que la inflamación sistémica desencadena la neuroinflamación. Esto da como resultado la activación del sistema inmunológico innato y la producción de citoquinas proinflamatorias. Estos factores inmunitarios circulan en la sangre, inducen una mayor activación microglial, depósito de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y en última instancia, afectan a las neuronas y las células gliales del cerebro (8).

Así mismo, la hipótesis de origen infeccioso plantea que los patógenos virales, bacterianos o fúngicos podrían desempeñar un papel en el desencadenamiento de la patología de la enfermedad de Alzheimer. Si bien el  $A\beta$  podría ser un mecanismo de defensa que contrarreste los agentes infecciosos, su impacto a largo plazo sobre la integridad del tejido cerebral podría ser perjudicial (7).

Por otro lado, la hipótesis de la cascada amiloide establece que una eliminación ineficiente y/o una sobreproducción de  $A\beta$ , resulta en la acumulación excesiva extracelular de  $A\beta$  favoreciendo la formación de placas seniles de  $A\beta$  e induciendo sinaptotoxicidad y muerte de células neuronales como el eje central de la neurodegeneración en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (9).

Por último, la hipótesis de Tau sugiere que la hiperfosforilación de esta proteína, causa una pérdida de unión de los microtúbulos y un transporte deficiente de orgánulos hacia y desde la sinapsis neuronal, lo que en última instancia resulta en una desregulación celular y una disfunción y pérdida sináptica (10).

En otro orden de ideas, la enfermedad de Alzheimer es una patología neurodegenerativa que conduce a la atrofia de los tejidos cerebrales, deterioro cognitivo y muerte (3). Se caracteriza por el depósito de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares intracelulares en el cerebro, resultando en el daño progresivo de la función cognitiva (11).

El depósito de  $A\beta$  en el cerebro comienza aproximadamente entre 15 y 20 años antes de la aparición del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, un período en el que la prevalencia de periodontitis comienza a aumentar dramáticamente, posiblemente aumentando el depósito de  $A\beta$  y favoreciendo la enfermedad de Alzheimer (6).

Cada vez hay más pruebas que sugieren un vínculo importante entre *P. gingivalis* y la enfermedad de Alzheimer. Un estudio reciente encontró que *P. gingivalis* está presente en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos autores también encontraron que la gingipaína, una endopeptidasa tóxica producida por *P. gingivalis*, está presente en los cerebros con enfermedad de Alzheimer y se correlaciona con proteína Tau fosforilada. En el mismo trabajo se llevaron a cabo diversos experimentos para analizar el papel de las gingipaínas en el metabolismo de la de  $A\beta$  y de la proteína Tau. Así demostraron la presencia de gingipaínas en los ovillos neurofibrilares y un efecto in vitro de fragmentación de la proteína Tau que podría desencadenar su fosforilación y agregación. Además, informaron una mayor producción de  $A\beta$  y colonización cerebral por *P. gingivalis*, asociada a la presencia de gingipaínas, provocando neuroinflamación y neurodegeneración (4).

El estudio realizado por *Ilievski et al* (12), en ratones, ha respaldado que al inyectar *P. gingivalis* en ratones, se asocia con el procesamiento amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide (APP). En comparación con el tratamiento del grupo control, la infección con *Porphyromonas gingivalis* durante 22 semanas provocó un aumento en la expresión genética de APP y  $\beta$ -secretasa 1 (BACE1), es decir, vía de procesamiento amiloidogénico.

Así mismo, estudios recientes donde se inyecta *P. gingivalis* en ratones se ha observado que produce neuroinflamación, demostrando que esta infección bacteriana induce la secreción de citoquinas inflamatorias y causa defectos cognitivos. Además, la infección bucal con *P. gingivalis* agrava las características de la enfermedad de Alzheimer en un modelo de rata transgénica con enfermedad de Alzheimer y promueve la inflamación cerebral, la neurodegeneración y la producción de  $\beta$ -amiloide en ratones de tipo salvaje (13).

Por otro lado, en el estudio de *Costa et al* (6), determinaron que al administrar los lipopolisacáridos de *P. gingivalis* (*Pg-LPS*) en ratones, posteriormente aumentó la producción de mediadores inflamatorios,  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , aumentó la producción de  $\text{A}\beta$  y activó el sistema del complemento, causando inflamación, degeneración del tejido cerebral y deterioro cognitivo, consistente con el daño observado en la enfermedad de Alzheimer.

Aunque estudios previos han establecido una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer, no se encontraron revisiones de la literatura que hagan un mapeo general de todas las hipótesis que sugieren una conexión entre estas patologías.



## **1.2 Objetivo General**

Relacionar cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

## **1.3 Objetivos específicos**

Del objetivo general, se desprenden los siguientes objetivos específicos:

- Determinar los mecanismos por los cuales las bacterias presentes en la enfermedad periodontal pueden acceder al cerebro.
- Definir los mecanismos por los cuales las bacterias presentes en la enfermedad periodontal pueden desencadenar respuestas inflamatorias en el cerebro.

## **1.4 Justificación**

Esta investigación se justifica por las siguientes razones:

En primer lugar, datos recientes en humanos han respaldado la premisa de que la enfermedad periodontal está asociada con trastornos cognitivos y patologías neuroinflamatorias, como la enfermedad de Alzheimer. En el contexto de los cambios patológicos en el SNC asociados con las enfermedades periodontales en humanos, la literatura está creciendo. Considerando que, la enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia senil que afecta tanto a hombres como a mujeres (12), en la actualidad, no existe ningún tratamiento ni consenso sobre su etiología. De esta manera, comprender la causalidad y los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer es fundamental para el desarrollo de estrategias de intervención.

En segundo lugar, la compleja etiología de la enfermedad de Alzheimer hace imprescindible el aumento de los esfuerzos médicos para su prevención y diagnóstico precoz, por lo tanto,

sintetizar la evidencia sólida que existe podría mejorar la comprensión de los profesionales de la salud bucal sobre la comorbilidad buco-sistémica, así como mejorar e individualizar los tratamientos para estos pacientes.

Finalmente, las personas mayores necesitan poder afrontar la senilidad en mejores condiciones mediante la reducción de las manifestaciones discapacitantes de las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, tomar previsiones oportunas podría mejorar su calidad de vida.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **2.1 Bases conceptuales**

### **2.1.1 Enfermedad periodontal (EP)**

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica, común y multifactorial, asociada a una alteración del equilibrio dinámico entre los microorganismos patógenos que colonizan la biopelícula bucal y la variación individual en la respuesta inmune del hospedero, caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes, lo que conlleva a la pérdida de estos (2,13,15–21). Se diagnostica mediante evaluación clínica y radiográfica de parámetros periodontales, como pérdida de inserción clínica, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje y/o pérdida ósea radiográfica (19,22,23). Esta enfermedad, se vuelve crónica cuando la respuesta inflamatoria inmune del hospedero no puede eliminar las bacterias del surco de los tejidos gingivales, lo que resulta en la liberación prolongada de células inflamatorias destructivas (3,24), que producen altos niveles de citoquinas y mediadores inflamatorios como IL-1, IL-6, IL-17 y TNF- $\alpha$ , proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, aumento de neutrófilos en sangre y niveles bajos de IL-10 dentro de los tejidos periodontales (14,25–28).

#### **2.1.1.1 Epidemiología**

Se estima que la incidencia de la periodontitis es aproximadamente del 50% en adultos humanos y aumenta drásticamente con la edad, principalmente en adultos mayores de 65 años (6,12,14,29,30). Así mismo, es considerada entre las enfermedades sistémicas crónicas, la enfermedad inflamatoria más frecuente en humanos. (7,31,32).

### 2.1.2 Bacterias patógenas de la enfermedad periodontal

Aunque más de 700 especies bacterianas pueden colonizar la cavidad bucal, sólo unas pocas de ellas están fuertemente implicadas en la periodontitis (33–35). Durante el establecimiento de la enfermedad periodontal, los microorganismos Gram negativos aumentan hasta un 80%, colonizan el surco gingival, forman una biopelícula subgingival y conducen a la formación de bolsas periodontales (17).

Los principales patógenos asociados se conocen como complejo rojo en la pirámide de Socransky. Este complejo rojo consta de tres especies bacterianas: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* (22,36–39). Estos organismos Gram negativos también pueden encontrarse en sitios clínicos sanos, aunque a tasas diferentes que en las bolsas periodontales (3,40,41).

Esta comunidad disbiótica se caracteriza por la producción y secreción de enzimas proteolíticas en las vesículas de membrana externa que hidrolizan las proteínas del hospedero, causando daño tisular y desregulan aún más la respuesta inmune (42,43).

*Porphyromonas gingivalis* pertenece al filo bacteroidetes y es una bacteria patógena inmóvil, Gram negativa, pigmentada de negro, asacarolítica, oligotrófica, acidófila, alcalófila, poliextremófila con forma de bastón/cocobacilos, anaeróbica obligada, que no forma esporas y que produce importantes factores de virulencia, los más conocidos son: lipopolisacáridos (LPS), polisacáridos capsulares y gingipaínas, que son cisteínas proteasas que consisten en lisina-gingipaína (Kgp), arginina-gingipaína A (RgpA) y arginina-gingipaína B (RgpB) (4,13,44,45).

*Porphyromonas gingivalis* es un patógeno clave en la periodontitis y también un importante factor de riesgo para diversas enfermedades sistémicas (11,46,47). Bajo el efecto sinérgico de otras bacterias comensales, puede desencadenar aún más la resorción ósea alveolar. Este periodontopatógeno del “complejo rojo” produce numerosos factores de virulencia que dañan directa o indirectamente el tejido periodontal al modular la respuesta inflamatoria del hospedero de manera bifásica: inicialmente promueve la inflamación para aumentar la disponibilidad de nutrientes y el crecimiento de biopelículas, pero posteriormente facilita la resistencia bacteriana al destruir los factores del complemento (30,48,49).

Esta bacteria tiene un poderoso patrón molecular asociado a patógenos proinflamatorios, esto puede llevar con ello enzimas proteolíticas (gingipaínas, peptidil deaminasas y anhidrasas carbónicas) y apéndices como fimbrias y fibras curli y otros similares a proteínas amiloide (50,51).

### **2.1.3 Factores de patogenicidad de los metabolitos**

Las bacterias periodontales tienen la capacidad de secretar vesículas extracelulares que pueden transportar una variedad de cargas como ADN, ARN, proteínas, lípidos, una amplia gama de factores de virulencia bacteriana y desempeñar papeles clave en el crecimiento bacteriano, formación de biopelículas, modulación de las defensas del hospedero, comunicación celular e incluso entre reinos (21,42,52).

*P. gingivalis* es la única bacteria capaz de producir gingipainas, estas y los lipopolisacáridos son las endopeptidasas responsables del 85% de su actividad proteolítica, fundamentales en la patogénesis de la infección (32,53,54).

Las gingipainas son un conjunto de cistein-proteasas que tienen un papel crítico en la colonización e inhibición de las defensas del hospedero; destruyen la actividad bactericida del complemento, desregulan la red de citoquinas, degradan los péptidos antimicrobianos, siendo considerado un mecanismo de evasión de la respuesta inmune (26,32,55–57).

Existen dos tipos de gingipainas: las gingipainas específicas de arginina (Rgp) y las gingipainas específicas de lisina (Kgp), estas dos proteasas contribuyen cooperativamente a la migración celular inducida por *P. gingivalis* y la expresión de mediadores proinflamatorios (25,36,58,59).

Las gingipainas se secretan y se transportan a las superficies externas de la membrana bacteriana y se liberan parcialmente al medio extracelular en formas solubles y asociadas a vesículas de la membrana externa (4,52,58). En la fase inicial de la infección por *P. gingivalis*, la gingipaina activa el complejo C1, lo que crea una respuesta inflamatoria local que mejora el suministro de nutrientes y la colonización. En fases posteriores, con una presencia cada vez mayor dentro y alrededor de la biopelícula, las gingipainas tienen la capacidad de inactivar los factores del complemento (C3, C4, C5), lo que lleva a la resistencia de este (21).

Por otro lado, *P. gingivalis* libera lipopolisacáridos después de que la bacteria se lisa o en forma de microvesículas producidas a partir de la membrana de la bacteria vital (7,60). Los

lipopolisacáridos son un potente factor de virulencia que induce una fuerte respuesta inmune en las células del hospedero (12,13,61). Son capaces de activar el sistema inmunológico innato e inducir la expresión de CD14 en las membranas celulares, que a su vez puede ser activado por el  $\beta$ -amilloide. Además, los lipopolisacáridos bacterianos pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de componentes moleculares y celulares al cerebro (25,61,62).

Los lipopolisacáridos de *P. gingivalis* inducen múltiples actividades biológicas e inmunológicas a través de receptores tipo Toll en la superficie de la célula hospedera, lo que lleva a la secreción de citoquinas proinflamatorias, particularmente IL-1 $\beta$ , IL-8 y TNF- $\alpha$  de varios tipos de células, incluidos neutrófilos y fibroblastos. También se ha demostrado que retrasa la apoptosis de los neutrófilos. Por lo tanto, una mayor supervivencia de los neutrófilos con un exceso de activación inmune podría provocar un aumento y prolongación de la inflamación y el daño al tejido circundante (30,34,41,63,64).

#### **2.1.4 Vías de transmisión de las bacterias**

Varios mecanismos propuestos describen cómo la periodontitis afecta la homeostasis del SNC mediante la translocación de bacterias al torrente sanguíneo, tanto *P. gingivalis* y sus productos de virulencia, como las fimbrinas, la gingipaína y los lipopolisacáridos de la membrana externa, pueden ingresar al sistema vascular cuando las barreras físicas, químicas o inmunológicas de la cavidad bucal se ven afectadas (3,4,34,41,65). Existe evidencia que durante actividades cotidianas como masticar, cepillarse, usar hilo dental o inclusive durante los procedimientos



dentales, los patógenos periodontales y sus productos pueden llegar a circulación sistémica (66–68).

*Porphyromonas gingivalis* puede ingresar al torrente sanguíneo a través de la ruptura de las bolsas periodontales, siendo esta una vía de fácil acceso de las bacterias periodontales para llegar a circulación sistémica y producir bacteriemia (22,36,69–72).

Existen distintas vías fisiopatológicas por las cuales las bacterias presentes en la placa dental pueden acceder al tejido cerebral, ya sea a través de una invasión tisular directa, a través del flujo sanguíneo o de los nervios periféricos (25,66,73).

*Porphyromonas gingivalis* puede acceder al cerebro y propagarse a través de una serie de vías que incluyen: 1) infección de monocitos seguida de reclutamiento cerebral, 2) infección directa y daño a las células endoteliales que protegen la barrera hematoencefálica, y 3) infección y diseminación a través de los nervios craneales (p. ej., olfatorio o trigémino) hasta el cerebro (4,44,74,75).

Estos patógenos, o los mediadores inflamatorios que producen, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y acceder al tejido cerebral, donde pueden desencadenar una cascada de reacciones que inducen la destrucción del tejido (66,76,77).

La degradación de la barrera hematoencefálica se caracteriza por la degeneración de pericitos y de las células endoteliales, con la pérdida de proteínas de unión estrecha entre células, uniones

adherentes y aumento de la transcitosis de flujo masivo, conduciendo a la entrada de patógenos microbianos y acumulación de material neurotóxico (15,50,78–80).

Tanto las bacterias periodontopatógenas como sus productos bacterianos pueden ingresar al torrente sanguíneo favoreciendo la bacteriemia; por lo tanto, la enfermedad periodontal constituye una puerta de entrada a enfermedades y condiciones sistémicas (6,66,81,82).

La periodontitis puede inducir inflamación sistémica crónica que se manifiesta en el organismo como un aumento de la proteína C reactiva y de la citoquina  $\alpha$  proinflamatoria en la sangre y una disminución de los marcadores antiinflamatorios. Cuando el cuerpo se encuentra en un estado proinflamatorio durante mucho tiempo, puede provocar que la expresión de uniones estrechas que mantienen la integridad de la barrera hematoencefálica se reduzca o se asigne incorrectamente, lo que resulta en la interrupción de esta. Al mismo tiempo, los factores inflamatorios tienen efectos tóxicos sobre las células endoteliales, lo que lleva a apoptosis celular y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La presencia de factores inflamatorios también puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica activando la microglía o estimulando los astrocitos para que secreten el factor de crecimiento endotelial vascular A (83–86).

Es por esto que, el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la pérdida de su función protectora, permite que los factores inflamatorios o las endotoxinas puedan penetrar en el sistema nervioso y finalmente, tener un impacto en la función cerebral (83,87).

### **2.1.5 Enfermedades neurodegenerativas**

Es un término amplio para algunas enfermedades que afectan progresivamente la función de las neuronas en el cerebro humano, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, siendo esta última la más común (22,30). Así mismo, son considerados trastornos hereditarios, esporádicos y relacionados con la edad, caracterizados por un deterioro cognitivo, pérdida de funciones corporales como la memoria, el aprendizaje o el movimiento motor (48,88).

Estas enfermedades se caracterizan por la pérdida gradual de la estructura y función de las neuronas, donde la microglía se activa y secreta transmisores inflamatorios que dañan el sistema nervioso central (89). Además, parecen estar asociadas con un mal plegamiento de proteínas que conduce a alteraciones sinápticas, daño de la membrana neuronal y neuroinflamación (30,90,91).

La disfunción cognitiva es un proceso en continuo desarrollo, desde el deterioro cognitivo leve hasta la demencia (41,83). El deterioro cognitivo leve, puede considerarse un precursor de la enfermedad neurodegenerativa y se caracteriza patológicamente por placas seniles y ovillos neurofibrilares (92–95).

La relación entre neuroinflamación y neurodegeneración es compleja y establece un escenario de sinergias entre los distintos actores que participan en estos fenómenos. El nuevo modelo teórico establece como causa inicial la alteración de la microbiota a nivel intestinal o bucal, generando una entrada de microorganismos o de sus productos en el organismo (96–99).

