



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGIA**

TEMA:

**“Evidencia que P.gingivalis es un factor de riesgo importante para el
desarrollo de Alzheimer”**

AUTORA:

VARGAS WACHTER CYNTHIA

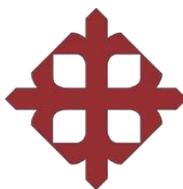
**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ODONTÓLOGA**

TUTOR:

GARCÍA MIENTES GUSTAVO DAVID

Guayaquil, Ecuador

18 de septiembre del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARRERA DE ODONTOLOGIA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Cynthia Vargas Wachter** como requerimiento para la obtención del título de **odontóloga**.

TUTOR


f. _____

Dr. Gustavo David García Muentes

DIRECTOR DE LA CARRERA


f. _____

Dra. Andrea Cecilia Bermúdez Velázquez

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGIA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, VARGAS WACHTER CYNTHIA

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Evidencia que P.gingivalis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer**” previo a la obtención del título de **Odontóloga** ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2020

LA AUTORA

f. _____

Vargas Wachter Cynthia



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGIA

AUTORIZACIÓN

Yo, **VARGAS WACHTER CYNTHIA**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “**Evidencia que P.gingivalis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer**”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 18 días del mes de septiembre del año 2020

LA AUTORA:

E. Vargas

f. _____

Vargas Wachter Cynthia

Documento: Trabajo de Titulación Cynthia Vargas Wachter.docx (D78330771)
Presentado: 2020-08-29 01:34 (-05:00)
Presentado por: G.García (gustavo.garcia01@cu.ucsg.edu.ec)
Recibido: gustavo.garcia01.ucsg@analysis.orkund.com
0% de estas 31 páginas, se componen de texto presente en 0 fuentes.

Lista de fuentes	Bloques	
+	Categoría	Enlace/nombre de archivo
+	Fuentes alternativas	
+	Fuentes no usadas	

1 Advertencias Reiniciar Exportar Compartir

100% #1 Activo

"/span>

Evidencia que P.gingivais

es

un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer"

Evidence that P.gingivais is an important risk factor for the development of Alzheimer's Disease.

Cynthia Vargas Wachter 1, Dr. Gustavo David García Muentes 2 Estudiante egresada de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil Docente de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.

Resumen: Introducción: En la literatura científica reciente, las enfermedades periodontales y su influencia sobre el deterioro cognitivo, las correlaciones entre la salud oral y la demencia son un tema importante de discusión actual. Porphyromonas gingivais es una de las bacterias implicadas en la formación de biopeelículas de placa bacteriana, y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal. En esta revisión sistemática, se ha analizado la literatura científica de los últimos 5 años sobre P. gingivais y sus implicaciones como factor de riesgo importante para la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Propósito: Evaluar y resumir

la evidencia de los estudios disponibles hasta la fecha para analizar si P.gingivais

Arc



Cynthia Vargas Wachter 1, Dr. Gustavo David García Muentes 2 Estudiante egresada de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil Docente de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.

Resumen: Introducción: En la literatura científica reciente, las enfermedades periodontales y su influencia sobre el deterioro cognitivo, las correlaciones entre la salud oral y la demencia son un tema importante de discusión actual. Porphyromonas gingivais es una de las bacterias implicadas en la formación de biopeelículas de placa bacteriana, y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal. En esta revisión sistemática, se ha analizado la literatura científica de los últimos 5 años sobre P. gingivais y sus implicaciones como factor de riesgo importante para la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Propósito: Evaluar y resumir

la evidencia de los estudios disponibles hasta la fecha para analizar si P.gingivais

es



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARRERA DE ODONTOLOGIA

AGRADECIMIENTO:

Agradezco profundamente a mi esposo Sócrates Tomalá Bravo y mis abuelos Monika y Wolf-Dieter Wachter, por haberme dado la oportunidad de formarme en esta prestigiosa universidad y por haber sido mi apoyo durante todo este tiempo.

Quisiera agradecer también a mi mejor amiga, Vivian Nguyen Chi, por motivarme y darme consejos técnicos para la creación de las ilustraciones científicas de este trabajo.

Gracias a mis amigos, que siempre me han prestado un gran apoyo moral y humano, necesarios en los momentos difíciles de este trabajo y esta profesión.

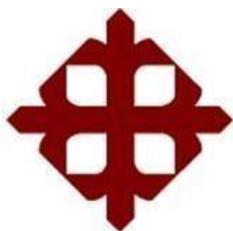
De manera especial, quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a mi tutor de tesis, el Dr. Gustavo García, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi carrera universitaria y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores. Gracias por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme participar en sus propias investigaciones científicas.

DEDICATORIA:

El presente trabajo de investigación está dedicado a mi familia, en especial, a mi esposo Sócrates Tomalá Bravo y mis abuelos Monika y Wolf-Dieter Wachter, por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida. A todas las personas especiales que me acompañaron en esta etapa tan importante, aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano.

C. Vargas

Cynthia Vargas Wachter



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE ODONTOLOGIA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f.  _____

Dra. Andrea Cecilia Bermúdez Velázquez

DIRECTORA DE CARRERA

f.  _____

Dr. José Fernando Pino Larrea

COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA

f.  _____

Dra. Geoconda María Luzardo Jurado

OPONENTE

“Evidencia que *P.gingivalis* es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer”

Evidence that *P.gingivalis* is an important risk factor for the development of Alzheimer's Disease.

Cynthia Vargas Wachter ¹, **Dr. Gustavo David García Muentes** ²
Estudiante egresada de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil
Docente de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.

Resumen:

Introducción: En la literatura científica reciente, las enfermedades periodontales y su influencia sobre el deterioro cognitivo, las correlaciones entre la salud oral y la demencia son un tema importante de discusión actual. *Porphyromonas gingivalis* es una de las bacterias implicadas en la formación de biopelículas de placa bacteriana, y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal. En esta revisión sistemática, se ha analizado la literatura científica de los últimos 5 años sobre *P. gingivalis* y sus implicaciones como factor de riesgo importante para la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Propósito: Evaluar y resumir la evidencia de los estudios disponibles hasta la fecha para analizar si *P.gingivalis* es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Scopus, PubMed, Embase, Scielo, Google Scholar y Web of Science mediante el empleo de palabras clave, tales como: "*Porphyromonas gingivalis*" y "Alzheimer"

Resultados: En total se obtuvieron 66 estudios de texto completo que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad para su inclusión y análisis.

Discusión: De los 66 artículos incluidos, 7 corresponden a revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, 24 corresponden a revisiones de literatura y 35 corresponden a estudios clínicos con modelos animales, estudios in vitro, casos y controles o cohorte con pacientes. La mayoría de los artículos afirma una relación positiva entre *P.gingivalis*, periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.

Conclusión: Se pudo demostrar que *P.gingivalis*, a través de la enfermedad periodontal, puede inducir inflamación sistémica, alteración de la barrera hematoencefálica, neuroinflamación, acumulación de A β cerebral, hiperfosforilación de la proteína tau, fragmentación de ApoE, neurodegeneración y deterioro cognitivo. Si bien aún no existen suficientes estudios longitudinales y de intervención como para confirmar una relación causal, la evidencia obtenida resalta que *P.gingivalis* toma un papel significativo en el desarrollo y la progresión de la EA.

Palabras clave: *Porphyromonas gingivalis*; periodontitis, Alzheimer, LPS, factores de virulencia, gingipaina, demencia, enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo

Summary:

Introduction: In the recent scientific literature, periodontal diseases and their influence on cognitive deterioration, as well as correlations between oral health and dementia are an important topic of current discussion. *Porphyromonas gingivalis* is one of the bacteria involved in the formation of plaque biofilms, and it plays an important role in the progression of periodontal disease. In this systematic review, the scientific literature of the last 5 years on *P. gingivalis* and its implications as an important risk factor for the pathogenesis of Alzheimer's disease has been analyzed.

Purpose: To evaluate and summarize the evidence from the studies available to date in order to analyze whether *P. gingivalis* is an important risk factor for the development of Alzheimer's disease.

Materials and methods: A search was carried out in the databases Scopus, PubMed, Embase, Scielo, Google Scholar and Web of Science using keywords, such as: "*Porphyromonas gingivalis*" and "Alzheimer"

Results: In total, 66 full-text studies were obtained that met all the eligibility criteria for inclusion and analysis.

Discussion: Of the 66 articles included, 7 correspond to systematic reviews with or without meta-analysis, 24 correspond to literature reviews and 35 correspond to clinical studies with animal models, in vitro studies, cases and controls or cohort studies with patients. Most of the articles affirm a positive relationship between *P. gingivalis*, periodontitis and Alzheimer's disease.

Conclusion: It could be shown that *P. gingivalis*, through periodontal disease, can induce systemic inflammation, blood-brain barrier alteration, neuroinflammation, accumulation of brain A β , hyperphosphorylation of tau protein, ApoE fragmentation, neurodegeneration and cognitive impairment. Although there are still not enough longitudinal and intervention studies to confirm a causal relationship, the evidence obtained highlights that *P. gingivalis* plays a significant role in the development and progression of AD.

Keywords: *Porphyromonas gingivalis*; periodontitis, Alzheimer's, LPS, virulence factors, gingipain, dementia, neurodegenerative diseases, cognitive impairment

Introducción

1.1. Importancia

De acuerdo a la literatura científica disponible, las variaciones en la salud oral, pueden contribuir al desarrollo, de alteraciones sistémicas y cognitivas.(1) Existen numerosas correlaciones entre problemas o alteraciones orales y la salud general del paciente. La periodontitis en particular, puede llegar a tener repercusiones significativas, con una influencia dependiente, de la susceptibilidad del hospedador, así como también, de factores conductuales y medio-ambientales. Específicamente la resultante inflamación oral crónica, producto de la periodontitis, se ha vinculada con una influencia negativa, tanto en el curso de las condiciones orales, como en las generales. (2) (3) Hasta ahora, las correlaciones no parecen ser muy claras, y la literatura sobre el tema es extensa. La enfermedad periodontal incluye, entre otras, gingivitis y periodontitis, patologías que tienen una etiología multifactorial esencialmente bacteriana con la interacción de tres cofactores: (4)(5)

- Susceptibilidad del huésped
- Factores medioambientales

- Factores conductuales

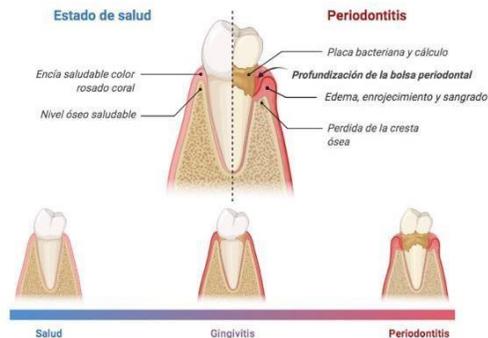


Gráfico 1. Vargas & García 2020: Características de la enfermedad periodontal

Una de las consecuencias cognitivas propuestas, corresponde a la enfermedad de Alzheimer, la misma que ocupa el primer lugar, como factor causal de demencia, correspondiendo a entre el 60 y el 80 por ciento, de todos los casos. Su desarrollo deriva, de la acumulación de la proteína tau fosforilada y del depósito extracelular de beta amiloide. No obstante, algunos microorganismos periodontopatogénicos, entre ellos *Porphyromonas gingivalis*, se han logrado recuperar, de los cerebros afectados. A medida que las poblaciones envejecen, la demencia se dispara para convertirse en la quinta causa mayor de muerte en todo el mundo. La EA se diferencia de otras formas de demencia por la presencia de dos proteínas características: (6)

- Placas de beta amiloide (A β)
- Tau hiperfosforilada

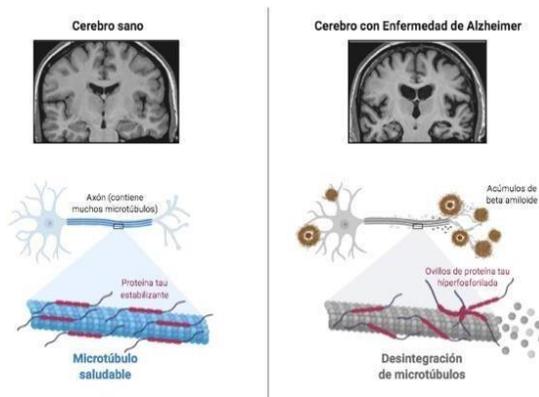


Gráfico 2. Vargas & García 2020: Características de la enfermedad de Alzheimer

La EA se manifiesta en dos formas diferentes: familiar y esporádica. La última forma es la más frecuente, ya que constituye aproximadamente el 95% de los casos, pero su causa permanece abierta al debate. Ambas formas tienen características neuropatológicas idénticas, que son acumulaciones de tau hiperfosforilada y depósitos extracelulares de beta amiloide (A β) llamados "placas amiloides". (7)

En los últimos años, se ha demostrado que varios patógenos de origen bacteriano, viral y fúngico se pueden recuperar de cerebros afectados por EA. Si bien su rol etiológico, no ha sido aún comprobado, son varios los estudios que sugieren, que podrían constituir un factor de riesgo para el desarrollo de EA.

