

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

Una revisión de alcance

*Periodontal bacteria and neuroinflammation associated
with alzheimer's disease. A scoping review*

POR

JULIANA **CELIS GONZÁLEZ**¹

MANUELA **CELIS GONZÁLEZ**²

ELAYSA **SALAS-OSORIO**³

- 1 Estudiante de 5to año. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. julianacelisgonzalez@gmail.com
 orcid.org/0009-0009-8226-4192.
- 2 Estudiante de 5to año. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
 orcid.org/0009-0001-0655-0033
- 3 Cátedra de Microbiología. Departamento de Biopatología. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. elaysalas@gmail.com
 orcid.org/0000-0002-9315-7351.

Autor de correspondencia: Juliana Celis González. Calle 24 entre Av. 2 y 3. Facultad de Odontología. Edif. del Rectorado. ULA. Mérida-Venezuela. Teléfono: 04247521359
julianacelisgonzalez@gmail.com

Como citar este artículo: Celis-González J, Manuela-Celis González M, Salas-Orsorio E. Bacterias periodontales y la neuroinflamación asociada a la enfermedad de Alzheimer. Revisión de alcance. ROLA 2025; 20(1): 128-149.



Resumen

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. Se realizó una revisión sistemática con el propósito de relacionar cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación que caracteriza a la enfermedad de Alzheimer. Se hizo una búsqueda metódica 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, y una búsqueda manual electrónica en Google Académico. Se aplicaron filtros para seleccionar los estudios relevantes entre el año 2017 y el año 2023. Se encontró que 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 induce la deposición de β -amiloide, hiperfosforilación de Tau, neuroinflamación y deterioro cognitivo. Se concluye que la evidencia estudiada sugiere que puede existir una relación entre las bacterias periodontales y la neuroinflamación asociada a la enfermedad de Alzheimer, es importante 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

Abstract

Periodontitis is a multifactorial chronic inflammatory disease affecting the tissues surrounding and supporting the teeth. It has been shown that certain periodontal bacteria can contribute to neuroinflammation, associated with the development of Alzheimer's disease and other systemic diseases. A systematic review was conducted to relate how periodontal bacteria may contribute to the neuroinflammation that characterizes Alzheimer's disease. A methodical search of the literature was carried out in different sources of scientific information: Medline database (through PubMed), Virtual Health Library (VHL), Dialnet, Scielo, Redalyc and DOAJ, and an electronic manual search in Google Scholar. Filters were applied to select the relevant studies between 2017 and 2023. It was found that several studies have shown that the presence of periodontal bacteria such as *P. gingivalis* may be linked to the development and progression of Alzheimer's disease. It has been observed that this bacterium can induce the deposition of β -amyloid, Tau hyperphosphorylation, neuroinflammation, and cognitive impairment. Concluding that the evidence studied suggests that there may be a relationship between periodontal bacteria and neuroinflammation associated with Alzheimer's disease, it is important to investigate this connection further to understand the underlying mechanisms better and develop effective prevention strategies and treatments.

KEYWORDS: periodontitis, Alzheimer's disease, periodontal bacteria, cognitive impairment, neuroinflammation.

Introducción

La etiología de la periodontitis 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^{1,2}.

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}.

La EP constituye una puerta de entrada a enfermedades y condiciones sistémicas, promoviendo la expresión de mediadores inflamatorios como citoquinas, prostaglandinas y factores de crecimiento⁶. Estas moléculas, podrían trasladarse al cerebro como resultado de una mayor permeabilidad de la BHE o mediante el uso de transportadores saturables existentes. Después de cruzar la BHE, las citoquinas tienen el potencial de activar tanto las células endoteliales como las gliales para producir otras citoquinas proinflamatorias⁷.

Existen distintas hipótesis que buscan explicar los mecanismos que favorecen el desarrollo de alteraciones cognitivas asociadas a EP, como la 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, factores inmunitarios que circulan en la sangre, inducen una mayor activación microglial, depósito de β -amiloide ($A\beta$) y en última instancia, afectan a las neuronas y las células gliales del cerebro⁸. 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 (EA). Si bien el depósito $A\beta$ podría ser un mecanismo de defensa que contrarreste los agentes infecciosos, su impacto a largo plazo sobre la integridad del tejido cerebral es perjudicial⁷. 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 EA⁹. 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 sináptica¹⁰.