### 2.1.6 Células microgliales

Las células de microglía son las células inmunes más comunes en el SNC, constituyen el 10% del total de las células cerebrales y desempeñan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis inmune en el cerebro (100). Estas pueden realizar funciones tanto beneficiosas (reducción de respuestas inmunes) como perjudiciales (activación de respuestas inmunes neurotóxicas)(48,101–103).

Estos macrófagos tisulares altamente especializados, se mantienen a través de la autorrenovación *in situ*, esta juega un papel importante en las respuestas inmunes del SNC, ya que la microglía actúa inspeccionando el microambiente local para detectar posibles cambios patológicos y cambiando el fenotipo en respuesta a la alteración homeostática del SNC, es decir, que la microglía se activa y asume una función fagocítica típica de células inmunes (15,17,32,104).

Las células microgliales se activan mediante diversos estímulos, por estimulación exógena o por la presencia de moléculas como los lipopolisacáridos, IFN- $\gamma$  y  $\beta$ -amiloide (103). Esta activación implica dos fenotipos opuestos, M1 y M2. Dependiendo del desencadenante de la activación, M1 puede ejercer efectos citotóxicos (liberación de citoquinas proinflamatorias) y neuroprotectores de M2 (resolución inmune) (72). Se reconoce que la activación crónica en la microglía conduce a la diferenciación del fenotipo proinflamatorio M1, produciendo niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en respuesta al ataque inflamatorio crónico. El incremento de los niveles de citoquinas proinflamatorias y de las respuestas microgliales induce un ambiente encefálico inflamatorio crónico que desencadena la generación y acumulación del péptido A $\beta$  (13,103).

La microglía puede permanecer activada durante un largo período de tiempo y secretar citoquinas proinflamatorias y agentes neurotóxicos que inducen y/o exacerban la

neurodegeneración. A medida que el estado inflamatorio y el estrés oxidativo persisten en el cerebro, la microglía cambia del fenotipo M2 activado alternativamente al fenotipo proinflamatorio clásico M1. Estos eventos moleculares generan directa e indirectamente neuro y sinaptotoxicidad (9).

En la etapa del envejecimiento, la microglía experimenta cambios fuertes que afectan su homeostasis, cambian su fenotipo de moduladores sinápticos en la infancia, a reposo en la edad adulta y se activan en el cerebro humano anciano. Las células microgliales envejecidas expresan más moléculas relacionadas con la inflamación. La poda sináptica aumenta mientras que la actividad fagocítica disminuye (15).

### **2.1.7 Péptido $\beta$ -amiloide**

El péptido beta-amiloide ( $A\beta$ ) está conformado por 39-42 aminoácidos generado por el procesamiento enzimático de la proteína precursora de amiloide (APP), que tiene sitios para  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasas, de las cuales las  $\beta$ - y  $\gamma$ - secretasas producen  $A\beta$  (105). El  $A\beta$  se encuentra principalmente en la matriz extracelular del cerebro y en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones nanomolares. Es el componente principal de las placas seniles, producto del procesamiento proteolítico de una proteína transmembrana denominada proteína precursora del amiloide. Este péptido tiene un peso molecular de 4 kDA. Las isoformas más comunes son los péptidos, son:  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$ , la isoforma más corta se produce debido a una alteración que ocurre en el retículo endoplasmático, mientras que la isoforma larga se altera en el aparato de Golgi. La isoforma  $A\beta_{40}$  es la más común. La  $A\beta_{42}$  es más fibrogénica y agresiva/patógena y está asociada con el desarrollo de ciertas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer (15).

En el cerebro, el A $\beta$  puede adoptar diferentes estados fisiológicos (monómeros solubles, dímeros, A $\beta$ /insoluble), que eventualmente dan como resultado una estructura laminar  $\beta$ -helicoidal insoluble y estable en forma de dos placas morfológicamente diferentes (50).

Se sabe que A $\beta$  es capaz de romper la membrana plasmática neuronal mediante la formación de poros que provocan una fuga citoplasmática y la muerte celular (30).

### **2.1.8 Amiloidosis/ deposición amiloide/ placas amiloides**

Las placas amiloides se forman por la acumulación anormal de la proteína precursora de amiloide entre las células nerviosas de la materia gris de la corteza cerebral, con una disfunción de las conexiones entre neuronas (11,99). La degeneración neurofibrilar corresponde a una acumulación anormal de filamentos en el interior de la neurona; la proteína responsable de esta disfunción se llama “proteína Tau”. Ambas lesiones son grupos de proteínas que se forman durante el proceso normal de envejecimiento (28).

En funcionamiento normal, el  $\beta$ -amiloide puede actuar para mantener la arquitectura del cerebro, además de tener cierta actividad antimicrobiana contra bacterias y virus (106). Estos depósitos de  $\beta$ -amiloide se derivan de proteínas precursoras de amiloide que son fragmentadas selectivamente por una familia de enzimas, principalmente las secretasas, en longitudes variables de amiloide (99).

Las placas amiloides formadas en el cerebro pueden inducir una respuesta inflamatoria local impulsada principalmente por bacterias Gram negativas y células microgliales, que proliferan y

liberan mediadores inflamatorios que pueden dañar las neuronas, las conexiones interneuronales y la barrera hematoencefálica (106,107).

Las células de microglía se activan en respuesta a la acumulación de  $A\beta$ , se agrupan alrededor de las placas de  $A\beta$  y contribuyen a la eliminación de  $A\beta$ . Sin embargo, la capacidad de la microglía para eliminar  $A\beta$  puede disminuir con la edad. La respuesta inflamatoria crónica de la microglía a la acumulación persistente de  $A\beta$  contribuye a la progresión de enfermedades neurológicas mediante la liberación de citoquinas neurotóxicas y especies reactivas de oxígeno, que inician una cascada de señalización proinflamatoria que exagera los efectos nocivos causados por  $A\beta$  y Tau (17).

### **2.1.9 Ovillos neurofibrilares (NTF)**

Los ovillos neurofibrilares son una estructura característica que se encuentra en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y corresponden a acumulaciones intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada y mal plegada. La proteína Tau normalmente se encuentra en el citoplasma de las células neuronales y a lo largo de sus axones dentro del SNC y cuando se fosforila tiene tendencia a formar filamentos helicoidales pares (PHF) que se acumulan como NTF (21).

La acumulación de  $A\beta$  precede al desarrollo de NFT, que están estrechamente correlacionados con el deterioro cognitivo observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer (14).

### **2.1.10 Proteína Tau/ Fosforilación de Tau**

Tau es una proteína asociada a microtúbulos ubicada principalmente en los axones neuronales, que participa en el mantenimiento de la compleja microarquitectura neuronal, como el ensamblaje y la estabilización de polímeros de tubulina localizados dentro del axón de las células neuronales (10,99,109).

Debido a que los microtúbulos desempeñan un papel central en el transporte axonal, la formación de Tau patológica causa una pérdida de unión de los microtúbulos y un transporte deficiente de orgánulos hacia y desde la sinapsis neuronal. Los fragmentos de proteína Tau escindidos pueden formar ovillos neurofibrilares y PHF que se acumulan como NFT que son tóxicos para las neuronas, provocan la pérdida de neuronas y la atrofia de regiones del cerebro, como el hipocampo, con la consiguiente pérdida de memoria y otras funciones cognitivas (9,10,16,26,106). Por lo tanto, la hiperfosforilación de Tau juega un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (109).

Se ha propuesto que la acumulación de oligómeros de  $A\beta$  causa una fosforilación anormal (hiperfosforilación) de Tau y el ensamblaje de filamentos de Tau hiperfosforilados en agregados insolubles de ovillos neurofibrilares (10).

### **2.1.11 Neuroinflamación**

En las enfermedades neurodegenerativas, donde la neuroinflamación es parte de la patogénesis, como en la enfermedad de Alzheimer, las células microgliales se activan crónicamente, liberando citoquinas proinflamatorias y mostrando una capacidad fagocítica anormal de proteínas, como los péptidos  $A\beta$ , lo que resulta en una mayor activación microglial (48,104).



La persistencia de la inflamación crónica causada por la enfermedad periodontal y la propagación de bacterias bucales y/o sus toxinas al sistema nervioso central, tiene el potencial de iniciar la neurodegeneración en el hipocampo y alterar los reflejos (110). Los mediadores inflamatorios producidos por patógenos periodontales y componentes activos de bacterias, pueden activar la microglía en el cerebro para desencadenar la neuroinflamación y, en última instancia, provocar deterioro cognitivo leve (11).

Los rasgos característicos de la neuroinflamación incluyen la activación de células gliales (microglia y astroglia), al activarse, las funciones morfológicas y biológicas de las células microgliales se alteran y migran al sitio de la lesión para iniciar una respuesta inmune innata (111). Desafortunadamente, cuando la microglía permanece durante mucho tiempo en un estado tan activado, libera citocinas y agentes neurotóxicos como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  IL-6, óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno que pueden directa o indirectamente, causar la muerte de las células neuronales (8,112).

Así mismo, el TNF- $\alpha$  se considera como citoquinas inflamatorias esenciales para regular la cascada de eventos celulares que ocurren durante la respuesta neuroinflamatoria. Este marcador inflamatorio está regulado positivamente en la enfermedad de Alzheimer y se utiliza como diagnóstico de esta enfermedad (22). Las funciones del TNF- $\alpha$  incluyen la regulación positiva de las moléculas de adhesión y el fomento de la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMP) y RANKL para promover la migración celular y la destrucción de tejidos, respectivamente (108).

En este entorno inflamatorio donde se activa la microglía, los astrocitos reactivos producen mediadores inflamatorios y aumentan la síntesis y acumulación de  $A\beta$ , provocando la hiperfosforilación de Tau. Este hallazgo establece que las enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas, son uno de los principales factores de riesgo de enfermedades neurodegenerativas (11,100,104,113).

### **2.1.12 Enfermedad de Alzheimer**

La patología de la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad necroinflamatoria crónica que conduce a la atrofia de los tejidos cerebrales, deterioro cognitivo y muerte (3). A su vez, es considerada la principal causa de demencia en el mundo (7,18,99,114).

Los cerebros humanos con enfermedad de Alzheimer se caracterizan por dos neuropatologías fundamentales: 1. Placas seniles extracelulares insolubles de péptido  $A\beta$  y 2. NFT intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada (7,11,115,116).

La enfermedad de Alzheimer se asocia con una respuesta neuroinflamatoria sostenida y no resuelta, que se caracteriza por la activación crónica de la microglía. Cuando esto ocurre, la microglía sufre cambios en la morfología, el fenotipo de superficie y el perfil secretor en un proceso denominado activación (117). La microglía activada es fundamental para la fagocitosis y la eliminación de partículas extrañas y desechos celulares, así como para regular el sistema inmunológico durante la respuesta inflamatoria (118–120). Las células de microglía se activan en respuesta a la acumulación de  $A\beta$ , causado por el metabolismo anormal de la proteína precursora de amiloide, seguidamente las microglías se agrupan alrededor de las placas de  $A\beta$  y contribuyen a la eliminación de  $A\beta$  (17,67). Se ha sugerido que la IL-1 juega un papel fundamental en el

procesamiento de la proteína precursora de amiloide y favorece el depósito anormal de  $\beta$ -amiloide en el cerebro (66,76,77).

Sin embargo, la capacidad de la microglía para eliminar  $A\beta$  puede disminuir con la edad. La respuesta inflamatoria crónica de la microglía a la acumulación persistente de  $A\beta$  contribuye a la progresión de la enfermedad, mediante la liberación de citoquinas neurotóxicas, prostaglandinas y especies reactivas de oxígeno, que inician una cascada de señalización proinflamatoria que exacerba los efectos nocivos causados por  $A\beta$  y Tau (17). Además, la IL-1 aumenta la producción de óxido nítrico sintasa y acetilcolinesterasa; otros mediadores inflamatorios, como la IL-6 y TNF- $\alpha$ , modulan la cascada neuroinflamatoria. Todos estos cambios inicialmente causan disfunción sináptica y eventualmente conducen a la muerte neuronal (66,76,77).

Se cree que la enfermedad se inicia en la corteza cerebral y los lóbulos temporales mediales, siendo la neocorteza (hipocampo) la que sufre el mayor impacto de la neuropatología. Las investigaciones respaldan la opinión de que los NTF aparecen primero en los núcleos subcorticales, como el Locus Coeruleus (LC) en la protuberancia, lo que implica que la patología NTF se origina en la LC y se extiende a las cortezas cerebrales y al hipocampo (110,121).

Así mismo, los NTF se presentan dentro de las células (neuronas), al contrario de las placas  $\beta$ -amiloide. El citoesqueleto de las neuronas está compuesto parcialmente por microtúbulos, estos son estructuras parecidas a vías que actúan como tal, transportando nutrientes y moléculas a lo largo de las neuronas sanas. La proteína Tau se asegura de que estos microtúbulos no se separen (122). Se cree que la acumulación de las placas de péptido  $\beta$ -amiloide abren vías dentro de la

neurona, lo que conlleva a la activación de la enzima cinasa, enzima que transfiere grupos de fosfato a la proteína Tau. Posteriormente, la proteína Tau cambia su morfología, deja de formar parte del soporte de los microtúbulos y se agrega con otras proteínas iguales. Esto nos lleva a otro hallazgo característico de la enfermedad de Alzheimer que son los NTF. Finalmente, después de esta cascada de sucesos las neuronas con NTF (interior) y placas A $\beta$  (exterior) no pueden realizar sus funciones de forma correcta y en ocasiones se genera apoptosis (15).

Esta patología se caracteriza por una sintomatología típica constituida por un déficit amnésico inicial, seguido de una apraxia asociada a alteraciones espaciales visuales y perceptivas visuales, que conduce, en su última etapa, a delirio y alucinaciones (25). Durante la fase preclínica, los pacientes no muestran signos y síntomas de enfermedad de Alzheimer, pero los cambios neuropatológicos y los biomarcadores inflamatorios están presentes (106). Los cambios biológicos de la enfermedad de Alzheimer pueden comenzar años, posiblemente incluso décadas, antes de que el paciente experimenta cualquier síntoma clínico de la enfermedad (3,123). La mayoría de los casos diagnosticados clínicamente ocurren por encima de los 65 años (enfermedad de Alzheimer de inicio tardío), mientras que una minoría de los casos (<5%) ocurren antes de los 65 años (enfermedad de Alzheimer de inicio temprano), debido a una predisposición genética (111,124).

Las dos formas principales de enfermedad de Alzheimer son: la familiar (de aparición temprana), que constituye menos del 5 % de los casos, y la esporádica (de aparición tardía), que constituye más del 95 % de los casos. La enfermedad de Alzheimer de aparición temprana se debe principalmente a la mutación de genes, como la proteína precursora de amiloide y presenilina, lo que da como resultado una sobreexpresión de la proteína precursora de amiloide y la

consiguiente acumulación de A $\beta$ . La enfermedad de Alzheimer esporádica tiene un inicio relativamente tardío (60 a 65 años), pero su etiología y mecanismos moleculares se desconocen en gran medida (12,125).

En este orden de ideas, el gen de la apolipoproteína E (APOE) (particularmente el alelo E4) es el factor de riesgo genético más potente para la enfermedad de Alzheimer de aparición tardía. APOE está implicado en el metabolismo, agregación y depósito de amiloide- $\beta$ . La fragmentación de APOE puede tener efectos neurotóxicos, y las gingipainas de *P. gingivalis* escinden APOE en los residuos de Arg95, lo que sugiere un posible mecanismo adicional por el cual *P. gingivalis* podría contribuir a la enfermedad de Alzheimer (124,126).

Existe la posibilidad de que *P. gingivalis* pueda ser uno de los patógenos más importantes en estrecha asociación con la enfermedad de Alzheimer (115).

### **2.1.13 Inflamación sistémica**

La inflamación es la respuesta biológica del cuerpo a diversos daños celulares y tisulares, causados por factores biológicos, químicos y físicos (48).

El proceso inflamatorio local puede inducir un estado inflamatorio sistémico, a través de mecanismos que incluyen la diseminación de citoquinas, bacterias proinflamatorias, o ambas, desde sitios orales a extraorales o incluso a la circulación sanguínea, lo que puede contribuir a la exacerbación de varias enfermedades (114). En el caso de persistencia de niveles reducidos de endotoxinas, pero mantenidos en el tiempo, puede generar un estado crónico inflamatorio asociado a diversas enfermedades crónicas (99).

La enfermedad periodontal es una fuente común de infección sistémica crónica en humanos. La infección persistente de bajo grado, característica de la periodontitis, se ha asociado de manera concluyente con una respuesta inflamatoria sistémica, como lo indican los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) e interleuquina-6 (Il-6) en la sangre (50,100,127). Según algunos autores, los patógenos periodontales no invaden el cerebro, sino que inducen una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a una lesión neuronal (99,126,127).

La inflamación sistémica desencadena la neuroinflamación. La inflamación periférica da como resultado la activación del sistema inmunológico innato, y la producción de citoquinas proinflamatorias. Estos factores inmunitarios circulan en la sangre y, en última instancia, afectan a las neuronas y las células gliales del cerebro a través de las vías neurales y humorales (3,8,70).

#### **2.1.14 Hipótesis de la cascada amiloide**

La hipótesis de la cascada amiloide establece la acumulación excesiva de placas A $\beta$  en la corteza cerebral y el hipocampo como el eje central de la neurodegeneración en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En condiciones fisiológicas normales, los péptidos A $\beta$  son fagocitados y degradados por enzimas presentes en monocitos, macrófagos y neutrófilos para ser excretados en la bilis y la orina (9).

Aunque la activación microglial y la eliminación de A $\beta$  en esta etapa pueden tener inicialmente un efecto protector, se cree que la fagocitosis microglial no puede mantener el rápido ritmo de producción de A $\beta$ , el cual es formado a partir del procesamiento proteolítico de la APP, lo que en última instancia provoca que la respuesta microglial se vuelva anérgica y proinflamatoria (10,128).

Con una eliminación ineficiente y/o una sobreproducción de A $\beta$ , estas se acumulan extracelularmente en el cerebro para establecer placas seniles de A $\beta$ . La deposición excesiva de A $\beta$  es neurotóxica e induce sinaptotoxicidad y muerte de células neuronales (9). La acumulación de placas A $\beta$  también se correlaciona con la estimulación posterior de la patología Tau NTF, que impulsa la neurodegeneración (99,111).