Particularmente, la bacteria periodontopatógena *Porphyromonas gingivalis* fue propuesta como un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de EA en algunos individuos. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos de soporte del diente, causada por una disbiosis polimicrobiana.(8) (9) (10)

Esta enfermedad oral es altamente prevalente en los seres humanos y afecta casi al 50% de la población mundial. La etiología infecciosa de la periodontitis crónica se debe al patobioma subgingival del huésped, que inicia la destrucción tanto del tejido duro como del tejido blando y empeora con el avance de la edad. Además, los depósitos de biopelículas orales disbióticas pueden afectar el funcionamiento cerebral, causando potencialmente enfermedades depresivas y se las ha implicado recientemente en el desarrollo de demencia. Los factores de riesgo para la enfermedad periodontal son el tabaquismo, el consumo de alcohol y la mala higiene bucal. (1) (11)

Paganini-Hill et al. destacó que los factores conductuales relacionados con

la higiene oral fue significativos en el inicio de la demencia, indicando que, las personas dentadas que no se cepillaban los dientes diariamente, tenían un riesgo del 22% al 65% mayor de desarrollar demencia en comparación con las personas que se cepillaban los dientes tres veces al día. Estas estadísticas sugieren que un conjunto de individuos es particularmente susceptible a las infecciones por *Porphyromonas gingivalis*. Al justificarse la necesidad, de aclarar la citada interacción, fue el objetivo de la presente revisión, recopilar la información disponible al respecto y someterla a un análisis correlacional, permitiendo aproximarse a una conclusión sustentable, que contribuya también, al diagnóstico y prevención rutinarios. El manejo de la EA es un desafío financiero y médico en todo el mundo y la prevención mediante factores modificables es una de las formas clave para evitar y / o desacelerar la progresión de esta enfermedad. La periodontitis es una enfermedad con factores de riesgo modificables, y esto va de acuerdo con el plan de acción actual para prevenir la EA. Sin embargo, hasta que la periodontitis no se reconozca como un factor de riesgo para

la EA, este riesgo continuará. Por ende, la presente revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar la evidencia de los estudios disponibles hasta la fecha para evaluar si *P.gingivalis* es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. (5)(3) (12)(13)

1.2.-Planteamiento del problema

¿Existe evidencia que *P.gingivalis* sea un factor de riesgo importante para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer ?

1.3.- Preguntas de Investigación:

- ¿Existe una correlación entre la periodontitis y el deterioro cognitivo?
- ¿Se puede encontrar *P.gingivalis* o sus factores de virulencia en los cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer?
- ¿Cuál es el factor de virulencia más importante de *P.gingivalis* que se haya vinculado con la enfermedad de Alzheimer?
- ¿Las gingipaínas de *P.gingivalis* pueden llevar al incremento de la producción de amiloide beta y fragmentos tau?

- ¿La infección crónica con *P.gingivalis* causa neuroinflamación y síntomas de demencia en modelos animales?

1.4. Objetivos

El objetivo general de este estudio es evaluar si existe evidencia que respalde que *P. gingivalis* sea un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

1.5. Objetivos específicos

- 1) Verificar si existe una correlación entre la periodontitis y el deterioro cognitivo.
- 2) Examinar si se puede encontrar *P.gingivalis* o sus factores de virulencia en los cerebros de personas con enfermedad de Alzheimer.
- 3) Identificar el factor de virulencia más importante de *P.gingivalis* que se ha vinculado con la enfermedad de Alzheimer
- 4) Determinar si las gingipaínas de *P.gingivalis* pueden llevar al incremento de la producción de amiloide beta y fragmentos tau.
- 5) Evaluar si la infección crónica con *P.gingivalis* causa neuroinflamación y síntomas de demencia en modelos animales.

2.- Justificación

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno cognitivo que tiene condiciones irreversibles y causa dificultades en la memoria y en el juicio a la hora de tomar decisiones. Actualmente, se estima que la demencia le cuesta a la economía de los Estados Unidos \$ 290 mil millones al año; a la economía del Reino Unido £ 26 mil millones al año, y \$ 1 billón a nivel mundial. El mecanismo principal de esta enfermedad se da a través de la inflamación en el cerebro que probablemente tenga una interacción compleja con el medio ambiente y la genética, de modo que la información actual refuerce la idea de que los patógenos periodontales son factores de riesgo potenciales para la inflamación de las neuronas y la incidencia de Alzheimer. La periodontitis es una enfermedad crónica y fuente común de infección sistémica ya que esta enfermedad, a través del epitelio de unión, puede constituir una entrada importante para las bacterias periodontales hacia el torrente sanguíneo. Las bacterias periodontopatógenas y la inflamación sistémica subsiguiente actúan como un

punto entre la periodontitis y el Alzheimer. (5) (6) (14)

Las enfermedades orales afectan a millones de personas en todo el mundo y tan solo en el Reino Unido, la última encuesta nacional sugiere que casi la mitad de los adultos dentados (45%) tenían bolsas periodontales ≤ 4 mm. Se observó que la prevalencia de bolsas periodontales mayores a 6 mm aumentó con la edad. Por lo tanto la enfermedad periodontal es una de las afecciones crónicas más comunes y aumenta con la edad. La buena salud oral es un aspecto importante de la salud general y el bienestar bucal contribuye a la autoestima, la dignidad, la integración social y la nutrición. Las enfermedades orales son factores de riesgo comunes para otras enfermedades no transmisibles y afectan la calidad de vida. Los pacientes con demencia moderada y avanzada tienen una mayor dependencia funcional y, a menudo, dependen de otros para su cuidado bucal diario. Algunas personas presentan dificultades de comportamiento y comunicación, y se pueden resistir a la asistencia (por ejemplo, no abrir la boca y rechazar el cuidado bucal). Además, las personas con enfermedad de

Alzheimer pueden perder la capacidad de limpiar sus dientes regularmente, lo que resulta en una mayor acumulación de placa dental, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad periodontal y caries dental. Esto a su vez podría empeorar la enfermedad de Alzheimer ya que la inflamación procedente de la periodontitis puede acentuar el deterioro cognitivo. (4)(15)(16)(17)

Hasta ahora no existe cura ni tratamiento efectivo contra la enfermedad de Alzheimer, lo que crea la necesidad de programas de prevención. A diferencia de la EA, la periodontitis si tiene tratamiento y puede prevenirse mediante un buen cuidado de la higiene oral. Al comprender mejor la relación que existe entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer, será posible crear importantes programas preventivos a nivel de salud pública así como guías con recomendaciones prácticas para el cuidado oral preventivo en casa. (6)

3.- Viabilidad

El presente estudio acerca de la relación entre *P.gingivalis* y la enfermedad de Alzheimer es viable ya que la UCSG cuenta con una biblioteca virtual con amplio acceso a estudios previos

relacionados a este tema. Además la biblioteca convencional en el campus, así como los buscadores científicos como “Scopus”, “Pubmed”, “Scielo”, “Embase”, “Web of Science” y “Google Académico” ofrecen literatura científica que puede contribuir a ampliar y respaldar los conocimientos acerca de esta problemática.

4. Materiales y metodología

4.1. Criterio de elegibilidad

Los resultados obtenidos de la búsqueda bibliográfica se filtraron, a través de software y cribado manual, de acuerdo con estos criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Estudios humanos;
- Información sobre *P. gingivalis* y la implicación periodontal;
- Información sobre *P. gingivalis* y la enfermedad de Alzheimer;
- Estudios in vitro e in vivo sobre *P. gingivalis*;
- Estudios en modelo animal
- Estudios de los últimos 5 años.
- Publicado en una revista con cuartil de impacto entre Q1-Q3

Criterios de exclusión:

- Más de 5 años de antigüedad;
- No redactado en inglés ni español;
- Título o resumen no accesible;
- No hay suficiente información sobre el tema principal de investigación.
- Publicado en una revista con cuartil de impacto Q4

4.2. Fuentes de información

Los artículos se obtuvieron después de una investigación y selección de bases de datos científicas internacionales como Scopus, PubMed, Embase, Scielo, Google Scholar y Web of Science. Se utilizaron filtros automáticos y software de plataformas para la detección de resultados.

4.3. Búsqueda

La búsqueda se realizó mediante el empleo de palabras clave en las bases de datos, tales como: "*Porphyromonas gingivalis*" y "Alzheimer". Los detalles del protocolo de búsqueda de la base de

datos son: "Porphyromonas gingivalis" (Todos los campos) y "Alzheimer" (Todos los campos) y ("texto completo" (Términos MeSH) en inglés y español). Además se delimitaron los resultados de búsqueda a estudios con una antigüedad, desde el año 2015 hasta el año 2020 y solamente se eligieron artículos de texto completo.

5. Resultados:

Con la búsqueda de palabras clave se obtuvieron 1.140 entradas para el período de tiempo entre 2015 hasta 2020. Adicionalmente se encontraron 4 artículos manualmente al revisar las referencias bibliográficas de un estudio importante. Después de limitar más la búsqueda y de eliminar estudios duplicados quedaron 239 artículos de los cuales se revisaron 146. De estos 146 artículos se tuvieron que eliminar 68 ya que no se pudo acceder al texto completo. Luego de excluir dichos artículos quedaron 78 estudios de texto completo de los cuales se eliminaron 12 porque no cumplieron con los criterios de elegibilidad.

En total se incluyeron y se analizaron 66 estudios de texto completo que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad. De los 66 artículos

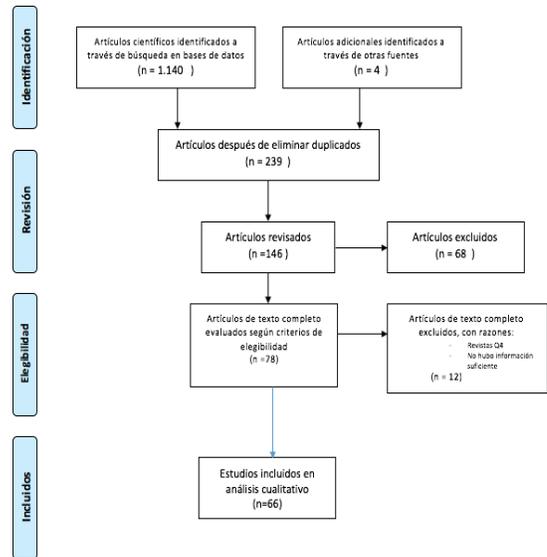


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

incluidos, 7 corresponden a revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, 24 corresponden a revisiones de literatura y 35 corresponden a estudios clínicos con modelos animales, estudios in vitro, casos y controles o cohorte con pacientes. Además se crearon 3 gráficos a partir de la información recopilada para dar una mejor explicación al contenido de esta revisión sistemática.

6. Discusión

La primera hipótesis de un vínculo positivo entre periodontitis y EA se planteó en el año 2008. Kamer et al. propusieron que la periodontitis induce inflamación sistémica, que estimula la producción de $A\beta$ y proteína tau en el cerebro, lo que lleva a la neuropatología

de Alzheimer. Además de los efectos de la inflamación crónica de bajo grado en sí, la periodontitis promueve otras enfermedades inflamatorias sistémicas crónicas, como la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, lo que indica que la periodontitis es una fuente importante de moléculas inflamatorias sistémicas. En base de lo que se sabe en relación a la contribución de la periodontitis a la inflamación sistémica y el papel potencial de la misma en el inicio de la neuroinflamación, en la actualidad, la periodontitis crónica se considera un factor de riesgo para la incidencia y progresión de la EA. (18)(19)(20)(21)

6.1. Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer

La EA involucra la acumulación de dos tipos de proteínas, llamadas beta-amiloide y tau, en el cerebro.