La EA es una patología neurodegenerativa que conduce a la atrofia de los tejidos cerebrales, deterioro cognitivo y muerte³. Se caracteriza por el depósito de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares intracelulares en el cere-

bro, resultando en el daño progresivo de la función cognitiva¹¹. El depósito de A β en el cerebro comienza aproximadamente entre 15 y 20 años antes de la aparición del deterioro cognitivo en pacientes con esta enfermedad, un período en el que la prevalencia de periodontitis comienza a aumentar dramáticamente, posiblemente aumentando el depósito de A β y favoreciendo la EA⁶.

Cada vez hay más pruebas que sugieren un vínculo importante entre *P. gingivalis* y la EA. Un estudio reciente encontró que *P. gingivalis* está presente en el cerebro de pacientes con EA⁴, los autores también encontraron que la gingipaína, una endopeptidasa tóxica producida por *P. gingivalis*, está presente en los cerebros con EA y se correlaciona con proteína Tau fosforilada. Al realizar diversos experimentos para analizar el papel de las gingipaínas en el metabolismo del A β y de la proteína Tau, se demostró 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 β y colonización cerebral por *P. gingivalis*, asociada a la presencia de gingipaína, provocando neuroinflamación y neurodegeneración⁴.

La inyección de *P. gingivalis* en ratones, se asocia con el procesamiento amiloidogénico de la proteína precursora de amiloide (APP); al comparar con el tratamiento del grupo control, la infección con *Porphyromonas gingivalis* durante 22 semanas provocó un aumento en la expresión genética de APP y β -secretasa 1 (BACE1), es decir, vía de procesamiento amiloidogénico¹². Así mismo, en estudios recientes donde se inyectó *P. gingivalis* en ratones se observó 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 EA en un modelo de rata transgénica con esta enfermedad y promueve la inflamación cerebral, la neurodegeneración y la producción de β -amiloide en ratones de tipo salvaje¹³.

Se ha determinado que al administrar los lipopolisacáridos de *P. gingivalis* (Pg-LPS) en ratones, aumenta la producción de mediadores inflamatorios, TNF- α , IL-6 e IL-1 β , de A β y se activa el sistema del complemento, causando inflamación, degeneración del tejido cerebral y deterioro cognitivo, consistente con el daño observado en la EA⁶.

Aunque estudios previos han establecido una asociación entre la EP y la EA, no se encontraron revisiones de la literatura que hagan un mapeo general de todas las hipótesis que sugieren una conexión entre estas patologías. Por lo que el objetivo de esta revisión fue relacionar cómo las bacterias periodontales pueden contribuir a la neuroinflamación asociada al desarrollo de la EA, determinar y definir los mecanismos por los cuales las bacterias presentes en la EP pueden acceder al cerebro y desencadenar respuestas inflamatorias.

