

Porphyromonas gingivalis y enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática de estudios preclínicos

Juan Pablo Granados Correa, Valeria Juliana Sepúlveda Jácome, Meiby Syliana Rodríguez

Riaño, Loren Dayana Riviera Giraldo

Trabajo de grado para optar el título de Odontólogo

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División Ciencias de la Salud

Facultad de Odontología

2025

Contenido

1. Introducción.....	10
1.1. Planteamiento del problema.....	11
1.2. Justificación	12
2. Marco teórico.....	13
2.1. Revisión sistemática.....	13
2.1.1. Fases de una revisión sistemática	14
2.2. Periodontitis	16
2.2.1 Fisiopatología de la periodontitis	17
2.2.2 Etiología y Factores de riesgo de la periodontitis.	17
2.3. Porphyromonas Gingivalis.....	18
2.3.1 Fimbria	18
2.3.2 Enzimas proteolíticas	19
2.3.3 Lipopolisacárido	19
2.3.4 Gingipainas	19
2.4. Enfermedad de Alzheimer.....	20
2.4.1. Fisiopatología.....	20
2.4.2. Neuroinflamación	20
2.5. Modelos murinos en la Enfermedad de Alzheimer para estudios preclínicos	21
2.6. Relación P.gingivalis y Enfermedad de Alzheimer	22
2.6.1. Vías de llegada de la P. gingivales al cerebro	23
3. Objetivos.....	24

3.1. Objetivo general.....	24
3.2. Objetivos específicos.....	24
4. Métodos.....	25
4.1. Tipo de estudio.....	25
4.2. Población muestra y muestreo.....	25
4.2.1 Población.....	25
4.2.2 Muestra y Muestreo.....	25
4.3. Criterios de selección.....	26
4.3.1 Criterios de inclusión.....	26
4.3.2 Criterios de exclusión.....	26
4.4. Variables.....	26
4.5. Instrumento.....	27
4.6. Procedimiento.....	27
4.6.1 Prueba Piloto.....	27
4.7. Plan de análisis estadístico.....	28
4.7.1 Plan de análisis estadístico univariado.....	28
4.8. Consideraciones éticas.....	28
5. Resultados.....	28
6. Discusión.....	51
7. Conclusiones.....	55
8. Recomendaciones.....	56
9. Referencias.....	57
10. Apéndices.....	60

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Características generales y reporte de calidad de los estudios revisados.</i>	30
Tabla 2. <i>Distribución de exposición, la evaluación y conclusiones de los artículos revisados</i>	35
Tabla 3. <i>Pruebas y resultados de deterioro cognitivo de los artículos revisados.</i>	40
Tabla 4 <i>Pruebas y resultados de pruebas moleculares y marcadores inflamatorios de los artículos revisados</i>	44
Tabla 5. <i>Pruebas y resultados histopatológicos del cerebro de los artículos revisados.</i>	48

Lista de figuras

Figura 1. *Flujograma PRISMA* 29

Lista de apéndices

Apéndice A. *Cuadro de operacionalización de variables* 60

Apéndice B. *Instrumento*..... 62

Apéndice C. *Plan de análisis estadístico*..... 63

Resumen

Introducción: la infección oral por *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) se asocia con neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer (EA), debido a bacteriemia sistémica y proteasas bacterianas que alteran proteínas cerebrales. Su presencia podría influir en la EA mediante inflamación crónica, respuesta inmune y daño a la barrera hematoencefálica.

Objetivo: analizar los efectos de *P. gingivalis* en modelos preclínicos de EA, evaluando deterioro cognitivo, marcadores inflamatorios, metabolismo del amiloide beta y cambios histopatológicos.

Materiales y métodos: revisión sistemática de 11 estudios preclínicos (2015-2024) en bases de datos (PubMed, Scopus, Dentistry & Oral Science Source). Se incluyeron modelos murinos infectados con *P. gingivalis* por inoculación oral, inyecciones intracerebrales o exposición a (LPS).

Resultados: se emplearon diversos modelos experimentales en los que los ratones fueron expuestos a la bacteria mediante diferentes métodos, incluyendo inoculación oral, inyecciones intracerebrales e introducción de lipopolisacáridos (LPS) bacterianos. Evaluaron el impacto de la infección en el cerebro, observando su influencia en la inflamación, la activación de la microglía, la acumulación de proteínas beta-amiloide y la fosforilación de la proteína tau. Además, se realizaron distintas pruebas para evaluar el deterioro cognitivo (laberinto acuático de Morris, laberinto en Y, evitación pasiva, etc.) La infección crónica con *P. gingivalis* indujo neuroinflamación, activación microglial, acumulación de beta-amiloide y fosforilación de tau. Las pruebas conductuales mostraron deterioro cognitivo. La bacteria o sus componentes atravesaron la barrera hematoencefálica, aumentando citocinas proinflamatorias y depósitos de beta-amiloide.

Conclusiones: *p. gingivalis* y la periodontitis podrían acelerar la neuropatología de la EA mediante inflamación crónica. Estos hallazgos resaltan la importancia de prevenir y tratar la periodontitis como posible factor de riesgo modificable en la EA.

Palabras clave: porphyromonas gingivalis, enfermedad de Alzheimer, péptidos beta-amiloides, deterioro cognitivo, lipopolisacáridos.

Abstract

Introduction: Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) has been associated with neuroinflammation in Alzheimer's disease (AD), mediated through systemic bacteremia and bacterial proteases that disrupt cerebral proteins. Emerging evidence suggests this periodontal pathogen may influence AD pathogenesis via chronic inflammation, host immune responses, and blood-brain barrier compromise.

Objective: to evaluate the effects of *P. gingivalis* in preclinical AD models by assessing cognitive impairment, inflammatory markers, amyloid-beta metabolism, and histopathological alterations.

Materials and Methods: we conducted a systematic review of 11 preclinical studies (2015-2024) sourced from PubMed, Scopus, and Dentistry & Oral Science Source. The analysis included murine models infected with *P. gingivalis* through oral inoculation, intracerebral injections, or bacterial lipopolysaccharide (LPS) exposure.

Results: experimental models employed various infection methods, including oral inoculation, intracranial administration, and LPS exposure. Investigations revealed significant CNS impacts, including neuroinflammatory responses, microglial activation, β -amyloid aggregation, and tau protein phosphorylation. Behavioral assessments (Morris water maze, Y-maze, passive avoidance tests) demonstrated measurable cognitive deficits. Notably, *P. gingivalis* and its virulence factors were found to breach the blood-brain barrier, triggering proinflammatory cytokine release and promoting amyloid plaque deposition.

Conclusions: these findings support the hypothesis that chronic *P. gingivalis* infection and associated periodontitis may accelerate AD neuropathology through sustained neuroinflammation. The collective evidence underscores the potential importance of periodontal disease management as a modifiable risk factor in Alzheimer's disease progression.

Keywords: *porphyromonas gingivalis*, Alzheimer's disease, amyloid beta-peptides, cognitive dysfunction, lipopolysaccharides.

1. Introducción

La periodontitis es un proceso infeccioso que involucra tanto la encía como el aparato de inserción adyacente, este se puede producir por diversos microorganismos que están presentes en el área supra y subgingival. La periodontitis puede tener diferentes grados de severidad, caracterizados por rápida pérdida de inserción y pérdida ósea, comprende gran variedad de microorganismos de los cuales el que más resalta es la *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), y existen múltiples estudios que han mostrado que por medio de esta se favorece una neuro inflamación la cual desencadena la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Ramón, 2023).

Sin embargo, aún no se sabe con total certeza el papel que tiene la *P.gingivalis* como factor de riesgo en la aparición de EA. La periodontitis por *P.gingivalis* podría llegar a causar esta patología cerebral, influyendo en el cerebro a través de tres vías incluidas la diseminación hematogena, la vía neuronal directa y la alteración de la barrera hematoencefálica constituyendo el inicio de un proceso fisiopatológico que desencadene la neuroinflamación (De Sada y Del Rosal, 2023).

Las últimas décadas de investigación biomédica han aportado pruebas masivas de la contribución del microbiota en el desarrollo de una variedad de enfermedades humanas crónicas (Leon-Sarmiento, et al, 2008). Cada vez hay más pruebas de que *Porphyromonas gingivalis*, un patógeno oportunista bien adaptado de la mucosa oral y constituyente destacado de las biopelículas orales, mejor conocido por su implicación en la periodontitis, puede ser un mediador importante en la evolución de una serie de enfermedades crónicas multifactoriales y aparentemente no relacionadas (Mysak, et al, 2014).

Los microorganismos orales pueden entrar en la circulación sistémica y causar bacteriemia a través de procedimientos médicos o intervenciones como catéteres y sondas. (Mysak, et al, 2014).

Asimismo, la comprensión de la relación entre la EA y la *P. gingivalis* pueden favorecerse mediante revisiones sistemáticas. Estas investigaciones que realizan una recopilación precisa,

organización y análisis sistemáticos de los datos son necesarias para establecer de una manera sólida la relación de estas dos enfermedades y así generar estrategias efectivas para la prevención y el tratamiento integral (Costa, 2022). El manejo adecuado de las medidas de higiene oral para garantizar la salud bucal y la prevención de la periodontitis podrían ser factores que ayuden a reducir el riesgo de desarrollar EA o moderar su rápida progresión en pacientes que ya la padecen.

1.1. Planteamiento del problema

La periodontitis, es una condición que conlleva a un proceso inflamatorio en el que se genera una pérdida de inserción y devastación de los tejidos alrededor de los dientes, produciendo tumefacción, hemorragias, eritema y por último pérdida de las piezas dentales, y la *P.gingivalis* es un microorganismo que participa en la aparición de esta enfermedad (Mysak, et al, 2014).

Por otra parte, la EA es un trastorno neurológico mayor caracterizado por la pérdida de memoria que genera un desgaste en la calidad de vida de las personas que lo padecen impidiéndoles hacer labores de la vida cotidiana (López y Agüera, 2015).

Existe evidencia que sugiere una conexión entre la enfermedad periodontal y el deterioro cognitivo, mediante la bacteria *P. gingivalis*, en parte por su capacidad para producir toxinas que pueden afectar el cerebro (Dominy SS, 2019).

Al abordar la relación en la literatura se puede explorar cómo la presencia de *P. gingivalis* en la cavidad oral puede influir en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, examinando los posibles mecanismos subyacentes, como la inflamación crónica, la reacción inmune del huésped y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (López y Agüera, 2015).

Además, estudios preclínicos han observado que las toxinas producidas por esta bacteria, conocidas como gingipainas, pueden cruzar la barrera hematoencefálica e inducir neuroinflamación y cambios patológicos característicos de la EA, como la activación de proteínas tau anormales (Elwishahy, et al, 2021)

Existen revisiones de literatura y sistemáticas que pueden ser útiles, por ejemplo, existe una investigación previa de una revisión sistemática de estudio del 2015-2019 en la que se enfocaron en hacer revisiones de estudios preclínicos en animales, sin embargo, actualmente no existe una revisión que específicamente busque la relación de *P. Gingivales* con enfermedad de Alzheimer en los últimos cinco años, es decir, de 2020 a 2024. (Costa, et al, 2021).