Aunque los mecanismos moleculares implicados en la etiología y la patogénesis de la EA aun no se comprenden completamente, la acumulación de β -amiloide ($A\beta$) y la hiperfosforilación de tau en el cerebro son las características de la EA, y se sabe que la neuroinflamación mediada por

microglías se relaciona con el inicio y la progresión de la EA debido a la liberación de mediadores proinflamatorios. La interleucina-1 β (IL-1 β) es la molécula clave involucrada en la neuroinflamación observada en casos de EA, ya que IL-1 β impulsa la liberación de múltiples mediadores inflamatorios activados por microglías, que conducen a un ciclo de neuroinflamación autopropagante, que produce neurotoxicidad directa y contribuye a promover la formación de neuritas distróficas. Como la presencia de acumulaciones de beta-amiloide y tau se encuentra entre los primeros signos físicos de la enfermedad, la mayor parte de la investigación para comprender y tratar la EA se ha centrado en esta "hipótesis amiloide". Enormes sumas de dinero se han invertido en experimentos con ratones genéticamente modificados que producen $A\beta$ en sus cerebros, y en el desarrollo de medicamentos que bloquean o destruyen las placas $A\beta$, o en ocasiones proteína tau. Sin embargo, según un estudio reciente, la tasa de fracaso en el desarrollo de fármacos que pretenden curar la enfermedad de Alzheimer ha sido del 99 por ciento. (6)(22)(23)

6.2. Alzheimer y la enfermedad periodontal

Una característica clave de la enfermedad de Alzheimer es la inflamación cerebral, una respuesta inmune excesiva que termina matando las neuronas en lugar de protegerlas. Es ampliamente conocido que la inflamación sistémica crónica puede alterar el grado de neuroinflamación en el cerebro. La *periodontitis* no solo está asociada a otras enfermedades inflamatorias sistémicas, como la diabetes y arterosclerosis, sino que también inicia o acelera directamente la tasa de progresión de la EA. Un número creciente de estudios clínicos ha demostrado el impacto de la *periodontitis* en la EA, por ejemplo el estudio de Chen et al. encontró que la *periodontitis* casi duplica el riesgo de desarrollar EA de inicio tardío con un odds ratio de 1.7 (IC 95% 1.1, 4.5) 10 años después de su diagnóstico inicial. Los microorganismos periodontales y sus productos pueden entrar a la circulación sanguínea y provocar bacteriemia así como diseminación sistémica de productos bacterianos. De esta forma, la *periodontitis* puede inducir efectos sistémicos al promover

la expresión de mediadores inflamatorios como por ejemplo las citocinas proinflamatorias. En efecto, las revisiones sistemáticas de Herra et al. del 2020 y Fiorello et al. del 2019, han confirmado la asociación entre la *periodontitis* y las enfermedades sistémicas que incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedades ateroscleróticas. Cada vez más se observa que las infecciones periféricas logran activar células microgliales dentro del sistema nervioso central (SNC), lo que promueve el desarrollo de la neurodegeneración en la EA. El mecanismo por el cual las moléculas proinflamatorias periféricas pueden aumentar el estado inflamatorio molecular del cerebro involucra al menos dos vías, la circulación sistémica y / o las vías neurales. Una vez en el cerebro, las moléculas proinflamatorias pueden elevar localmente los niveles de expresión de citocinas proinflamatorias o activar indirectamente las células microgliales regulando la secreción de citocinas proinflamatorias adicionales. En la última década, Poole et al. evaluaron la presencia de las tres principales bacterias periodontales, el llamado "complejo rojo" que incluye

Treponema denticola, Tannerella forsythia y P. gingivalis y / o componentes bacterianos en el tejido cerebral de individuos con y sin demencia. Los autores obtuvieron evidencia estadísticamente significativa

de la presencia de lipopolisacárido (LPS) de P. gingivalis en los casos de EA, confirmando así que el LPS de bacterias periodontales puede pasar al cerebro durante la vida. (24)(25)(26)(27) (28)(29)(8)(30)

Tabla 1. Resumen de estudios clínicos

Autor	Año	Título	Tipo de estudio	Sujeto/objeto de estudio	Anticuerpos, antígenos, enzimas, proteínas e indicadores investigados	Microorganismos estudiados/ Patología y/o estado de salud oral	Resultados más importantes/ Conclusiones
Dominy et al.	2019	<i>Porphyromonas gingivalis</i> in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors	Estudio piloto prospectivo	Ratones y pacientes con EA	Gingipaínas (Kgp), (Rgp), gen 16S rRNA de P.gingivalis, P.gingivalis en CFS, Ap1-42 en tejido cerebral murino	<i>P.gingivalis</i>	P.gingivalis y gingipaínas juegan un rol central en la patogénesis de la EA
Nie et al.	2019	<i>Porphyromonas gingivalis</i> Infection Induces Amyloid-beta Accumulation in Monocytes/Macrophages	Estudio experimental en modelo animal	Ratones	IL-1 β , ApPP770, CatB, Ap1-42, y Ap3-42 en macrófagos/monocitos	<i>P.gingivalis</i>	CatB podría ser un nuevo objetivo terapéutico para la prevención del desarrollo y progresión de EA relacionada con periodontitis
Carter et al.	2017	The <i>Porphyromonas gingivalis</i> /Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases	Estudio bioinformático en databases	Databases GWAS	Genética del huésped	<i>P.gingivalis</i>	Los resultados apoyan la relación entre la infección con P.gingivalis y EA o su condiciones comórbidas
Ishida et al.	2017	Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice	Estudio experimental en modelo animal	Ratones	Depósitos de amiloide β (A β), A β 40, A β 42, IL-1 β y TNF-a	<i>P.gingivalis</i>	Concluyen que la periodontitis es verdaderamente un factor de riesgo para EA
Liu et al.	2017	Infection of microglia with <i>Porphyromonas gingivalis</i> promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice	Estudio experimental en ratones y líneas celulares	Ratones y células microglia de la línea celular MG6	Arg-gingipaína (Rgp) y Lys-gingipaína (Kgp)	<i>P.gingivalis</i>	Los resultados apoyan la hipótesis infecciosa del desarrollo de la EA
Hayashi et al.	2019	Continuous intracerebroventricular injection of <i>Porphyromonas gingivalis</i> lipopolysaccharide induces systemic organ	Estudio experimental en modelo animal	Ratones	Pg- LPS	<i>P.gingivalis</i>	La exposición a LPS de Pg empeoró la prognosis de EA

dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease

Ide et al.	2016	<i>Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease</i>	Estudio de cohorte observacional	Pacientes con demencia (n=59)	Marcadores de inflamación plasmáticos, ensayos de anticuerpos y ADN	<i>P.gingivalis</i>	El estudio sugiere que existe una relación directa entre periodontitis y el deterioro cognitivo
Wu et al.	2017	<i>Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis in mice</i>	Estudio experimental en ratones y líneas celulares	Ratones (CatB ^{-/-}), células microglía de la línea celular MG6	Pg- LPS, CatB	<i>P.gingivalis</i>	CatB juega un rol crítico en el vínculo entre periodontitis y EA
Laugisch et al.	2018	<i>Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease</i>	Estudio clínico	40 pacientes con demencia (n = 20 con demencia EA y n = 20 con demencia no EA)	Proteína tau (T-tau) y amiloide β (Aβ1-42) en CFS(fluido cerebrospinal) y niveles de anticuerpos en CFS	<i>P. gingivalis</i> <i>T. forsythia</i> <i>T. denticola</i> <i>T. socranskii</i> <i>A. actinomycetem comitans</i>	Los datos recopilados no apoyan la hipótesis asociativa
Ilievski et al.	2018	<i>Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice</i>	Estudio experimental de casos y controles en modelo animal	20 ratones (n=10 casos y n=10 controles)	Pg/gingipaina	<i>P.gingivalis</i>	El estudio demuestra la neurodegeneración y la formación de amiloide beta extracelular luego de la repetida aplicación oral de Pg
Singhrao et al.	2017	<i>Chronic Porphyromonas gingivalis infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE^{-/-} mice brains</i>	Estudio experimental en modelo animal	Ratones (ApoE ^{-/-})	Gingipainas, Pg, IgG	<i>P.gingivalis</i>	El estudio detectó gingipainas en el hipocampo de los ratones infectados. La presencia de IgG en los cerebros sugiere daño a la barrera hematoencefálica.
Hu et al.	2020	<i>Periodontitis induced by P.gingivalis-LPS Is Associated With Neuroinflammation and Learning and Memory Impairment in Sprague-Dawley Rats</i>	Estudio experimental en modelo animal	Ratones	Pg- LPS, (IL)-1β, IL-6, IL-8, y IL-21, toll-like receptor 4 (TLR4)/NF-κB, Aβ1-42, APP, proteína tau	<i>P.gingivalis</i>	Los resultados indican que la periodontitis se asocia con discapacidad de aprendizaje y memoria.
Memedovski et al.	2020	<i>Classical and Alternative Activation of Rat Microglia Treated with Ultrapurified Porphyromonas gingivalis Lipopolysaccharide In Vitro</i>	Estudio in vitro	Células microglía de ratones	Pg- LPS, MMP-9, aniones de superóxido, tromboxano B 2, TNF-α, IL-6, proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP-1α/CCL3, MIP-2/CXCL2)	<i>P.gingivalis</i>	La estimulación in vitro de 18 h con LPS ultra puro de <i>P. gingivalis</i> resultó en la activación clásica y alternativa de microglía y liberación concomitante de citocinas y quimiocinas.
Feng et al.	2020	<i>Chronic oral administration of P. gingivalis induces microglial activation and degeneration of dopaminergic neurons possibly through increase in gut</i>	Estudio experimental en ratones y líneas celulares	Ratones y células mononucleares de sangre periférica de ratón	Pg- LPS y <i>P.gingivalis</i>	<i>P.gingivalis</i>	Se observó una reducción de neuronas dopaminérgicas y activación de microglías, así como un aumento en la expresión de ARNm del factor de necrosis tumoral (TNF-α) y la interleucina-1β (IL-1β).