Metodología

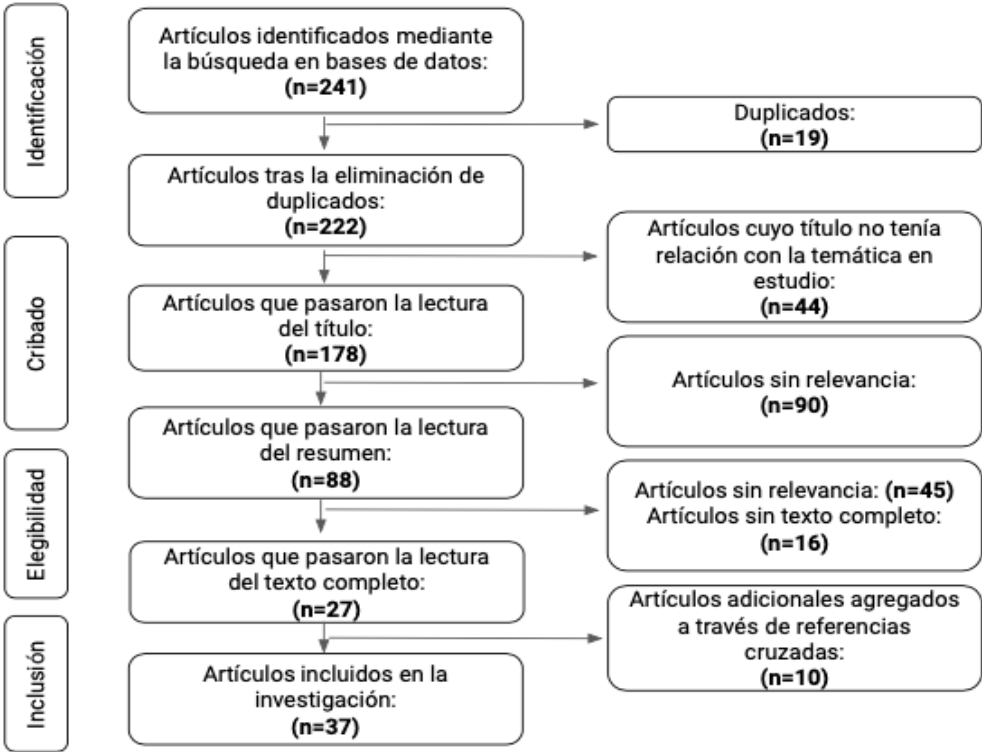
Se realizó una revisión de alcance¹⁴, descriptiva y correlacional, y de diseño documental¹⁵. La búsqueda incluyó el periodo desde el 05 de julio del 2023, hasta el 10 de febrero del 2024 en diversas fuentes de información científica: base de datos Medline (a través de PubMed), Biblioteca Virtual en Salud, Dialnet, Scielo, Redalyc y DOAJ, además se llevó a cabo una búsqueda manual en Google Académico. Para la 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.

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. 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 cumplía con todos los criterios para ser incluido en la revisión. Se incluyeron 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 Sistema Nervioso Central (SNC), artículos en inglés, español y portugués, y artículos publicados desde el año 2018 hasta el año 2023. Se excluyeron aquellos artículos no relevantes al objetivo de la investigación, con fallas metodológicas, con texto completo no disponible, cartas, entrevistas y comentario de expertos.

Resultados

Los resultados del cribado y la selección de los artículos que se incluyeron en esta revisión son presentados en el diagrama de flujo PRISMA modificado (FIGURA 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 estuvo formada por 37 artículos.

FIGURA 1. Diagrama de flujo PRISMA modificado



En la TABLA 1 se visualiza de forma esquemática el análisis de las características de los estudios revisados, en donde se identifican 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 s que incluyeron 134 estudios, en los cuales participaron 916.754 pacientes, 642 ratones y 54 ratas^{6,16,17,18,19,21,22}. De estos estudios uno no informó sobre el número de pacientes o animales que participaron²¹. Además, se incluyeron dos revisiones de alcance con 19 artículos estudiados^{3,22} y una revisión integradora de la literatura con 15 artículos⁵.

TABLA 1. Síntesis de las revisiones incluidas.

Autores Año Revista	Objetivo	Diseño	Unidades de estudio	Resultados	Conclusión
Alvarenga MOP, <i>et al.</i> 16	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 MJF, <i>et al.</i> 6	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- α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (interleucina-6) e IL-1 β (interleucina-1beta), aumentó la producción de A β (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 β y aumentar la expresión de citoquinas proinflamatorias, causando inflamación cerebral, neuroinflamación y neurodegeneración dependiente de la edad.
Dioguardi M, <i>et al.</i> 17	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 SNC, favoreciendo eventualmente la aparición de la enfermedad.
Dioguardi M, <i>et al.</i> 19	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 de casos control.	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 β -amiloide (apoyada por un proceso inflamatorio subagudo a nivel del SNC). Además, diferentes especies de bacterias, 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 A. 45	Determinar si la periodontitis es un factor de riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad.	Revisión sistemática y metaanálisis 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.
Maitre Y, <i>et al.</i> 18	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 β , IL-6, TNF α e IFN γ) 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.	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 el 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.

TABLA 1. Continuación.