De acuerdo con lo mencionado se plantea la siguiente pregunta problema ¿Cuáles son los efectos reportados en la literatura científica de *P.gingivalis* sobre la enfermedad de Alzheimer en relación con deterioro cognitivo, marcadores inflamatorios, metabolismo del amiloide beta y alteraciones histopatológicas?

1.2.Justificación

Los tejidos periodontales son considerados pilares importantes para la salud de la cavidad oral, rodean y sostienen las piezas dentales, funcionan como mecanismo de defensa y regeneración frente a daños que puedan generar las bacterias presentes en boca. Los tejidos se pueden ver afectados por diferentes factores como: la diabetes mellitus, el consumo de tabaco, la placa bacteriana, la microbiota y la higiene oral inadecuada. La presencia de los factores anteriormente mencionados puede llevar a enfermedades periodontales crónicas que generan condiciones sistémicas de mayor gravedad, como la EA (Briguglio, 2022).

Este tema es relevante y se ha generado una investigación a nivel mundial, enfocada en como la *Phorphyromona gingivalis* genera una respuesta negativa en el sistema nervioso central de forma

progresiva e irreversible, estando la enfermedad de Alzheimer entre las consecuencias más devastadoras. Esta patología afecta las funciones intelectuales, resultando en un deterioro paulatino; memoria, aprendizaje, orientación, estabilidad emocional, dificultad para comunicarse; por lo tanto, puede haber dificultad en los hábitos como mantener una buena higiene oral (Samaniego, 2023). Aporta una actualización de los estudios preclínicos de EA en relación con la *P. gingivalis*, lo cual es de utilidad para el entendimiento tanto básico como clínico de estas dos enfermedades; esto tiene repercusiones tanto en la profesión de odontología como neurología (Samaniego, 2023)

El propósito de la investigación es recopilar las posibles implicaciones que puede tener la *P. gingivalis* con relación al deterioro cognitivo, los marcadores inflamatorios, el metabolismo del amiloide beta y las alteraciones histopatológicas (Costa, et al, 2021).

2. Marco teórico

2.1. Revisión sistemática

Según Aguilera Eguía, R., las revisiones sistemáticas son manera de búsqueda que agrega y resume particularmente (destinado a debatir una pregunta de búsqueda o investigación); deben realizarse según un plan previamente elaborado. En revisiones sistemáticas, el foco de la investigación no son los pacientes, sino los estudios disponibles en fuentes electrónicas (Aguilera, 2014).

Además, las revisiones sistemáticas son resúmenes claros y estructurados de la información disponible orientada a responder una pregunta específica. Dado que están constituidas por múltiples artículos y fuentes de información. Las revisiones sistemáticas se caracterizan por tener y describir el proceso de elaboración transparente y comprensible para recolectar, seleccionar, evaluar críticamente y resumir toda la evidencia (Moreno, et al, 2018).

2.1.1. Fases de una revisión sistemática

Las revisiones sistemáticas requieren métodos sólidos y transparentes para identificar, evaluar críticamente y sintetizar la evidencia obtenida (Reyna, et al, 2021). A continuación, se resumen las fases de una revisión sistemática:

2.1.1.1 Definir la pregunta de investigación. Para la construcción de una pregunta de investigación se requiere de algo bien confeccionado y estructurado, para esto se han establecido formatos estandarizados que permiten estructurar preguntas de manera sistemática, enfocándose en aspectos clave y facilitando la búsqueda eficiente. Aquí es donde vamos a encontrar los modelos PICO (población, intervención, comparación, resultado) y PICOT (población, intervención, comparación, resultado y tiempo o tipo de estudio), la diferencia de estos dos radica en que el modelo PICOT describe el marco de tiempo en el que se realiza la investigación, o el tiempo esperado para la aparición del resultado (Represa, 2020).

Si es muy reducida, limitará la búsqueda, identificando pocos estudios, si es muy amplia, dificultará el análisis y el alcance de conclusiones efectivas. El enfoque más habitual es definir la pregunta acerca de la nomenclatura PICOT, la población se define como un grupo de individuos con una condición específica (Reyna, et al, 2021).

2.1.1.2. Establecer criterios de elegibilidad de los estudios. La selección de la información depende de los criterios de selección. Dado que generalmente cada estudio se realiza con criterios diferentes, es importante que el autor determine si solo se realizan estudios sobre personas, idiomas, tipo de estudio, etc. El enfoque más común es definir la pregunta utilizando el método técnico

PICOT: una población se define como un grupo de personas con una enfermedad particular (Reyna, et al, 2021).

2.1.1.3 Realizar la búsqueda de la evidencia. Debe ser explícito y contener una referencia a la fecha de implementación, así como el motor de búsqueda, los términos incluidos y las restricciones en la fecha de publicación y tipos de estudios (Reyna, et al, 2021).

2.1.1.4 Extraer los datos. Se requiere la misma base de datos para realizar análisis de confiabilidad y resultados. La selección de estudios debe ser clara para reducir los riesgos. Hay prejuicios y errores. Se puede emplear un software de gestión de referencias, como EndNote o Mendeley, para recopilar, almacenar y organizar citas de manera eficiente, o puede gestionarse directamente en tabla de registro en Excel. Se requiere utilizar un formulario para obtener información, las tres listas de verificación para la extracción de datos más utilizadas son las de Center for Evidence-Based Medicine (CEBM), la Cochrane Coordinación y el Programa de Auditoría Crítica (CASP).

La obtención de datos debe realizarse por dos revisores independientes y cualquier conflicto debe ser reconciliado. La elaboración de estas tablas permite analizar resultados distintos y evaluar si pueden agruparse y llevar a cabo un metaanálisis. En general, quién elaboró la recopilación de datos y elementos del estudio (tipo de estudio, país de origen, título, cita); características del estudio, objetivos, diseño, criterios de inclusión, procedimientos empleados (Reyna, et al, 2021).

2.1.1.5 Evaluar la calidad de los estudios. El artículo debe leerse analíticamente y utilizarse escalas de calificación. Por ejemplo, el ARRIVE (siglas de Animal Research: Reporting of In Vivo

Experiments) es un conjunto de directrices utilizadas para evaluar y calificar la calidad del reporte de los estudios realizados en animales (Reyna, et al, 2021).

2.1.1.6 Presentar los resultados. La síntesis requiere recopilar, combinar y resumir los resultados de estudios individuales. En algunos casos, esto se puede hacer cuantitativamente mediante un metaanálisis. Si los resultados de la investigación no son comparables, se puede utilizar un enfoque narrativo para hacerlo. Es importante considerar y sintetizar la solidez de la evidencia (Reyna, et al, 2021). Para tabular la información al obtener los resultados de una revisión sistemática, usualmente se siguen varias normas para verificar que los datos sean comprensibles. Un elemento para tener en cuenta es la síntesis cuantitativa. En caso de que los estudios mencionados en la revisión sistemática sean equivalentes, se puede realizar un metaanálisis para combinar los resultados de los estudios individuales de forma cuantitativa. Se puede realizar un registro en plataformas para protocolos de revisiones sistemáticas como PRÓSPERO, para declarar desde un inicio todos los componentes metodológicos de forma que sean verificables (Reyna, et al, 2021).

2.2. Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria, multifactorial, que inicia por la presencia de la bacteria, pero ella no es la que está directamente implicada en la pérdida de los tejidos periodontales. Es la respuesta inflamatoria desbalanceada o desregulada la responsable de la pérdida de tejido como el hueso. Tiene en común con todas ellas el hecho de estar obligatoriamente asociada a la presencia de las bacterias que colonizan el nicho subgingival o supragingival, sin embargo, estas son necesarias, pero no las convierte en el único factor de riesgo para producir esta enfermedad. La periodontitis tiene ciertas características que la hacen única como la presencia de bolsas periodontales, la destrucción ósea, pérdida

de fibras colágenas, concentración de leucocitos polimorfonucleares en la bolsa epitelial, entre otras (Castex, 2023).

2.2.1 Fisiopatología de la periodontitis

Los microorganismos provocan la producción crónica de mediadores inflamatorios como enzimas de neutrófilos y monocitos. La inflamación afecta al ligamento periodontal, las encías, el cemento y el hueso alveolar. Las encías pierden progresivamente su unión con los dientes, comienza la pérdida ósea y las bolsas periodontales se profundizan. Con la pérdida ósea progresiva, los dientes se aflojan y se genera recesión gingival. En las últimas etapas, la migración de los dientes es común y es posible que se pierdan algunos dientes (James y Hingham, 2022).

2.2.2 Etiología y Factores de riesgo de la periodontitis.

La causa de la periodontitis es principalmente bacteriana. dentro de las bacterias consideradas periodontopatógenos se encuentran *P. gingivalis*, *F.nucleatum*, *P. intermedia*, *C. rectus* entre otros se encuentran en altos valores donde hay sitios con pérdida reciente de inserción. La *P. ginvivalis*, se relaciona con el incremento de la edad, con sacos periodontales más profundos, por eso se considera la *P. gingivalis* de mayor riesgo en la progresión de esta enfermedad (Cháirez, 2018).

Sin embargo, además de las bacterias, existen modificadores del riesgo que contribuyen a la periodontitis, características personales como la edad (con creciente prevalencia y gravedad), el sexo (parece afectar más a los hombres) y el embarazo, que pueden tener una relación bidireccional ya que los cambios hormonales aumentan el riesgo de periodontitis, y la periodontitis aumenta el riesgo de parto prematuro y otras complicaciones perinatales. Dentro de otros contribuyentes a la periodontitis, se encuentran los siguientes:

Herencia: se estima que la periodontitis es hereditaria en un 50%. Además, existe una agregación familiar de periodontitis juvenil localizada, lo que favorece una teoría genética (Briguglio, 2022).

Tabaco: aumenta el riesgo de desarrollar periodontitis de 5 a 20 veces. Tiene peor condición periodontal, peor respuesta al tratamiento, más pérdida de dientes y hueso (Briguglio, 2022).

Fármacos: pueden disminuir la secreción salival y contribuir a la periodontitis.(Briguglio, 2022)

2.3. Porphyromonas Gingivalis

Es una bacteria gramnegativa que se asocia frecuentemente con la periodontitis crónica y otras enfermedades periodontales. La estructura de *P. gingivalis* incluye varios componentes importantes, como la membrana externa como todas las bacterias gramnegativas, *P. gingivalis* tiene una membrana externa que contiene lipopolisacáridos (LPS), aunque estos son estructuralmente únicos en comparación con otras bacterias gramnegativas y menos inmunogénicas. Esta membrana también contiene proteínas y otros lípidos que ayudan en la resistencia a la fagocitosis y contribuyen a la virulencia (Putri y Bachtiar, 2021).

P. gingivalis es un patógeno importante que causa periodontitis. Las arterias, la placenta, el hígado y el cerebro son lugares donde estas bacterias pueden propagarse. La gingipaína, que consiste en arginina A (RgpA), arginina B (RgpB) y lisina (Kgp), es el principal factor de virulencia de *P. gingivalis*. Este factor de virulencia puede alterar el sistema inmunitario, provocar inmunosupresión, daño tisular y daño neuronal (Putri y Bachtiar, 2021).