Rokad et al.	2017	<i>Cerebral Oxidative Stress and Microvasculature Defects in TNF-Expressing Transgenic and Porphyromonas gingivalis-Infected ApoE^{-/-} Mice</i>	Estudio experimental de casos y controles en modelo animal	Ratones (ApoE ^{-/-})	TNF-α	<i>P.gingivalis</i>	Se observaron niveles elevados de estrés oxidativo en el hipocampo y una mayor degradación oxidativa / proteolítica, lo que lleva a una pérdida de integridad funcional.
Tang et al.	2020	<i>Effects of Porphyromonas gingivalis and Its Underlying Mechanisms on Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation in Sprague-Dawley Rats</i>	Estudio experimental en ratones y líneas celulares	Ratones y células HT-22	Proteína tau hiperfosforilada, IL-1β, IL-6, fosfatasa 2A (PP2A) y TNF-α	<i>P.gingivalis</i>	<i>P.gingivalis</i> logró inducir la hiperfosforilación de tau mediante la actividad atenuada de PP2A a través de la activación de la inflamación sistémica y la neuroinflamación.
Ding et al.	2018	<i>Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice</i>	Estudio experimental de casos y controles en modelo animal	30 ratones (n=15 casos y n=15 controles)	TNF-α, IL-1β, IL-6	<i>P.gingivalis</i>	La infección por <i>P.gingivalis</i> puede causar un deterioro cognitivo a través de las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-6 e IL-1β en los tejidos cerebrales de ratones de mediana edad.
Liu et al.	2020	<i>Salvianolic Acid B improves cognitive impairment by inhibiting neuroinflammation and decreasing Aβ level in Porphyromonas gingivalis-infected mice</i>	Estudio experimental en modelo animal	Ratones	IL-1β, IL-6, SOD, Aβ, SalB, BDNF, NGF	<i>P.gingivalis</i>	SalB mejoró el deterioro cognitivo al inhibir la neuroinflamación y disminuir el nivel de Aβ en ratones infectados con <i>P.gingivalis</i>
Cheng et al.	2020	<i>The effects of Porphyromonas gingivalis on the apoptosis of hippocampal cells in Sprague-Dawley rats and its underlying mechanisms</i>	Estudio experimental de casos y controles en modelo animal	60 ratones (n=15 casos tx de 4 semanas, n=15 controles tx de 4 semanas, n=15 casos tx de 12 semanas, n=15 controles tx de 12 semanas)	Indicadores de apoptosis celular NR2B y PSD-95	<i>P.gingivalis</i>	La alta expresión de NR2B y PSD-95 en el hipocampo, producto de la infección venosa con Pg, indujo apoptosis
Tetz et al.	2020	<i>Bacterial DNA promotes tau aggregation</i>	Estudio in vitro	Proteína tau humana	Agregaciones de tau hiperfosforilada	<i>P.gingivalis, E.coli, C.pneumoniae, B.burgdorferi, P.aeruginosa, C.albicans, T.hominis, T.alzheimeri</i>	Los resultados indican que el ADN de varias bacterias gram-positivas y gram-negativas no relacionadas aceleró significativamente la agregación de Tau.
Leblhuber et al.	2019	<i>Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease?</i>	Estudio clínico	20 pacientes con diagnóstico confirmado para EA	Biomarcadores del sistema inmunitario neopterin y / o kinurenina, APOE4	<i>P.gingivalis, T.denticola, T.forsythia, P.intermedia, A.actinomycetem comitans</i>	Los hallazgos del estudio apuntan a un posible papel del microbioma salival alterado como un vínculo causal entre periodontitis crónica y deterioro cognitivo en la EA.
Lönn et al.	2017	<i>Lipoprotein modifications by gingipains of Porphyromonas gingivalis</i>	Estudio in vitro	Lipoproteínas plasmáticas (LDL, VLDL, HDL, apoE) que se aislaron de sangre entera humana	<i>P.gingivalis</i> de tipo natural y <i>P.gingivalis</i> mutante sin gingipainas	<i>P.gingivalis</i>	Este estudio demuestra, por primera vez, que las gingipainas de <i>P.gingivalis</i> degradan la apoE. Se identificaron dos fragmentos de apoE en LDL / VLDL.

Kamer et al.	2015	<i>Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly</i>	Estudio clínico	38 pacientes cognitivamente saludables	Amiloide beta, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC	<i>P.gingivalis</i> , <i>A.actinomycetem comitans</i> , <i>T.forsythia</i> , <i>T.denticola</i>	Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los indicadores de la enfermedad periodontal y la carga de amiloide beta cerebral.
Haditsoh et al.	2020	<i>Alzheimer's disease-like neurodegeneration in Porphyromonas gingivalis Infected neurons with persistent expression of active gingipains</i>	Estudio in vitro	Neuronas humanas derivadas de células madre pluripotentes	Gingipaínas, proteína tau hiperfosforilada	<i>P.gingivalis</i>	Las neuronas infectadas mostraron signos neuropatológicos tipo EA incluyendo acumulación de vacuolas autofágicas, aumento de fosforilación tau y pérdida de sinapsis
Armbrust et al.	2019	<i>The Alzheimer's disease associated bacterial protease RgpB from P. gingivalis activates the alternative β-secretase meprin β thereby increasing Aβ generation</i>	Estudio in vitro	Células HEK293 y células SH-SY5Y de neuroblastoma humano	Meprin β, amiloide beta, proteína tau, gingipaínas	<i>P.gingivalis</i>	Los autores mostraron que las gingipaínas están asociadas con una mayor generación y agregación de Aβ, degradación de tau y toxicidad neuronal.
Na et al.	2020	<i>Analysis of oral microbiome in chronic periodontitis with Alzheimer's disease: Pilot study</i>	Estudio piloto de casos y controles	29 pacientes (n=15 casos: pacientes con EA y n=14 controles: pacientes sanos)	Índice de placa, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC	<i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i> , <i>Rothia spp.</i> , <i>Haemophilus spp.</i>	Fusobacterium y Porphyromonas fueron más abundantes en el grupo EA en comparación con el grupo control, en las muestras subgingivales.
Leira et al.	2020	<i>Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study</i>	Estudio de casos y controles	150 pacientes: n=75 pacientes con periodontitis (casos) y n=75 participantes sin periodontitis (controles)	Amiloide beta, IL-6, proteína C reactiva, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC	Periodontitis en general	La periodontitis se asoció con mayores niveles periféricos de Aβ. Este hallazgo podría explicarse por una inflamación sistémica incrementada que se puede observar en pacientes con periodontitis.
Cestari et al.	2016	<i>Oral Infections and Cytokine Levels in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Controls</i>	Estudio de casos y controles	65 pacientes: 25 con EA, 19 con deterioro cognitivo leve y 21 controles sanos	TNF-α, IL-6, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC	Periodontitis en general	El aumento de los niveles de TNF-α e IL-6 sugiere su implicación en los mecanismos superpuestos entre las infecciones orales y la EA.
Holmer et al.	2018	<i>Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study</i>	Estudio de casos y controles	230 pacientes : n=154 casos: 52 pacientes con EA, 51 con deterioro cognitivo leve y 51 deterioro cognitivo autorreportado, n=76 controles	Cantidad de dientes, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC, pruebas cognitivas	Periodontitis en general	El estudio demostró una asociación entre periodontitis y deterioro cognitivo.
Chen et al.	2017	<i>Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study</i>	Estudio de cohorte retrospectivo	27891 pacientes: n=9219 pacientes con periodontitis crónica (casos) n=18672 pacientes sanos (controles)	Cantidad de dientes, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC, pruebas cognitivas	Periodontitis en general	Los resultados demostraron que la exposición a periodontitis crónica durante 10 años se asocia con un aumento de 1.707 veces en el riesgo de desarrollar EA.

Gil-Montoya et al.	2017	<i>Association Between Periodontitis and Amyloid-β Peptide in Elderly People With and Without Cognitive Impairment</i>	Estudio de casos y controles	288 pacientes: n=166 pacientes con deterioro cognitivo (casos) y n=122 pacientes sanos (controles)	Amiloide beta, cantidad de dientes, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC, pruebas cognitivas	Periodontitis en general	Los niveles de A β en plasma son más altos en individuos que tienen enfermedad periodontal severa. La presencia de periodontitis puede modificar la asociación entre A β y deterioro cognitivo.
Kang et al.	2020	<i>Bidirectional relations between cognitive function and oral health in ageing persons: a longitudinal cohort study</i>	Estudio de cohorte	5477 pacientes a los cuales se realizó un seguimiento durante 9 años (2006-2015)	Cantidad de dientes, frecuencia de cepillado, indicadores de salud oral, pruebas cognitivas	Estado de salud oral	Fue el primer estudio longitudinal que demostró la asociación recíproca positiva entre la función cognitiva y la salud oral
Nilsson et al.	2018	<i>Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults</i>	Estudio de cohorte	775 pacientes a los cuales se les realizó un seguimiento durante 6 años	Cantidad de dientes, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC, pruebas cognitivas	Periodontitis en general	Antecedentes de periodontitis y pérdida dental pueden ser factores importante para las funciones cognitivas entre los adultos mayores.
Beydoun et al.	2019	<i>Periodontal pathogens and their association with incident all-cause and Alzheimer's Disease dementia in a large national survey</i>	Estudio de cohorte	6650 pacientes a los cuales se les realizó un seguimiento durante 15-17 años	Cantidad de dientes, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC, pruebas cognitivas, IgG para 19 periodontopatógenos	<i>P. gingivalis</i> y periodontitis en general	La evidencia de una asociación entre los patógenos periodontales y la EA y los resultados relacionados con la demencia fueron más fuertes para los adultos mayores.
Sung et al.	2018	<i>Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III</i>	Estudio de cohorte	4,663 pacientes entre 20 y 59 años	Cantidad de dientes, profundidad de sondaje, sangrado al sondaje, NIC, pruebas cognitivas	Periodontitis en general	El resultado del estudio destacó que el estado periodontal se asocia con el deterioro cognitivo en las personas.

6.3. *Porphyromona gingivalis*

La bacteria *Porphyromona gingivalis*, agente etiológico de la enfermedad periodontal, produce inflamación en los tejidos periodontales, y se ha demostrado que además de provocar la destrucción progresiva del periodonto puede crear inflamación en el cerebro también. El periodonto está compuesto por la encía, el ligamento periodontal, el hueso alveolar y el cemento. La infección del periodonto, conocida como *periodontitis*, es una enfermedad

inflamatoria periférica crónica, iniciada por microbios que residen en la cavidad oral. Es causada comúnmente por bacterias específicas, como *Porphyromona gingivalis*, una bacteria gramnegativa, que es un patógeno periodontal clave. *P.gingivalis* está presente en la cavidad oral de casi todos los seres humanos, donde puede o no causar patología. Esta bacteria tiene la capacidad de transportarse con la saliva hacia una ubicación más subgingival usando neutrófilos como "caballos de

Troya", sin embargo las observaciones clínicas sugieren que no todos progresan a manifestar enfermedad periodontal. La boca alberga un microbioma extenso, que en un individuo sano está formado por un conjunto variado de bacterias comensales. Si el equilibrio cambia hacia especies más patógenas, pueden producirse enfermedades orales como la periodontitis. *P.gingivalis* puede actuar como un comensal o un patógeno, dependiendo de la respuesta del huésped y la composición del microbioma. *P.gingivalis* y sus factores de virulencia como fimbrias, gingipaínas y lipopolisacáridos (LPS) están estrechamente relacionados con la periodontitis. Las gingipaínas son cisteína-proteasas que consisten de lisina-gingipaína (Kgp), arginina-gingipaína A (RgpA) y arginina-gingipaína B (RgpB). Estas proteasas se secretan y se transportan a la superficie de la membrana bacteriana externa donde se liberan parcialmente en el medio extracelular por medio de transporte asociado a vesículas de membrana. Kgp y RgpA / B son esenciales para la supervivencia y la patogenicidad de *P.gingivalis*, desempeñando papeles críticos en la

colonización del huésped, la inactivación de las defensas, la adquisición de hierro y nutrientes así como la destrucción de tejidos. Clínicamente, la periodontitis crónica se caracteriza por la presencia de eritema gingival, edema, bolsas periodontales y destrucción del tejido que sostiene los dientes. (4)(28)(31)(32)

Hasta hace poco, era aceptable relacionar las interacciones de *P.gingivalis* con especies específicas de bacterias, por ejemplo, las que pertenecen al complejo rojo (*Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*). Sin embargo, para explicar la patología de la enfermedad periodontal, Hajishengalis y Lamont revisaron esta visión en un modelo de sinergia polimicrobiana y disbiosis. Los autores proponen que varios cientos de microorganismos de la cavidad oral tienen el potencial de subvertir las defensas inmunes y superar las barreras protectoras del huésped al ganar mayor virulencia en el huésped susceptible. Este proceso es como una forma de radicalización bacteriana en la que las especies aparentemente inertes se agregan conjuntamente, mientras permanecen en la cavidad oral. La periodontitis provoca la destrucción

progresiva del tejido conectivo gingival y el hueso alveolar adyacente. La ruptura inicial de las células epiteliales gingivales son el resultado de la habilidad de *P. gingivalis* de infectar y sobrevivir dentro de los neutrófilos que normalmente protegen la salud periodontal. La desactivación transitoria de las vías de señalización inflamatoria atenúa la quimiocina de reclutamiento de neutrófilos, la interleucina 8 (IL-8) y causa un desequilibrio en los niveles de IL-17 de células T. Estos cambios promueven la disbiosis local y, por lo tanto, aumentan la inflamación local, lo que es beneficioso para la selección y supervivencia de las especies disbióticas inflamatorias, hidrófilas, más resistentes dentro de este nicho oral. El factor de virulencia bacteriano oral luego transmigrará al cerebro, resultando en neuroinflamación. Las respuestas inmunes adaptativas ya alteradas, evidentes en el huésped que sufre de enfermedad periodontal, darán lugar a patologías orales. (32)(33)(34)

Un estudio de cohorte reciente de Kang et al. en relación al estado periodontal de pacientes con EA, indicó una relación causal plausible en individuos con demencia. Se sugiere que los pacientes

con demencia en etapa temprana, al momento de visitar la clínica para el diagnóstico inicial, muestran un empeoramiento de la higiene oral, lo que implica que la demencia puede ser el factor de riesgo para la enfermedad periodontal en este grupo de pacientes que a su vez incrementa la susceptibilidad de progresar a EA. Además, se sugiere que si la intervención periodontal se proporciona en la etapa temprana, del inicio de la demencia, retrasaría la velocidad del deterioro cognitivo. De manera similar, el meta-análisis de Dioguardi et al. encontró una correlación importante entre el edentulismo y la EA ya que las personas con EA en promedio presentan una mayor cantidad de piezas dentales perdidas comparado con controles sanos.