Sousa Da Silva SB. 21	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 con periodontitis tienen un mayor riesgo.	Revisión sistemática.	36 artículos.	34 investigaciones afirmaron que existe un vínculo entre EP y EA mediante las siguientes vías: - La invasión del tejido cerebral por patógenos periodontales y sus productos (daño directo) - La liberación de subproductos bacterianos en el cerebro a través de la invasión del torrente sanguíneo (daño indirecto) - El impacto directo de los nervios periféricos Sus consecuencias están asociadas con: Patógenos periodontales que afectan a las citocinas, inflamación sistémica resultante, influencia sobre Aβ, el papel de la microglía, el papel de la catepsina B y la aparición de nuevos factores de virulencia.	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 a ambas patologías.
Kaliemoorthy S, et al. 20	Evaluar la asociación entre periodontitis y EA 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 AK, et al. 3	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 (HIRR), causando neuroinflamación y neurodegeneración. Los niveles elevados de IL-1, IL-6 y TNFα en presencia de EP y EA sugieren mecanismos superpuestos entre estas condiciones.	Las bacterias periodontales y el HIRR relacionado con la EP pueden intensificar o iniciar la inflamación sistémica, favoreciendo eventualmente la aparición de la EA.
Leira Y, et al. 22	Revisar la evidencia científica disponible sobre la relación entre la periodontitis y las enfermedades neurológicas, en particular la enfermedad cerebrovascular y la demencia.	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. Por otro lado, han sugerido que los pacientes con demencia o deterioro cognitivo poseen un mayor riesgo de desarrollar periodontitis que los individuos cognitivamente sanos	Los individuos con periodontitis obtuvieron peores resultados que aquellos sin enfermedad periodontal en diferentes evaluaciones neuropsicológicas de la función cognitiva. La periodontitis provoca 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.
da Silva Júnior EB, et al. 5	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.

Se incluyeron 17 estudios experimentales donde se estudiaron 369 ratones^{4,11,12,22,23,25-29,31-36}, un estudio observó 58 pacientes⁴, y 5 artículos utilizaron muestras de cultivos celulares^{31,36,37-39}. Uno de los estudios mencionados anteriormente no especifica la muestra²⁶ (TABLA 2).

Se incluyeron 3 estudios de corte transversal donde se estudiaron 148 pacientes^{40,42,43} por último, un estudio de casos y controles donde participaron 67 pacientes⁴⁴ (TABLA 3).

TABLA 2. Síntesis de los estudios experimentales incluidos.

Autores Año Revista	Objetivo	Diseño	Unidades de estudio	Resultados	Conclusión
Aravindraja C, et al. 29	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-transgénico 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 β 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 β 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 EP induciendo el depósito amiloide en ratones APP-TgCR ND8.
Cheng X, et al. 11	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 5x FAD, 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 EP a través de la regulación negativa de la proporción de células mieloides supresoras.
Díaz-Zúñiga J, et al. 13	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 J, et al. 31	Evaluar si las cepas encapsuladas de <i>P. gingivalis</i> muestran capacidades divergentes para inducir deterioro cognitivo, neuroinflamación y neuropatología similar a la EP 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- γ 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- α . 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 β 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 patológico en comparación con los serotipos menos virulentos.
Dominy SS, et al. 4	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 (gingipainas) 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 β 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 Y, et al. 32	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> (Pg-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 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- κ B.	La exposición sistémica crónica a Pg-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.

TABLA 2. Continuación.

Hao X, et al. 26	Determinar el efecto de la infección por <i>P. gingivalis</i> sobre la neurodegeneración progresiva de la EA y la implicación del complemento Clq en el proceso.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	No especifica	La infección por <i>P. gingivalis</i> exagera 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 EP, 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 V, et al. 12	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 IL1 β . 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 A β 42 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 A β 42 extracelular, en ratones WT adultos jóvenes después de la aplicación oral repetida de <i>P. gingivalis</i> .
Jiang M, et al. 23	Examinar los vínculos biológicos entre la activación de la glucógeno sintasa quinasa (GSK3 β), las características patológicas de la EA y la función de aprendizaje y memoria en ratones APPNL-F/NL-F después de una exposición sistémica crónica a Pg-LPS.	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 A β 1-42 en las neuronas de ratones. Además, Pg-LPS aumentó la actividad de GSK3 β al reducir su fosforilación del residuo de serina en la posición 9 (Ser9) y promovió la neuroinflamación al aumentar la expresión de interleuquina-1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral (TNF- α) al tiempo que disminuyó la de interleuquina-10 (IL-10) y factor de crecimiento transformante (TGF- β) en la corteza de ratones.	Los hallazgos indican que GSK3 β 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 A β durante la exposición sistémica crónica a Pg-LPS. Proponemos que amortiguar la activación de GSK3 β puede ayudar a retrasar la progresión patológica de la EA promovida por la periodontitis.
Kantarci A, et al. 24	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- γ 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 β 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 R, et al. 27	Probar la hipótesis de que la enfermedad periodontal como fuente de infección altera la activación inflamatoria y la fagocitosis de A β 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- κ B. La posterior activación de NF- κ B aumentó la transcripción de las citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) y MSRI. Además, la sobreexpresión de MSRI mejoró la respuesta quimiotáctica microglial y aumentó la capacidad fagocítica de A β 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.