Uno de los hechos más controvertidos de la cascada amiloide, ha sido la presentación del acúmulo de A $\beta$  desde décadas previas al inicio de los síntomas (7,99).

### **2.1.15 Hipótesis del origen infeccioso**

El principio central de la hipótesis de la enfermedad de Alzheimer por patógenos, establece que estos microorganismos podrían desempeñar un papel en el desencadenamiento de la patología de la enfermedad de Alzheimer. Si bien el A $\beta$  podría ser un mecanismo de defensa que contrarreste los agentes infecciosos, su impacto a largo plazo sobre la integridad del tejido cerebral podría ser perjudicial (7).

Esta teoría propone que la infección por bacterias, hongos y virus puede desencadenar la aparición de enfermedad de Alzheimer esporádica. Los principales microorganismos patógenos candidatos propuestos incluyen *Porphyromonas gingivalis* (bacteria periodontal), *Helicobacter pylori* (bacteria intestinal), *Chlamydia pneumoniae* (bacteria pulmonar), así como espiroquetas, hongos, virus y protozoarios. Estos microorganismos pueden invadir directamente el SNC, ya sea a través del nervio trigémino, de las vías oral-olfatorias, o a través de la circulación sistémica. A $\beta$  es un péptido antimicrobiano que proporciona una función inicialmente protectora en respuesta al desafío microbiano, pero su sobreproducción se vuelve progresivamente tóxica cuando la infección se vuelve crónica y/o se reactiva. La sobreproducción de A $\beta$  da como

resultado la activación de la microglía e inducen la generación de citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas, a su vez, mantienen la activación de la microglía y provocan un ciclo de respuestas proinflamatorias en el cerebro (111).

Una vez en el cerebro, estos agentes infecciosos pueden inducir la secreción de citoquinas proinflamatorias microgliales, caracterizadas por aumentos significativos en los niveles de IL-1b, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , que inducen un fenotipo de astrocito reactivo. Los astrocitos reactivos expresan niveles elevados de los tres componentes necesarios para la producción de A $\beta$ : APP, b-secretasa y g-secretasa, las enzimas que escinden conjuntamente la APP para producir A $\beta$ . Un aumento en la concentración o acumulación de A $\beta$ 42, facilita la agregación de péptidos en formas oligoméricas y fibrilares vinculadas a la sinaptotoxicidad. Como consecuencia, la proteína intracelular asociada al citoesqueleto sufre una hiperfosforilación anormal de Tau, lo que a su vez induce la pérdida de la función neuronal (129).

Se ha informado que el  $\beta$ -amiloide se forma casi instantáneamente alrededor de virus y bacterias, y que las infecciones, incluidas las leves que producen sólo síntomas mínimos, activan el sistema inmunológico en el cerebro y dejan un rastro de desechos que es el sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer. Cuando un virus o una bacteria traspasan la barrera hematoencefálica, que se vuelve permeable con la edad, se activa el sistema de defensa del cerebro (123).

#### **2.1.16 Hipótesis de origen inflamatorio**

Se desprende de la evidencia de que la inflamación sistémica, contribuye a la enfermedad neurodegenerativa crónica. Los mediadores proinflamatorios periféricos producidos en enfermedades crónicas pueden circular en el sistema nervioso central. Estos mediadores pueden



infiltrarse a través de la barrera hematoencefálica o de las áreas circunventriculares del cerebro, sin cruzar la barrera hematoencefálica (111).

Una respuesta inflamatoria en el parénquima cerebral podría perpetuar y provocar disfunción sináptica y neurodegeneración. Se ha demostrado que una respuesta inflamatoria induce tanto a los astrocitos como a las células microgliales a producir citoquinas proinflamatorias; factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleuquina-6 (IL-6), así como proteína C reactiva (7).

Las enfermedades inflamatorias crónicas se han correlacionado significativamente con la patología de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la relación entre la diseminación de la inflamación de otras patologías en órganos distantes, y la progresión de la enfermedad de Alzheimer es muy plausible. Las infecciones crónicas, como la enfermedad periodontal, aumentan la inflamación sistémica y podrían modificar el proceso neuroinflamatorio (17).

Un "círculo vicioso" de patomecanismos inflamatorios, incluidas respuestas autoinmunes y la supresión continua de mecanismos compensadores, podría explicar el deterioro tanto de las funciones cognitivas como de la salud periodontal (130).

Para concluir, esta teoría afirma que la precipitación de  $\beta$ -amiloide podría ser causada por procesos inflamatorios. La precipitación de  $\beta$ -amiloide se ha asociado tanto con contextos sub inflamatorios locales del sistema nervioso central (SNC) como con contextos inflamatorios periféricos, especialmente cuando son estimulados por bacterias Gram negativas, como las que

representan los factores etiológicos de la periodontitis. El fundamento de la hipótesis inflamatoria relacionada con la enfermedad de Alzheimer, está representado por un proceso inflamatorio crónico auto desencadenado en el SCN que induce neurodegeneración y junto con el envejecimiento neuronal induce estrés y cambios neuropatológicos (25,26).

### **2.1.17 Hipótesis de Tau**

La hipótesis de la Tau sugiere que la patología del ovillo de Tau precede a la formación de placa amiloide y es la principal causa de neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer (3,131). Esta hipótesis se basa en el hallazgo de ovillos de Tau en el cerebro de pacientes con demencia leve y sin patología amiloide (3). La presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, activan las células del sistema inmunológico en el cerebro llamadas microglías, que producen citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  (3,132–134). Las citoquinas proinflamatorias elevadas pueden producir placas amiloides adicionales, ovillos de Tau y mediadores proinflamatorios (3,134).

Se ha sugerido que la patología Tau se propaga de una neurona a otra, con un patrón que se asemeja a un proceso infeccioso. Datos indican que Tau es un objetivo de la proteólisis de gingipaína, y proponen que la patología de Tau observada en cerebros con enfermedad de Alzheimer, puede deberse a la diseminación transneuronal de *P. gingivalis*, con daño directo de Tau por proteólisis de gingipaína, así como a la activación de proteasas humanas por gingipaína que actúa sobre Tau (4,44).

**CAPÍTULO III**  
**METODOLOGÍA**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

### **3.1 Nivel y diseño de la investigación**

#### **3.1.1 Nivel de investigación**

Según los niveles de investigación descritos por Arias en el 2012, la presente investigación es descriptiva de tipo correlacional, ya que el objeto general busca relacionar cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada al desarrollo del Alzheimer.

#### **3.1.2 Diseño de investigación**

De acuerdo con los diseños de investigación descritos por *Arias* (135), esta investigación tiene un diseño documental, ya que los datos necesarios para responder a la pregunta de investigación, se obtuvieron a través de la búsqueda sistemática de la literatura científica, en diferentes fuentes de información electrónica.

El presente estudio corresponde a una revisión de alcance basándose en la metodología propuesta por Arksey y O'Malley en el año 2005, cuyo objetivo es identificar y mapear la evidencia disponible sobre un tema en específico.

Este tipo de investigación tiene varias indicaciones, una de ellas es ser precursora de una revisión sistemática, ya que permite identificar si existe un número adecuado de estudios relevantes, incluyendo sus diseños. Además, mapea sistemáticamente la literatura disponible sobre un tema, aclara conceptos y definiciones clave en la literatura, examina cómo se lleva a cabo una investigación e identifica lagunas en el conocimiento de un área en específico, mediante un mapeo de la literatura con el objetivo de examinar evidencia emergente, en este caso, sobre cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

## **3.2 Criterios de selección**

### **3.2.1 Criterios de inclusión**

- Artículos referentes a los mecanismos por los cuales las bacterias bucales pueden acceder al cerebro y desencadenar respuestas neuroinflamatorias
- Artículos referentes al efecto de los metabolitos de las bacterias periodontopatógenas sobre el SNC
- Artículos en inglés, español y portugués
- Artículos publicados desde el año 2018 hasta el año 2023

### **3.2.2 Criterios de exclusión**

- Artículos no relevantes al objetivo de la investigación
- Artículos con fallas metodológicas
- Artículos con texto completo no disponible
- Cartas, entrevistas y comentarios de expertos

## **3.3 Fuentes de búsqueda**

La búsqueda se realizó desde el 05 de julio del 2023, hasta el 10 de febrero del 2024 en diversas fuentes de información científica: base de datos Medline (a través de PubMed), Biblioteca Virtual en Salud, Dialnet, Scielo, Redalyc y DOAJ, además se llevó a cabo una búsqueda manual en Google Académico.

## **3.4 Estrategia de búsqueda**

Se utilizaron diversas palabras claves en español: Enfermedad Periodontal y Alzheimer.

En el proceso de búsqueda sistematizada de información se utilizaron los siguientes descriptores en inglés Medical Subject Headings (Mesh) "Periodontitis/microbiology", "Periodontitis/complications", "Periodontitis/metabolism", "Periodontitis/pathology", "Periodontitis/physiopathology", "Periodontal Diseases/cerebrospinal fluid", "Periodontal Diseases/complications", "Periodontal Diseases/microbiology", "Periodontal Diseases/pathology", "Periodontal Diseases/physiopathology", "Porphyromonas gingivalis/pathogenicity", "Alzheimer Disease/pathology", "Alzheimer Disease/microbiology", "Alzheimer Disease/diagnosis", "Alzheimer Disease/cerebrospinal fluid", "Alzheimer Disease/chemically induced", "Alzheimer Disease/complications". En español se utilizaron descriptores en Ciencias de Salud (DeCS) "Enfermedad de Alzheimer", "Periodontitis" y "periodontitis crónica" los descriptores anteriormente mencionados se utilizaron en combinación con los operadores lógicos AND y OR (ver tabla 1).

La búsqueda se completó con una revisión cruzada de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales no encontrados en la búsqueda inicial, con la finalidad de rescatar estudios potencialmente relevantes para la realización del trabajo, dicha búsqueda se llevó a cabo de forma manual en las siguientes fuentes de información: Google Académico.

**Tabla 1.** Fuentes de información, estrategia de búsqueda y filtros aplicados.

Fuente consultada	Estrategia de búsqueda	Filtros aplicados
PubMed-Medline y Biblioteca Virtual de Salud (BVS)	("Periodontitis/microbiology" OR "Periodontitis/complications" OR "Periodontitis/metabolism" OR "Periodontitis/pathology" OR "Periodontitis/physiopathology" OR "Porphyromonas gingivalis/pathogenicity" OR "Periodontal Diseases/cerebrospinal fluid" OR "Periodontal Diseases/complications" OR "Periodontal	<b>Año:</b> 2018-2023 <b>Idioma:</b> español e inglés

	Diseases/microbiology" OR "Periodontal Diseases/pathology" OR "Periodontal Diseases/physiopathology" OR "Periodontitis" OR "Periodontal Diseases") AND ("Alzheimer Disease/physiopathology" OR "Alzheimer Disease/diagnosis" OR "Alzheimer Disease/pathology" OR "Alzheimer Disease/cerebrospinal fluid" OR "Alzheimer Disease/chemically induced" OR "Alzheimer Disease/complications" OR "Alzheimer Disease/microbiology" OR "Alzheimer Disease")	
Dialnet	“Periodontitis crónica y enfermedad de Alzheimer” y “Enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer”	<b>Año:</b> 2018-2023 <b>Idioma:</b> español e inglés
Scielo, Redalyc y DOAJ	“ Periodontitis AND Alzheimer”	<b>Año:</b> 2018-2023 <b>Idioma:</b> español e inglés

### 3.5 Cribado y selección de los estudios

Una vez realizada la búsqueda en las fuentes de información, se seleccionaron los artículos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, a través de un proceso de revisión individual, que constó de tres etapas:

1. Lectura del título para determinar si el artículo tenía o no relación con la temática del artículo.
2. Lectura del resumen para conocer primero el contenido del artículo, su relevancia en cuanto al tema de estudio y ciertos aspectos metodológicos.
3. Lectura del texto completo a través de las técnicas de Skimming y Scanning para determinar si cumple con todos los criterios para ser incluido en la revisión.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

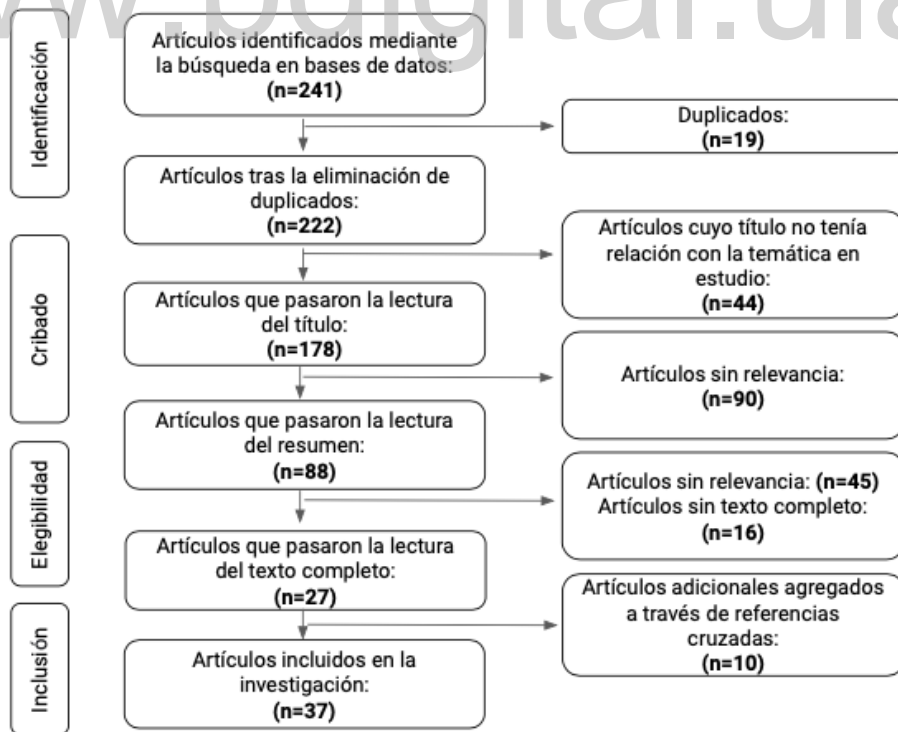


#### 4.1 Diagrama de flujo

Los resultados del cribado y la selección de los artículos que serán incluidos en esta revisión son presentados en el diagrama de flujo PRISMA modificado.

El proceso de selección de los estudios se presenta en la Fig. 1. Se identificaron un total de 241 artículos de los cuales se excluyeron 19 duplicados. Después de haber leído el título y el resumen se excluyeron 134 artículos. Se descartaron 16 artículos donde no se encontró el texto completo y otros 45 artículos se excluyeron porque no tenían relevancia con el tema. A la revisión se añadieron 10 artículos seleccionados mediante la búsqueda manual a través de la revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados previamente. La muestra final está formada por 37 artículos.

**Figura 1:** Diagrama de flujo PRISMA modificado



## 4.2 Análisis de las características de los estudios revisados

Para poder analizar y visualizar de forma esquemática y clara las características de cada estudio tomado en cuenta, se presenta la tabla 2 con dicha información. Se identificaron 37 artículos publicados entre el 2018 y 2023 en revistas especializadas en odontología indexadas en 7 fuentes de información. Treinta y cuatro estudios fueron publicados en inglés, dos en portugués y uno en español.

De la totalidad de los estudios incluidos, ocho eran revisiones sistemáticas que incluyeron 134 estudios, en los cuales participaron 916.754 pacientes, 642 ratones y 54 ratas (6,22,25,28,107,130,136,137). De estos estudios uno no informó sobre el número de pacientes o animales que participaron (136). Además, se incluyeron dos revisiones de alcance con 19 artículos estudiados (3, 138) y una revisión integradora de la literatura con 15 artículos (5) (Tabla 2).

Por otro lado, se incluyeron 17 estudios experimentales donde se estudiaron 369 ratones (4,11,12,14,17,95,100,104,105,115,128,129,139–143), un estudio observó 58 pacientes (4) y 5 artículos utilizaron muestras de cultivos celulares (13,15,103,144,145). Uno de los estudios mencionados anteriormente no especifica la muestra (100). (Tabla 3).

Así mismo, se incluyeron 3 estudios de corte transversal donde se estudiaron 148 pacientes (26,34,113) por último, un estudio de casos y controles donde participaron 67 pacientes (114) (Tabla 4).