2.3.1 Fimbria

Estas proteínas se encuentran en la superficie de *P. gingivalis*, lo que permite a este microorganismo invadir los tejidos periodontales y colonizar la cavidad oral (Putri y Bachtiar, 2021).

Se agrupa de la fimBrilina, codificada por FimA, y otra unidad proteica llamada Análisis de flujo metabólico (Mfa), codificada por mfa1, en *P. gingivalis* (Orrego, et al, 2015).

2.3.2 Enzimas proteolíticas

Las gingipaínas son un conjunto de proteasas generadas por *P. gingivalis*, que pertenecen al grupo de la cisteína proteasas similares a la tripsina. Las gingipaínas (RgpA y RgpB) son codificadas por los genes (RgpA y RgpB), respectivamente, y tienen especificidad por los péptidos que son ricos en arginina (Castillo, 2018).

2.3.3 Lipopolisacárido

El Lipopolisacárido (LPS) de la *P. gingivalis* está compuesto por tres elementos: polisacáridos en la parte exterior, oligosacáridos en el centro y lípido A en el interior, siendo este último la porción más inmunogénica. Durante la enfermedad, *P. gingivalis* libera vesículas con (LPS) que invaden los tejidos periodontales, activando la producción de citoquinas en macrófagos, fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales (Castex, 2023).

2.3.4 Gingipainas

Desempeñan un papel crucial, ya que participan en la destrucción de la matriz extracelular de los tejidos periodontales, en la modulación de la respuesta inmune del hospedero y en la estimulación de la producción de citocinas proinflamatorias por diversos tipos de células (Nájera, 2023).

2.4. Enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurológica que causa la deterioro funcional y muerte de las células nerviosas del cerebro. Generalmente, la enfermedad de Alzheimer comienza de forma gradual y los primeros indicios se deben a la pérdida de memoria. Neuropatológicamente se caracteriza por ovillos neurofibrilares y placas amiloideas, asociados a disrupción dendrítica. A medida que avanza la enfermedad los ovillos y las placas neuríticas se propagan, cambian la forma de las neuronas, lo que provoca sinapsis disfuncionales y una disminución del cifrado de la información. Los pacientes con Alzheimer también pueden experimentar confusión al ubicarse en el espacio y el tiempo, y tener dificultades para completar tareas o planificar eventos (Sánchez, 2015).

2.4.1. Fisiopatología

La EA es una proteopatía caracterizada por anomalías en el plegamiento de proteínas. Sus causas y progresión no se comprenden completamente; sin embargo, la enfermedad está asociada con placas seniles y los ovillos neurofibrilares en el cerebro. En cuanto a las placas de proteína beta amiloide ($A\beta$), Plegado anormal, estos se acumulan en el cerebro y están formados por pequeños péptidos de 39 a 43 aminoácidos de largo (Freire, et al, 2022).

2.4.2. Neuroinflamación

Tradicionalmente, se pensaba que la neuroinflamación en la EA era un fenómeno secundario asociado a etapas avanzadas. Sin embargo, hay evidencia creciente que la vincula a la patogénesis desde fases tempranas, como el deterioro cognitivo leve, donde se observan cambios inflamatorios sistémicos y en el líquido cefalorraquídeo. Un hallazgo clave es la asociación de la EA con variantes genéticas del gen (TREM2), que codifica un receptor importante en la respuesta inmune innata, expresado en la microglía

y otras células mieloides. Mutaciones homocigotas en (TREM2) están relacionadas con la enfermedad de Nasu-Hakola, que incluye demencia de inicio precoz (Pérez y Puente, 2020).

Los ovillos neurofibrilares están compuestos por agregados proteicos de la proteína Tau en su forma hiperfosforilada, esta es una proteína asociada al citoesqueleto, que tiene como función fisiológica conferir estabilidad a los microtúbulos. El Tau se asocia con retracción neurítica y disfunción axonal, lo que interfiere la comunicación neuronal. En algunos individuos se presenta acúmulo de (A β) lo que ayuda a la agregación y formación de oligómeros solubles y fibrillas insolubles neurotóxicas, generando especies reactivas de oxígeno que estimulan el estrés oxidativo, inflamación y desbalance de la homeostasis iónica y muerte celular. Una teoría de neuroinflamación, describe la presencia crónica de mediadores pro-inflamatorios en la circulación periférica producidos por una respuesta inmune crónica distante al cerebro que afecta la homeostasis de este. Las moléculas inflamatorias como la IL-1 β , IL-6 y TNF, generan disfunción por la barrera hemato-encefálica (BHE) y ser reconocidas por receptores de citoquinas de las microglías (Lima, et al, 2022).

La microglía juega un papel central en los mecanismos inflamatorios que conducen a la neurodegeneración. Responde al β -amiloide, creando un ciclo vicioso que perpetúa la inflamación y, a largo plazo, puede resultar en muerte neuronal. Esto resalta la importancia de la neuroinflamación en las etapas iniciales de la EA (Pérez y Puente, 2020).

2.5. Modelos murinos en la Enfermedad de Alzheimer para estudios preclínicos

Los modelos murinos son los más usados en este tipo de estudios por ser un homólogo humano a nivel del 99% del genoma, tienen como objetivo generar una réplica de las lesiones que aparecen con el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. Existen modelos basados en la APP (ratones transgénicos basados en la proteína precursora del amiloide), modelos basados en la presenilina (PS), basados en

apolipoproteína E (APOE) y basados en la proteína fosforilada asociadas a los microtúbulos (Tau). Sin embargo; no se ha generado un modelo experimental de ratón que encapsule todos los aspectos importantes de la EA, lo que resulta en una limitación (Payno, et al, 2009).

2.6. Relación *P.gingivalis* y Enfermedad de Alzheimer

La cavidad oral constituye un nicho dinámico donde *Porphyromonas gingivalis*, patógeno clave de la periodontitis altera la arquitectura y la composición de la biopelícula subgingival, generando un microambiente disbiótico e intensamente inflamatorio. Sus gingipainas y otros factores de virulencia desencadenan la liberación sistémica de citocinas proinflamatorias: interleucina-1 β , interleucina-6 y factor de necrosis tumoral α que, al circular por el torrente sanguíneo, comprometen la integridad de la barrera hematoencefálica. El resultado es la infiltración de mediadores inmunitarios y, en ocasiones, del propio patógeno en el sistema nervioso central, lo que activa la microglía, favorece la deposición de β -amiloide y la fosforilación patológica de tau, procesos característicos de la enfermedad de Alzheimer. En este contexto, la infección periodontal crónica por *P. gingivalis* establece un eje boca-cerebro que conecta la periodontitis con la neuroinflamación y el daño neuronal (Ryder, 2020).

La relación entre estos dos podría ser bidireccional, debido a que la enfermedad de Alzheimer muchas veces es un obstáculo para el correcto cuidado de la salud oral, genera un descuido en los aspectos básicos personales, pueden retener más placa dental por lo que es considerado factor de riesgo para la aparición de la periodontitis y *P.gingivalis* (Briguglio, 2022).

Se necesitan cumplir ciertos criterios para establecer un vínculo causal definitivo entre la periodontitis y una enfermedad extraoral como la EA en vez de asociar las dos afecciones. Se requiere demostrar que la primera enfermedad (periodontitis) va de la mano junto con la EA, determinar el mecanismo biológico concreto por el cual se promueve o inicia la afección y mirar los efectos directos

que está bacteria después de trasladarse por el torrente sanguíneo a otros órganos podría generar en el huésped y por último comprobar que el tratamiento integral establecido para la periodontitis puede atenuar o modificar la EA con sus signos y síntomas (Ryder, 2020).

2.6.1. Vías de llegada de la P. gingivales al cerebro

Los estudios observacionales y experimentales indican la detección de *P. gingivalis* o sus productos bacterianos, como el (LPS) y las gingipaínas, en el cerebro de la población estudiada, mencionando que su vía de ingreso fue por la Barrera hematoencefálica (BHE), la cual se vio perjudicada por la inflamación sistémica que produce esta bacteria al ingresar al torrente sanguíneo. (Putri y Bachtiar, 2021).

Sin embargo, aunque se ha demostrado que todas las cepas de *P. gingivalis* pueden ingresar al cerebro de ratas o ratones, solo las cepas encapsuladas (K1 o K2) aumentan la producción de citocinas proinflamatorias y los niveles de A β -42; también alteran la morfología astrocítica y provocan la hiperfosforilación de Tau en el hipocampo (Putri y Bachtiar, 2021).

Aunque en cierta medida, la hipótesis de que estas bacterias o sus productos ingresan al cerebro a través de la BHE podría discutirse porque esta barrera generalmente evita que diferentes microorganismos o sustancias ingresen al sistema nervioso central. Sin embargo, se ha demostrado que las citoquinas pueden ingresar a través de los capilares de las regiones circunventriculares utilizando ciertos transportadores, lo que aumenta la permeabilidad de la (BHE) permitiéndose que diferentes moléculas pasen a través de los transportadores de células endoteliales (Putri y Bachtiar, 2021).

Por tanto, se cree que la cavidad oral y el cerebro de las personas con EA están conectados, lo que significa que la (BHE) es una posible vía de entrada para las bacterias que viven en el medio oral (Putri y Bachtiar, 2021).

3. Objetivos

3.1. Objetivo general.

Analizar los efectos descritos en la literatura científica de estudios preclínicos sobre *Porphyromonas gingivalis* en la enfermedad de Alzheimer, en relación con el deterioro cognitivo, los marcadores inflamatorios, el metabolismo del amiloide beta y las alteraciones histopatológicas.

3.2. Objetivos específicos.

Determinar las características generales de la literatura con la información relacionada entre el *P.gingivalis* y Alzheimer.

Analizar posible deterioro cognitivo, cambios en marcadores inflamatorios de metabolismo, del amiloide beta o cambios histopatológicos en los trabajos seleccionados producidos por *P.gingivalis*.

Evaluar la calidad del reporte de estudios preclínicos, utilizando la guía ARRIVE para la evaluación de la calidad de los estudios.

4. Métodos

4.1. Tipo de estudio

Es un estudio documental de fuentes secundarias de tipo revisión sistemática. Debido a que se realizó una búsqueda de estudios preclínicos en artículos científicos sobre la evidencia de la relación de *P.gingivalis* y la afección en el sistema nervioso central en la EA por medio de las ecuaciones previamente definidas en las diferentes bases de datos.

4.2. Población muestra y muestreo

4.2.1 Población

Se incluyeron artículos científicos publicados hasta la fecha (2024) desde el 2015 referente a hallazgos de *P. gingivalis* en modelos (Animales) con enfermedad de Alzheimer que se encuentran en las siguientes bases de datos seleccionadas: (Dentistry & Oral Science Source, PubMed, Scopus).

4.2.2 Muestra y Muestreo

Muestra: conformada por la totalidad de los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, por lo tanto, este trabajo no requiere de ninguna técnica de muestreo.

Se buscaron los artículos orientados en la estructura P.I.C.O (población, intervención, comparación y resultado (*outcome*)).

P: estudios en los que se evaluaron animales, exactamente modelos murinos.