TABLA 2. Continuación.

Wang RP, <i>et al.</i> 33	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 β y TNF- α 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 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	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 x Tg-AD. En conjunto, este estudio proporciona evidencia convincente de que la inflamación sistémica sirve como vínculo entre la periodontitis y EA.
Tang Z, <i>et al.</i> 34	Investigar si la afección periférica con <i>P. gingivalis</i> causa hiperfosforilación de tau.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	40 ratas.	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 β e IL-6 y TNF- α) 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 β 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 β 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.	<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.
Qian X, <i>et al.</i> 35	Investigar el efecto de la periodontitis sobre la capacidad de aprendizaje y la memoria de ratones transgénicos precursores de la proteína β -amiloide (A β PP) / presenilina (PS1) junto con los mecanismos subyacentes a estos efectos.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	13 ratones.	Se observó un aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias gingivales en ratones inyectados con Pg-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 activación de las células gliales, en los grupos experimentales con niveles significativamente mayores de β -amiloide (A β). La inducción de periodontitis fue concurrente con un aumento en la expresión de ciclooxigenasa-2, óxido nítrico sintasa inducible, A β PP y beta-secretasa 1 y una disminución en la expresión de la desintegrina A y la proteína 10 que contiene el dominio metaloproteínasa. Por otro lado, sugiere que el depósito de A β inducido por periodontitis, se produjo mediante la promoción de la vía amiloide A β PP y la inhibición de la vía no amiloide.	En conclusión, este experimento reveló que la periodontitis exacerbó el deterioro del aprendizaje y la memoria de los ratones transgénicos A β PP/PS1, activando las células gliales y promoviendo la liberación de citoquinas proinflamatorias.

TABLA 2. Continuación.

Morikawa T, <i>et al.</i> 30	Examinar los efectos de la administración sistémica de Pg-LPS sobre la expresión de neprilisina en el hipocampo de ratones adultos de senescencia acelerada.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	10 ratones.	La administración sistémica de Pg-LPS indujo la regulación negativa de la enzima neprilisina que degrada el β -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 β -amiloide. Por otro lado, no se encontró depósito de β -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 Pg-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 Pg-LPS tanto en ratones C57BL/6J como en SAMP8, lo que indica inflamación sistémica causada por Pg-LPS. Esta puede llegar a las células cerebrales a través de la alteración 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.	Se demostró que la administración sistémica de Pg-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 β -amiloide, puede haber causado un aumento del depósito de β -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 β -amiloide en personas de edad avanzada.
Lu J, <i>et al.</i> 36	Investigar el impacto del microbiota salival relacionada con la periodontitis en la EA mediante alimentación forzada del microbiota salival de pacientes con periodontitis e individuos sanos en un modelo de EA en ratón APPsw/PS1 Δ E9 (PAP).	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	30 ratones.	La alimentación continua del microbiota salival relacionada con la periodontitis en ratones produjo un deterioro cognitivo, aumento de la acumulación de A β y neuroinflamación en ratones. Por otro lado, perturbó la homeostasis intestinal al alterar el 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 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 el microbiota salival relacionada con la periodontitis, puede agravar la patogénesis de la EA a través de la interferencia del eje intestino-cerebro.
Leira Y, <i>et al.</i> 28	Determinar los niveles circulantes de péptidos beta amiloide (A β) 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 A β 1-40 y una sobreexpresión de A β 1-42, esto está estrechamente relacionado con la disfunción endotelial vascular en el cerebro. Los péptidos A β tóxicos están implicados en la isquemia cerebral y la sobreexpresión de la proteína precursora de amiloide (A β PP) aumentó la susceptibilidad del cerebro a la lesión isquémica.	La periodontitis inducida por Pg-LPS produjo niveles séricos elevados de péptidos A β . Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados.
Jin R, <i>et al.</i> 25	Investigar la relación entre periodontitis y el deterioro cognitivo y explorar el papel de la vía de señalización P38 MAPK en este proceso.	Estudio experimental <i>in vivo</i> .	24 ratones.	Encontraron un aumento de la expresión de factores inflamatorios (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8) y PCR en encía, sangre e 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 microglia y presencia de <i>P. gingivalis</i> en el hipocampo.	La aplicación tópica de <i>P. gingivalis</i> aumenta la carga inflamatoria en los sistemas nerviosos central y periférico y la neuroinflamación 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.