**Tabla 2.** Síntesis de las revisiones incluidas.

Autores Año Revista	Objetivo	Diseño	Unidades de estudio	Resultados	Conclusión
Alvarenga, María Olimpia Paz. et al. 2021.	Buscar evidencia en la asociación entre trastornos neurodegenerativos y periodontitis.	Revisión sistemática.	12 artículos 3.460 participantes.	La periodontitis se asocia con enfermedades neurodegenerativas como la EA. Este mecanismo se relaciona principalmente con el hecho de que las citoquinas proinflamatorias presentes en la EP generan un estado inflamatorio sistémico constante que puede producir un cambio de fenotipo, en el que la célula (microglía) adopta un perfil proinflamatorio, agravando la neuroinflamación y conduciendo a la muerte neuronal.	Respalda la asociación entre la periodontitis y las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la EA.
Costa, Moan Jéfer Fernandes et al. 2021.	Analizar si los animales infectados con <i>P. gingivalis</i> o lipopolisacárido bacteriano (Pg-LPS) están más afectados por una neurodegeneración, similar a la patogénesis generada por la EA, en comparación con animales no infectados.	Revisión sistemática.	9 artículos 372 ratones.	La infección por <i>P. gingivalis</i> o la administración de Pg-LPS aumentó la producción de los mediadores inflamatorios, TNF- $\alpha$ (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (interleucina-6) e IL-1 $\beta$ (interleucina-1beta), aumentó la producción de A $\beta$ (beta amiloide) y activó el sistema del complemento, causando inflamación, degeneración del tejido cerebral y deterioro cognitivo, consistente con el daño en la EA.	La infección por <i>P. gingivalis</i> y la administración de Pg-LPS parece estar relacionada con la patogénesis de la EA al activar la cascada del complemento, aumentar la producción de A $\beta$ y aumentar la expresión de citoquinas proinflamatorias, causando inflamación cerebral, neuroinflamación y neurodegeneración dependiente de la edad.
Dioguardi, Mario et al. 2020.	Evaluar si existen aspectos de la periodontitis que potencialmente podrían relacionarse con la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas, representando así un factor de riesgo.	Revisión sistemática.	15 artículos 291 participantes.	La enfermedad periodontal puede contribuir directamente al ambiente inflamatorio periférico mediante la introducción de bacterias periodontales o patógenas indirectas y citoquinas proinflamatorias producidas localmente a nivel periodontal después de la colonización bacteriana de los defectos periodontales.	La carga bacteriana y la reacción inflamatoria relacionada con la periodontitis pueden intensificar la inflamación en el sistema nervioso central, favoreciendo eventualmente la aparición de la enfermedad.
Dioguardi, Mario et al. 2019.	Identificar un vínculo entre las causas que conducen a la pérdida de dientes y la aparición/progresión de la enfermedad de Alzheimer.	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios	9 artículos 1648 participantes.	El deterioro de la salud bucal puede desencadenar procesos inflamatorios periféricos que pueden contribuir a la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer.	La inflamación crónica local podría provocar la precipitación de $\beta$ -amiloide (apoyada por un proceso inflamatorio subagudo a nivel del SNC). Además, diferentes especies de bacterias,

		de casos control.			endotoxinas y citoquinas pueden llegar al SNC. La EA y EP (una de las principales causas de pérdida dental) comparten factores genéticos comunes, por ejemplo, polimorfismo de la interleucina 1A-B.
Dziedzic, Arkadiusz. 2022.	Determinar si la periodontitis es un factor de riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad.	Revisión sistemática y metanálisis de estudios clínicos.	17 artículos 599.773 participantes.	El análisis de la literatura reveló una aparente asociación moderada entre la periodontitis (todas las etapas, leve/moderada/grave) y el deterioro cognitivo asociado con la edad, incluidas las formas más comunes como: EA, demencia vascular y deterioro cognitivo leve.	Si bien existe una asociación estadística moderada entre la EP y la EA, el riesgo de sesgo en la evidencia impide sacar conclusiones sobre el papel de la periodontitis como factor de riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad.
Yoann Maitre, Rachid Mahalli, Pierre Micheneau, et al. 2021.	Aclarar la naturaleza del vínculo entre la EA y el microbioma oral a nivel epidemiológico y fisiopatológico, así como resaltar nuevas perspectivas terapéuticas para contribuir al manejo de esta enfermedad.	Revisión sistemática.	27 artículos 54 ratas 270 ratones 310.742 participantes.	La presencia en el cerebro de lipopolisacáridos de <i>T. denticola</i> , <i>T. forsythia</i> y <i>P. gingivalis</i> pueden asociarse con una mayor expresión de las principales citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ e IFN $\gamma$ ) y una disminución de las citoquinas antiinflamatorias (IL-10) lo que sugiere una implicación de la microbiota bucal en la aparición y progresión de la EA. Además, suponen que la interacción de las bacterias bucales con la BHE también puede alterar su integridad, permitiendo que los productos metabólicos producidos por el microbioma, como los ácidos grasos de cadena corta, crucen la BHE y luego afecten la función cerebral.	<b>Varios estudios muestran un vínculo estadístico entre la EA y la microbiota bucal. Se ha sugerido que la disbiosis bucal relacionada con la EP podría estar asociada con la EA y se han propuesto posibles métodos para modificar el ecosistema de la placa dental y reducir la presencia de bacterias periodontales asociadas con la enfermedad. Además, han demostrado una mayor presencia de ciertas especies bacterianas en el cerebro de pacientes con EA en comparación con controles, lo que sugiere una posible conexión entre la microbiota bucal y la enfermedad. Aunque se han encontrado alteraciones en la BHE tanto en pacientes con EA como en modelos animales, su papel en el proceso de la enfermedad aún no está claro.</b>
Sara Beatriz Sousa Da Silva. 2021.	Investigar si la EP, al ser una enfermedad inflamatoria e infecciosa, tiene un vínculo con el desarrollo de la EA y determinar si los pacientes	Revisión sistemática.	36 artículos.	34 investigaciones afirmaron que existe un vínculo entre EP y EA mediante las siguientes vías:  - La invasión del tejido cerebral	<b>La EP es un factor de riesgo para el desarrollo de la EA. Además, se ha demostrado que la EP es capaz de agravar y contribuir a la patología de la EA. Existe una relación bidireccional y comorbilidad asociada</b>

	con periodontitis tienen un mayor riesgo.			<p>por patógenos periodontales y sus productos (daño directo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La liberación de subproductos bacterianos en el cerebro a través de la invasión del torrente sanguíneo (daño indirecto)</li> <li>- El impacto directo de los nervios periféricos</li> </ul> <p>Sus consecuencias están asociadas con: Patógenos periodontales que afectan a las citocinas, inflamación sistémica resultante, influencia sobre A<math>\beta</math>, el papel de la microglía, el papel de la catepsina B y la aparición de nuevos factores de virulencia.</p>	<b>a ambas patologías.</b>
Kaliamoorthy S. et al. 2022.	Evaluar la asociación entre periodontitis y enfermedad de Alzheimer basado en una revisión sistemática de estudios observacionales.	Revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales.	9 artículos. 840 participantes.	El número de estudios seleccionados, informaron una asociación positiva entre la EP y la EA. Esta asociación relaciona moléculas específicas entre EP y EA, una conexión directa y el posible papel de <i>P. gingivalis</i> cruzando la barrera hematoencefálica.	Se obtuvo evidencia de estudios observacionales que afirman una asociación entre la EP y la EA, donde los individuos con periodontitis eran más propensos a desarrollar demencia/pérdida cognitiva relacionada con EA que aquellos sin periodontitis.
Lamphere, Abrielle K et al. 2023	Explorar la translocación directa de bacterias periodontales de la cavidad bucal a otro sistema de órganos y la inflamación periodontal metastásica como mediadores potenciales entre la EP y la EA.	Revisión de alcance.	19 artículos.	La infección por <i>P. gingivalis</i> parece estar potencialmente relacionada con la patogénesis de la EA al activar la respuesta inmune inflamatoria del huésped (HIR), causando neuroinflamación y neurodegeneración. Los niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ en presencia de EP y EA sugieren mecanismos superpuestos entre estas condiciones.	Las bacterias periodontales y el HIR relacionado con la EP pueden intensificar o iniciar la inflamación sistémica, favoreciendo eventualmente la aparición de la EA.
Leiria, Yago et al 2023	Revisar la evidencia científica disponible sobre la relación entre la periodontitis y las enfermedades neurológicas, en particular la enfermedad	Revisión de alcance	No específica	Los hallazgos encontrados muestran que los pacientes con periodontitis presentan 1,7 veces mayor riesgo de desarrollar demencia de Alzheimer que los pacientes sin enfermedad periodontal. Este riesgo aumenta significativamente (hasta 3 veces más) en pacientes que presentan enfermedades más graves como la	Los individuos con periodontitis obtuvieron peores resultados que aquellos sin enfermedad periodontal en diferentes evaluaciones neuropsicológicas de la función cognitiva. • La periodontitis provoca

	cerebrovascular y la demencia.			periodontitis. Por otro lado, han sugerido que los pacientes con demencia o deterioro cognitivo presentan un mayor riesgo de desarrollar periodontitis que los individuos cognitivamente sanos	episodios recurrentes de bacteriemia y endotoxemia, dando lugar a un estado de inflamación crónica de bajo grado que contribuye significativamente al desarrollo de procesos neurodegenerativos implicados en la disfunción cognitiva.
Barbosa da Silva Júnior, Evaldo et al. 2019	Verificar la correlación de la bacteria <i>P. gingivalis</i> en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer.	Revisión integradora de la literatura.	15 artículos.	La interacción de los patógenos periodontales y el huésped, expone una serie de marcadores inflamatorios (IL-1B, IL-6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral) que se liberan y pueden jugar un papel fundamental en la neuroinflamación.	La EP es un factor de riesgo para la aparición de la EA, siendo la bacteria <i>P. gingivalis</i> una de las principales responsables del deterioro cognitivo de estos pacientes.

**Tabla 3.** Síntesis de los estudios experimentales incluidos.

Autores Año Revista	Objetivo	Diseño	Unidades de estudio	Resultados	Conclusión
Aravindraja, Chairmandur ai. et al. 2022.	Evaluar los efectos de las bacterias periodontales ( <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> ) y los comensales supragingivales ( <i>S. gordonii</i> ) de la infección bacteriana oral en APP-transgenic CRND8 (Tg) modelo ratón de AD.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	Entre 8 y 20 ratones.	La infección oral con <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> y <i>S. gordonii</i> , no aceleró el depósito de A $\beta$ en ratones Tg pero indujo respuesta inmune IgG y astrogliosis intracerebral. En contraste, la inoculación intracerebral de <i>P. gingivalis</i> , incrementó la deposición de A $\beta$ y de alba-1 (adaptador 1 de unión al calcio ionizado) y microgliosis.	Pueden existir diferentes efectos producidos por microbios en la activación glial y deposición amiloidea dependiendo de las especies bacterianas y la vía de inoculación. La infección intracerebral pero no periférica de <i>P. gingivalis</i> exacerba la enfermedad de Alzheimer induciendo el depósito amiloide en ratones APP-TgCRND8.
Cheng, Xiao et al. 2023.	Explorar la influencia de <i>P. gingivalis</i> en la función cognitiva, la neuropatología y el equilibrio inmunológico en ratones 5x FAD.	Estudio experimental <i>In vivo</i> .	16 ratones.	<i>P. gingivalis</i> exacerbó el deterioro cognitivo en ratones 5xFAD, con depósito de placa amiloide y aumento del número de microglía en el hipocampo y la región de la corteza. La proporción y función inmunosupresora de las células mieloides disminuyó en los ratones tratados con <i>P. gingivalis</i> .	La infección oral por <i>P. gingivalis</i> puede exacerbar la neuroinflamación y deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer a través de la regulación negativa de la proporción células mieloides supresoras.

Díaz-Zúñiga, J. Muñoz et al. 2019.	Determinar si las células cerebrales reconocen la variabilidad en la conformación de los LPS de los serotipos de <i>A. actinomycetencomitans</i> .	Estudio experimental <i>in vitro</i> .	Cultivos celulares primarios de microglía y cultivos mixtos de células del hipocampo.	El LPS del serotipo b de la bacteria <i>A. actinomycetencomitans</i> , indujo la producción de citoquinas proinflamatorias y en consecuencia alteró la morfología neuronal. Ya sea en la microglía o en células mixtas del hipocampo.	El serotipo b del periodontopatógeno <i>A. actinomycetencomitans</i> , asociado con formas graves de EP, provocó respuestas inflamatorias e inmunes específicas en las células cerebrales. Estas respuestas combinadas podrían aumentar el riesgo de EA, considerando que recientemente se ha demostrado una fuerte relación entre la neuroinflamación y el deterioro cognitivo.
Díaz-Zúñiga, Jaime et al. 2020.	Evaluar si las cepas encapsuladas de <i>P. gingivalis</i> muestran capacidades divergentes para inducir deterioro cognitivo, neuroinflamación y neuropatología similar a la enfermedad de Alzheimer en ratas jóvenes sometidas a un corto período de infección con diferentes serotipos de este patógeno periodontal.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	30 ratas	Se detectó un aumento significativo de la producción de IL-1b, de los niveles de IL-6 y IFN- $\gamma$ en el hipocampo, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el suero de ratas infectadas con los serotipos capsulares K1 o K2 y un aumento de la producción de TNF- $\alpha$ . Sólo las ratas infectadas con <i>P. gingivalis</i> K1 o K2 mostraron producción de citoquinas proinflamatorias, cambios en la morfología astrocítica, aumento de los niveles de A $\beta$ 1-42 e hiperfosforilación de Tau en el hipocampo.	Diferentes serotipos de <i>P. gingivalis</i> pueden acceder al cerebro y desempeñar un papel central en el ataque inflamatorio crónico y el deterioro cognitivo. Es probable que los serotipos encapsulados más virulentos conduzcan más rápidamente a una patología similar a la EA, probablemente acelerando el proceso patogénico en comparación con los serotipos menos virulentos.
Dominy, Stephen S et al. 2019.	Investigar la prevalencia de <i>P. gingivalis</i> en el cerebro con EA y dilucidar posibles mecanismos de acción dependientes de <i>P. gingivalis</i> para la neurodegeneración y la patología de la EA.	Estudio mixto, experimental en ratones y observacional en humanos.	15 ratones 58 pacientes (muestras de tejido cerebral post mortem, casos y controles (29 c/u) Estudio piloto de 10 pacientes.	Se identificaron proteasas neurotóxicas (gingipaínas) en el cerebro de pacientes con EA ( <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> ), y sus niveles se correlacionaron con la patología de Tau y ubiquitina. La infección oral por <i>P. gingivalis</i> en ratones provocó colonización cerebral y aumento de la producción de A $\beta$ 1-42.	El tratamiento con un inhibidor potente y selectivo de Kgp reducirá la infección por <i>P. gingivalis</i> en el cerebro y retardará o evitará una mayor neurodegeneración y acumulación de patología en pacientes con EA.
Gu, Yebo et al. 2020.	Probar la hipótesis de que la periodontitis está implicada en la exacerbación, contribuyendo a las patologías de la EA.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	12 ratones.	El aumento de los niveles de IL-6 e IL-17 en la corteza cerebral se correlacionó positivamente con el deterioro de la memoria en ratones de mediana edad después de una exposición sistémica crónica a los polisacáridos de <i>P. gingivalis</i> ( <i>Pg</i> -LPS), lo que representa neuroinflamación inducida. El nivel de IL-17 en la microglía era 8,5 veces mayor que el de las neuronas de ratones normales, lo que sugiere que la microglía	<b>La exposición sistémica crónica a <i>Pg</i>-LPS induce un deterioro cognitivo relacionado con la pérdida ósea inflamatoria sistémica, en ratones de mediana edad a través de factores de riesgo comunes de IL-6 e IL-17.</b>

				es la principal fuente celular de IL-17 en la corteza cerebral. Los niveles elevados de IL-17 en la microglía pueden "autoamplificarse" para agravar la neuroinflamación durante la exposición a Pg-LPS, promoviendo la activación de la microglía e induciendo la activación del NF-κB.	
Hao, Xiaoxiao et al. 2022.	Determinar el efecto de la infección por <i>P. gingivalis</i> sobre la neurodegeneración progresiva de la EA y la implicación del complemento C1q en el proceso.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	No especifica	La infección por <i>P. gingivalis</i> exacerba la producción de anticuerpos cerebrales y la deposición de placas amiloides en ratones. <i>P. gingivalis</i> invade el cerebro y potencia la neuroinflamación y la activación del complemento en ratones con EA. La EP contribuye significativamente al medio neuroinflamatorio establecido por la enfermedad de Alzheimer, posiblemente a través de la activación del sistema del complemento.	El agravamiento de la progresión de la EA asociado a la periodontitis se relaciona con la acumulación de β amiloide en el cerebro y la invasión de <i>P. gingivalis</i> del cerebro para facilitar la sobre activación microglial y la pérdida de sinapsis en la EA en presencia de periodontitis.
Ilievski, Vladimir et al. 2018.	Probar la hipótesis de que la exposición repetida a <i>P. gingivalis</i> en ratones de tipo salvaje C57BL/6 (administrado por vía oral) produce neuroinflamación, neurodegeneración, microgliosis, astrogliosis y formación de placa amiloide intra y extracelular y ovillos neurofibrilares (NFT), que son signos patognomónicos de la EA.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	20 ratones.	Se encontraron niveles significativamente mayores de expresión de IL6, TNF-α e IL1β. La microgliosis, la astrogliosis fue evidente en el grupo experimental en comparación con el grupo de control. La neurodegeneración fue evidente en el grupo experimental debido a una menor cantidad de células neuronales intactas. Se detectó mayor cantidad de neuronas degeneradas en el hipocampo. Se detectó Aβ42 extracelular en el parénquima en el grupo experimental pero no en el de control. Se detectó proteína Tau fosforilada y los NFT fueron evidentes en el grupo experimental pero no en el de control.	Este estudio es el primero en mostrar la neurodegeneración y la formación de Aβ42 extracelular, en ratones WT adultos jóvenes después de la aplicación oral repetida de <i>P. gingivalis</i> .
Jiang, Muzhou et al. 2021.	Examinar los vínculos biológicos entre la activación de la glucógeno sintasa quinasa (GSK3β), las características patológicas de la EA y la función de aprendizaje y memoria en ratones APPNL-F/NL-F	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	8 ratones.	Se detectó un aumento de la hiperfosforilación de Tau en múltiples residuos, incluidos Ser202, Thr231 y Ser396, pero no la acumulación de Aβ1-42 en las neuronas de ratones. Además, Pg-LPS aumentó la actividad de GSK3β al reducir su fosforilación del residuo de serina en la posición 9 (Ser9) y promovió	Los hallazgos indican que GSK3β participa en la estimulación de la microglía (TNF-α) dependiente de la hiperfosforilación de tau en las neuronas, lo que resulta en déficits de aprendizaje y memoria, sin cambios en la expresión de Aβ durante la exposición sistémica crónica a Pg-LPS. Proponemos que amortiguar la activación de GSK3β puede ayudar a retrasar