I: artículos en los que se realizó cualquier intervención orientada a la enfermedad y relación entre la *P. gingivales* y la enfermedad de Alzheimer.

C: los artículos incluidos deben tener grupo control y un grupo de comparación.

O: marcadores inflamatorios, metabolismo de amiloide beta, (AB40, AB42, TNF-a, IL-1B, IL-6) y cambios histopatológicos.

4.3. Criterios de selección

4.3.1 Criterios de inclusión

- Artículos en inglés y español.
- Artículos científicos que contengan información de cambios en modelos murinos por exposición a *P. gingivalis* o sus derivados.
- Artículos que aparecen en las siguientes bases de datos seleccionadas (Dentistry & Oral Science Source, PubMed, Scopus).

4.3.2 Criterios de exclusión

- Artículos publicados con antigüedad mayor a 10 años.
- Artículos que no estén disponibles en texto completo.
- Artículos que en su título y resumen presenten temáticas diferentes a la de interés.

4.4. Variables

Las variables dependientes e independientes pertinentes a esta revisión sistemática se describirán en el anexo, variables cualitativas como el año de publicación de los artículos, idioma, tipo de estudio, distribución de la exposición a *p. gingivalis* y variables cuantitativas como el deterioro cognitivo y los marcadores inflamatorios de metabolismo. (Apéndice A).

4.5. Instrumento

El instrumento del presente estudio se elaboró en Microsoft Excel conteniendo en sus columnas cada una de las variables previamente descritas con el fin de realizar el registro de la información por dos investigadores para cada artículo científico revisado en el presente trabajo (Apéndice B).

4.6. Procedimiento

Se utilizó la siguiente ecuación: (Alzheimer OR "Alzheimer diseases" OR dementia) AND ("inflammation" OR Neuroinflammation OR "cytokynes" OR "cytokynes" OR "IL1 OR "TNF OR INTERFERON") ("Lipopolysaccharide" OR "LPS" OR "P. gingivalis") AND ("Alzheimer") AND ("inflammation" OR "Neuroinflammation" OR "cytokynes" OR "IL1 OR "TNF OR INTERFERON") en las bases de datos seleccionadas (Dentistry & Oral Science Source, PubMed, Scopus), luego se procedió a eliminar los registros duplicados (que estén en más de una base de datos), después se revisaron los títulos y los resúmenes de los registros para verificar el cumplimiento de los criterios de selección, si no los cumplen se eliminan. Se comenzó buscando en texto completo los artículos seleccionados y se identificaron los que no cumplan los criterios de selección para excluirlos. Finalmente, se extrajo la información por dos investigadores para cada artículo, y posteriormente se compararon si hay diferencias se dirimirán con el asesor o investigador director del proyecto de grado, posteriormente se realizó el análisis de los resultados en el software estadístico en Excel y Stata 14.

4.6.1 Prueba Piloto

Se realizó una recolección de los artículos donde se llevó a cabo la metodología descrita en procedimiento; ya utilizados los criterios de selección, se implementó una selección del 10% de manera aleatoria. Finalmente, se verificó si en los artículos seleccionados hay una representación de las variables

para posibles ajustes en estas. Se verificó la concordancia y la correcta recuperación de información de cada artículo por los investigadores respectivos.

4.7. Plan de análisis estadístico

4.7.1 Plan de análisis estadístico univariado

El análisis estadístico se realizó en el paquete de software estadístico Stata versión 12.0, se realizó un análisis univariado para calcular frecuencias absolutas y porcentajes de variables cualitativas. Medidas de tendencia central y medidas de dispersión (media y desviación estándar o media y rango intercuartílico según presente o no una distribución normal, lo cual se evaluó mediante la prueba de Shapiro Wills) para variables cuantitativas (Ver apéndice C).

4.8. Consideraciones éticas.

El presente proyecto de investigación tuvo en cuenta todas las disposiciones dadas en el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 que refiere los aspectos éticos en investigaciones con seres humanos en el campo de la salud. De acuerdo con esta resolución, este trabajo se clasifica en la categoría de investigación sin riesgo debido a que no realiza ninguna intervención o cambio en variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales, además este trabajo al tratarse de una revisión sistemática usa técnicas de investigación documental.

5. Resultados

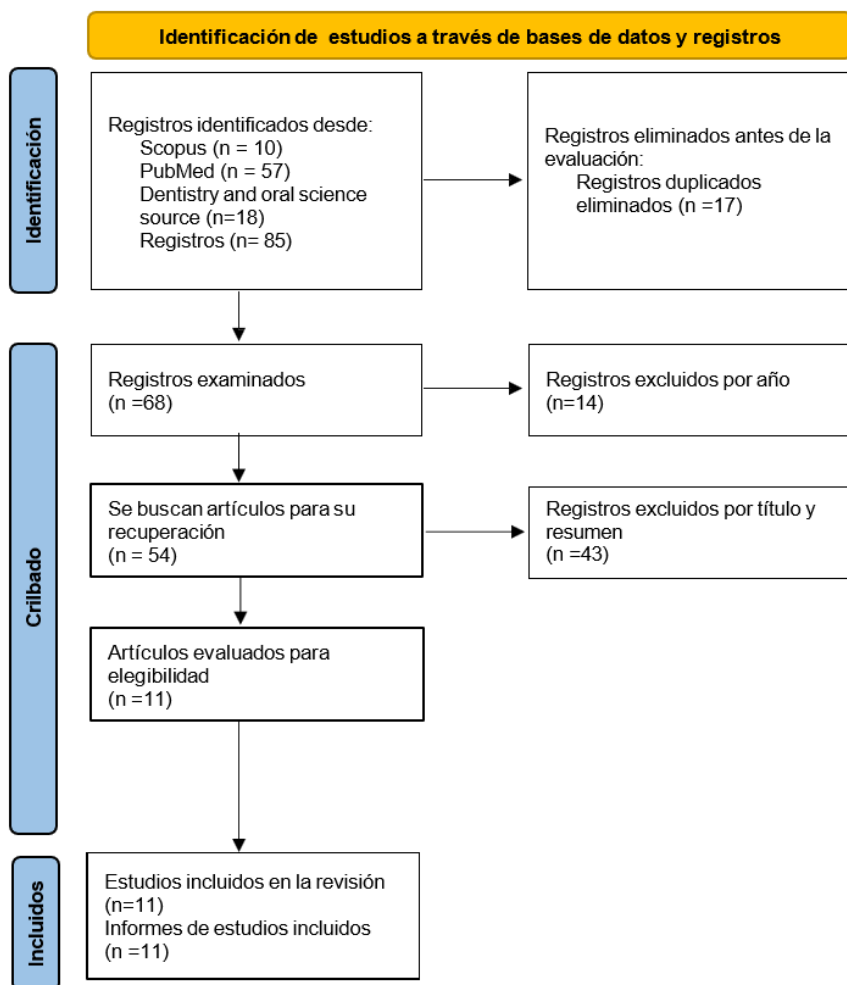
A continuación, se hace la descripción de las variables y proceso de búsqueda de los estudios incluidos. En esta revisión sistemática se encontraron solo artículos del idioma inglés en las bases de datos

Scopus, PubMed y Dentistry & Oral Sciences Source (EBSCO); los artículos seleccionados fueron escogidos en el rango de años de 2014 a 2024.

En el flujograma PRISMA se representa el proceso de búsqueda y selección (Figura 1). En esta revisión sistemática fueron identificados 85 registros, antes de la evaluación se eliminaron 17 dado a que se encontraron duplicados y 14 por no pertenecer al rango de años establecidos (Figura 1). Se examinaron a nivel de título y resumen 54 registros de los cuales se descartaron 43 y quedaron 11 artículos que se revisaron en texto completo.

Figura 1. *Flujograma PRISMA*

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



De los artículos revisados, una proporción importante provenían de China (5 de 11), todos los artículos correspondieron a estudios experimentales in vivo. Los objetivos se centran en cómo la infección periodontal, específicamente por la bacteria (*P. gingivalis*), podría contribuir al deterioro cognitivo y al desarrollo de la EA a través de mecanismos relacionados con la inflamación cerebral y la disfunción neuronal.

Estos estudios se centran en la relación entre la infección periodontal de *P. Gingivalis*, la neuroinflamación y los cambios patológicos asociados con la EA, como la formación de placas amiloides y la disfunción de las células inmunes del cerebro, como las microglías. En el tiempo de exposición se realizaron diferentes tipos de inoculación los cuales fueron mediante sonda oral, inoculación intracerebral en hipocampo, a través de vía oral, inyección intracerebroventricular. Se utilizaron en diferentes vías de exposición para así investigar los efectos de la *P. gingivalis* y otros microorganismos relacionados en el cerebro y su relación con enfermedades neurológicas a través de diversas vías de infección. Todos los artículos investigados dieron un porcentaje mayor al 50% cumpliendo con la información básica de cada ítem del ARRIVE (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales y reporte de calidad de los estudios revisados.

<i>País (Referencia)</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Tipo de exposición</i>	<i>ARRIVE</i>
China (Ding, et al, 2018)	Estudio experimenta l in vivo	<ul style="list-style-type: none"> Estudiar si la infección periodontal de <i>P. gingivalis</i> causa deterioro cognitivo mediante la vía de neuroinflamación dependiente de la edad. 	<ul style="list-style-type: none"> Infección <i>P. gingivalis</i> ATCC33277 vivo por sonda oral utilizando agujas de alimentación. 	56,30%

<i>País (Referencia)</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Tipo de exposición</i>	<i>ARRIVE</i>
EE.UU. (Aravindraja, et al, 2022)	Estudio experimental I in vivo	•Evaluar los efectos de la infección bacteriana oral por bacterias periodontales (<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i>) y comensales supragingivales (<i>Streptococcus gordonii</i>) en el modelo de ratones transgénicos APP /Tg CRND8 de EA.	• Lavado gingival con <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> y <i>S. gordonii</i> como infección monobacteriana. *Inoculación intracerebral en hipocampo.	76,10%
China (L. Duan, et al, 2022)	estudio experimental I in vivo	•Evaluar el impacto de la periodontitis experimental sobre los déficits de la función cognitiva en un modelo de rata de EA inducida por estreptozotocina y determinar los mecanismos subyacentes a estos efectos.	• Se utilizó una ligadura de seda 5-0 y un alambre de ligadura ortodóncica 2-0 para ligar la zona cervical del segundo molar maxilar bilateral, manteniéndolos en el surco gingival con recubrimiento de <i>P. gingivalis</i>	82,50%
Japón. (Hayashi, et al, 2019)	Estudio experimental I in vivo.	• Investigar si la exposición cerebral a Pg-LPS induce disfunción orgánica sistémica en un modelo de ratón con EA.	• Experimento 1: Inyección intracerebroventricular (ICV) de 2 µg de Pg-LPS o solución salina. • Experimento 2: Exposición intracerebroventricular continua de Pg-LPS o solución salina	83,30%
Japón. (Wu, et al, 2017)	Estudio experimental I in vivo.	• Investigar la hipótesis de que la catepsina (Cat) B desempeña un papel crítico en el inicio de la neuroinflamación y la disfunción neuronal después de la exposición sistémica crónica al lipopolisacárido de <i>Porphyromonas gingivalis</i> (PgLPS) en ratones.	•Exposición a <i>P. gingivalis</i> intraperitoneal a lipopolisacáridos de <i>P. gingivalis</i> (PgLPS).	90,40%
Estados Unidos. (Ilievski, et al, 2018)	Estudio experimental I in vivo.	• Evaluar si la exposición repetida de ratones C57BL/6 a <i>P. gingivalis</i> administrada por vía oral provoca neuroinflamación, neurodegeneración, microgliosis, astrogliosis y formación de placa amiloide intra y extracelulares, características de la EA.	•Aplicación de 100 µl de Pg en (carboximetil celulosa) CMC que contenía 109 Pg (grupo experimental) CMC o solo (grupo de control con solo vehículo) (2 aplicaciones de 50 µl) en la cavidad oral los lunes, miércoles y viernes de cada semana durante 22 semanas.	85,70%
Corea del Sur. (Ma, et al, 2023)	Estudio experimental I in vivo	Estudiar como PG podría causar deterioro cognitivo, evaluando los efectos de esta y pEVs (vesículas extracelulares de <i>P. Gingivalis</i>) en la etiología de la periodontitis y deterioro cognitivo en ratones.	•Cultivo de PG (<i>P. Gingivalis</i>) y preparación de sus vesículas extracelulares. •Se administró PG / pEVs Vía oral por alimentación forzada	52,30%