TABLA 2. Continuación.

Kanagasingan S, et al. 39	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.	Sugieren 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.
Vargas A. 37	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 endoteliales de microvasculatura de ratón: MBEC (cultivo primario).	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 concentraciones de bacteria completa de <i>P. gingivalis</i> evaluadas presentaron un aumento de la producción de péptido Aβ.	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 (BMEC), lo que conlleva a los procesos neurotóxicos y neurodegenerativos, procesos claves en la EA. 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.
Yamada C, et al. 40	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 Aβ42 soluble y la expresión de AβPP. 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, cathepsina B (CtsB) y citocinas proinflamatorias TNF-α 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 JY, et al. 38	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 meninges 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-κB. 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 3. Síntesis de los estudios de corte transversal y casos controles incluidos

Autores Año Revista	Objetivo	Diseño	Unidades de estudio	Resultados	Conclusión
Laugisch O, et al. 41	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 R, et al. 42	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 suero, lo que significa una respuesta inmune suprimida (por ejemplo, debido a las quinureninas inmunes) que podría hacer avanzar aún más la enfermedad neurodegenerativa.	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.
Sansores-España LD, et al. 43	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 EA 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 periodontitis, y EA.
Rong X, et al. 44	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, trisfosfato 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 EP y la 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.

Discusión

En la presente revisión, se analizaron 37 estudios con el fin de dar respuesta al objetivo de investigación. En la revisión de la literatura de Sousa Da Silva²¹ y Dioguardi *et al.*¹⁷, sugieren que las bacterias periodontales podrían contribuir al desarrollo de la EA, 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.*³², 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, 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 BHE, 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.*¹⁷, quienes concluyeron que las respuestas inflamatorias locales desencadenadas por la enfermedad periodontal, producen endotoxinas y citoquinas que pueden cruzar la BHE y la aparición de la EA. De hecho, Vargas³⁷ demostró en su investigación, que *Porphyromonas gingivalis* indujo citotoxicidad y disminución en la viabilidad/supervivencia de las células endoteliales a nivel de la BHE.

En este orden de ideas, Kaliamoorthy *et al.*²⁰, establecen la inflamación como conector clave de la EP con la EA, 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 EP se distribuyen sistémicamente, afectan a las células gliales y contribuyen a la progresión de la EA. Similar a lo expuesto por Cheng *et al.*¹¹, quienes 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 EA, al activar la respuesta inmune inflamatoria del hospedero, causando neuroinflamación y neurodegeneración. Así mismo, los resultados obtenidos por Ha *et al.*³⁸, sugirieron que los macrófagos meníngeos captan las vesículas de membrana externa de las bacterias Gram negativas, que cruzan la BHE. 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.*²⁴, expone que la EP 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 EP 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 EP puede modificar la permeabilidad de la BHE, provocando que las bacterias se infiltren en el SNC 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 EA, al aumentar la producción de los mediadores inflamatorios, IgG, TNF- α , IL-6 e IL-1 β , incrementar la producción de A β y activar el sistema del complemento, causando inflamación, degeneración del tejido cerebral y deterioro cognitivo^{6,16,18,26,28,33,34}. De hecho, Hao *et al.*²⁶, 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 EA. Al mismo tiempo, los hallazgos encontrados en el estudio experimental de Gu *et al.*³², 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.*²⁵, 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 *et al.*³⁵, 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 β , mediante la activación de la vía de generación A β . Los autores sugieren que, el depósito de A β causado por los lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* no puede atribuirse a una mejora de la vía amiloide, sino a una eliminación insuficiente de A β . En contraparte, Kanagasangan *et al.*³⁹, 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 β 1-40 en combinación con IL-6, y la liberación de A β 1-42 con TNF- α 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 β que eventualmente se deposita como placas extracelulares.