	después de una exposición sistémica crónica a Pg-LPS.			la neuroinflamación al aumentar la expresión de interleuquina-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) y factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) al tiempo que disminuyó la de interleuquina-10 (IL-10) y factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ) en la corteza de ratones.	la progresión patológica de la EA promovida por la periodontitis.
Kantarci, Alpdogan et al. 2020.	Probar la hipótesis de que la EP inducida experimentalmente en un modelo de la EA en ratones afectará el proceso inflamatorio en el cerebro y la función de la microglía.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	24 ratones.	La EP experimental tuvo un impacto en la microglía y el perfil de citoquinas del cerebro (reduciendo los niveles de IL-6, MCP-1, IFN- $\gamma$ y GM-CSF) en el cerebro de ratones, lo que sugiere un proceso inmunológico defectuoso debido a que la EP conduciría a una respuesta inflamatoria alterada. Se observó un aumento de los niveles de A $\beta$ 42 insoluble y una disminución significativa en la microglía asociada a placas (PAM) en animales 5xFAD con EP inducida experimentalmente.	Los datos obtenidos, apuntan a una activación aberrante de la microglía y una desregulación del proceso neuroinflamatorio que podría subyacer al mecanismo de un vínculo EP-EA. Además, sugiere que el desafío inflamatorio adicional causado por la EP da como resultado una falla de la microglía para funcionar como barrera protectora alrededor de las placas, lo que abre puntos alrededor de las placas que resultan en la desestabilización de las placas y el aumento de la neurotoxicidad.
Almarhoumi, Rawan et al. 2023.	Probar la hipótesis de que la enfermedad periodontal como fuente de infección altera la activación inflamatoria y la fagocitosis de A $\beta$ por las células microgliales.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	36 ratones.	El microbioma asociado con la EP estimuló directamente la célula microglial a través de la vía mediada por TLR2 y TLR9 (activada por su correspondiente ligando peptidoglicano), conduciendo a la activación de NF- $\kappa$ B. La posterior activación de NF- $\kappa$ B aumentó la transcripción de las citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-6) y MSR1. Además, la sobreexpresión de MSR1 mejoró la respuesta quimiotáctica microglial y aumentó la capacidad fagocítica de A $\beta$ 42.	Los datos de este estudio demostraron un impacto directo y específico mediado por receptores del microbioma asociado a la EP en la activación de las células microgliales. Además, las bacterias que colonizan el cerebro como resultado de la EP aumentarían aún más el reclutamiento de fagocitos periféricos y quimiocinas a través de una barrera hematoencefálica deteriorada y permeable debido a la EA.
Wang R, Huang J, Chan K, et al 2023.	Delinear el papel de las citoquinas en la patogénesis de la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	45 ratones.	IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ fueron dos de las citoquinas más importantes y reguladas positivamente tras la infección periodontal. La regulación positiva sistémica de estas dos citoquinas promovió un ambiente proinflamatorio en el cerebro, que contribuyó al desarrollo de patologías similares a la EA y disfunciones	La inflamación sistémica resultante de la periodontitis contribuyó al desarrollo de la patología Tau de la EA y posteriormente condujo al deterioro cognitivo en ratones no transgénicos. También potenció las características patológicas de la EA y exacerbó el deterioro de la función cognitiva en ratones 3 $\times$ Tg-AD. En conjunto, este estudio

				<p>cognitivas. La inflamación sistémica inducida por periodontitis también aumentó las respuestas inflamatorias cerebrales y posteriormente exacerbó la patología de la EA. El papel de la inflamación en la conexión de la periodontitis con la EA se confirmó aún más en el experimento de transferencia de magnetización convencional, en el que el aumento de las respuestas gliales resultantes de la periodontitis</p>	<p>proporciona evidencia convincente de que la inflamación sistémica sirve como vínculo entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.</p>
<p>Tang Z, Liang D, Cheng M 2021.</p>	<p>Investigar si la afección periférica con <i>P. gingivalis</i> causa hiperfosforilación de tau.</p>	<p>Estudio experimental <i>in vivo</i>.</p>	<p>40 ratas.</p>	<p>Los resultados mostraron que la gravedad de la Tau fosforilada en los sitios relacionados con la EA Thr181 y Thr231 y el número de astrocitos activados fueron notablemente mayores en el hipocampo de ratas con inyección de <i>P. gingivalis</i>. Y los niveles de las citoquinas inflamatorias (IL-1<math>\beta</math> e IL-6 y TNF-<math>\alpha</math>) en suero e hipocampo también aumentaron en las ratas a las que se les inyectó <i>P. gingivalis</i>. Además, la actividad de la proteína fosfatasa 2A (PP2A) se inhibió significativamente en el hipocampo de ratas con inyección de <i>P. gingivalis</i>. <i>In vitro</i>, IL-1<math>\beta</math> indujo la hiperfosforilación de Tau al inhibir la actividad de PP2A en células HT-22 y la aplicación del promotor PP2A atenuó eficientemente la hiperfosforilación de tau inducida por IL-1<math>\beta</math> en células HT-22. Estos resultados indicaron que <i>P. gingivalis</i> podría inducir la hiperfosforilación de tau, en parte, atenuando la actividad de PP2A mediante el desencadenamiento de inflamación sistémica y neuroinflamación en ratas SD de tipo salvaje.</p>	<p><i>P. gingivalis</i> intravenosa puede causar la hiperfosforilación de Tau en ratas salvajes. El potencial mecanismo puede ser que <i>P. gingivalis</i> motivada por inflamación sistémica y consecuentemente por neuroinflamación puede atenuar la actividad de PP2A. Los hallazgos del presente estudio proveen evidencia de laboratorio para conectar a <i>P. gingivalis</i> con la hiperfosforilación de Tau.</p>
<p>Qian X, Zhang S, Duan L et al 2021.</p>	<p>Investigar el efecto de la periodontitis sobre la capacidad de aprendizaje y la memoria de ratones transgénicos precursores de la proteína <math>\beta</math>-amiloide (A<math>\beta</math>PP) / presenilina (PS1) junto con</p>	<p>Estudio experimental <i>in vivo</i>.</p>	<p>13 ratones.</p>	<p>Se observó un aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias gingivales en ratones inyectados con <i>Pg</i>-LPS. Además, mostraron una reducción significativa en el número de neuronas, debido a la atrofia y disolución de los cuerpos de Nissl y un aumento en la</p>	<p>En conclusión, nuestro experimento reveló que la periodontitis exacerbó el deterioro del aprendizaje y la memoria de los ratones transgénicos A<math>\beta</math>PP/PS1, activando las células gliales y promoviendo la liberación de citoquinas proinflamatorias.</p>

	los mecanismos subyacentes a estos efectos.			<p>activación de las células gliales, en los grupos experimentales con niveles significativamente mayores de <math>\beta</math>-amiloide (<math>A\beta</math>). La inducción de periodontitis fue concurrente con un aumento en la expresión de ciclooxigenasa-2, óxido nítrico sintasa inducible, <math>A\beta</math>PP y beta-secretasa 1 y una disminución en la expresión de la desintegrina A y la proteína 10 que contiene el dominio metaloproteinasa. Por otro lado, sugiere que el depósito de <math>A\beta</math> inducido por periodontitis, se produjo mediante la promoción de la vía amiloide <math>A\beta</math>PP y la inhibición de la vía no amiloide.</p>	
<p>Morikawa T, Uehara O, Paudel D, et al 2023</p>	<p>Examinar los efectos de la administración sistémica de <i>Pg</i>-LPS sobre la expresión de neprilisina en el hipocampo de ratones adultos de senescencia acelerada.</p>	<p>Estudio experimental <i>in vivo</i>.</p>	<p>10 ratones.</p>	<p>La administración sistémica de <i>Pg</i>-LPS indujo la regulación negativa de la enzima neprilisina que degrada el <math>\beta</math>-amiloide en ratones SAMP8, pero no en ratones no tratados con LPS. Según los resultados, la regulación negativa de la expresión de neprilisina inducida por <i>P. gingivalis</i> puede estar implicada, en el aumento de la deposición de <math>\beta</math>-amiloide. Por otro lado, no se encontró depósito de <math>\beta</math>-amiloide en los cortes histológicos, debido a esto, evaluaron los biomarcadores candidatos para la EA (SMOC1, C1QTNF5, OLFML3, SLIT2, SPON y GPNMB). Entre estos marcadores, la expresión de C1QTNF5 y GPNMB fue significativamente mayor en ratones SAMP8 estimulados con <i>Pg</i>-LPS que en los controles. El GPNMB promueve la polarización de los macrófagos a un estado antiinflamatorio, lo que resulta en la secreción de IL-10. Se observó un aumento de la expresión del ARNm de IL-10 en el cerebro de ratones SAMP8, que puede haber sido promovido por el aumento de la expresión de GPNMB. Además, se observó un aumento de la concentración sérica de IL-10 después del tratamiento con <i>Pg</i>-LPS tanto en ratones C57BL/6J como en SAMP8, lo que indica inflamación sistémica causada por <i>Pg</i>-LPS. Esta puede llegar a las células cerebrales a través de la alteración</p>	<p>Demostramos que la administración sistémica de <i>Pg</i>-LPS indujo la regulación negativa de la expresión de neprilisina en ratones con senescencia acelerada. La regulación negativa de la neprilisina, una enzima que degrada el <math>\beta</math>-amiloide, puede haber causado un aumento del depósito de <math>\beta</math>-amiloide. Por lo tanto, la regulación negativa de la expresión de neprilisina inducida por <i>P. gingivalis</i> puede estar implicada en el aumento de la deposición de <math>\beta</math>-amiloide en personas de edad avanzada.</p>

				de la barrera hematoencefálica, lo que lleva a una mayor expresión de IL-10. Por lo tanto, es posible que se haya producido una regulación negativa de la expresión de neprilisina, debido al aumento de los niveles de IL-10 en el cerebro.	
Lu, Jianguye et al. 2022	Investigar el impacto de la microbiota salival relacionada con la periodontitis en la EA mediante alimentación forzada de la microbiota salival de pacientes con periodontitis e individuos sanos en un modelo de EA en ratón APPswe/PS1ΔE9 (PAP).	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	30 ratones.	La alimentación continua de la microbiota salival relacionada con la periodontitis en ratones produjo un deterioro cognitivo, aumento de la acumulación de Aβ y neuroinflamación en ratones. Por otro lado, perturbó la homeostasis intestinal al alterar la microbiota intestinal, afectar el estado inmunológico intestinal y producir pérdida de la integridad de la barrera epitelial en los ratones. Así mismo, la activación glial reactiva, que modifica la neuroinflamación, puede ser desencadenada por niveles aberrantes de citoquinas proinflamatorias en el plasma a través de la barrera hematoencefálica (BHE). En este sentido, se observó la activación de astrocitos y microglía en ratones, lo que simultáneamente aumentó los niveles de citoquinas inflamatorias en el tejido cerebral.	La neuroinflamación, se asoció fuertemente con la inflamación intestinal en ratones, lo que sugiere que la microbiota salival relacionada con la periodontitis, puede agravar la patogénesis de la EA a través de la interferencia del eje intestino-cerebro.
Leira, Yago et al. 2019.	Determinar los niveles circulantes de péptidos beta amiloide (Aβ) utilizando el modelo de lipopolisacárido de <i>P. gingivalis</i> (Pg-LPS) para inducir periodontitis.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	6 ratones.	Los hallazgos demostraron que la periodontitis inducida por Pg-LPS produjo un aumento agudo de los niveles circulantes de Aβ1-40 y una sobreexpresión de Aβ1-42, esto está estrechamente relacionado con la disfunción endotelial vascular en el cerebro. Los péptidos Aβ tóxicos están implicados en la isquemia cerebral y la sobreexpresión de la proteína precursora de amiloide (AβPP) aumentó la susceptibilidad del cerebro a la lesión isquémica.	La periodontitis inducida por Pg-LPS produjo niveles séricos elevados de péptidos Aβ. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.
Ru Jin et al.	Investigar la relación entre periodontitis y el deterioro cognitivo y explorar el papel	Estudio experimental	24 ratones.	Encontraron un aumento de la expresión de factores inflamatorios (TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8) y PCR en encía, sangre e	La aplicación tópica de <i>P. gingivalis</i> aumenta la carga inflamatoria en los sistemas nerviosos central y periférico y la neuroinflamación

2023.	de la vía de señalización P38 MAPK en este proceso.	<i>in vivo</i> .		hipocampo. La expresión proteica de APP y BACE1 y activación de la vía P38 MAPK (quinasa involucrada en la vía de señalización) también fueron incrementados. Este resultado sugiere que la periodontitis puede desencadenar neurodegeneración a través de la vía de señalización P38 MAPK. Además, se encontró activación de la microglía y presencia de <i>P. gingivalis</i> en el hipocampo.	inducida por la activación de P38 MAPK, conduce a problemas de aprendizaje y memoria en ratas SD. Por lo tanto, P38 MAPK puede servir como vía de enlace entre periodontitis y deterioro cognitivo. El contenido de <i>P. gingivalis</i> en el cerebro tiene cierta relación positiva con el deterioro cognitivo.
Kanagasingan S et al. 2022.	Comprender cómo las endo/exotoxinas del patógeno clave de la enfermedad periodontal, <i>P. gingivalis</i> , contribuyen al procesamiento amiloidogénico de la liberación de AβPP y Aβ.	Estudio experimental <i>in vitro</i> .	Células del neuroblastoma humano SH-SY5Y.	Sugiere que la presencia de factores de virulencia o la bacteria viva <i>P. gingivalis</i> puede contribuir al procesamiento de AβPP (provocando rompimiento en los sitios de β- y γ-secretasa), mejorar la liberación de Aβ40 en combinación con IL-6 y a la liberación de Aβ42 con TNF-α a través de la vía amiloidogénica <i>in vitro</i> . Por lo tanto, es plausible sugerir que los factores de virulencia de <i>P. gingivalis</i> que actúan como antígenos del sistema inmunológico, pueden desencadenar la liberación de Aβ que eventualmente se deposita en forma de placas extracelulares observadas en los cerebros de autopsias de EA.	La AβPP es una proteína que responde a infecciones y se escinde a través de la vía amiloidogénica, al exponerse a un medio condicionado y en presencia de mediadores proinflamatorios.
Ana María Vargas Correa. 2023.	Evaluar el efecto de <i>P. gingivalis</i> W83 sobre la respuesta proinflamatoria y la producción y acumulación de péptidos Aβ en células de microvasculatura de cerebro de ratón (MBEC).	Experimental <i>in vitro</i> .	- Bacteria completa de <i>P. gingivalis</i> cepa W83 (ATCC® BAA-308/W83). LPS de <i>P. gingivalis</i> cepa W83 (ATCC® BAA-308/W83). - Células	Los resultados obtenidos sobre el ciclo neuronal demostraron que <i>P. gingivalis</i> W83 induce cambios en la distribución de las fases celulares, se presenta un arresto celular en fase S, disminuyendo la distribución celular en fase G0/G1, en comparación con el grupo control. Por otro lado, es capaz de producir muerte celular de tipo apoptosis temprana en las concentraciones de MOI: 5 (32.10%), 10 (27.23%), 50 (31.18%) y 100 (33.45%) y tardía en concentraciones de MOI: 5 (47.87%), 10 (52.60%) , 100 (26.32%) y 200 (64.22%). Además, todas las	La bacteria <i>P. gingivalis</i> (cepa W83), el LPS y el lisado celular (LC) generan producción de péptido Aβ42 en células endoteliales de microvasculatura de cerebro de ratón (MBEC), lo que conlleva a los procesos de neurotóxicos y neurodegenerativos, procesos claves en la enfermedad de Alzheimer.  Se evidenció la expresión génica de citoquinas proinflamatorias (TNF-α) y quimiocinas (MCP-1) en las diferentes concentraciones de <i>P. gingivalis</i> cepa W83, lo que puede indicar que posiblemente se presentó un proceso de lesión o destrucción, en las células endoteliales de microvasculatura del cerebro de ratón.

			endoteliales de microvasculatura de ratón: MBEC (cultivo primario).	concentraciones de bacteria completa de <i>P. gingivalis</i> evaluadas presentaron un aumento de la producción de péptido A $\beta$	
Yamada, J et al. 2020.	Evaluar la influencia de fosfoglicerol dihidroceramida (Pg-DHC) en los hallazgos característicos de la EA.	Estudio experimental <i>in vitro</i> .	Células de ovario de hámster chino 7WD10.	El Pg-DHC derivado de <i>P. gingivalis</i> , pero no el Pg-LPS, aumentó la secreción del péptido A $\beta$ 42 soluble y la expresión de A $\beta$ PP. Además, se observó hiperfosforilación de la proteína Tau en respuesta al lípido Pg-DHC. Por el contrario, Pg-LPS tuvo poco o ningún efecto significativo sobre la fosforilación de Tau inducida en células SH-SY-5Y. Sin embargo, tanto Pg-DHC como Pg-LPS contribuyeron a la senescencia (proceso iniciado como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula y constituye una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada) de las células SH-SY5Y, a través de: 1) producción de marcadores de fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), incluyendo beta-galactosidasa, catepsina B (CtsB) y citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ e IL-6, y 2) regulación negativa del marcador de protección de senescencia sirtuina-1 (Sirt-1).	La ceramida Pg-DHC derivada de <i>P. gingivalis</i> promueve la amiloidogénesis y la hiperfosforilación, así como la producción de factores SASP. En conjunto, estos datos indican que Pg-DHC puede ser una nueva clase de factor de virulencia derivado de bacterias para la EA.
Ha, Jae Yeong. et al. 2020.	Explorar el efecto neuroinflamatorio de las vesículas de membrana de bacterias gram-negativas (OMV) patógenas ( <i>A. actinomycetemcomitans</i> )	Estudio experimental <i>in vitro</i> .	No especifica	Los resultados sugirieron que los macrófagos meníngeos captan las OMV que cruzan por la BHE antes que la microglía de la corteza. También se visualizaron células BV2 (una línea celular de microglía murina) y exARN después del tratamiento con OMV y se observaron sus niveles de citoquinas proinflamatorias. Hubo un incremento en la producción de IL-6 en células microgliales BV2 mediante la activación de NF- $\kappa$ B. Esto fue producido por los exARN de <i>A. actinomycetemcomitans</i> pero no por la carga de ADN de OMV.	Las OMV de <i>A. actinomycetemcomitans</i> pueden administrar con éxito exARN en monocitos/células microgliales del cerebro y causar neuroinflamación, lo que implica un nuevo mecanismo patogénico en las enfermedades neuroinflamatorias.