<i>País (Referencia)</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Tipo de exposición</i>	<i>ARRIVE</i>
Chile. (Díaz, et al, 2020)	Estudio experimental in vivo	•Evaluar si las cepas encapsuladas de Alzheimer <i>P. gingivalis</i> muestran capacidades divergentes para inducir deterioro cognitivo, neuroinflamación y neuropatología similar a la EA en ratas jóvenes sometidas a un corto período de infección con diferentes serotipos de este patógeno periodontal.	*Se administró la bacteria por medio de una inyección en la mucosa palatina (10^{10} CFU/ml of the <i>P. gingivalis</i> strains W50).	90,40%
China. (Lei, et al, 2023)	Estudio experimental in vivo	Proporcionar evidencia para determinar el papel de la bacteriemia de <i>P. gingivalis</i> en el aumento de la permeabilidad de la BHE y posteriores alteraciones neurológicas.	•A los grupos experimentales se les inyectó por vía intravenosa <i>P. gingivalis</i> a través de la vena de la cola tres veces por semana por 8 semanas (10^3 UFC o 10^8 UFC).	90,40%
China. (Hao, et al, 2022)	Estudio experimental in vivo	Determinar el efecto de la infección por <i>Porphyromonas gingivalis</i> (Pg) en la neurodegeneración progresiva asociada a la EA y elucidar el papel del complemento C1q en este mecanismo subyacente.	•A los ratones experimentales se les administraron 100 μ l de Pg recién extraído (10^{10} UFC/ml) en carboximetilcelulosa (CMC) al 2% y los grupos de control recibieron 100 μ l de CMC al 2% por sonda oral 3 veces	92%
China. (Qian, et al, 2021)	Estudio experimental in vivo	• Investigar el efecto de la periodontitis sobre la capacidad de aprendizaje y la memoria de ratones transgénicos de proteína precursora del amiloide (APP)/presenilina (PS1) y los mecanismos subyacentes a estos efectos.	• Para inducir periodontitis, se aplica una ligadura de seda 4-0 + inyección interpapilar de 2 ml de 1,0 mg/ml de P.gLPS (tres veces por semana)	88,50%

En los artículos la distribución de la exposición se detallan los diferentes grupos experimentales y de control en modelos de ratones para *P. gingivalis*, esta distribución se organizó por grupos experimentales, tipo de animales y condiciones experimentales. Ratones Hembra C57BL/6J, en total fueron 60 ratones (Ding, et al, 2018), divididos por edad. Grupo de infección por *P. gingivalis*: Ratones jóvenes (4 semanas): 15 ratones. Ratones de mediana edad (12 semanas): 15 ratones (Díaz, et al, 2020). Ratones Tg y nTg machos y hembras de 9 semanas. Ratas Sprague-Dawley (adultas, macho, 180-200g), clasificándose en grupo de control y grupo P. Grupo con 5XFAD (ratones de 6 meses y 13 meses) G1: 10

ratas 5XFAD de 6 meses con vehículo, G2: 5XFAD de 6 meses con (Pg-LPS). G3: 10 ratones 5XFAD de 13 meses con vehículo. G4-1: 6 Ratones de camada de 6 meses con vehículo. G4-2: 6 Ratones de 6 meses de edad con (Pg-LPS) (Aravindraja, et al, 2022). Tratamiento con (pEVS) (extracelulares), dosis: 2ug, vía de administración: oral. Inoculación con ratas Sprague-Dawley de cepas de *P. gingivalis*, se inoculan ratas con cepas específicas de *P. gingivalis* (K1, K2, K4) para observar la respuesta inmune y los efectos en el desarrollo de la periodontitis. El alojamiento y manejo de los animales fueron en condiciones controladas: todos los animales son alojados en un ambiente controlado (ciclo luz/ oscuridad de 12 horas, temperatura 22+ 0.5C, 40%-70% de humedad relativa). Manejó previo a la inoculación: Durante las 4 semanas antes de la inoculación bacteriana, las ratas se alojan juntas y reciben cuidados idénticos. Luego, se separan para evitar la contaminación cruzada. En estos artículos se incluyen grupos de control, tratamiento con ampicilina, y diferentes edades de los animales, así como exposiciones orales y locales. El tiempo de evaluación en el grupo de periodontitis (infección con *P. gingivalis*) su evaluación fue de 6 semanas después de la primera infección. La infección crónica/ Periodontitis, durante 12 semanas, inoculando 4 veces por semana. La infección intracerebral, 8 semanas después de la inoculación. Periodo de inducción de periodontitis experimental, duración de la inducción: 45 días. Las conclusiones se enfocan en que la infección periodontal, especialmente por *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), puede estar relacionada con un aumento de la inflamación cerebral, esto contribuye al deterioro cognitivo y a la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la EA. La periodontitis induciría inflamación cerebral, activación de células gliales, liberación de citoquinas proinflamatorias y alteraciones en la acumulación de proteínas asociadas con la EA, como el (A β). Además, los resultados sugieren que la infección periodontal acelera la progresión del deterioro cognitivo en modelos de ratones con Alzheimer y que los mecanismos involucrados incluyen la activación de la microglía y la supresión de factores neurotróficos como el (BDNF). Por lo tanto, se destaca que la periodontitis podría representar un factor

de riesgo para el desarrollo o agravamiento de la enfermedad de Alzheimer, y la cathepsina B (CatB) se sugiere como un posible objetivo terapéutico para mitigar el deterioro cognitivo relacionado con la periodontitis en la EA (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de exposición, la evaluación y conclusiones de los artículos revisados

Referencia	Distribución de la Exposición <i>P. Gingivalis</i> (Grupos)	Tiempo de evaluación / forma	Conclusiones
China (Ding, et al, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 60 ratones hembra C57BL/6 J, 30 de 4 semanas y treinta hembras de 12 meses • Quince ratones jóvenes y quince ratones de mediana edad se asignaron al grupo de infección por <i>P. gingivalis</i>. Los ratones restantes compusieron el grupo de control. 	<ul style="list-style-type: none"> • El grupo de periodontitis recibió 0,1 ml de <i>P. gingivalis</i> (10^9 UFC/ml) en carboximetilcelulosa (CMC) al 2%, una vez cada 48 h, y este proceso se repitió durante las siguientes 6 semanas. • El grupo de control recibió 0,1 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) en CMC al 2%. Los ratones fueron sacrificados 6 semanas después de la primera infección. 	<ul style="list-style-type: none"> • La infección periodontal por <i>P. gingivalis</i> puede inducir una inflamación cerebral dependiente de la edad, que aumenta los niveles de TNF-α, IL-6 e IL-1β y genera un deterioro cognitivo en ratones de mediana edad lo que sugiere que la periodontitis podría tener un efecto similar en el desarrollo de la EA.
EE.UU. (Aravindraja, et al, 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Ratones Transgénicos y no transgénicos de 9 semanas de edad machos y hembras fueron asignados aleatoriamente en ocho grupos diferentes (n = 6–20). <p>Infección con <i>P. gingivalis</i> (Tg, n = 14, nTg, n=6), <i>T. denticola</i> (Tg, n = 9, nTg, n=10), <i>S. gordonii</i> (Tg, n = 20, nTg, n=16) y control (psudo infección (Tg, n = 8, nTg, n=10))</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durante 12 semanas (inoculando 4 veces por semana, 6 ciclos de infección cada dos semanas) para inducir infección crónica/periodontitis. <p>* Para infección intracerebral, evaluación a las 8 semanas post-inoculación.</p>	<p>Se detectó ADN genómico de <i>P. gingivalis</i> en más del 50% de los cerebros de los ratones infectados. A diferencia de la infección oral, la infección intracerebral con <i>P. gingivalis</i> incrementó la deposición de Aβ, la carga amiloide y la microgliosis en modelos de ratones transgénicos APP.</p>
China (L. Duan, et al, 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Ratas Sprague-Dawley macho adultas, peso entre 180 y 200 g y se alojaron a 22\pm0,5$^{\circ}$C. • Grupo de control (grupo C, n=20) y el grupo de periodontitis experimental (grupo P, n=20), Grupo AD (n=10) y grupo AD-P (n=10) con inyección intracerebroventricular (ICV) de STZ tras 6 semanas de periodontitis. 	<p>Infección con <i>P. gingivalis</i> tres veces por semana durante 6 semanas. Inducción de EA con STZ ICV tras 6 semanas de periodontitis. Evaluación cognitiva a los 15-20 días post-STZ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La periodontitis experimental exacerbó los déficits cognitivos en ratas modelo de EA al reducir la supervivencia neuronal en el hipocampo, activar células gliales y aumentar la liberación de citocinas inflamatorias, lo que puede ingresar al tejido cerebral y provocar características patológicas y deterioro cognitivo. Se observa que los problemas de salud periodontal están relacionados con la disminución de la función cognitiva y podrían agravar las