En el estudio de Leira *et al.*²⁸, hallaron que la periodontitis inducida experimentalmente por lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis* en ratones, produjo un aumento agudo de los niveles circulantes de A β 1-40 y una sobreexpresión de A β 1-42, esto está estrechamente relacionado con la disfunción endotelial vascular en el cerebro. Los péptidos A β 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.*⁴⁴, descubrieron que una de las proteínas séricas expresadas en pacientes con periodontitis crónica y EA, es la catepsina B, que aumentó significativamente junto con la A β 1-40 y A β 1-42 en los lisados de células tratadas con lipopolisacáridos de *Porphyromonas gingivalis*. A su vez, el TNF- α fue 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* aumentaron 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 β intracelular. Por otro lado, una de las enzimas que degradan los depósitos de A β 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.*³⁰, 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 β en personas de edad avanzada.

Otro estudio *in vivo* realizado en ratones por Aravindraja *et al.*²⁹, demostró que la infección bucal inducida con *P. gingivalis*, *T. denticola* y *S. gordonii*, no aceleró el depósito de A β , 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 β , 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 β 1-42. Además, sus datos indicaron que Tau es un objetivo de la proteólisis de las gingipaína, y proponen que la patolo-

gía de Tau observada en los cerebros con EA, puede deberse a la interacción transneuronal por propagación de *Porphyromonas gingivalis*. Así mismo, en su estudio Jiang *et al.*²⁵, 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 β , una de las Tau quinasas, que desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la EA, sugiriendo que la hiperfosforilación de Tau es un mecanismo potencial subyacente, a la correlación entre la periodontitis y la progresión de la EA.

Otro factor de virulencia ha sido propuesto por Yamada *et al.*⁴⁰, 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 EA y EP. Por otro lado, Tang *et al.*³⁴, determinaron que la gravedad de la proteína 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 infectadas con *Porphyromonas gingivalis*. Así mismo, la actividad de la proteína fosfatasa 2A (PP2A), se inhibió significativamente en el hipocampo de las ratas infectadas. IL-1 β 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 β . Estos resultados indicaron que *Porphyromonas gingivalis* podría inducir la hiperfosforilación de Tau, en parte, atenuando la actividad de PP2A³⁴.

Considerando que el genotipo ApoE- ϵ 4 (apolipoproteína E) es el principal factor genético de riesgo de la EA, Sansores *et al.*⁴³, 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.*³⁶, 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 hemoencefálica. Además, produjo función cognitiva deteriorada, mayor acumulación de A β y neuroinflamación en ratones, lo que sugiere que el microbiota salival relacionada con la periodontitis, puede agravar la patogénesis de la EA a través de la comunicación bidireccional intestino-cerebro.

A pesar de que muchos autores afirman que existe una relación entre la EP y la EA, Dziedzic⁴⁵, 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 EA 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 EP 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 cerebral²².

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 EA, 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 SNC.

Conclusiones

- Existe una posible relación bidireccional entre la enfermedad periodontal y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. La *P. gingivalis* y sus gingipaínas desempeñan un papel destacado en la patogénesis de la EA. 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 Aβ.
- 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-α, IL-1β e IL-6, que contribuyen a la neuroinflamación. Así mismo, pueden activar las células gliales en el cerebro y provocar deterioro cognitivo.
- Se ha planteado que los patógenos periodontales, pueden acceder al cerebro por distintas vías y desencadenar respuestas neuroinflamatorias.
- La evidencia presentada en este estudio respalda la existencia de una relación entre las bacterias periodontales y la neuroinflamación, asociada a la EA, lo que destaca la importancia de seguir investigando esta conexión, para comprender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento efectivas.