**Tabla 4.** Síntesis de los estudios de corte transversal y casos controles incluidos.

Autores Año Revista	Objetivo	Diseño	Unidades de estudio	Resultados	Conclusión
Laugisch, Oliver et al. 2018.	Verificar la presencia de patógenos periodontales y la generación intratecal de anticuerpos específicos, de patógenos en pacientes con EA y otras formas de demencia (DEM-noAD).	Estudio de corte transversal.	40 pacientes (menores de 70 años).	Los niveles de Aβ42 en el LCR fueron significativamente más bajos en los pacientes con EA que en los pacientes con DEM-noAD. Se detectaron especies de <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> y <i>Treponema</i> en más del 50% de las muestras de biopelículas subgingivales, pero ni en suero ni en LCR. Los niveles elevados de anticuerpos en el LCR de 16 pacientes en comparación con el suero resaltan la posibilidad de una respuesta inmune intratecal a los patógenos. No hubo diferencias significativas en los niveles de anticuerpos contra bacterias seleccionadas en el LCR y el suero entre los grupos. Existe una asociación del nivel de proteína Tau en el grupo con EA tanto con los niveles séricos de anticuerpos contra <i>P. gingivalis</i> , como con MCP-1/CCL-2. (Proteína 1 quimioatrayente de monocitos, reclasificada como CCL-2) y se expresa constitutivamente en células gliales y neuronas)	La comparación de 11 pacientes con demencia de inicio temprano (<65 años) con 26 pacientes de inicio tardío mostró tasas de síntesis de IgG intratecal significativamente mayores en el grupo de inicio tardío. Los resultados de este estudio sugieren que puede ocurrir una producción local de anticuerpos en suero con el nivel de Tau en LCR dirigidos contra <i>P. gingivalis</i> y otros patógenos periodontales relacionados en pacientes con demencia, pero no hubo asociación con la EA. Además, demostraron que los anticuerpos contra los patógenos periodontales pueden producirse por vía intratecal, pero no respaldan una asociación específica de la infección periodontal con la aparición de EA en pacientes de hasta 70 años y las primeras etapas de la enfermedad.
Franciotti, Raffaella et al. 2021.	Cuantificar la abundancia de <i>P. gingivalis</i> en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, en comparación con pacientes neurológicos sin trastornos neurodegenerativos y controles sanos, para determinar una posible asociación entre la abundancia de <i>P. gingivalis</i> y el proceso neurodegenerativo.	Estudio de corte transversal.	78 pacientes.	Los pacientes que padecían una enfermedad neurodegenerativa mostraron una mayor abundancia de <i>P. gingivalis</i> en la cavidad bucal que los pacientes sanos. Además, revelaron una correlación positiva entre la abundancia de <i>P. gingivalis</i> en la cavidad bucal y la cantidad de anticuerpos anti- <i>P. gingivalis</i> en el suero de todos los pacientes. Sugiere que en pacientes afectados por enfermedad neurodegenerativa existe una baja respuesta inmune humoral a los patógenos periodontales, con producción de bajas cantidades de anticuerpos en	Los hallazgos de este estudio sugieren un posible eje bucal-cerebral bidireccional en el que los patógenos bucales pueden inducir una respuesta del sistema y los procesos neurodegenerativos pueden reducir la producción de anticuerpos contra patógenos bucales, con un posible impacto negativo en la progresión de la enfermedad.

				suero, lo que significa una respuesta inmune suprimida (por ejemplo, debido a las quinureninas inmunes) que podría hacer avanzar aún más la enfermedad neurodegenerativa.	
Sansores E, et al. 2022.	Determinar el estado periodontal, los mediadores proinflamatorios, la carga de <i>P. gingivalis</i> y la Apolipoproteína E (Apo E) en pacientes con EA.	Estudio de corte transversal.	30 pacientes.	Los pacientes con EA tenían periodontitis estadio III-IV en un 80%, una mayor concentración de mediadores proinflamatorios y ApoE (ApoE-ε4 y el gen que lo codifica representan el principal factor de riesgo para el desarrollo de EA) y una mayor carga de <i>P. gingivalis</i> en comparación con los sujetos sanos. Los mediadores proinflamatorios, la carga de <i>P. gingivalis</i> tuvieron una correlación negativa.	En pacientes con enfermedad de Alzheimer encontraron una periodontitis más grave, niveles más altos de mediadores proinflamatorios y una mayor carga bacteriana. Además, hay un aumento de ApoE que permite determinar claramente a los pacientes con salud, periodontitis y enfermedad de Alzheimer.
Xianfang Rong, et al. 2020.	Identificar un vínculo directo de las proteínas séricas con la EA y la EP.	Estudio de casos y controles.	67 muestras de pacientes.	Se identificó que las proteínas cofilina-2, catepsina B, clusterina, triosafosfato isomerasa y el inhibidor de la cadena pesada H4 de la inter-alfa-tripsina (ITI-H4) expresadas en pacientes con periodontitis crónica, estaban involucradas en la patología de la EA. La transferencia Western indicó una expresión significativamente mayor de cofilina-2, catepsina B y clusterina y una expresión menor de ITI-H4 en el grupo con periodontitis crónica que en el grupo control. Además, el nivel de proteína de catepsina B (pero no el de ADAM10 y BACE1) aumentó significativamente junto con un aumento prominente en Aβ1-40 y Aβ1-42 en los lisados celulares de células SK-N-SH APPwt tratadas con Pg-LPS. La inhibición de la catepsina B resultó en una fuerte disminución de Aβ1-40 y Aβ1-42 en los lisados celulares. Además, el TNF-α fue una de las citoquinas inflamatorias más importantes para la regulación positiva de la catepsina B inducida por Pg-LPS en células SK-N-SH APPwt.	Estos resultados muestran que la enfermedad periodontal (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA) comparten una asociación, mientras que la catepsina B podría ser un vínculo clave entre las dos enfermedades. El descubrimiento de proteínas séricas idénticas, proporciona un mecanismo potencial subyacente al mayor riesgo de EA en pacientes con parálisis cerebral, lo que podría ser fundamental para dilucidar la fisiopatología de la EA.



**CAPÍTULO V**

**DISCUSIÓN**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

En la presente revisión de alcance, se analizaron 37 estudios con el fin de dar respuesta al objetivo de investigación, el cual fue relacionar como las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación, asociada al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En la revisión de la literatura de *Sousa Da Silva* (136) y *Dioguardi et al* (25) sugieren que las bacterias periodontales podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, ya que los niveles elevados de anticuerpos contra inmunoglobulina G y la presencia de patógenos periodontales como *A. actinomycetemcomitans*, *C. recto*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *T. forsythia* y *P. intermedia* serían responsables del deterioro cognitivo. Así mismo, *Díaz-Zúñiga et al* (129) en su estudio *in vivo* llegaron a la conclusión que la infección periodontal, inducida en animales por las cepas K1, K2, K4 o GPA de *Porphyromonas gingivalis* afectaron de manera diferencial el cerebro de las ratas. Estos resultados indican que a pesar de que todos los serotipos eran capaces de invadir el cerebro, sus antígenos K capsulares fueron los determinantes fundamentales de la respuesta y vulnerabilidad del hospedero.

Al analizar los estudios donde se determinan los mecanismos por los cuales las bacterias presentes en la enfermedad periodontal pueden acceder al cerebro, *Barbosa Da Silva et al* (5) y *Dominy et al* (4) proponen: 1) infección de monocitos seguida de reclutamiento cerebral, 2) infección directa y daño a las células endoteliales que protegen la barrera hematoencefálica, y/o 3) infección y diseminación a través de los nervios craneales como el nervio olfatorio o trigémino, hasta el cerebro. Similar a lo encontrado por *Dioguardi et al* (25) concluyeron que las respuestas inflamatorias locales provocadas por la enfermedad periodontal, producen endotoxinas y citoquinas que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y provocar la aparición de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, *Vargas* (15) demostró en su investigación, que

*Porphyromonas gingivalis* indujo citotoxicidad y disminución en la viabilidad/supervivencia de las células endoteliales a nivel de la barrera hematoencefálica.

En este orden de ideas, *Kaliamoorthy et al* (137), establecen la inflamación como conector clave de la enfermedad periodontal con la enfermedad de Alzheimer, ya que las bacterias periodontales y la defensa alterada del hospedero conducen a la secreción de mediadores inflamatorios. Esto puede verse favorecido por el concepto de que las citoquinas y los mediadores de la inflamación, que producen destrucción local en la enfermedad periodontal se distribuyen sistémicamente, afectan a las células gliales y contribuyen a la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Similar a lo expuesto por *Cheng et al* (11) donde proponen que la infección bucal por *Porphyromonas gingivalis*, redujo la proporción de monocitos supresores derivados de mieloides (mMDSCs) y exacerbó el deterioro cognitivo y la neuroinflamación en ratones. De igual manera, *Lamphere et al* (3) informaron que la infección por *Porphyromonas gingivalis* parece estar potencialmente relacionada con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, al activar la respuesta inmune inflamatoria del hospedero, causando neuroinflamación y neurodegeneración. Así mismo, los resultados obtenidos por *Ha et al* (103) sugirieron que los macrófagos meníngeos captan las vesículas de membrana externa de las bacterias Gram negativas, que cruzan la barrera hematoencefálica. Estos hallazgos indican, que las vesículas de membrana externa pueden administrar con éxito ARN extracelular en monocitos y microglías causando neuroinflamación.

Uno de los hallazgos clave en el estudio de *Kantarsi et al* (17) expone que la enfermedad periodontal experimental, tuvo un impacto en la microglía y el perfil de citoquinas del cerebro, sugiriendo un proceso inmunológico defectuoso, que conduciría a una respuesta inflamatoria alterada. Esto indica, que el desafío inflamatorio adicional causado por la enfermedad

periodontal da como resultado una falla de la microglía, para funcionar como barrera protectora, lo que puede resultar en la desestabilización de las placas amiloides y en el aumento de la neurotoxicidad. Esto indica que la enfermedad periodontal puede modificar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, provocando que las bacterias se infiltren en el sistema nervioso central y estas activen directa o indirectamente la microglía.

Varios autores proponen en sus estudios que la infección por *Porphyromonas gingivalis* o los lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*, está relacionada con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, al aumentar la producción de los mediadores inflamatorios, IgG, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , incrementar la producción de A $\beta$  y activar el sistema del complemento, causando inflamación, degeneración del tejido cerebral y deterioro cognitivo (6,22,28,95,104,140,141). De hecho, Hao et al (100) analizaron que la activación elevada del complemento y la microglía inducida por la infección de *Porphyromonas gingivalis*, exacerbaría la pérdida de sinapsis en ratones con enfermedad de Alzheimer. Al mismo tiempo, los hallazgos encontrados en el estudio experimental de Gu et al (139) indicaron que el aumento de los niveles de IL-6 e IL-17 en la corteza cerebral, se correlacionó positivamente con el deterioro de la memoria en ratones de mediana edad, después de una exposición sistémica crónica a lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*. El nivel de IL-17 en la microglía era 8,5 veces mayor en ratones control que el de ratones normales, lo que sugiere que la microglía es la principal fuente celular de IL-17 en la corteza cerebral.

Jin et al (95), indican que la infección inducida en ratones por *Porphyromonas gingivalis* puede desencadenar neurodegeneración, a través de un incremento en la expresión de la proteína precursora de amiloide, BACE1 y la activación de la vía de señalización P38 MAPK. Estos

resultados se alinean con los obtenidos por *Qian X et al* (142) donde analizaron las funciones de ADAM10 y BACE1 (dos enzimas cruciales en la escisión de proteína precursora de amiloide), las cuales aumentaron significativamente luego de la infección inducida en ratones por lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*. Además, la inducción de periodontitis aumentó efectivamente los niveles de expresión de A $\beta$ , mediante la activación de la vía de generación A $\beta$ . Los autores sugieren que, el depósito de A $\beta$  causado por los lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* no puede atribuirse a una mejora de la vía amiloide, sino a una eliminación insuficiente de A $\beta$ . En contraparte, *Kanagasingan et al* (144) sugieren que la presencia de factores de virulencia o la propia bacteria *Porphyromonas gingivalis*, puede contribuir a la proteína precursora de amiloide a procesar y mejorar la liberación de A $\beta$ 1-40 en combinación con IL-6, y la liberación de A $\beta$ 1-42 con TNF- $\alpha$  a través de la vía amiloidogénica *in vitro*. Por lo tanto, es plausible sugerir que los factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* que actúan como antígenos del sistema inmunológico, pueden desencadenar la liberación de A $\beta$  que eventualmente se deposita como placas extracelulares.

En el estudio de *Leira et al* (105), hallaron que la periodontitis inducida experimentalmente por lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* en ratones, produjo un aumento agudo de los niveles circulantes de A $\beta$ 1-40 y una sobreexpresión de A $\beta$ 1-42, esto está estrechamente relacionado con la disfunción endotelial vascular en el cerebro. Los péptidos A $\beta$  tóxicos están implicados en la isquemia cerebral y la sobreexpresión de la proteína precursora de amiloide, aumentó la susceptibilidad del cerebro a la lesión isquémica. Además, *Rong et al* (114), descubrieron que una de las proteínas séricas expresadas en pacientes con periodontitis crónica y enfermedad de Alzheimer, es la catepsina B, que aumentó significativamente junto con la A $\beta$ 1-

40 y A $\beta$ 1-42 en los lisados de células tratadas con lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*. A su vez, el TNF- $\alpha$  fué una de las citoquinas inflamatorias más importantes, para la regulación positiva de la catepsina B inducida por lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*. Del mismo modo, en el estudio experimental *in vivo* de *Ilievski et al* (12) sugieren que los lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* aumentó la expresión de catepsina B en la microglía y las neuronas de ratones de mediana edad, lo que resultó en una mayor expresión de A $\beta$  intracelular. Por otro lado, una de las enzimas que degradan los depósitos de A $\beta$  incluye la neprilisina, una proteína integral de la membrana plasmática que actúa como una ectoenzima, para separar proteolíticamente varios sustratos a nivel extracelular. *Morikawa et al* (128) en su estudio experimental en ratones, sugieren que la regulación negativa de la expresión de neprilisina inducida por *Porphyromonas gingivalis* puede estar implicada, al menos parcialmente, en el aumento de la deposición de A $\beta$ - en personas de edad avanzada.

Otro estudio *in vivo* realizado en ratones por *Aravindraja et al* (115) demostró que la infección bucal inducida con *P. gingivalis*, *T. denticola* y *S. gordonii*, no aceleró el depósito de A $\beta$ , pero indujo la astrogliosis intracerebral por presencia de proteasa gingipaína (ADN genómico bacteriano). En contraste, la inyección intracerebral de *Porphyromonas gingivalis* en animales de estudio, exacerbó la deposición de A $\beta$ , la carga de amiloide y la microgliosis. Resaltando los efectos diferenciales de los agentes infecciosos sobre la activación glial y la siembra amiloide dependiendo de la vía de inoculación. Por el contrario, *Dominy et al* (4) en su investigación con ratones, determinaron que la infección bucal con *Porphyromonas gingivalis* resultó en la colonización cerebral y aumento de la producción de A $\beta$ 1-42. Además, sus datos indicaron que Tau es un objetivo de la proteólisis de las gingipaínas, y proponen que la patología de Tau

observada en los cerebros con enfermedad de Alzheimer, puede deberse a la interacción transneuronal por propagación de *Porphyromonas gingivalis*. Así mismo, en el estudio *Jiang et al* (14) determinaron que la exposición sistémica a los lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* en ratones, produjo un aumento de la hiperfosforilación de Tau mediante la participación de GSK3 $\beta$ , una de las Tau quinasas, que desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que la hiperfosforilación de Tau es un mecanismo potencial subyacente, a la correlación entre la periodontitis y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otro factor de virulencia ha sido propuesto por *Yamada et al* (145), cuya investigación *in vivo* determinó que la ceramida fosfoglicerol dihidroceramida (PGDHC) derivada de *Porphyromonas gingivalis* promueve la amiloidogénesis y la hiperfosforilación de Tau, concluyendo que PGDHC puede representar una asociación entre enfermedad de Alzheimer y enfermedad periodontal. Por otro lado, *Tang et al* (141) determinaron que la gravedad de la proteína Tau fosforilada en los sitios relacionados con la enfermedad de Alzheimer (Thr181 y Thr231) y el número de astrocitos activados, fueron notablemente mayores en el hipocampo de ratas infectadas con *Porphyromonas gingivalis* (140). Así mismo, la actividad de la proteína fosfatasa 2A (PP2A) se inhibió significativamente en el hipocampo de las ratas infectadas. En su investigación *in vitro*, IL-1 $\beta$  indujo la hiperfosforilación de Tau al inhibir la actividad de PP2A, y la aplicación del promotor PP2A atenuó eficientemente la hiperfosforilación de Tau inducida por IL-1 $\beta$ . Estos resultados indicaron que *Porphyromonas gingivalis* podría inducir la hiperfosforilación de Tau, en parte, atenuando la actividad de PP2A (141).

Considerando que el genotipo ApoE-ε4 (apolipoproteína E) es el principal factor genético de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, *Sansores et al* (113) demostraron que el 80% de los pacientes con periodontitis en estadio III-IV tenían una mayor concentración de mediadores proinflamatorios ApoE, y una mayor carga de *Porphyromonas gingivalis*, en comparación con los sujetos sanos.

En otro orden de ideas, *Lu et al* (143) realizaron un estudio *in vivo* donde evidenciaron que la presencia de *Treponema*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*, provocó disbiosis microbiana intestinal, respuestas proinflamatorias intestinales y deterioro de la barrera intestinal, lo que posteriormente condujo a la exacerbación de la inflamación sistémica, logrando que niveles aberrantes de citoquinas proinflamatorias lleguen al plasma a través de la barrera hematoencefálica. Además, produjo función cognitiva deteriorada, mayor acumulación de Aβ y neuroinflamación en ratones, lo que sugiere que la microbiota salival relacionada con la periodontitis, puede agravar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer a través de la comunicación bidireccional intestino--cerebro.