Referencia	Distribución de la Exposición <i>P. Gingivalis</i> (Grupos)	Tiempo de evaluación / forma	Conclusiones
	<ul style="list-style-type: none"> Grupo P recibieron ampicilina (20 mg/día). 		<p>enfermedades neurodegenerativas, convirtiéndose en demencia o EA.</p> <p>La periodontitis experimental activa las células gliales en el hipocampo, las cuales liberan numerosos mediadores inflamatorios que agravan la inflamación cerebral.</p>
Japón. Hayashi et al., 2019)	<p>G1: 10 ratones 5XFAD de 6 meses + vehículo. G2: 10 ratones 5XFAD de 6 meses + Pg-LPS. G3: 10 ratones 5XFAD de 13 meses + vehículo. G4: 10 ratones 5XFAD de 13 meses + Pg-LPS.</p> <p>Adicionalmente, 6 ratones “littermates” de 6 meses (no transgénicos) recibieron vehículo (grupo control LT) y otros 6 recibieron Pg-LPS (grupo experimental LT).</p>	<ul style="list-style-type: none"> 28 días después de la inoculación. 	<ul style="list-style-type: none"> Se evidenció que la exposición cerebral continua Pg-LPS no aumentó el deterioro cognitivo en ratones de modelo EA. Pg-LPS indujo atrofia cardíaca tanto en ratones 5XFAD jóvenes como de mediana edad, y aumentó las células positivas para Iba-1 en el ventrículo izquierdo de los animales jóvenes.
Japón (Wu, et al, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> * 6 Ratones adultos jóvenes (2 meses) de tipo silvestre. * 6 Ratones de mediana edad (12 meses) de tipo salvaje. * 6 Ratones adultos jóvenes (2 meses) CatB. * 6 Ratones de mediana edad (12 meses) CatB. 	<ul style="list-style-type: none"> La prueba de retención se llevó a cabo cada semana hasta 5 semanas después del entrenamiento, y se registró la latencia durante hasta 300 s. El peso del ratón también se evaluó cada semana hasta 5 semanas después del entrenamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> La CatB desempeña un papel fundamental en el vínculo entre la periodontitis y la EA, puede ser un objeto terapéutico para prevenir el deterioro cognitivo asociado a la periodontitis en la EA. La exposición sistémica crónica a PgLPS induce fenotipos similares a la enfermedad de Alzheimer, incluida la neuroinflamación mediada por microglía, y deterioro de las funciones de aprendizaje y memoria en

Referencia	Distribución de la Exposición <i>P.Gingivalis</i> (Grupos)	Tiempo de evaluación / forma	Conclusiones
Estados Unidos. (Ilievski, et al, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 Ratones C57BL/6 WT en grupo experimental. • 10 Ratones C57BL/6 en grupo control. 	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del experimento de 22 semanas con medición de peso semanal y consumo de alimentos dos veces por semana. 	<p>ratones de mediana edad de manera dependiente de CatB</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las características neuropatológicas observadas en este estudio sugieren firmemente que la infección crónica de bajo grado por patógenos periodontales puede dar lugar al desarrollo de una neuropatología compatible con la de la enfermedad de Alzheimer. Se demostró la neurodegeneración y la formación de Aβ42 extracelular en ratones WT adultos jóvenes después de la aplicación oral repetida de Pg.
Corea del Sur. (Ma, et al, 2023)	<p>Cada grupo (n = 7 ratones C57BL/6 machos, 6 semanas, 18-21 g) se aclimató una semana en condiciones estándar.</p> <p>[1] PG: 2×10⁸ o 10⁹ UFC en 0,1 mL se administraron por vía oral y 2×10⁸ o 10⁹ UFC en 0,05 mL se aplicaron sobre la encía, una vez al día, durante 21 días.</p> <p>[2] pEVs: 2 µg o 10 µg de proteína en 0,1 mL se dieron por vía oral y la misma dosis en 0,05 mL se colocó tópicamente en la encía, a diario durante 21 días.</p> <p>[3] pEVs fluoromarcadas: 2 µg de pEVs o un volumen equivalente de FITC (0,02 mL) se aplicaron en la encía cada día durante 5 días</p> <p>[4] EVs fluoromarcadas: 2 µg en 0,02 mL se aplicaron sobre una o ambas encías, con o sin neurotomía trigeminal derecha</p>	<p>Se administró PG o pEV diariamente durante 21 días y se realizaron las evaluaciones al día siguiente del tratamiento final</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La infección oral con PG provocó periodontitis y deterioro cognitivo en ratones. • Los pEV suprimieron la expresión de BDNF en las células neuronales y aumentaron la expresión de TNF-α.a expresión en macrófagos. • Los pEV y LPS pueden translocarse al cerebro a través del nervio trigémino y las vías sanguíneas periodontales, respectivamente, lo que da como resultado la etiología del deterioro cognitivo al suprimir la expresión de BDNF mediada por NMDAR y la inducción de la señalización de NF-κB • Las pEV de PG, un patógeno periodontal, pueden ser un factor de riesgo notable para el desarrollo de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer.

Referencia	Distribución de la Exposición <i>P. Gingivalis</i> (Grupos)	Tiempo de evaluación / forma	Conclusiones
Chile. (Díaz, et al, 2020)	<p>(método de Ginwalla), durante 2 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Inoculación periodontalmente ratas Sprague-Dawley macho de 4 semanas de edad con K1, K2 o K4.<i>P. gingivalis</i> serotipos. •Cada rata recibió dos inyecciones palatinas. •Mutante no encapsulado isogénico K1 (GPA), utilizado como control. •Todos los animales fueron manipulados diariamente durante 2 semanas antes de la inoculación bacteriana. 	<ul style="list-style-type: none"> •14 días después de la exposición bacteriana. 	<ul style="list-style-type: none"> •Los factores de virulencia bacterianos constituidos por polisacáridos capsulares juegan un papel central en la activación de la inmunidad innata y la inflamación en la patología similar a la EA desencadenada por <i>P. gingivalis</i>.
China. (Lei, et al, 2023)	<ul style="list-style-type: none"> * Grupo alta intensidad: ratas de 8 semanas de edad (peso corporal 180–220 g) se les inyectaron 200 µL de PBS que contenía 10⁸UFC de <i>P. gingivalis</i> (tres veces por día por 8 semanas). (n = 6). *Grupo baja intensidad: ratas 8 semanas de edad (peso corporal 180–220 g) se les inyectaron 200 µL de PBS que contenía 10³ UFC de <i>P. gingivalis</i> (tres veces por día por 8 semanas). (n = 6). 	<ul style="list-style-type: none"> * A las 8 semanas de iniciar la infusión (16 semanas de edad) / Microscopía electrónica de transmisión, Western blot, Inmunohistoquímica, Microscopía de inmunofluorescencia y microscopía confocal láser. 	<ul style="list-style-type: none"> • La bacteriemia de <i>P. gingivalis</i> puede promover la permeabilidad de la BHE en las células madre de la médula ósea mediante la vía de transcitosis mediada por Mfsd2a/Cav-1. •La mayor permeabilidad de la BHE puede promover la entrada de <i>P. gingivalis</i> y su virulencia, así como sustancias neurotóxicas como la albúmina en los tejidos cerebrales.

Referencia	Distribución de la Exposición <i>P.Gingivalis</i> (Grupos)	Tiempo de evaluación / forma	Conclusiones
China. (Hao, et al, 2022)	<p>*Grupo control: ratas a las ratas se les inyectaron 200 µL de PBS (n =6 en cada grupo). (n = 6).</p> <p>La infección por Pg se llevó a cabo con algunas modificaciones, en resumen, WT emparejados por edad y sexo y Los ratones KI (de 6 semanas de edad) fueron asignados aleatoriamente a grupos de control o infectados con Pg. Se les proporcionó agua potable que contenía kanamicina (1 mg/ml) durante 7 días para reducir la microflora oral autóctona</p>	Se analizaron efectos en el cerebro, incluyendo la activación de microglía y la acumulación de β-amiloide, a los 4, 6 y 10 meses de edad.	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados demuestran que la infección periodontal acelera la progresión del deterioro cognitivo y conductual en ratones con enfermedad de Alzheimer. • Las infecciones periodontales, al desencadenar una respuesta inflamatoria en el cerebro, exacerbaban la activación de la proteína C1q en microglías, lo que intensifica la eliminación de sinapsis en los modelos de ratones con Alzheimer.
China. (Qian, et al, 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 ratones macho APP/PS1 de 6 meses (35-45 g) <p>Divididos en tres grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> * A-PP/PS1 (grupo de control) *con Pg-LPS * Pg-LPS combinado con ligadura. 	Tras 8 semanas de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Estos hallazgos indicaron que la periodontitis exacerbó el deterioro del aprendizaje y la memoria en ratones A-PP/PS1 y aumentó las respuestas A y neuroinflamatorias. • Este estudio proporciona una base teórica para la predicción del riesgo y la intervención temprana de la enfermedad de Alzheimer y la periodontitis.

Las pruebas de deterioro cognitivo se realizaron de diferentes tipos utilizando el laberinto acuático de Morris, prueba de laberinto en Y, construcción de nidos, prueba de evitación pasiva, prueba inmunohistoquímica, tarea de memoria espacial del laberinto OASIS, establecimiento de *P. gingivalis* modelo de bacterimia, estas pruebas se enfocan en evaluar diferentes aspectos de la memoria y capacidad de los ratones. Hubo diferencias significativas con los distintos grupos de ratones en los grupos AD y AD-P. La exposición a (PgLPS) aumentó en (CatB) lo que generó el déficit de memoria en ratones de mediana edad. Los ratones Pg presentaron una degeneración mayor en el hipocampo. No se encontraron diferencias significativas en las pruebas cognitivas de laberinto en ni en el laberinto acuático de Morris. Estos resultados indican los puntos más importantes sobre el impacto de *P. gingivalis* y su componente (Pg-LPS) en el deterioro cognitivo y la neuroinflamación en modelos de ratón (Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas y resultados de deterioro cognitivo de los artículos revisados.

Referencia	Pruebas de deterioro cognitivo	Resultados de deterioro cognitivo
China (Ding, et al, 2018)	• Laberinto acuático de Morris (MWM), latencia de escape y prueba de sonda.	<ul style="list-style-type: none"> • No hubo un efecto significativo en la latencia de escape entre los ratones jóvenes infectados con <i>P. gingivalis</i> y los ratones de control el día 1. • La latencia de escape de los ratones de mediana edad infectados con <i>P. gingivalis</i> fue estadísticamente mayor al grupo de control ($p < 0.05$), el día 2 (48,8 s vs. 31,6 s), el día 3 (48,8 vs. 32,3 s) y el día 4 (43,3 s vs. 22,5 s). • En la prueba de sonda, los infectados cruzaron menos veces la ubicación de la plataforma.
EE.UU. (Aravindraja, et al, 2022)	NA	NA
China (Ma, et al, 2023)	• Experimento de reconocimiento de objetos 15 días después de las inyecciones ICV de STZ (MWM)	• El índice de reconocimiento para objetos nuevos y antiguos y nuevos en el AD y los grupos AD-P disminuyeron significativamente en comparación con los del grupo C C ($p < 0,01$ y $p < 0,001$), solo el grupo P mostró una tendencia descendente.