Bibliografía

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 Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S286-S291. doi: 10.1111/jcpe.12957.
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*. 2017; 15(1): 7-12. doi: 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. *Can J Dent Hyg*. 2023; 57(1): 52-60.
4. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019; 5(1): eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
5. da Silva Júnior EB, Lima KC, Feitosa GT. A influência da bactéria periodontal Porphyromonas gingivalis na doença Alzheimer. *Revista Interdisciplinar*. 2019; 12(4): 69-74.
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*. 2021; 25(3): 797-806. doi: 10.1007/s00784-020-03764-w.
7. Kouki MA, Pritchard AB, Alder JE, Crean S. Do Periodontal Pathogens or Associated Virulence Factors Have a Deleterious Effect on the Blood-Brain Barrier, Contributing to Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis*. 2022; 85(3): 957-973. doi: 10.3233/JAD-215103.
8. Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer's Disease Pathology. *Front Immunol*. 2022; 12: 796867. doi: 10.3389/fimmu.2021.796867.
9. Wu DT, Cho YW, Spalti MD, Bishara M, Nguyen TT. The link between periodontitis and Alzheimer's disease -emerging clinical evidence. *Dentistry Review*. 2023; *Dentistry Review* 3: 100062. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100062>
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/35884957/)
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*. 2018 Oct 3; 13(10): e0204941. doi: 10.1371/journal.pone.0204941.
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. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005; 8(1): 19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
15. Arias-Odón FG. El proyecto de investigación 6ta edición [Internet]. 2012. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/301894369>
16. Alvarenga MOP, Frazão DR, de 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>
17. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovise M, Sovereto D, Mastrangelo F, Russo LL, 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>
18. 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>
19. Dioguardi M, Gioia GD, 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>
20. 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: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39176309/>
21. Sousa Da Silva SB. Haverá uma ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento da doença de Alzheimer? Uma revisão sistemática. 2021; https://sigarra.up.pt/ffup/en/pub_geral.show_file?pi_doc_id=320010
22. Leira Y, Vivancos J, Diz P, Martin A, Carasol M, 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://lc.cx/xqN_w22.
23. Jiang M, Zhang X, Yan X, Mizutani S, Kashiwazaki H, Ni J, et al. GSK3 β 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*. 2021; 98: 1-12. doi: 10.1016/j.bbi.2021.08.213.
24. Kantarci A, Tognoni CM, Yaghoor W, Marghalani A, Stephens D, Ahn JY, et al. Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 18561. doi:10.1038/s41598-020-75517-4
25. 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*. 2023; 17: 1141339. doi: 10.3389/fncel.2023.1141339.
26. 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*. 2022; 13: 816640. doi: 10.3389/fimmu.2022.816640.
27. Almarhoumi 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>
28. 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>
29. 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*. 2022; 23(6): 3328. doi: 10.3390/ijms23063328.
30. 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)*. 2023; 37(1): 163-72. doi: 10.21873/in vivo.13065.
31. Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Unión M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, et al. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Front Immunol*. 2020; 11: 588036. doi:10.3389/fimmu.2020.588036

32. 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. *J Alzheimers Dis*. 2020; 78(1): 61-74. doi:10.3233/JAD-200689
33. Wang RP, Huang J, Chan KKY, Leung WK, Goto T, Ho YS, et al. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023; 20(1): 71. doi: 10.1186/s12974-023-02747-4.
34. Tang Z, Liang D, Cheng M, Su X, Liu R, Zhang Y, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats. *J Mol Neurosci*. 2021 Jan; 71(1): 89-100. doi: 10.1007/s12031-020-01629-1.
35. 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. *J Alzheimers Dis*. 2021; 79(4):1785-800. doi: 10.3233/JAD-201007.
36. Lu J, Zhang S, Huang Y, Qian J, Tan B, Qian X, 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9542625>
37. Vargas A. Evaluación de estímulo de *Porphyromonas gingivalis* sobre la integridad celular, respuesta proinflamatoria y producción del péptido A β en células endoteliales de microvasculatura de cerebro. 2023. <https://repositorio.unbosque.edu.co/items/4d3658ef-791c-45fd-8860-8f1c7e9f8dea/full>
38. 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*. 2020; 7: 596366. doi:10.3389/fmolb.2020.596366
39. Kanagasigam S, von Ruhland C, Welbury R, Chukkapalli SS, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* Conditioned Medium Induces Amyloidogenic Processing of the Amyloid- β 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/>
40. 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*. 2020; 11: 591571. doi: 10.3389/fimmu.2020.591571.
41. 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. doi: 10.3233/JAD-180620.
42. Franciotti R, Pignatelli P, Carrarini C, Romei FM, Mastrippolito 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>
43. 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. *Odovtos 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
44. 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>
45. Dziedzic 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>