A pesar de que muchos autores afirman que existe una relación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer, *Dziedzic* (130) declara que no existe evidencia directa de un vínculo causal entre la periodontitis y el deterioro cognitivo relacionado con la edad, establece que la evidencia clínica no es lo suficientemente sólida como para respaldar la causalidad. No obstante, lo mencionado anteriormente, al presentar factores de riesgo compartidos, no se puede descartar la hipótesis de que la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer están relacionadas, y es posible una relación bidireccional. Por el contrario, las sociedades españolas de Periodoncia (SEPA) y de Neurología (SEN) llegaron a un consenso científico donde elaboraron un informe



sobre la relación de la periodontitis y las enfermedades neurológicas como la demencia de tipo Alzheimer, en donde establecieron que las personas con enfermedad periodontal presentan 1,7 veces mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad que los pacientes sanos. Así mismo, confirmaron una reducción significativa del riesgo de demencia en relación con diferentes intervenciones de salud oral, incluyendo las visitas regulares al dentista, así como un efecto beneficioso del tratamiento periodontal sobre la atrofia cerebral (138).

En conjunto, estos hallazgos subrayan la relevancia de indagar la relación entre la periodontitis y las enfermedades neurodegenerativas en la investigación médica actual. Comprender cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada a la enfermedad de Alzheimer, es crucial para identificar factores de riesgo, desarrollar nuevas estrategias terapéuticas, promover la salud bucal como parte de la prevención de enfermedades neurodegenerativas, y avanzar en el conocimiento científico en el campo de la neuroinflamación y las enfermedades del sistema nervioso central.

**CAPÍTULO VI**

**CONCLUSIONES**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

1. Existe una posible relación bidireccional entre la enfermedad periodontal y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. La *P. gingivalis* y sus gingipainas desempeñan un papel destacado en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Los estudios han confirmado que los lipopolisacáridos derivados de OMV de *Porphyromonas gingivalis*, puede inducir inflamación cerebral y correlacionarse con la expresión de las proteínas marcadoras de A $\beta$ .

2. La persistencia de la inflamación crónica produce mediadores proinflamatorios que pueden infiltrarse en el sistema nervioso central, aumentando la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que contribuyen a la neuroinflamación. Así mismo, pueden activar las células gliales en el cerebro y provocar deterioro cognitivo.

3. Se ha planteado que los patógenos periodontales, pueden acceder al cerebro por distintas vías y desencadenar respuestas neuroinflamatorias.

4. La evidencia presentada en este estudio respalda la existencia de una relación entre las bacterias periodontales y la neuroinflamación, asociada a la enfermedad de Alzheimer, lo que destaca la importancia de seguir investigando esta conexión, para comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento efectivas.

## REFERENCIAS

1. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* el 1 de junio de 2018;89(S1):S313–8.
2. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent [Internet].* 2017 [citado el 23 de agosto de 2023];15(1):7–12. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a37708>
3. Lamphere AK, Nieto VK, Kiser JR, Haddlesey CB. Potential mechanisms between periodontitis and Alzheimer's disease: a scoping review. *Canadian Journal of Dental Hygiene.* el 1 de febrero de 2023;57(1):52–60.
4. Dominy SS. LCASEYEFLORIANBMALGORZATAMAGATAKANDEIINMAIHURSULARDEBASISHGCHRISTINAHLJ. AKS, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv.* el 23 de enero de 2019;5(1).
5. Barbosa da Silva Júnior E, Costa Lima K, Torres Feitosa G. The influence of periodontal bacteria Porphyromonas gingivalis on Alzheimer's disease La influencia de la bacteria periodontal Porphyromonas gingivalis en la enfermedad Alzheimer. *Revista Interdisciplinar, ISSN-e 2317-5079, ISSN 1983-9413, Vol 12, N° 4, 2019, págs 69-74 [Internet].* 2019 [citado el 28 de agosto de 2023];12(4):69–74. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7962777&info=resumen&idioma=POR>
6. Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L, da Silva RL, dos Santos Calderon P, Borges BCD, et al. Relationship of Porphyromonas gingivalis and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clin Oral Investig.* el 1 de marzo de 2021;25(3):797–806.
7. Kouki MA, Pritchard AB, Alder JE, Crean SJ. Do Periodontal Pathogens or Associated Virulence Factors Have a Deleterious Effect on the Blood-Brain Barrier, Contributing to Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease.* 2022;85(3):957–73.
8. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Front Immunol.* el 6 de enero de 2022;12:796867.
9. Wu DT, Cho YW, Spalti MD, Bishara M, Nguyen TT. The link between periodontitis and Alzheimer's disease – emerging clinical evidence. *Dentistry Review.* el 1 de marzo de 2023;3(1):100062.
10. Butler L, Walker KA. The Role of Chronic Infection in Alzheimer's Disease: Instigators, Co-conspirators, or Bystanders? *Curr Clin Microbiol Rep [Internet].* el 1 de diciembre de 2021 [citado el 5 de octubre de 2023];8(4):199. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8849576/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/358849576/)
11. Cheng X, Chi L, Lin T, Liang F, Pei Z, Sun J, et al. Exogenous monocyte myeloid-derived suppressor cells ameliorate immune imbalance, neuroinflammation and cognitive impairment in 5xFAD mice infected with Porphyromonas gingivalis. *J Neuroinflammation*

- [Internet]. el 1 de diciembre de 2023 [citado el 23 de agosto de 2023];20(1):55–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9979576>
12. Ilievski V, Zuchowska PK, Green SJ, Toth PT, Ragozzino ME, Le K, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*. el 1 de octubre de 2018;13(10).
  13. Díaz-Zúñiga J, Muñoz Y, Melgar-Rodríguez S, More J, Bruna B, Lobos P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol* [Internet]. el 1 de enero de 2019 [citado el 5 de septiembre de 2023];11(1). Disponible en: <https://doaj.org/article/05e60fb42bde4ca9ad934223a2e74cb8>
  14. Jiang M, Zhang X, Yan X, Mizutani S, Kashiwazaki H, Ni J, et al. GSK3 $\beta$  is involved in promoting Alzheimer's disease pathologies following chronic systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in amyloid precursor proteinNL-F/NL-F knock-in mice. *Brain Behav Immun*. el 1 de noviembre de 2021;98:1–12.
  15. Vargas A. Evaluación del estímulo de *Porphyromonas gingivalis* sobre la integridad celular, respuesta proinflamatoria y producción del péptido A $\beta$  en células endoteliales de microvasculatura de cerebro. 2023;
  16. Loughman A, Adler CJ, MacPherson H. Unlocking Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease: Does the Oral Microbiome Hold Some of the Keys? *Journal of Alzheimer's Disease*. 2023;92(4):1111–29.
  17. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghmoor W, Marghalani A, Stephens D, Ahn JY, et al. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. el 1 de diciembre de 2020;10(1).
  18. Jasma P, Sánchez P. *Porphyromonas gingivalis* and its impact on periodontal health and systemic diseases. A concise review. *International Journal of Medical and Surgical Sciences* [Internet]. 2019 [citado el 28 de agosto de 2023];6(1):31–4. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8856478&info=resumen&idioma=ENG>
  19. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions-Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Periodontology and Journal of Clinical Periodontology* [Internet]. 2018 [citado el 22 de noviembre de 2023];45:45. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12935>
  20. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol* [Internet]. el 1 de abril de 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];46(4):398–405. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcpe.13104>
  21. Meghil MM, Cutler CW. Oral Microbes and Mucosal Dendritic Cells, “Spark and Flame” of Local and Distant Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 1643 [Internet]. el 28 de febrero de 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023];21(5):1643. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/5/1643/htm>
  22. Alvarenga MOP, Frazão DR, Matos IG de, Bittencourt LO, Fagundes NCF, Rösing CK, et al. Is There Any Association Between Neurodegenerative Diseases and Periodontitis? A Systematic Review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. el 24 de mayo de 2021 [citado el 5 de

septiembre de 2023];13. Disponible en:

<https://doaj.org/article/b4a3856712e0444898d88ea4f58c5ab6>

23. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* [Internet]. el 1 de diciembre de 1999 [citado el 22 de noviembre de 2023];4(1):1–6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/annals.1999.4.1.1>
24. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* [Internet]. febrero de 2014 [citado el 22 de noviembre de 2023];64(1):57. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4500791/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24811111/)
25. Dioguardi M, Crincoli VitoL, Luigi. Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, Lo Russo L, et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med* [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [citado el 5 de septiembre de 2023];9(2):495. Disponible en: <https://doaj.org/article/8bbc3df207c342ddb7fb6f296e357c12>
26. Laugisch O, Johnen A, Maldonado A, Ehmke B, Bürgin W, Olsen I, et al. Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):105–14.
27. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol*. el 1 de julio de 2021;21(7):426–40.
28. Maitre Y, Mahalli R, Micheneau P, Delpierre A, Amador G, Denis F. Evidence and Therapeutic Perspectives in the Relationship between the Oral Microbiome and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 11157 [Internet]. el 24 de octubre de 2021 [citado el 7 de octubre de 2023];18(21):11157. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/21/11157/htm>
29. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol* [Internet]. el 1 de mayo de 2015 [citado el 22 de noviembre de 2023];86(5):611–22. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2015.140520>
30. González Sanmiguel J, Schuh CMAP, Muñoz Montesino C, Contreras Kallens P, Aguayo LG, Aguayo S. Complex Interaction between Resident Microbiota and Misfolded Proteins: Role in Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Cells*. el 13 de noviembre de 2020;9(11).
31. Poole S, Singhrao SK, Chukkapalli S, Rivera M, Velsko I, Kesavalu L, et al. Active Invasion of *Porphyromonas gingivalis* and Infection-Induced Complement Activation in ApoE <sup>-/-</sup> Mice Brains. *Journal of Alzheimer's Disease*. el 1 de enero de 2015;43(1):67–80.
32. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, et al. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Front Immunol*. el 9 de noviembre de 2020;11.
33. Maruyama H, Masago A, Nambu T, Mashimo C, Takahashi K, Okinaga T. Inter-site and interpersonal diversity of salivary and tongue microbiomes, and the effect of oral care tablets. *F1000Res* [Internet]. el 9 de abril de 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023];9:1477. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7921892/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811111/)
34. Franciotti R, Pignatelli P, Carrarini C, Romei FM, Matrippolito M, Gentile A, et al. Exploring the connection between *porphyromonas gingivalis* and neurodegenerative diseases:

- A pilot quantitative study on the bacterium abundance in oral cavity and the amount of antibodies in serum. *Biomolecules* [Internet]. el 1 de junio de 2021 [citado el 6 de octubre de 2023];11(6):845. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/6/845/htm>
35. Yu XL, Chan Y, Zhuang L, Lai HC, Lang NP, Keung Leung W, et al. Intra-oral single-site comparisons of periodontal and peri-implant microbiota in health and disease. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. el 1 de agosto de 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];30(8):760–76. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/clr.13459>
36. De Jongh CA, de Vries TJ, Bikker FJ, Gibbs S, Krom BP. Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* to translocate over the oral mucosa and other tissue barriers. *Journal of Microbiology* [Internet]. 2023 [citado el 6 de octubre de 2023];15(1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=zjom20>
37. Mohanty R, Asopa SJ, Joseph MD, Singh B, Rajguru JP, Saidath K, et al. Red complex: Polymicrobial conglomerate in oral flora: A review. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2019 [citado el 22 de noviembre de 2023];8(11):3480. Disponible en: </pmc/articles/PMC6881954/>
38. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* [Internet]. el 1 de febrero de 1998 [citado el 22 de noviembre de 2023];25(2):134–44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x>
39. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. el 1 de abril de 2020;33(2):230–8.
40. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2000 [citado el 22 de noviembre de 2023];27(9):648–57. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1600-051x.2000.027009648.x>
41. Wang Y, Du Y, Li J, Qiu C. Lifespan intellectual factors, genetic susceptibility, and cognitive phenotypes in aging: Implications for interventions. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(MAY).
42. Liu S, Butler CA, Ayton S, Reynolds EC, Dashper SG. *Porphyromonas gingivalis* and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2023 [citado el 7 de octubre de 2023];50(2):127–37. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=imby20>
43. Loos BG, Van Dyke TE. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol 2000* [Internet]. el 1 de junio de 2020 [citado el 22 de noviembre de 2023];83(1):26–39. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/prd.12297>
44. Nara PL, Sindelar D, Penn MS, Potempa J, Griffin WST. *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles as the Major Driver of and Explanation for Neurodegeneration, the Cholinergic Hypothesis, Iron Dysregulation, and Salivary Lactoferrin in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;82(4):1417–50.
45. Naito M, Hirakawa H, Yamashita A, Ohara N, Shoji M, Yukitake H, et al. Determination of the Genome Sequence of *Porphyromonas gingivalis* Strain ATCC 33277 and Genomic Comparison with Strain W83 Revealed Extensive Genome Rearrangements in *P. gingivalis*. *DNA Research* [Internet]. el 1 de agosto de 2008 [citado el 23 de noviembre de 2023];15(4):215–25. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1093/dnares/dsn013>

46. Perricone C, Ceccarelli F, Matteo S, Di Carlo G, Bogdanos DP, Lucchetti R, et al. Porphyromonas gingivalis and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2019 [citado el 23 de noviembre de 2023];31(5):517–24. Disponible en: [https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2019/09000/porphyromonas\\_gingivalis\\_and\\_rheumatoid\\_arthritis.17.aspx](https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2019/09000/porphyromonas_gingivalis_and_rheumatoid_arthritis.17.aspx)
47. Zhou N, Zou F, Cheng X, Huang Y, Zou H, Niu Q, et al. Porphyromonas gingivalis induces periodontitis, causes immune imbalance, and promotes rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol*. el 1 de septiembre de 2021;110(3):461–73.
48. Fu Y, Xu X, Zhang Y, Yue P, Fan Y, Liu M, et al. Oral Porphyromonas gingivalis Infections Increase the Risk of Alzheimer’s Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent* [Internet]. el 18 de enero de 2023 [citado el 28 de agosto de 2023];21(1):7–16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651311>
49. How KY, Song KP, Chan KG. Porphyromonas gingivalis: An overview of periodontopathic pathogen below the gum line. *Front Microbiol*. el 9 de febrero de 2016;7(FEB).
50. Pritchard AB, Crean SJ, Olsen I, Singhrao SK. Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci*. el 24 de octubre de 2017;24(9):336–336.
51. Di Carlo G, Wilcock D, Henderson D, Gordon M, Morgan D. Intrahippocampal LPS injections reduce A $\beta$  load in APP+ PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2001 [citado el 24 de noviembre de 2023];22(6):1007–12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458001002925>
52. Gui MJ, Dashper SG, Slakeski N, Chen YY, Reynolds EC. Spheres of influence: Porphyromonas gingivalis outer membrane vesicles. *Mol Oral Microbiol* [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 24 de noviembre de 2023];31(5):365–78. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/omi.12134>
53. Potempa J, Pike R, Travis J. The multiple forms of trypsin-like activity present in various strains of Porphyromonas gingivalis are due to the presence of either Arg-gingipain or Lys-gingipain. *Infect Immun* [Internet]. 1995 [citado el 24 de noviembre de 2023];63(4):1176–82. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.63.4.1176-1182.1995>
54. Li N, Collyer CA. Gingipains from Porphyromonas gingivalis — complex domain structures confer diverse functions. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* [Internet]. el 1 de marzo de 2011 [citado el 24 de noviembre de 2023];1(1):41–58. Disponible en: <https://akjournals.com/view/journals/1886/1/1/article-p41.xml>
55. Sugawara S, Nemoto E, Tada H, Miyake K, Imamura T, Takada H. Proteolysis of Human Monocyte CD14 by Cysteine Proteinases (Gingipains) from Porphyromonas gingivalis Leading to Lipopolysaccharide Hyporesponsiveness. *The Journal of Immunology* [Internet]. el 1 de julio de 2000 [citado el 24 de noviembre de 2023];165(1):411–8. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.165.1.411>
56. Tada H, Sugawara S, Nemoto E, Takahashi N, Imamura T, Potempa J, et al. Proteolysis of CD14 on human gingival fibroblasts by arginine-specific cysteine proteinases from Porphyromonas gingivalis leading to down-regulation of lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production. *Infect Immun* [Internet]. 2002 [citado el 24 de noviembre de 2023];70(6):3304–7. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.70.6.3304-3307.2002>
57. Wang PL, Ohura K. Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide Signaling in Gingival Fibroblasts—CD14 and Toll-like Receptors. <http://dx.doi.org/101177/154411130201300204>



- [Internet]. el 1 de marzo de 2002 [citado el 24 de noviembre de 2023];13(2):132–42. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/154411130201300204>
58. Guo Y, Nguyen KA, Potempa J. Dichotomy of gingipains action as virulence factors: from cleaving substrates with the precision of a surgeon's knife to a meat chopper-like brutal degradation of proteins. *Periodontol 2000* [Internet]. octubre de 2010 [citado el 24 de noviembre de 2023];54(1):15. Disponible en: [/pmc/articles/PMC2924770/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20924770/)
59. Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, et al. Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. el 18 de septiembre de 2017 [citado el 24 de noviembre de 2023];7(1):1–13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12173-1>
60. Olsen I, Singhrao SK. Importance of heterogeneity in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide lipid A in tissue specific inflammatory signalling. *J Oral Microbiol* [Internet]. el 1 de enero de 2018 [citado el 24 de noviembre de 2023];10(1). Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/20002297.2018.1440128>
61. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. el 1 de abril de 2015 [citado el 24 de noviembre de 2023];14(4):388–405. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S1474442215700165/fulltext>
62. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, Sanchez-Lara I, Pardo CC, Fornieles-Rubio F, et al. Association Between Periodontitis and Amyloid  $\beta$  Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment. *J Periodontol* [Internet]. el 1 de octubre de 2017 [citado el 24 de noviembre de 2023];88(10):1051–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2017.170071>
63. Zhou Q, Amar S. Identification of Signaling Pathways in Macrophage Exposed to *Porphyromonas gingivalis* or to Its Purified Cell Wall Components. *The Journal of Immunology* [Internet]. el 1 de diciembre de 2007 [citado el 24 de noviembre de 2023];179(11):7777–90. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.11.7777>
64. Murray DA, Wilton JMA. Lipopolysaccharide from the Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* Prevents Apoptosis of HL60-Derived Neutrophils In Vitro. *Infect Immun* [Internet]. diciembre de 2003 [citado el 24 de noviembre de 2023];71(12):7232–5. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.71.12.7232-7235.2003>
65. Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, Renvert S, Herrera D, Ohlsson O, et al. Quantification of Periodontal Pathogens in Vascular, Blood, and Subgingival Samples From Patients With Peripheral Arterial Disease or Abdominal Aortic Aneurysms. *J Periodontol* [Internet]. el 1 de septiembre de 2014 [citado el 24 de noviembre de 2023];85(9):1182–93. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1902/jop.2014.130604>
66. Pazos P, Leira Y, Domínguez C, Pías Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurología (English Edition)*. noviembre de 2018;33(9):602–13.
67. Lucas VS, Gafan G, Dewhurst S, Roberts GJ. Prevalence, intensity and nature of bacteraemia after toothbrushing. *J Dent*. el 1 de julio de 2008;36(7):481–7.
68. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* [Internet].

junio de 2006 [citado el 24 de noviembre de 2023];33(6):401–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677328/>

69. Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontol 2000*. 2000;23(1):19–49.

70. Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. The Mechanistic Pathways of Periodontal Pathogens Entering the Brain: The Potential Role of *Treponema denticola* in Tracing Alzheimer's Disease Pathology. *Int J Environ Res Public Health*. el 1 de agosto de 2022;19(15).

71. Rokad F, Moseley R, Hardy RS, Chukkapalli S, Crean S, Kesavalu L, et al. Cerebral oxidative stress and microvasculature defects in TNF- $\alpha$  expressing transgenic and *Porphyromonas gingivalis*-infected ApoE $^{-/-}$  mice. *content.iospress.com* [Internet]. 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad170304>

72. Olsen I, Singhrao S. Low levels of salivary lactoferrin may affect oral dysbiosis and contribute to Alzheimer's disease: A hypothesis. *Elsevier* [Internet]. 2021 [citado el 26 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720332849>

73. Riviere G, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17(2):113–8.

74. Loos B, Dyer D, Whittam T, Selander R. Genetic structure of populations of *Porphyromonas gingivalis* associated with periodontitis and other oral infections. *Infect Immun*. 1993;61(1):204–12.

75. Talamo BR, Feng WH, Perez-Cruet M, Adelman L, Kosik K, Lee MY, et al. Pathologic changes in olfactory neurons in Alzheimer's disease. *europemc.org* BR Talamo, WH Feng, M Perez-Cruet, L Adelman, K Kosik, MY Lee, LC Cork, JS Kauer *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1991•*europemc.org* [Internet]. 1991 [citado el 26 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://europemc.org/article/med/1776726>

76. Park KM, Bowers WJ. Tumor Necrosis Factor-alpha Mediated Signaling in Neuronal Homeostasis and Dysfunction. *Cell Signal*. 2010;22(7):977–83.

77. Montgomery S, Bowers W. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2012 [citado el 21 de noviembre de 2023]. p. 42–59 Tumor Necrosis Factor-alpha and the Roles it Plays in Homeostatic and Degenerative Processes Within the Central Nervous System. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1007/s11481-011-9287-2>

78. Singhrao SK, Chukkapalli S, Poole S, Velsko I, Crean SJ, Kesavalu L. Chronic *porphyromonas gingivalis* infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE $^{-/-}$  mice brains. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1).

79. Custodia A, Ouro A, Romaus-Sanjurjo D, Pías-Peleiteiro JM, de Vries HE, Castillo J, et al. Endothelial Progenitor Cells and Vascular Alterations in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. el 26 de enero de 2022;13.

80. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurovascular dysfunction in mild dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. el 1 de julio de 2015;35(7):1055–68.

81. Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R. Porphyromonas gingivalis, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dentistry Journal* [Internet]. 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];7(4). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2304-6767/7/4/114>
82. Gao L, Kang M, Zhang M, Reza Sailani M, Kuraji R, Martinez A, et al. Polymicrobial periodontal disease triggers a wide radius of effect and unique virome. *Biofilms and Microbiomes* [Internet]. 2020 [citado el 26 de noviembre de 2023];6(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41522-020-0120-7>
83. Wei T, Du Y, Hou T, Zhai C, Li Y, Xiao W, et al. Association between adverse oral conditions and cognitive impairment: A literature review. *Front Public Health*. el 6 de abril de 2023;11:1147026.
84. Nascimento PC, Castro MML, Magno MB, Almeida APCPSC, Fagundes NCF, Maia LC, et al. Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. *Front Neurol*. el 24 de abril de 2019;10.
85. Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol*. abril de 2008;35(4):277–90.
86. Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood–brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther*. el 1 de enero de 2021;27(1):36–47.
87. Shoemark DK, Allen SJ. The Microbiome and Disease: Reviewing the Links between the Oral Microbiome, Aging, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. el 1 de enero de 2015;43(3):725–38.
88. Nicholson J, Microorganisms KL, 2022 undefined. Oral Dysbiosis and Neurodegenerative Diseases: Correlations and Potential Causations. *Microorganisms* [Internet]. 2022 [citado el 5 de octubre de 2023];10(7). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/10/7/1326>
89. Bai XB, Zhou LJ, Lin WZ, Zhu YQ. Research progress in association of neurological disorders and periodontal diseases. *Chinese journal of stomatology*. el 9 de mayo de 2022;57(5):529–34.
90. Mroczko B, Groblewska M, Litman-Zawadzka A, Kornhuber J, Lewczuk P. Amyloid  $\beta$  oligomers (A $\beta$ Os) in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission* 2017 125:2 [Internet]. el 1 de diciembre de 2017 [citado el 26 de noviembre de 2023];125(2):177–91. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00702-017-1820-x>
91. McConnell 72 H M, Watts TH, Weis RM, Brian AA, Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 1998 [citado el 26 de noviembre de 2023];20:657. Disponible en: [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org)
92. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science* (1979) [Internet]. 1992 [citado el 26 de noviembre de 2023];256(5054):184–5. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1566067>
93. Palmer K, Jelic V, Fratiglioni L, Nordberg A, Albert M, Almkvist O, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. 2004 [citado el 26 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>

94. Dunne RA, Aarsland D, O'Brien JT, Ballard C, Banerjee S, Fox NC, et al. Mild Cognitive Impairment: the Manchester consensus. *Age Ageing* [Internet]. 2021 [citado el 26 de noviembre de 2023];50:72–80. Disponible en: <https://academic.oup.com/ageing/article/50/1/72/5960421>
95. Jin R, Ning X, Liu X, Zhao Y, Ye G. Porphyromonas gingivalis-induced periodontitis could contribute to cognitive impairment in Sprague–Dawley rats via the P38 MAPK signaling pathway. *Front Cell Neurosci.* el 28 de marzo de 2023;17:1141339.
96. Heppner FL, Ransohoff RM, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. 2015 [citado el 26 de noviembre de 2023];16. Disponible en: [www.nature.com/reviews/neuro](http://www.nature.com/reviews/neuro)
97. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];16(108). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1494-4>
98. Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation* [Internet]. 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023];16(180). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1564-7>
99. Pérez Martínez DA, Puente Muñoz AI. *Revista Ecuatoriana de Neurología.* 2020 [citado el 23 de agosto de 2023]. Bacterias, Endotoxinas Y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para Las Enfermedad De Alzheimer? Disponible en: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812020000100137&lang=es](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812020000100137&lang=es)
100. Hao X, Li Z, Li W, Katz J, Michalek SM, Barnum SR, et al. Periodontal Infection Aggravates C1q-Mediated Microglial Activation and Synapse Pruning in Alzheimer's Mice. *Front Immunol.* el 1 de febrero de 2022;13.
101. Selles MC, Mauricio O, Ferreira S. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023]. p. 313–27 Brain Inflammation Connects Cognitive and Non-Cognitive Symptoms in Alzheimer's Disease. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.3233/jad-179925>
102. Spagnuolo C, Moccia S, Russo GL. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2018 [citado el 26 de noviembre de 2023]. p. 105–15 Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1016/j.ejmech.2017.09.001>
103. Ha JY, Choi SY, Lee JH, Hong SH, Lee HJ. Delivery of Periodontopathogenic Extracellular Vesicles to Brain Monocytes and Microglial IL-6 Promotion by RNA Cargo. *Front Mol Biosci.* el 24 de noviembre de 2020;7:596366.
104. Almarhouni R, Alvarez C, Harris T, Tognoni CM, Paster BJ, Carreras I, et al. Microglial cell response to experimental periodontal disease. *J Neuroinflammation* [Internet]. el 1 de diciembre de 2023 [citado el 6 de octubre de 2023];20(1):1–17. Disponible en: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-023-02821-x>
105. Leira Y, Iglesias-Rey R, Gómez-Lado N, Aguiar P, Campos F, D'Aiuto F, et al. Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. *Arch Oral Biol* [Internet]. el 1 de marzo de 2019 [citado el 23 de agosto de 2023];99:120–5. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.01.008>
106. Ryder MI, Xenoudi P. Alzheimer disease and the periodontal patient: New insights, connections, and therapies. *Periodontol 2000.* el 1 de octubre de 2021;87(1):32–42.
107. Dioguardi M, Di Gioia G, Caloro GA, Capocasale G, Zhurakivska K, Troiano G, et al. The Association between Tooth Loss and Alzheimer's Disease: a Systematic Review with Meta-

Analysis of Case Control Studies. *Dent J (Basel)* [Internet]. el 1 de mayo de 2019 [citado el 5 de septiembre de 2023];7(2):49. Disponible en:

<https://doaj.org/article/467cfb1aab544335a6da7ad6ad65a7a1>

108. Wang RPH, Ho YS, Leung WK, Goto T, Chang RCC. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun*. el 1 de octubre de 2019;81:63–73.

109. Tang Z, Liang Dan, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, et al. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020 [citado el 5 de octubre de 2023]. p. 89–100 Effects of *Porphyromonas gingivalis* and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1007/s12031-020-01629-1>

110. Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. Locus Coeruleus Dysfunction and Trigeminal Mesencephalic Nucleus Degeneration: A Cue for Periodontal Infection Mediated Damage in Alzheimer's Disease? *Int J Environ Res Public Health*. el 1 de enero de 2023;20(2).

111. Li F, Hearn M, Bennett LE. The role of microbial infection in the pathogenesis of Alzheimer's disease and the opportunity for protection by anti-microbial peptides. *Crit Rev Microbiol* [Internet]. 2021 [citado el 23 de agosto de 2023];47(2):240–53. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2021.1876630>

112. Tran VTA, Kang YJ, Kim HK, Kim HR, Cho H. Oral pathogenic bacteria-inducing neurodegenerative microgliosis in human neural cell platform. *Int J Mol Sci*. el 1 de julio de 2021;22(13).

113. Sansores-España LD, Morales F, Arriola-Pacheco F, Astorga J, Paula-Lima A, Carrillo-Ávila A, et al. Gingival crevicular fluid as Biomarker's source for alzheimer's disease. *OdoVot International Journal of Dental Sciences* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 27 de agosto de 2023];24(1):156–76. Disponible en:

[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2215-34112022000100156&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-34112022000100156&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

114. Rong X, Xiang L, Li Y, Yang H, Chen W, Li L, et al. Chronic Periodontitis and Alzheimer Disease: A Putative Link of Serum Proteins Identification by 2D-DIGE Proteomics. *Front Aging Neurosci* [Internet]. el 21 de agosto de 2020 [citado el 28 de agosto de 2023];12:248. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32973486>

115. Aravindraja C, Sakthivel R, Liu X, Goodwin M, Veena P, Godovikova V, et al. Intracerebral but Not Peripheral Infection of Live *Porphyromonas gingivalis* Exacerbates Alzheimer's Disease Like Amyloid Pathology in APP-TgCRND8 Mice. *Int J Mol Sci*. el 1 de marzo de 2022;23(6).

116. Ryder MI. The Link Between Periodontitis and Alzheimer's Disease: Reality or Yet Another Association. *Curr Oral Health Rep* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 6 de octubre de 2023];9(4):157–66. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40496-022-00319-8>

117. Streit WJ, Xue QS, Tischer J, Bechmann I. Microglial pathology. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. el 27 de enero de 2014 [citado el 21 de noviembre de 2023];2(1):1–17. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s40478-014-0142-6>

118. Nicoll JAR, Holmes C, Perry VH, Perry VH, Nicoll JAR, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2010 [citado el 21 de noviembre de 2023];6:193–201. Disponible en: [www.nature.com/nrneuro](http://www.nature.com/nrneuro)

119. Shaked I, Porat Z, Gersner R, Kipnis J, Schwartz M. Early activation of microglia as antigen-presenting cells correlates with T cell-mediated protection and repair of the injured central nervous system. *J Neuroimmunol.* el 1 de enero de 2004;146(1–2):84–93.
120. Sierra A, Beccari S, Diaz-Aparicio I, Encinas JM, Comeau S, Tremblay MÈ. Surveillance, phagocytosis, and inflammation: How never-resting microglia influence adult hippocampal neurogenesis. *Neural Plast.* 2014;2014.
121. Silvestre FJ, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Martinez-Herrera M, Del Olmo A. Neuroinflammation, Alzheimer’s disease and periodontal disease: is there an association between the two processes? *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(2):189–96.
122. Binder LI, Guillozet-Bongaarts AL, Garcia-Sierra F, Berry RW. Tau, tangles, and Alzheimer’s disease. Vol. 1739, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease.* 2005. p. 216–23.
123. Rice AO. Alzheimer’s Disease and Oral-Systemic Health: Bidirectional Care Integration Improving Outcomes. *Frontiers in Oral Health.* el 5 de julio de 2021;2.
124. Justin M. Long and David M. Holtzman. Elsevier Inc. 2019 [citado el 21 de noviembre de 2023]. p. 312–39 *Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies.* Disponible en: [https://www.cell.com/cell/article/S0092-8674\(19\)31007-4/fulltext](https://www.cell.com/cell/article/S0092-8674(19)31007-4/fulltext)
125. Chakrabarti S, Khemka VK, Banerjee A, Chatterjee G, Ganguly A, Biswas A. Metabolic risk factors of sporadic Alzheimer’s disease: Implications in the pathology, pathogenesis and treatment. *Aging Dis.* 2015;6(4):282–99.
126. Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.* el 1 de julio de 2021;21(7):426–40.
127. Ganesh P, Karthikeyan R, Muthukumaraswamy A, Anand J. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer’s Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent [Internet].* 2017 [citado el 23 de agosto de 2023];15(1):7–12. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a37708>
128. Morikawa T, Uehara O, Paudel D, Yoshida K, Harada F, Hiraki D, et al. Systemic Administration of Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* Decreases Neprilysin Expression in the Mouse Hippocampus. *In Vivo (Brooklyn).* el 1 de enero de 2023;37(1):163–72.
129. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, et al. Alzheimer’s Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Front Immunol.* el 9 de noviembre de 2020;11.
130. Dzedzic A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Int J Mol Sci [Internet].* el 1 de diciembre de 2022 [citado el 5 de octubre de 2023];23(23):15320. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/15320/htm>
131. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer’s disease. *Front Neurosci.* el 30 de enero de 2018;12(JAN).
132. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions [Internet].* 2018 [citado el 25 de noviembre de 2023];4:575–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>

133. McGeer P, McGeer E. *Acta Neuropathologica*. 2013 [citado el 25 de noviembre de 2023]. p. 479–97 The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1007/s00401-013-1177-7>
134. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, De Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. 2008;
135. Arias-Odón FG. El proyecto de investigación 6ta edición [Internet]. 2012. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/301894369>
136. Sousa Da Silva SB. Haverá uma ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer? Uma revisão sistemática. 2021;
137. Kaliamoorthy S, Nagarajan M, Sethuraman V, Jayavel K, Lakshmanan V, Palla S. Association of Alzheimer's disease and periodontitis - a systematic review and meta-analysis of evidence from observational studies. *Med Pharm Rep* [Internet]. 2022 [citado el 6 de octubre de 2023];95(2):144. Disponible en: [/pmc/articles/PMC9176309/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39176309/)
138. Leira Y, Vivancos J, Diz P, Martin A, M Carasol, Frank A. The association between periodontitis and cerebrovascular disease, and dementia Scientific report of the working group of the Spanish Society of Periodontology (SEPA) and the Spanish Society of Neurology (SEN). *Neurología*. 2024;39 (3) 302-311 Disponible en: <https://doi.org/10.37461/neurologia.2023.39.3.302-311>
139. Gu Y, Wu Z, Zeng F, Jiang M, Teeling JL, Ni J, et al. Systemic Exposure to Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* Induces Bone Loss-Related Alzheimer's Disease-Like Pathologies in Middle-Aged Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;78(1):61–74.
140. Wang RPH, Huang J, Chan KKY, Leung WK, Goto T, Ho YS, et al. IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. el 1 de diciembre de 2023;20(1).
141. 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. *Journal of Molecular Neuroscience*. el 1 de enero de 2021;71(1):89–100.
142. Qian X, Zhang S, Duan L, Yang F, Zhang K, Yan F, et al. Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Neurons and Glia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2021;79(4):1785–800.
143. Lu Jianguo, Zhang Shuang, Huang Yuezheng, Qian Jun, Tan Baochun, Qian Xueshen, et al. Periodontitis-related salivary microbiota aggravates Alzheimer's disease via gut-brain axis crosstalk. *Gut Microbes* [Internet]. 2022 [citado el 23 de agosto de 2023];14(1):2126272–2126272. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39176309/>
144. Kanagasigam S, von Ruhland C, Welbury R, Chukkapalli S, Singhrao S. *Porphyromonas gingivalis* Conditioned Medium Induces Amyloidogenic Processing of the Amyloid- $\beta$  Protein Precursor upon in vitro Infection of SH-SY5Y Cells. *J Alzheimers Dis Rep* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 7 de octubre de 2023];6(1):577–87. Disponible en: <https://www.atcc.org/products/>
145. 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*. el 23 de noviembre de 2020;11.