<i>Referencia</i>	<i>Pruebas de deterioro cognitivo</i>	<i>Resultados de deterioro cognitivo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laberinto en Y, construcción de nidos y laberinto acuático de Morris. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las latencias de escape de los grupos P y AD fueron más altas que las del grupo C. • STZ afectó el aprendizaje espacial y las capacidades de memoria y la periodontitis experimental puede dañar la memoria, el aprendizaje y las capacidades de exploración espacial en ratas. • La exposición sistémica crónica a PgLPS inicia fenotipos similares a la enfermedad de Alzheimer, incluidos déficits de aprendizaje y memoria, acumulación intracelular de Aβ en neuronas y neuroinflamación mediada por microglia en el hipocampo de ratones de mediana edad.
Japón. (Hayashi, et al, 2019)	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de laberinto en Y, construcción de nidos y laberinto acuático de Morris 	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias significativas entre las pruebas de laberinto acuático de Ymaze y Morris a los 28 días de la inoculación entre grupos con exposición continua. • La exposición cerebral continua de Pg-LP no mostró diferencia significativa entre las pruebas de laberinto acuático de Ymaze y Morris a los 28 días con exposición continua. • Los puntajes de la prueba de construcción del nido fueron similares entre los grupos de vehículos y Pg-LPS en cada grupo de edad.
Japón (Wu, et al, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de evitación pasiva, evaluación semanal hasta 5 semanas post-entrenamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • La exposición a PgLPS indujo aumentos significativos en CatB tanto en la microglía como en las neuronas, lo que sugiere que el déficit de memoria después de la exposición sistémica a PgLPS en ratones de mediana edad depende de CatB. • La exposición sistémica crónica a PgLPS, un componente de las bacterias periodontales induce fenotipos similares a la enfermedad de Alzheimer, incluidos déficits de aprendizaje y memoria, neuroinflamación mediada por microglia y acumulación de Aβ, en ratones de mediana edad; además, estos efectos dependen de CatB. • En comparación con los ratones no estresados y aquellos sometidos a exposición sistémica a DDW, los ratones sometidos a exposición sistémica a PgLPS durante una semana no mostraron una latencia reducida en ratones WT (Tipo silvestre) adultos jóvenes o de mediana edad o en ratones CatB/ de la misma edad * De manera similar, la exposición crónica a PgLPS durante cinco semanas tampoco redujo la latencia en ratones adultos jóvenes sin embargo, la exposición sistémica a PgLPS durante 5 semanas redujo significativamente la latencia en ratones WT de mediana edad, pero no en ratones CatB/ de mediana edad.

Referencia	Pruebas de deterioro cognitivo	Resultados de deterioro cognitivo
Estados Unidos. (Ilievski, et al, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> • Los ratones se aclimataron 1 h antes de cada prueba. Día 1: Campo abierto para evaluar actividad locomotora y exploración. Día 2: Laberinto en cero elevado para medir la ansiedad. Tras 1 día de descanso, se aplicó el laberinto acuático de Morris durante 5 días, seguido de una prueba de sondeo para evaluar aprendizaje y memoria referencial. Todas las pruebas se efectuaron en fase diurna utilizando el sistema EthoVision. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aunque se han reportado asociaciones entre periodontitis y EA, la evidencia concluyente aún es escasa.
Corea del Sur. (Ma, et al, 2023)	<p>*Prueba de evitación pasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se midieron conductas similares al deterioro de la memoria en la tarea Ymaze (YMT) y en la tarea de reconocimiento de objetos nuevos (NORT). 	<ul style="list-style-type: none"> • Los comportamientos similares al deterioro de la memoria aumentaron más fuertemente, pero no significativamente, en ratones infectados gingivalmente con PG a 1×10^9 UFC/ratón que en ratones infectados con PG a 2×10^8 UFC/ratón. • Las vesículas extracelulares de <i>P. gingivalis</i> (pEV) expuestas gingivalmente deterioraron la función cognitiva en ratones; Efectos sobre la alternancia espontánea en NORT (a) y YMT. • PG o pEV infectados gingivalmente, neuroinflamación y deterioro de la memoria. Los pEV marcados con fluoresceína-5-isotiocianato (FITC) expuestos gingivalmente se administraron al hipocampo. • Los pEV administrados por sonda oral no se administraron al hipocampo y no causaron deterioro de la memoria con neuroinflamación. • Alimentación oral por sonda de PG a 2×10^8 UFC/ratón y 1×10^9 UFC/ratón no aumentó significativamente los comportamientos similares a los de deterioro de la memoria en el YMT y el NORT. • La infección gingival con PG a 2×10^8 UFC/ratón aumentó los comportamientos similares a deterioro de la memoria en los ratones YMT y NORT en un 77,8 % de los ratones de control, respectivamente.
Chile. (Díaz, et al, 2020)	<ul style="list-style-type: none"> • Tarea de memoria espacial del laberinto OASIS. 	<ul style="list-style-type: none"> • El sexto día (último día de la tarea), las ratas sham y las infectadas con K4 o GPA mostraron tasas de acierto significativamente más altas, que se definen como el número de veces que la rata encontró la recompensa a lo largo de los 15 ensayos en comparación con las ratas infectadas con los serotipos capsulares K1 o K2. • La relación entre la distancia observada y la esperada (la más corta) recorrida por

Referencia	Pruebas de deterioro cognitivo	Resultados de deterioro cognitivo
China.		los animales mientras buscaban la recompensa fue mayor en el grupo inyectado con <i>P. gingivalis</i> K1 o K2 que la mostrada por el grupo simulado o por las ratas inyectadas con K4 o GPA.
(Lei, et al, 2023)	* NA	*NA
China. (Hao, et al, 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Latencia de escape en pruebas del laberinto acuático de Morris (MWM) • la ansiedad prueba EZM, • Prueba de campo abierto (OF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Los ratones 6 meses de edad, mostraron una actividad locomotora significativamente aumentada mediante la prueba de campo abierto (OF), aumento de la conducta relacionada con la ansiedad mediante la prueba EZM, y deterioro del aprendizaje y la memoria espacial según la prueba y el ensayo de sondeo MWW • La infección por Pg aumentó significativamente los déficits cognitivos en Ratones KI.
China. (Qian, et al, 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • La prueba del laberinto acuático de Morris 	<p>Prueba de navegación: latencia de escape se redujo gradualmente en todos los grupos, y su capacidad para localizar la plataforma mejoró después del entrenamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durante los días 2 a 4, se observó una disminución en las latencias de escape medias de los ratones transgénicos APP/PS1. No se observaron diferencias significativas entre las latencias de escape medias de los grupos P.g-LPS + Ligación y APP/PS1 en los días 1 y 2 (p = 0,76 y 0,113). • Se observaron diferencias marcadas en los días 3 y 4 latencia de escape significativamente mayor en el grupo Pg-LPS + Ligadura comparado con el grupo control (p=0.001, p=0.002). <p>* Menor tiempo en cuadrante objetivo en el grupo Pg-LPS + Ligadura, sugiriendo deterioro cognitivo.</p>

Se observó un aumento en la expresión de (TNF- α) en ratones de mediana edad infectados, lo que indica una activación inflamatoria dependiente de la edad (Ding, et al, 2018). Sin embargo, no se detectaron cambios significativos en ratones jóvenes, lo que sugiere que la susceptibilidad a la inflamación cerebral podría aumentar con la edad. Asimismo, se encontró una mayor carga de placas amiloides en ratones transgénicos infectados con *P. gingivalis*, con un incremento significativo de (A β 40 y A β 42) solubles, marcadores claves en la patogénesis del Alzheimer (Hayashi, et al, 2019) (Tabla 4).

Tabla 4 Pruebas y resultados de pruebas moleculares y marcadores inflamatorios de los artículos revisados

Referencias	Pruebas moleculares (inflamatorios /de metabolismo AB)	Resultados marcadores inflamatorios /de metabolismo AB (AB40, AB42, TNF- α , IL-1B, IL-6)
China (Ding, et al, 2018)	•qRT-PCR, ELISA e inmunohistoquímica para TNF-a , IL-6, IL-1	<ul style="list-style-type: none"> • Los niveles medios de expresión de ARNm de TNF-α en los tejidos cerebrales de los ratones infectados con <i>P. gingivalis</i> de mediana edad estaban aumentados, en comparación con el grupo de control (p < 0.01). • No efecto significativo en ARNm de TNF-α en grupo de ratones jóvenes.
EE.UU. (Aravindraja, et al, 2022)	<ul style="list-style-type: none"> *Inmunotinción de cerebros de ratones Tg infectados intracerebralmente *Fraccionamiento bioquímico del cerebro y ELISA tipo sándwich para cuantificación de Aβ *Inmunotransferencia Western para cuantificación de marcadores neuropatológicos GFAP, Iba-1, APP-6E10, APP-CT20 y ApoE 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la carga de placa Aβ en comparación con los ratones Tg infectados con <i>P. gingivalis</i> HK, <i>S. gordonii</i> y el placebo (p < 0,05). • Aumento en Aβ42 soluble en SDS (p < 0,1) y Aβ40 (p < 0,05) en los ratones Tg infectados con <i>P. gingivalis</i> • No se observó un aumento significativo en Aβ42 y Aβ40 solubles en FA y SDS en ratones Tg infectados con <i>T. denticola</i> y <i>S. gordonii</i> y con infección simulada. • La carga de placa de Aβ no se alteró en los cerebros de ratones infectados con <i>T. denticola</i> y <i>S. gordonii</i> en comparación con los cerebros de ratones Tg con infección simulada. • No se observaron cambios significativos en la deposición de amiloide en ratones Tg infectados intracerebralmente durante 4 días con <i>P. gingivalis</i> , <i>P. gingivalis</i> (inactivada con calor), <i>S. gordonii</i>.

Referencias	Pruebas moleculares (inflamatorias /de metabolismo AB)	Resultados marcadores inflamatorios /de metabolismo AB (AB40, AB42, TNF- α , IL-1B, IL-6)
	* Infección intracerebral por <i>P. gingivalis</i> , <i>HK P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> y <i>S. gordonii</i>	
China (L. Duan, et al, 2022)	* Análisis inmunohistoquímicos *medición de los niveles de expresión de las proteínas IL-6 y COX-2 en el hipocampo de la rata.	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión de IL-6 y COX-2 aumentó en los grupos AD y AD-P en comparación con la del grupo C (IL-6: $p < 0.05$ y $p < 0.001$) (COX-2: $p < 0.05$ y $p < 0.001$). • El nivel de proteína IL-6 en el hipocampo del grupo P > que en el hipocampo del grupo C ($p < 0,01$). • El grupo AD-P mostró mayor expresión de IL-6 y COX-2 en comparación con el grupo AD ($p < 0,001$ y $p < 0,05$).
Japón. (Hayashi, et al, 2019)	• Inmunohistoquímica (Iba-1, A β 1, A β 1-4, A β 1-40, NF- κ B, COX-2).	•Pg-LPS aumento células Iba-1 y CD3 en área periventricular. Numero de células similar en hipocampo y parénquima cortical. Pg-LPS no aumento depósitos de AB1-40 ni AB1-42 en área periventricular. No hubo aumentos significativos en NF- κ B, COX-2por Pg-LPS.
Japón (Wu, et al, 2017)	*Análisis de PCR cuantitativa en tiempo real (RT-PCR), inmunotransferencia Western blot, inmunofluorescencia, ELISA para A β 1-42 y p65. * Análisis de inmunotransferencia * Tinción inmunofluorescente *Ensayo ELISA para Ab1-42y p65	<ul style="list-style-type: none"> • La expresión de la APP y CatB hipocampales disminuyó significativamente después de la incubación con MCM tratado con PgLPS y anticuerpo de neutralización de IL-1β y medio acondicionado tratado con PgLPS de microglía CatB - / - • La acumulación de Aβ aumentada por MCM se evitó mediante la preincubación con anticuerpo de neutralización de IL-1β o MCM de microglía CatB. La mIL-1β, cuya producción está mediada por la microglía, aumenta la producción de CatB y APP dependiente de IL-1/NFκB a través de la señalización de IL-1R. • El aumento de CatB en las neuronas está involucrado en el procesamiento de APP para la acumulación de Aβ directamente y la activación de NF-κB para la producción autocrática de APP y CatB.
Estados Unidos.	•RT-PCR, microscopia de inmunofluorescencia para IL6, TNF e IL1, detección	• Se observaron niveles significativamente mayores de expresión de IL6, TNF α e IL1 β en el grupo experimental en comparación con el grupo de control ($p \leq 0,01$, $p \in 0,00001$, $p \notin 0,00001$ respectivamente.