(15)(35)(36)

En el pasado, el estudio de Poole et al. analizó muestras cerebrales humanas, de pacientes fallecidos por Alzheimer y reportó haber detectado factores de virulencia de *P. gingivalis* en un 96% a 99% en el hipocampo, un área cerebral importante para la memoria, de las 54 muestras. Casi todas las 54 muestras examinadas contenían gingipaínas, y se

observó que cuanto más gingipaínas presentaba una persona, más fragmentada se encontraba la proteína tau. Por otro lado, resulta importante destacar que el estudio de Dominy et al. encontró bajos niveles de gingipaínas y neurodegeneración en algunas personas que no tenían la afección. No obstante, este hallazgo va de acuerdo con la hipótesis que la EA es el resultado de años de acumulación de daño cerebral. (8) (37)

Recientemente, Ilievski et al., y asimismo Ishida et al., descubrieron que la proteína beta-amiloide parece tener la función de una defensa adhesiva contra las bacterias. Los autores demostraron que la proteína puede actuar como un compuesto antimicrobiano que mata las bacterias, y cuando inocularon los ratones, diseñados para producir las proteínas de Alzheimer, con *P.gingivalis* por vía oral, los ratones desarrollaron placas amiloides alrededor de las células bacterianas durante la noche. Una serie de estudios posteriores luego se enfocó en los microbios. Se encontraron bacterias procedentes de la cavidad oral en los cerebros de las personas que tenían Alzheimer cuando aun estaban vivos. Sin embargo no se

pudo verificar si la bacteria causó la enfermedad o si simplemente pudo ingresar al cerebro previamente dañado por la enfermedad de Alzheimer. (38)(39)

Luego, varios equipos de investigadores se enfocaron en el análisis de *Porphyromonas gingivalis*, la principal bacteria involucrada en la enfermedad periodontal, que es un factor de riesgo conocido para la EA. Hasta ahora, los investigadores descubrieron que *P.gingivalis* invade e inflama las regiones cerebrales afectadas por el Alzheimer; que las infecciones periodontales pueden empeorar los síntomas en ratones genéticamente modificados para tener Alzheimer; y que puede causar inflamación cerebral similar a la de la EA, daño neuronal y placas amiloides en ratones sanos. (40)(41)(42)

Aun se desconoce la vía por la cual ingresa *P. gingivalis* al cerebro, pero existen varias hipótesis. La cavidad oral normalmente alberga una comunidad diversa y relativamente estable de bacterias, pero cuando la placa dental se acumula debajo del margen de las encías, puede formar bolsas periodontales inflamadas en las que

P.gingivalis puede reproducirse y liberar toxinas. Esta inflamación puede provocar periodontitis crónica y pérdida de dientes. De acuerdo con esta idea, algunos estudios, como por ejemplo los estudios de cohorte de Nilsson et al. y Sung et al., ambos del año 2018, demostraron que las personas con menos dientes tienen más probabilidades de tener demencia. (43)(44)

La inflamación y las toxinas causadas por *P.gingivalis* dañan el epitelio del surco gingival, lo que puede permitir que las bacterias orales ingresen al torrente sanguíneo y luego a otros órganos. Incluso sin enfermedad periodontal, el daño transitorio al epitelio por comer o cepillarse los dientes puede permitir que las bacterias orales ingresen a la sangre. (45)

La barrera hematoencefálica normalmente protege el cerebro de los microbios, pero se ha demostrado que *P.gingivalis* tiene la capacidad de invadir leucocitos y las células de endotelio que recubren los vasos sanguíneos, por lo que es posible que la atraviesara de esa manera. (46)(47)(48) Esto es interesante, ya que la misma característica patológica de la barrera hematoencefálica (BHE) se da durante

el envejecimiento humano y en sujetos con EA con el fenotipo genético APOE4. Los sujetos con EA con el gen de susceptibilidad APOE4 demuestran una alta expresión de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa o TNF- α , IL-6 e IL-1). Dado que las infecciones microbianas promueven varias clases de citocinas (IL-6 e IL-1) y la secreción de TNF- α a través de la formación de un inflammasoma, es plausible sugerir que las personas con el genotipo APOE4 son propensas a contraer infecciones crónicas y que la carga de citoquinas es secundaria a las infecciones. Esta hipótesis se ve respaldada también por el estudio de bases de datos GWAS de Carter et al. que encontró que *P.gingivalis* causa el mismo patrón de desregulación genética, proinflamatorio, que se observa en la EA, aterosclerosis y diabetes tipo 2. Además, este estado inflamatorio se correlaciona con las bacteriemiias diarias que ocurren en los seres humanos debido a la periodontitis. En tal sentido, esta enfermedad, luego, permite el ingreso de patógenos y sus factores de virulencia inmunogénicos a través de la BHE, al cerebro. (47)

La revisión sistemática de Kamer et al. del 2020, también confirma esta hipótesis. Como resultado de la entrada de bacterias y sus productos de deshecho, se desencadena una reacción de estrés oxidativo seguido de una estimulación continua mediada por la microglía para expresar localmente citocinas inflamatorias generando así neurodegeneración y falta de protección contra los daños extrínsecos. (49)

Es por eso que Cestari et al. realizaron un estudio de casos y controles para evaluar si las personas con demencia y/o EA y periodontitis tenían mayores niveles de marcadores inflamatorios comparado con pacientes controles cognitivamente sanos. Evidentemente, los hallazgos del estudio confirmaron que las personas con deterioro cognitivo también tenían niveles más altos de TNF-alfa y IL-6. (50)

Tabla 2. Resumen de revisiones sistemáticas

Autor	Año	Título	Tipo de estudio	Numero de artículos revisados	Numero de artículos incluidos para el análisis	Conclusiones
Herrera et al.	2020	<i>Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease</i>	Revisión sistemática	130	78	La evidencia apoya una asociación entre las enfermedades ateroscleróticas y las enfermedades periodontales. Se informa que la terapia periodontal reduce la inflamación sistémica y mejora la función endotelial.
Leira et al.	2017	<i>Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis</i>	Revisión sistemática con meta-análisis	550	5	Se observó una asociación significativa entre la enfermedad periodontal y la enfermedad de Alzheimer
Dioguardi et al.	2019	<i>The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review</i>	Revisión sistemática	144	15	Se confirmó que la carga bacteriana y el proceso inflamatorio relacionado con la enfermedad periodontal pueden intensificar la inflamación a nivel del sistema nervioso central, favoreciendo la aparición de la enfermedad de Alzheimer.
Nascimento et al.	2019	<i>Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review</i>	Revisión sistemática	509	8	En vista de la evidencia científica, se sugiere una asociación entre periodontitis y el deterioro cognitivo.
Fiorillo et al.	2019	<i>Porphyromonas gingivalis, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review</i>	Revisión sistemática	194	21	Los resultados sugieren que la salud oral y, en particular, la patología oral, podrían tener importantes repercusiones sistémicas. El estado de inflamación constante, o incluso la circulación bacteriana y sus desechos en sangre, podrían ser una causa más para las enfermedades sistémicas.
Dioguardi et al.	2019	<i>The Association between Tooth Loss and Alzheimer's Disease: a Systematic Review with Meta-Analysis of Case Control Studies</i>	Revisión sistemática con meta-análisis	550	15	El análisis cuantitativo indicó que los pacientes que padecen de la EA se caracterizan por una mayor cantidad de piezas dentales perdidas y edentulismo general en comparación con los grupos de control.
Kamer et al.	2020	<i>Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease</i>	Revisión sistemática	235	27	Con base en estudios patológicos, clínicos, animales e "in vitro", se demostró que la enfermedad periodontal logró inducir inflamación sistémica, alteración de la barrera hematoencefálica, neuroinflamación, acumulación amiloide cerebral, neurodegeneración y deterioro cognitivo.

6.4. Inflamación sistémica

En relación a este tema, en el año 2005, Dunn y col. señalaron por primera vez que las infecciones sistémicas repetidas en ancianos contribuyeron a la pérdida de memoria antes de su diagnóstico clínico de demencia. Esto llevó a suponer que la inflamación sistémica juega un papel negativo en la salud cerebral. (51)

Es por eso que Holmer et al., con su estudio de cohorte, se enfocaron en la inflamación periférica y sugirieron que los marcadores inflamatorios sistémicos circulantes (citocinas), provocados por la periodontitis, estaban influyendo negativamente en la memoria de los casos con demencia y Alzheimer. (52)

Otros estudios examinaron patógenos periodontales específicos y su relación con la pérdida cognitiva funcional, observada en casos clínicos de EA. Para este fin, Beydoun et al. realizaron un estudio de cohorte y encontraron que la infección con *P. gingivalis* se asoció con un deterioro de la memoria espacial / episódica con un odds ratio de 1.22 (IC 95% 1.04 a 1.43), así como un incremento en la mortalidad para adultos mayores a 65 años. (53)

Estudios posteriores se enfocaron en detectar mediadores inflamatorios de fase aguda en el plasma sanguíneo de pacientes con EA en relación a patógenos periodontales/periodontitis y la contribución de marcadores inflamatorios sistémicos confirmados por bacterias orales. (54)(55)

Ide et al. evaluaron si las citoquinas inflamatorias circulantes provocadas por bacterias periodontopatógenas se asocian con mayores tasas de deterioro cognitivo en casos clínicos de EA. El estudio reclutó a 59 participantes con EA leve a moderada en los cuales se evaluó su cognición y marcadores inflamatorios circulantes. A la mayoría de los participantes (52) se hizo un seguimiento continuo y a los seis meses se repitió la evaluación de sus biomarcadores iniciales. El estudio reveló que la presencia de periodontitis al inicio del estudio aumentó seis veces la tasa de deterioro cognitivo de los participantes durante el período de seguimiento de seis meses. La periodontitis al comienzo del estudio también se asoció con un aumento relativo en el estado proinflamatorio durante el seguimiento de seis meses. Los autores concluyeron que la

periodontitis se asocia con un mayor deterioro cognitivo en pacientes con EA. Sin embargo, cabe mencionar que las debilidades del estudio fueron el pequeño número de participantes y la ausencia de participantes controles sanos, con cognición intacta. (56)

Por otro lado, Leira et al. realizaron un estudio de casos y controles en el cual compararon los niveles de marcadores de neurodegeneración sistémica en personas con y sin periodontitis. Este estudio reciente, del año 2020, encontró evidencia que las personas con periodontitis tienen niveles más altos de amiloide beta que los controles sanos y los autores sugieren que este fenómeno se debe probablemente a la mayor inflamación sistémica presente en los pacientes con periodontitis. (55)

6.5. Apolipoproteína O4

La hipótesis bacteriana para la enfermedad de Alzheimer no está en conflicto tampoco con la evidencia genética. La propensión del cuerpo humano a la inflamación puede variar según las variaciones genéticas que afectan nuestro sistema inmunológico, y esto puede influir en la cantidad de daño *P. gingivalis* induce en un cerebro. El

mayor factor de riesgo genético para la enfermedad de Alzheimer es una variante del gen que produce la proteína inmune Apolipoproteína o (ApoE). El gen de la apolipoproteína alelo 4 (APOE s4) es un gen de susceptibilidad que interactúa con factores de riesgo ambientales como por ejemplo un patobioma subgingival que resulta de la enfermedad periodontal y / o con otros factores negativos como el tabaquismo, una dieta poco saludable y un estilo de vida sedentario. (6)(57)

P. gingivalis podría ser un excelente candidato de factor de riesgo ambiental modificable ya que el interactoma de esta bacteria muestra superposiciones con genes de susceptibilidad de EA. Cabe destacar un estudio reciente, muy interesante, de Lönn et al. que investigó la capacidad de dos cepas de *P.gingivalis*, una cepa natural productora de gingipaínas y otra mutante incapaz de producir esta proteasa, para degradar lipoproteínas humanas, entre otras APOE. Los investigadores lograron demostrar que únicamente la cepa productora de gingipaínas tenía la capacidad de fragmentar LDL, VLDL y ApoE. Según los autores, las gingipaínas liberadas por

P. gingivalis rompen la proteína ApoE en fragmentos, la cortan en el sitio de un aminoácido específico dentro de la proteína, y que estos fragmentos pueden dañar las neuronas. La variante ApoE4 de esta proteína contiene más de este aminoácido, lo que sugiere que la razón por la cual las personas que poseen esta variante tienen un mayor riesgo de desarrollar Alzheimer, puede deberse a que los niveles dañinos de fragmentos de proteína ApoE se acumulan más rápidamente en sus cerebros que en los de otras personas. La velocidad a la que se acumula el daño es un factor clave en la enfermedad.(58)

Aunque muchas personas presentan *P. gingivalis* en su cavidad oral, solo

algunas desarrollan Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer ataca a las personas que acumulan gingipainas y daños lo suficientemente rápido en su cerebro como para desarrollar síntomas durante su vida. En cuanto a cómo *P. gingivalis* puede causar EA después de llegar al cerebro, se han propuesto dos posibilidades. La primera hipótesis es que la bacteria desencadena la liberación de amiloide debido a que el cerebro lo produce para tratar de contener la infección, lo que resulta neurotóxico. La segunda es que los factores de virulencia de *P. gingivalis* dañan directamente el cerebro. (59)(60)(61)(62)

Tabla 3. Resumen de revisiones de literatura

Autor	Año	Título	Numero de artículos revisados	Conclusiones
Shah et al.	2020	<i>Pathogenesis of Alzheimer's disease: Multiple interacting causes against which amyloid precursor protein protects</i>	34	La periodontitis crónica parece estar asociada con casi todas las enfermedades, tanto mentales como físicas.
Singhraj & Harding	2020	<i>Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis?</i>	38	Los autores concluyen que la carga bacteriana y la mala higiene oral son un riesgo probable para el desarrollo de la EA a cualquier edad.
Aguayo et al.	2018	<i>Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link?</i>	217	La información revisada sugiere que la relación entre bacterias y EA reside en la capacidad de las bacteria para actuar de manera directa e indirecta sobre el cerebro.
Iqbal et al.	2020	<i>The Use of Antimicrobial and Antiviral Drugs in Alzheimer's Disease</i>	154	Los hallazgos de los numerosos estudios destacados en la revisión presentan una clara indicación del papel que las bacterias y los virus pueden tener en el desarrollo de la EA.
Singhraj & Olsen	2019	<i>Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease</i>	81	Las infecciones por <i>P. gingivalis</i> y su LPS parecen estar estrechamente asociadas con el desarrollo de la forma esporádica de EA.
Popat et al.	2019	<i>Association between periodontitis and Alzheimer's disease: Does the link exist?</i>	39	El estudio describió la posible asociación entre la periodontitis y la EA, sin embargo existe una falta de evidencia directa que vincule la periodontitis con la EA.
Wang et al.	2019	<i>Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline</i>	111	La revisión apoya la hipótesis que la periodontitis puede ser un factor de riesgo para una serie de enfermedades sistémicas importantes, incluida la EA.

Kumar	2016	<i>From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease</i>	112	La investigación y las correlaciones clínicas han identificado un papel importante para las enfermedades periodontales en la patogénesis de enfermedades sistémicas, entre otras, la EA.
Olsen & Singhrao	2016	<i>Inflammasome Involvement in Alzheimer's Disease</i>	95	La modificación de la actividad del inflammasoma podría permitir que otros factores de virulencia de <i>P. gingivalis</i> contribuyan en la EA, particularmente en la inactivación del complemento seguida de lesión neural por LPS / gingipaina
Olsen & Singhrao	2020	<i>Is there a link between genetic defects in the complement cascade and Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease?</i>	111	Al afectar algunas de las proteínas defectuosas del gen APOE4, <i>P. gingivalis</i> posiblemente puede amplificar la disbiosis inflamatoria mediada por el complemento.
Schnaider et al.	2019	<i>Reevaluating the Microbial Infection Link to Alzheimer's Disease</i>	32	La acumulación de enfermedades infecciosas a lo largo del tiempo podrían ser la causa subyacente de acumulación de amiloide beta y posterior neuroinflamación/ neurodegeneración.
Wu & Nakanishi	2015	<i>Lessons from Microglia Aging for the Link between Inflammatory Bone Disorders and Alzheimer's Disease</i>	80	La evidencia reciente indica que los trastornos óseos inflamatorios son factores de riesgo potenciales para la EA.
Olsen & Singhrao	2015	<i>Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease?</i>	209	En la patogénesis de la EA, los microorganismos orales pueden desempeñar un papel importante: particularmente las bacterias anaerobias como <i>Treponema</i> , <i>P. gingivalis</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Fusobacterium</i> y <i>Actinomyces</i> , pero también especies de <i>Candida</i> .
Sureda et al.	2020	<i>Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome?</i>	237	La microbiota oral produce mediadores inflamatorios capaces de migrar al torrente sanguíneo y afectar tejidos y órganos distantes, lo que representa una fuente de infección e inflamación sistémica, provocando neuroinflamación y posiblemente actuando como agentes principales para la EA
Teixeira et al.	2017	<i>Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation</i>	111	Los hallazgos de los estudios revisados señalan claramente que la inflamación toma un papel importante tanto en la periodontitis como en la EA.
Hashioka et al.	2019	<i>The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms</i>	85	La evidencia encontrada apoya la relación positiva entre la periodontitis y los trastornos neuropsiquiátricos, en particular la EA. Existe una considerable asociación recíproca.
Matsushita et al.	2020	<i>Periodontal Disease and Periodontal Disease Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease</i>	85	Los hallazgos apoyan la hipótesis que es posible que la enfermedad periodontal exacerbe directa e indirectamente la condición de demencia y EA.
Ganesh et al.	2017	<i>A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review</i>	53	No hay estudios concluyentes que prueben la asociación bidireccional entre las dos enfermedades. Es posible que coexistan simultáneamente y que cada enfermedad contribuya a la patogénesis de la otra.
Pritchard et al.	2017	<i>Periodontitis, Microbiomes and their Role in Alzheimer's Disease</i>	106	El estudio identifica al periodontopatógeno <i>P. Gingivalis</i> como un agente clave en el desarrollo de la EA, ya que es un evasor inmune maestro y un inmunosupresor del huésped a través de la supresión de IL-2.
Olsen & Singhrao	2019	<i>Poor Oral Health and Its Neurological Consequences: Mechanisms of Porphyromonas gingivalis Involvement in Cognitive Dysfunction</i>	80	Es probable que múltiples factores (inflamación, A β y factores bacterianos como Pg) interrumpan las sinapsis como una explicación plausible de la pérdida funcional en el desarrollo de la EA.
Singhrao et al.	2015	<i>Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease</i>	126	Es probable que <i>P. gingivalis</i> sea el vínculo entre la inflamación crónica y la etapa temprana en el desarrollo de la EA seguida de la aparición de las proteínas distintivas.
Olsen & Singhrao	2020	<i>Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for Alzheimer's disease onset</i>	40	Los hallazgos respaldan la hipótesis que la periodontitis generalizada contribuye a una fuente de A β a través de <i>P. gingivalis</i> y que constituye un factor para el desarrollo de la EA.
Olsen et al.	2016	<i>Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease</i>	90	Los autores concluyen que <i>P. gingivalis</i> utiliza muchos métodos para evadir la inmunidad adaptativa en la periodontitis, así como en enfermedades sistémicas y posiblemente en la EA.
Ryder et al.	2020	<i>Porphyromonas Gingivalis and Alzheimer's Disease: Recent Findings and Potential Therapies</i>	32	La evidencia sugiere que los inhibidores de gingipaina pueden proporcionar un enfoque prometedor para el tratamiento de la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.

6.6. Evidencia en estudios animales

Ishida y col., en su experimento de modelo animal, indujeron periodontitis en ratones a través de una monoinfección oral con *P. gingivalis* viva. Los ratones en este estudio fueron infectados cada dos días con 1×10^9 UFC durante los primeros 10 días (cinco infecciones / 10 días), y sacrificado cinco semanas después de la primera inoculación. Se observó una mayor deposición de A β 40, y placas amiloides A β 42 en el hipocampo así como niveles más altos de IL-1 β y TNF- α en el grupo infectado en comparación con el grupo control. Varias pruebas conductuales demostraron que la función cognitiva estaba significativamente afectada en los ratones con periodontitis inducida en comparación con el grupo control. Una posible explicación para el incremento del déficit cognitivo en el grupo infectado es el aumento de la inflamación intracerebral, producto de la periodontitis inducida. (41)

Con relación a este tema, Marsh y col. han verificado el papel de las células inmunes adaptativas en modelos de ratones transgénicos inmunodeficientes con EA (Rag-5xfAD). Este informe confirma que las células inmunes

adaptativas en un huésped inmunosuficiente (animales de control) ayudan a restringir tanto la neuroinflamación como la acumulación de proteína beta-amiloide lo que sugiere que se puede desarrollar una patología distintiva, específica en el huésped vulnerable inmunodeprimido. (63)

La asociación sugerida entre la enfermedad periodontal y la EA se basa en varias observaciones claves. Existen correlaciones significativas entre la tasa de deterioro cognitivo y las medidas de progresión de la enfermedad periodontal, como la profundidad de la bolsa periodontal, la pérdida ósea alveolar y la pérdida de dientes. (43)(64) En estudios de modelo animal recientes, como por ejemplo los de Hayashi et al., así como Hu et al., se pudo confirmar que *P. gingivalis* invade activamente los cerebros de ratones infectados, provocando así un marcado deterioro cognitivo en los animales.(65)(66)

De manera similar, varios autores que realizaron estudios en ratones concluyeron que *P.gingivalis* y/o sus gingipaínas tienen la capacidad de inducir neurodegeneración mediante la generación de un estado más inflamatorio y por ende un mayor estrés

oxidativo en el cerebro. En los varios animales inoculados con *P. gingivalis*, el patógeno provocó desde inflamación cerebral, producción de amiloide, apoptosis neuronal, fragmentos de proteína tau, hasta daño neuronal en las regiones y nervios normalmente afectados por la enfermedad de Alzheimer. (42) (65)(66)(67)(68)

Es por eso que, según algunos autores, *P. gingivalis* cumple con un conjunto actualizado de criterios para atribuir una enfermedad a un patógeno en particular. Estas condiciones se denominan postulados de Koch, en honor a Robert Koch, fundador de la teoría bacteriana de la enfermedad. (37)(49)(69)

Esta idea se ve respaldada por el estudio de Dominy et al. que administró un medicamento experimental a los ratones infectados con *P.gingivalis* que ya mostraron síntomas equivalentes a la EA en humanos. Este medicamento fue diseñado para matar a *P.gingivalis*, ya sea directamente o indirectamente al bloquear las gingipaínas que usan estas bacterias para alimentarse. Se pudo observar una reducción tanto en las bacterias como en los síntomas de EA. Debido a los resultados prometedores, se están investigando terapias de

prevención y tratamiento de la demencia con fármacos anti-*P.gingivalis*. (37)(70)(71) (72)

Por ejemplo, Cortexyme Inc®, una empresa con sede en EE. UU. está evaluando su componente estrella , COR388, un inhibidor específico de las gingipaínas; para tratar la demencia, en la fase 1 de ensayos clínicos. (37)(73) Otro componente terapéutico que se está investigando, es el ácido salvianólico, propuesto por Liu et al., ya que en ratones demostró ser eficaz para tratar y mejorar el deterioro cognitivo, producto de la infección por *P.gingivalis*. (74)

6.7. Estudios in vitro

Existe también amplia evidencia respecto a estudios in vitro que se realizaron en los últimos 5 años. Por ejemplo, el estudio de Liu et al. pudo demostrar que la exposición de microglías a las gingipaínas de arginina (Rgp) y lisina (Kgp) llevó a la activación de las mismas. Las microglías son células macrófagas específicas del cerebro que, en estado de salud, ayudan a combatir la inflamación y a fagocitar patógenos. Sin embargo, su sobreactivación se ha vinculado con enfermedades neurodegenerativas como

la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y la enfermedad de Alzheimer, ya que destruyen conexiones sinápticas importantes, provocando inflamación tisular. (29) (31)

De manera similar, Wu et al. demostraron que la exposición crónica de LPS de *P.gingivalis* no solamente es capaz de generar inflamación crónica en los ratones, sino que además lleva a la activación de microglías y la producción incrementada de catepsina B, tanto en vivo como in vitro. Para ellos, la catepsina B, una proteasa, es la enzima clave que vincula a *P.gingivalis* con la enfermedad de Alzheimer, ya que juega un rol importante en la apoptosis y la generación de inflamación.(75)

Es importante destacar que Nie et al., en su estudio de ratones y *P.gingivalis*, proponen a la inhibición de la catepsina B como una posible intervención terapéutica para frenar el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer. (46)

De igual forma, Memedovski et al., y por su parte Feng et al., comprobaron que la exposición de microglías a LPS de *P.gingivalis* produjo la activación de estas células así como la liberación de sustancias inflamatorias, apoyando una

vez más la hipótesis que los factores de virulencia bacterianos pueden causar inflamación y de esta forma, neurodegeneración. (76)(77)

En relación con este tema, el estudio de Tang et al. logró poner en evidencia que *P.gingivalis* posee la capacidad de provocar la hiperfosforilación de la proteína tau, fenómeno clave en la enfermedad de Alzheimer. (78)

Respecto a estudios in vitro con células humanas, Haditsch et al. demostraron que las neuronas expuestas a *P.gingivalis* y sus gingipaínas reaccionan con una hiperfosforilación de proteína tau y una importante pérdida de sinapsis, lo que en un sujeto vivo provocaría pérdida de memoria, síntoma relacionado a la EA. (79)

De manera similar, el estudio de Tetz et al., observó que el ADN de varias bacterias, entre ellas *P.gingivalis*, tiene la capacidad de inducir la agregación e hiperfosforilación de proteína tau humana. (80)

Armbrust et al. obtuvieron resultados similares y además demostraron que la exposición a *P.gingivalis* provoca agregación de amiloide beta así como neurotoxicidad en las células neuronales humanas in vitro. (81)

6.7. Gingipaínas

La actividad de las gingipaínas tiene el potencial de erosionar las proteínas de unión estrecha de los endotelios y se ha documentado el deterioro cognitivo debido a defectos en la barrera hematoencefálica en los individuos de edad avanzada. Además, se ha propuesto que la forma soluble del A β oligomérico puede interferir con las sinapsis. En el contexto de la cascada del complemento, estas proteasas juegan un papel importante ya que durante la activación del complemento, se produce la liberación de varias proteínas pequeñas (opsoninas), que luego opsonizan a las neuronas. Dependiendo del sitio de unión de las opsoninas a la neurona, por ejemplo, por la hendidura sináptica, se da el potencial de interrumpir la vía de comunicación neuronal lo que da paso a la disfunción cognitiva. (31) (57)

La infección por *P. gingivalis* continúa escindiendo los componentes del complemento (C1-C5) a través de la actividad de sus gingipaínas y evita tanto el depósito de C3b en la superficie bacteriana como la captura de la proteína de unión a C4b. Al secuestrar el regulador del complemento C4bp a la

superficie bacteriana, *P. gingivalis* evita el ensamblaje del complejo de ataque de membrana y adquiere la capacidad de regular la convertasa C3. En consecuencia, las gingipaínas no solo destruyen el complemento a través de la degradación proteolítica, sino que también inhiben la activación del complemento al unirse al inhibidor del complemento C4bp. Esto inhibe la acción del complemento y da como resultado una acumulación local de la anafilatoxina C5a. *P. gingivalis* también ejerce una actividad enzimática similar a la convertasa C5 y explota la diafonía del complemento-TLR para subvertir las defensas del huésped y así escapar de la eliminación del huésped. (57)

Con respecto a la enfermedad periodontal, un estudio de cohorte longitudinal de Gil-Montoya et al. sugirió un vínculo entre una mayor carga de beta-amiloide en el hipocampo de humanos de edad avanzada con periodontitis y deterioro cognitivo.(82) En el año 2017, Singhrao y col. analizaron el papel de *P. gingivalis* en lesiones mediadas por inflamación con deterioro progresivo de integridad microvascular del hipocampo de ratones y las mismas regiones cerebrales

afectadas demostraron una alta similitud de características neurológicas de la EA. Tanto las infecciones como los traumatismos cerebrales físicos se presentan con mediadores inflamatorios comunes en cuanto aparezcan los primeros síntomas de demencia. Las gingipaínas, se encontraron en niveles más altos en el tejido cerebral con mayor cantidad de proteínas tau. Los investigadores además lograron detectar ADN de *P. gingivalis* en la corteza cerebral de los ratones, una región involucrada en el pensamiento conceptual, comúnmente afectada en los pacientes con Alzheimer. (48)

De manera similar, en el estudio de Dominy et al., se analizaron muestras cerebrales de personas con y sin Alzheimer y se detectó que algunos pacientes sanos tenían *P. gingivalis* y acumulaciones de beta amiloide, pero a niveles bajos. Es por eso que ahora existe la hipótesis que *P. gingivalis* no ingresa al cerebro como resultado de la enfermedad de Alzheimer sino que incluso podría ser su causa. (37)

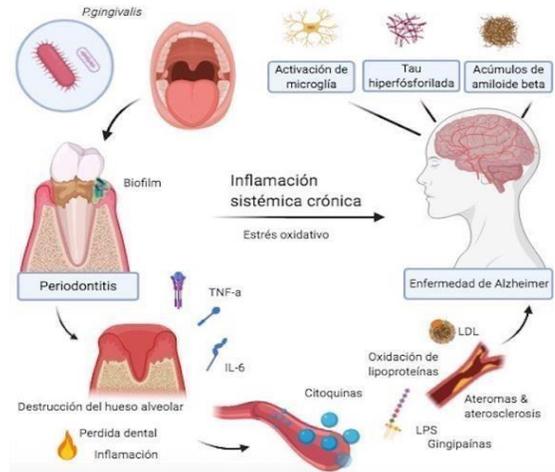


Gráfico 3. Vargas & García 2020: Relación entre *P.gingivalis*, Periodontitis y enfermedad de Alzheimer

7. Conclusiones

Con base en los diferentes estudios revisados, se pudo demostrar que *P.gingivalis*, a través de la enfermedad periodontal, puede inducir inflamación sistémica, alteración de la barrera hematoencefálica, neuroinflamación, acumulación de A β cerebral, hiperfosforilación de la proteína tau, fragmentación de ApoE, neurodegeneración y deterioro cognitivo. Los resultados de esta revisión indican que el estado de la salud bucodental, y en particular la patología oral, podrían tener importantes repercusiones en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Especialmente, los modelos animales que estudian las relaciones y enfoques

mecanicistas están aumentando en número, proporcionando cada vez más evidencia y soporte para la plausibilidad biológica de *P. gingivalis* como factor de riesgo importante para el desarrollo de la EA. Sin embargo, cabe destacar, que el potencial patogénico de *P. gingivalis* no es sorprendente ya que esta bacteria periodontal posee la capacidad de invadir células epiteliales y macrófagos. Es un periodontopatógeno clave que utiliza factores de virulencia, es decir, gingipaínas y LPS, para evadir las respuestas del huésped, causando un desequilibrio en el microbioma oral y alterando factores proteolíticos con efectos proinflamatorios. Estos efectos dan como resultado un entorno local favorable para otras bacterias inflamatorias, intensificando así la disbiosis. Por consiguiente, esta presencia de disbiosis local y el aumento de la inflamación sistémica pueden resultar en condiciones más propicias para que *P. gingivalis* acceda al cerebro. De este modo, la entrada de *P. gingivalis* y / o sus gingipaínas y LPS al cerebro, debido a una barrera hematoencefálica defectuosa, puede conducir al depósito intracerebral de placas A β , así como hiperfosforilación de proteína tau. En la

actualidad, se sabe que los depósitos de A β en el cerebro pueden comenzar a acumularse de 10 a 20 años antes de los primeros síntomas del deterioro cognitivo y el diagnóstico de la EA. Esta idea se ve reforzada también por el desarrollo cronológico, de al menos 10 años necesarios, para que la periodontitis provoque los primeros síntomas de la EA y estudios demostraron que pacientes ancianos, cognitivamente normales, con enfermedad periodontal tienen un nivel más alto de A β en el cerebro en comparación con sujetos que no cumplen con este criterio periodontal. Por ende, *P. gingivalis* podría ser el eslabón perdido que, con el tiempo, revelará, si la inflamación sistémica provocada por la infección oral crónica representa la etapa inicial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Si bien aún no existen suficientes estudios longitudinales y de intervención como para confirmar una relación causal, la evidencia obtenida resalta que *P. gingivalis* toma un papel significativo en el desarrollo y la progresión de la EA. Es por eso que el diagnóstico y tratamiento precoz de la periodontitis crónica son fundamentales

para reducir la carga bacteriana de *P.gingivalis*, capaz de inducir altos niveles de citocinas proinflamatorias, como método preventivo para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, promoviendo así una mejor calidad de vida, especialmente en los adultos mayores.

8. Referencias bibliográficas

1. Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, et al. The Possible Causal Link of Periodontitis to Neuropsychiatric Disorders: More Than Psychosocial Mechanisms. *Int J Mol Sci*. enero de 2019;20(15):3723.
2. Aguayo S, Schuh CMAP, Vicente B, Aguayo LG. Association between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: Are Pore Forming Proteins the Missing Link? *J Alzheimers Dis*. 2018;65(1):29-46.
3. 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*. 2019;10:323.
4. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. Buommino E, editor. *Mediators Inflamm*. 30 de abril de 2015;2015:137357.
5. Association A. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016;12(4):459-509.
6. Association A. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2019;15(3):321-87.
7. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: Diagnosis and management. *Med Clin*. 2019;103(2):263-93.
8. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(4):665-77.
9. Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N, et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014;9(12):e114959.
10. Schnaider L, Arnon ZA, Gazit E. Reevaluating the Microbial Infection Link to Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(1):59-62.
11. Leira Y, Domínguez C, Seoane J, Seoane-Romero J, Pías-Peleteiro JM, Takkouche B, et al. Is Periodontal Disease Associated with Alzheimer's Disease? A Systematic Review with Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;48(1-2):21-31.
12. Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. Dentition, Dental Health Habits, and Dementia: The Leisure World Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8):1556-63.
13. Tzeng N-S, Chung C-H, Yeh C-B, Huang R-Y, Yuh D-Y, Huang S-Y, et al. Are chronic periodontitis and gingivitis associated with dementia? A nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2016;47(2):82-93.
14. Silvestre FJ, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Martínez-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 Suppl 1):189-96.
15. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L, Alovisi M, Sovereto D, Mastrangelo F, et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. febrero de 2020;9(2):495.
16. Olsen I, Singhrao SK. Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *J Oral Microbiol*. 1 de enero de 2015;7(1):29143.
17. Harding A, Robinson S, Crean S, Singhrao SK. Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis*. 2017;58(2):337-48.

18. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement*. 2008;4(4):242-50.
19. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ, et al. TNF-a and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol*. 2009;216(1-2):92-7.
20. Olsen I, Singhrao SK. Inflammasome Involvement in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;54(1):45-53.
21. Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF, et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:327.
22. Wang RP-H, Ho Y-S, Leung WK, Goto T, Chang RC-C. Systemic inflammation linking chronic periodontitis to cognitive decline. *Brain Behav Immun*. 1 de octubre de 2019;81:63-73.
23. Shah AF, Morris JA, Wray M. Pathogenesis of Alzheimer's disease: Multiple interacting causes against which amyloid precursor protein protects. *Med Hypotheses*. 1 de octubre de 2020;143:110035.
24. Chen C-K, Wu Y-T, Chang Y-C. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):56.
25. Herrera D, Molina A, Buhlin K, Klinge B. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. *Periodontol* 2000. 2020;83(1):66-89.
26. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol*. 15 de enero de 2017;595(2):465-76.
27. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 1 de enero de 2016;8(1):33029.
28. Fiorillo L, Cervino G, Laino L, D'Amico C, Mauceri R, Tozum TF, et al. Porphyromonas gingivalis, periodontal and systemic implications: a systematic review. *Dent J*. 2019;7(4):114.
29. Wu Z, Nakanishi H. Lessons from Microglia Aging for the Link between Inflammatory Bone Disorders and Alzheimer's Disease. Tabarkiewicz J, editor. *J Immunol Res*. 19 de mayo de 2015;2015:471342.
30. Singhrao SK, Olsen I. Assessing the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol*. 1 de enero de 2019;11(1):1563405.
31. 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. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-13.
32. Na HS, Jung N-Y, Choi S, yeong Kim S, Kim H-J, Lee JY, et al. Analysis of oral microbiome in chronic periodontitis with Alzheimer's disease: Pilot study. 2020;
33. Hajishengallis G, Lamont RJ. Breaking bad: Manipulation of the host response by Porphyromonas gingivalis. *Eur J Immunol*. 2014;44(2):328-38.
34. Singhrao SK, Harding A. Is Alzheimer's disease a polymicrobial host microbiome dysbiosis? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2 de abril de 2020;18(4):275-7.
35. Kang J, Wu B, Bunce D, Ide M, Aggarwal VR, Pavitt S, et al. Bidirectional relations between cognitive function and oral health in ageing persons: a longitudinal cohort study. *Age Ageing*. 2020;
36. 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*. 2019;7(2):49.
37. 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.
38. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging.* 2015;36(2):627-33.
39. 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 JAD.* 2018;66(1):105-14.
40. 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.* 3 de octubre de 2018;13(10):e0204941.
41. Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M, et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *Npj Aging Mech Dis.* 6 de noviembre de 2017;3(1):15.
42. Ding Y, Ren J, Yu H, Yu W, Zhou Y. *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing.* 2018;15(1):6.
43. Nilsson H, Berglund JS, Renvert S. Periodontitis, tooth loss and cognitive functions among older adults. *Clin Oral Investig.* 2018;22(5):2103-9.
44. Sung C-E, Huang R-Y, Cheng W-C, Kao T-W, Chen W-L. Association between periodontitis and cognitive impairment: Analysis of national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *J Clin Periodontol.* 1 de agosto de 2019;46(8):790-8.
45. Olsen I, Singhrao SK. Poor Oral Health and Its Neurological Consequences: Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* Involvement in Cognitive Dysfunction. *Curr Oral Health Rep.* 1 de junio de 2019;6(2):120-9.
46. Nie R, Wu Z, Ni J, Zeng F, Yu W, Zhang Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* Infection Induces Amyloid- β Accumulation in Monocytes/Macrophages. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(2):479-94.
47. Carter CJ, France J, Crean S, Singhrao SK. The *Porphyromonas gingivalis*/Host Interactome Shows Enrichment in GWASdb Genes Related to Alzheimer's Disease, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:408.
48. 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.* 1 de enero de 2017;9(1):1270602.
49. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol.* 2000. 2020;83(1):242-71.
50. Cestari JAF, Fabri GMC, Kalil J, Nitri R, Jacob-Filho W, de Siqueira JTT, et al. Oral infections and cytokine levels in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls. *J Alzheimers Dis.* 2016;52(4):1479-85.
51. Dunn N, Mullee M, Perry VH, Holmes C. Association between dementia and infectious disease: evidence from a case-control study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19(2):91-4.
52. Holmer J, Eriksson M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2018;45(11):1287-98.
53. Beydoun M, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Periodontal Pathogens and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. Available SSRN 3433900. 2019;
54. Leblhuber F, Huemer J, Steiner K, Gostner JM, Fuchs D. Knock-on effect of periodontitis to the pathogenesis of Alzheimer's disease? *Wien Klin Wochenschr.* 2020;1-6.
55. Leira Y, Carballo Á, Orlandi M, Aldrey JM, Pías-Peleiteiro JM, Moreno F, et al. Periodontitis and systemic markers of neurodegeneration: A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2020;47(5):561-71.
56. Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins

- V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. PLOS ONE. 10 de marzo de 2016;11(3):e0151081.
57. Olsen I, Singhrao SK. Is there a link between genetic defects in the complement cascade and Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease? J Oral Microbiol. 1 de enero de 2020;12(1):1676486.
58. Lönn J, Ljunggren S, Klarström-Engström K, Demirel I, Bengtsson T, Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipains of Porphyromonas gingivalis. J Periodontal Res. 2018/01/17 ed. junio de 2018;53(3):403-13.
59. Sureda A, Daglia M, Argüelles Castilla S, Sanadgol N, Fazel Nabavi S, Khan H, et al. Oral microbiota and Alzheimer's disease: Do all roads lead to Rome? Pharmacol Res. 1 de enero de 2020;151:104582.
60. Matsushita K, Yamada-Furukawa M, Kurosawa M, Shikama Y. Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. J Inflamm Res. 30 de junio de 2020;13:275-83.
61. Pritchard AB, Crean S, Olsen I, Singhrao SK. Periodontitis, microbiomes and their role in Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2017;9:336.
62. Popat R, Bhavsar N, Popat P. Association between periodontitis and Alzheimer's disease: Does the link exist? Indian J Oral Sci. 2016;7(2):74.
63. Marsh SE, Abud EM, Lakatos A, Karimzadeh A, Yeung ST, Davtyan H, et al. The adaptive immune system restrains Alzheimer's disease pathogenesis by modulating microglial function. Proc Natl Acad Sci. 2016;113(9):E1316-25.
64. 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;15:7-12.
65. Hayashi K, Hasegawa Y, Takemoto Y, Cao C, Takeya H, Komohara Y, et al. Continuous intracerebroventricular injection of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. Exp Gerontol. 2019;120:1-5.
66. Hu Y, Li H, Zhang J, Zhang X, Xia X, Qiu C, et al. Periodontitis Induced by P. gingivalis-LPS Is Associated With Neuroinflammation and Learning and Memory Impairment in Sprague-Dawley Rats. Front Neurosci. 2020;14:658.
67. Rokad F, Moseley R, Hardy RS, Chukkapalli S, Crean S, Kesavalu L, et al. Cerebral Oxidative Stress and Microvasculature Defects in TNF- α Expressing Transgenic and Porphyromonas gingivalis-Infected ApoE $^{-/-}$ Mice. J Alzheimers Dis. 2017;60(2):359-69.
68. Cheng M, Tang Z, Liang D, Zeng F, Liu R, Lian Q, et al. The effects of Porphyromonas gingivalis on the apoptosis of hippocampal cells in Sprague-Dawley rats and its underlying mechanisms. Int J Clin Exp Med. 2020;13(1):300-9.
69. Olsen I, Singhrao SK. Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for Alzheimer's disease onset. Expert Rev Anti Infect Ther. 14 de julio de 2020;1-4.
70. Ryder MI. Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. J Periodontol [Internet]. 13 de junio de 2020 [citado 20 de agosto de 2020];n/a(n/a). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0104>
71. Iqbal UH, Zeng E, Pasinetti GM. The Use of Antimicrobial and Antiviral Drugs in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. enero de 2020;21(14):4920.
72. Nakanishi H, Nonaka S, Wu Z. Microglial Cathepsin B and Porphyromonas gingivalis Gingipains as Potential Therapeutic Targets for Sporadic Alzheimer's Disease. CNS Neurol Disord-Drug Targets Former Curr Drug Targets-CNS Neurol Disord. 2020;
73. Detke M, Lynch C, Holsinger L, Kapur S, Hennings D, Raha D, et al. COR388 for the Treatment of Alzheimer's Disease (4098). Neurology. 14 de abril de 2020;94(15 Supplement):4098.
74. Liu J, Wang Y, Guo J, Sun J, Sun Q. Salvianolic Acid B improves cognitive impairment by inhibiting neuroinflammation and decreasing A β level in Porphyromonas gingivalis-infected mice. Aging. 2020;12.

75. Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, et al. Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain Behav Immun.* octubre de 2017;65:350-61.
76. Memedovski Z, Czerwonka E, Han J, Mayer J, Luce M, Klemm LC, et al. Classical and Alternative Activation of Rat Microglia Treated with Ultrapure *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide In Vitro. *Toxins.* 2020;12(5):333.
77. Feng Y, Peng Y-W, Wu Q-L, Liang F-Y, You H-J, Feng Y-W, et al. Chronic oral administration of *P. gingivalis* induces microglial activation and degeneration of dopaminergic neurons possibly through increase in gut permeability and peripheral IL-17A in LRRK2 R1441G mice. 2020;
78. 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* [Internet]. 16 de junio de 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01629-1>
79. Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, Hancock S, Cecere T, Nguyen M, et al. Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. *J Alzheimers Dis.* 2020;(Preprint):1-16.
80. Tetz G, Pinho M, Pritzkow S, Mendez N, Soto C, Tetz V. Bacterial DNA promotes Tau aggregation. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-11.
81. Armbrust F, Colmorgen C, Pietrzik CU, Becker-Pauly C. The Alzheimer's disease associated bacterial protease RgpB from *P. gingivalis* activates the alternative β -secretase meprin β thereby increasing A β generation. *bioRxiv.* 2019;748814.
82. Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, Sanchez-Lara I, Pardo CC, Fornieles-Rubio F, et al. Association between periodontitis and amyloid β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. *J Periodontol.* 2017;88(10):1051-8.



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Cynthia Vargas Wachter**, con C.C: # 1711446128 autora del trabajo de titulación: **“Evidencia que P.gingivalis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de Alzheimer”** previo a la obtención del título de **Odontóloga** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 18 de septiembre del 2020

C. Vargas

f. _____

Nombre: **Cynthia Vargas Wachter**

C.C: **1711446128**

<i>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</i>			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN			
TEMA Y SUBTEMA:	Evidencia que P.gingivalis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de Alzheimer		
AUTOR(ES)	Vargas Wachter Cynthia		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Gustavo David García Muentes		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias médicas		
CARRERA:	Odontología		
TITULO OBTENIDO:	Odontóloga		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	18 de septiembre del 2020	No. DE PÁGINAS	36
ÁREAS TEMÁTICAS:	Periodoncia, microbiología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Porphyromona gingivalis; periodontitis, Alzheimer, LPS, factores de virulencia, gingipaína, demencia, enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>En la literatura científica reciente, las enfermedades periodontales y su influencia sobre el deterioro cognitivo, las correlaciones entre la salud oral y la demencia son un tema importante de discusión actual. Porphyromonas gingivalis es una de las bacterias implicadas en la formación de biopelículas de placa bacteriana, y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad periodontal. En esta revisión sistemática, se ha analizado la literatura científica de los últimos 5 años sobre P. gingivalis y sus implicaciones como factor de riesgo importante para la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.</p> <p>Propósito: Evaluar y resumir la evidencia de los estudios disponibles hasta la fecha para analizar si P.gingivalis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer</p> <p>Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Scopus, PubMed, Embase, Scielo, Google Scholar y Web of Science mediante el empleo de palabras clave, tales como: "Porphyromonas gingivalis" y "Alzheimer"</p> <p>Resultados: En total se obtuvieron 66 estudios de texto completo que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad para su inclusión y análisis. Discusión: De los 66 artículos incluidos, 7 corresponden a revisiones sistemáticas con o sin meta- análisis, 24 corresponden a revisiones de literatura y 35 corresponden a estudios clínicos con modelos animales, estudios in vitro, casos y controles o cohorte con pacientes. La mayoría de los artículos afirma una relación positiva entre P.gingivalis, periodontitis y la enfermedad de Alzheimer.</p> <p>Conclusión: Se pudo demostrar que P.gingivalis, a través de la enfermedad periodontal, puede inducir inflamación sistémica, alteración de la barrera hematoencefálica, neuroinflamación, acumulación de Ap cerebral, hiperfosforilación de la proteína tau, fragmentación de ApoE, neurodegeneración y deterioro cognitivo. Si bien aún no existen suficientes estudios longitudinales y de intervención como para confirmar una relación causal, la evidencia obtenida resalta que P.gingivalis toma un papel significativo en el desarrollo y la progresión de la EA.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0996506689	E-mail: Cynthia.vargas@cu.ucsg.edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN	Nombre: Dr. Jose Fernando Pino Larrea		
	Teléfono: 0962790062		
(COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	E-mail: jose.pino@cu.ucsg.edu.ec		
SECCION PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			