Referencias	Pruebas moleculares (inflamatorias /de metabolismo AB)	Resultados marcadores inflamatorios /de metabolismo AB (AB40, AB42, TNF- α , IL-1B, IL-6)
(Ilievski, et al, 2018)	de A β 42 en hipocampo y corteza frontal.	<p>* Se examinó el hipocampo de ratones experimentales y de control para detectar inflamación mediante la evaluación de la expresión de las citocinas proinflamatorias IL6, IL1B y TNFα mediante RT-PCR y microscopia IF. Los ratones experimentales tenían una expresión significativamente mayor de las tres citocinas una comparación con los controles.</p> <p>•Se detecto AB42 en el hipocampo y la corteza frontal de ratones experimentales, pero no en los controles.</p> <p>* Se ha informado que los niveles elevados de citocinas proinflamatorias aumentan la producción de AB42 a través de mayores niveles de BACE. Por lo tanto, determinamos la expresión de AB42 en el hipocampo y la corteza de ratones experimentales.</p>
Corea del Sur. (Ma, et al, 2023)	<p>* Expresión de la proteína precursora amiloide (APP), CatB, TLR2 e IL-1.</p> <p>• Prueba de ELISA.</p>	<p>• Las poblaciones de células infectadas por PG aumentaron la expresión de TNF-α e IL-1β y NF-κB + CD11c en el tejido periodontal.</p> <p>• El PG administrada oralmente no aumentó significativamente la expresión de TNF-α, IL-1β e IL-10 y los números de células GP + LPS + y NF-κB + CD11c + en el tejido periodontal.</p> <p>•Las pEV administradas por sonda oral no afectaron la expresión de TNF-α, IL-1β, IL-10.</p> <p>• Las pEV expuestas por vía gingival aumentaron los niveles de TNF-α y LPS en la sangre, mientras que las pEV administradas por sonda oral no lo hicieron.</p> <p>• El análisis UniFrac reveló que la infección gingival con PG cambió parcialmente la diversidad β del microbiota periodontal, mientras que la diversidad α permaneció significativamente sin cambios.</p>
Chile. (Díaz, et al, 2020)	Medición de IL-1 β , IL-6 y TNF- α en hipocampo, suero y LCR mediante ELISA.	<p>• Aumento de la producción de IL-1b en el hipocampo, el LCR y el suero de las ratas infectadas con los serotipos capsulares K1 o K2 en comparación con el tratamiento simulado, que exhibió valores de concentración de IL-1b similares a los observados en ratas infectadas con los serotipos capsulares K4 o GPA.</p> <p>•Niveles de IL-6 también aumentaron en el hipocampo y el suero de las ratas infectadas con los serotipos capsulares K1 o K2 en comparación con el tratamiento simulado, que no exhibió diferencias en las muestras de ratas infectadas con los serotipos capsulares K4 o GPA.</p> <p>• En el LCR, sólo en muestras de ratas infectadas con el serotipo capsular K1 se</p>

Referencias	Pruebas moleculares (inflamatorios /de metabolismo AB)	Resultados marcadores inflamatorios /de metabolismo AB (Aβ40, Aβ42, TNF-α, IL-1β, IL-6)
		<p>observó un aumento en niveles de IL-6 en comparación con todas las otras condiciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se detectó un aumento de la producción de TNF-α en el suero de ratas infectadas con K1 o K2 en comparación con ratas inyectadas con placebo, K4 o GPA. • En el LCR, el aumento de la concentración de TNF-α sólo se observó en muestras de ratas inyectadas con el serotipo capsular K2. • La inyección del mutante no encapsulado isogénico K1 GPA y la cepa de <i>P. gingivalis</i> del serotipo K4 resultó en una disminución de los niveles de TNF-α. • se detectaron niveles significativamente mayores de secreción de IL-4 e IL-10 en el hipocampo y el LCR de ratas infectadas con K4 o GPA, en comparación con las infectadas con K1 o K2.
<p>China. (Lei, et al, 2023)</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>
<p>China. (Hao, et al, 2022)</p>	<p>ELISA para Aβ40, Aβ42, TNF-α, IL-1β e IL-6 en tejido cerebral</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La infección periodontal elevó los niveles de ciertos marcadores inflamatorios y metabólicos (Aβ40, Aβ42, TNF-α, IL-1β e IL-6) en el cerebro, lo que intensifica la inflamación y la activación de la microglía (células inmunes cerebrales). Esta activación excesiva de la microglía provoca una eliminación excesiva de sinapsis (conexiones neuronales). • Se han observado mayores niveles del receptor tipo Toll 2 (TLR2) y de la citocina inflamatoria (IL-1β, IL-6 y TNF-α) Se detectó expresión genética en los tejidos gingivales de WT Y Ratones KI después de la infección con Pg • La infección por Pg aumentó significativamente la expresión génica de C1qa, la subunidad A de la proteína iniciadora C1q de la vía clásica del complemento, y C3, el componente central del sistema del complemento

Referencias	Pruebas moleculares (inflamatorias /de metabolismo AB)	Resultados marcadores inflamatorios /de metabolismo AB (AB40, AB42, TNF- α , IL-1B, IL-6)
China. (Qian, et al, 2021)	NA	NA

Los análisis histopatológicos confirman la presencia de *P. gingivalis* y sus toxinas en regiones clave del cerebro, como el hipocampo y la corteza cerebral, en modelos murinos infectados. Las pruebas de inmunofluorescencia evidenciaron la localización de gingipaínas en áreas relacionadas con la memoria y el procesamiento cognitivo, lo que sugiere un posible impacto directo en la neurodegeneración.

Además, el aumento en los niveles séricos de (IgG) en ratones infectados indica una respuesta inmune activa frente a la infección, lo que refuerza la hipótesis de que la neuroinflamación inducida por *P. gingivalis* podría contribuir a la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Los análisis de tinción de Nissl y hematoxilina-eosina mostraron alteraciones morfológicas (Tabla 5).

Tabla 5. Pruebas y resultados histopatológicos del cerebro de los artículos revisados.

Referencia	Prueba histopatológica en cerebro	Resultados histopatológicos cerebro
China (Ding, et al, 2018)	NA	NA
EE.UU. (Aravindraja, et al, 2022)	Inmunohistoquímica del cerebro: Se analizaron secciones cerebrales mediante anticuerpos específicos para A β , GFAP e Iba-1, utilizando DAB y cuantificación digital.	<ul style="list-style-type: none"> • La proteasa gingipaína se observó en el cerebelo y el hipocampo en los ratones transgénicos infectados con <i>P. gingivalis</i> mediante inmunofluorescencia. * 14 ratones Tg fueron infectados con <i>P. gingivalis</i> Se detectó la proteasa gingipaína en el cerebelo de sólo tres ratones y en el hipocampo de un ratón *Presencia de <i>T. denticola</i> en la corteza cerebral de transgénico infectado (n=2) y cerebros de ratones no transgénicos, no se detectó ninguna estructura morfológica de espiroquetas en los

Referencia	Prueba histopatológica en cerebro	Resultados histopatológicos cerebro
China. (Lei, et al, 2023)	<p>Inmunofluorescencia de gingipain de <i>P. gingivalis</i>: Se detectó la proteasa gingipain en secciones cerebrales mediante inmunofluorescencia con anticuerpo 61BG1.3 y eliminación de autofluorescencia.</p> <p>Fraccionamiento y ELISA para Aβ: Se extrajeron fracciones del hemiserebro con RIPA, SDS y FA, y se cuantificaron Aβ40 y Aβ42 mediante ELISA tipo sándwich.</p> <p>Western blot de marcadores neuropatológicos: Se evaluaron niveles de GFAP, Iba-1, APP y ApoE en la fracción RIPA mediante Western blot, normalizando con β-actina.</p>	<p>cerebros de ratones con infección simulada.</p> <p>*Los ratones infectados intracerebrales con <i>P. gingivalis</i> indujeron un aumento significativo en los niveles de anticuerpos IgG séricos en ratones Tg , <i>P. gingivalis</i> (p < 0,001).</p>
	<p>* Análisis de tinción de Nissl y HE del tejido cerebral, se eligieron al azar de tres a cuatro ratas de cada grupo para la observación morfológica de la región hipocampal.</p> <p>*A los 25 días de las inyecciones de STZ, las ratas fueron sacrificadas y se prepararon muestras de hipocampo para medir su nivel de fosforilación mediante análisis de transferencia Western blot</p>	<p>*la estructura neuronal de la región CA3 del hipocampo estaba dañada, la picnosis nuclear, el espacio celular aumentaron y el número de cuerpos de Nissl y neuronas en ratas de los grupos AD y AD-P disminuyó significativamente en relación con el del grupo C</p> <p>* la fosforilación de Akt y GSK-3- en los hipocampos de los grupos P, AD y AD-P estaba atenuada en relación con la del grupo C (para Akt: p<0,05, pag<0,001, y p<0,001, y para GSK-3- :p<0,05, p<0,01, y p<0,01, en comparación con el grupo AD, los niveles de fosforilación de Akt (p<0,05) se redujeron en el grupo AD-P, mientras que los de GSK-3- (p=0,078) mostró una tendencia decreciente en el grupo AD-P.</p>
Japón. (Hayashi, et al, 2019)	<ul style="list-style-type: none"> • NA. 	<ul style="list-style-type: none"> • NA.
Japón (Wu, et al, 2017)	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunohistoquímica y Western blotting para evaluar expresión de APP, CatB, TLR2 e IL-1b. 	<ul style="list-style-type: none"> • PgLPS aumentó la producción de CatB en microglía y neuronas de ratones WT de mediana edad. Aumentó la producción de IL-1b y TLR2 dependiente de CatB en microglía de ratones de mediana edad.
Estados Unidos. (Ilievski, et al, 2018)	<ul style="list-style-type: none"> •Tinción inmunofluorescente para AB42, p-Tau (Ser396), NeuN y Fluoro Jade C. 	<ul style="list-style-type: none"> •Acumulación de AB42 extracelular en hipocampo y corteza en ratones experimentales, junto con neuroinflamación, microgliosis y astrogliosis. Presencia de ovillos neurofibrilares (NFTs) detectados por inmunohistoquímica.

Referencia	Prueba histopatológica en cerebro	Resultados histopatológicos cerebro
Corea del Sur. (Ma, et al, 2023)	* Niveles cerebrales de NMDAR, y BDNF por q-PCR	•En el hipocampo las pEV administradas por sonda oral no afectaron la expresión de BDNF y NMDAR
Chile. (Díaz, et al, 2020)	•Análisis de inmunofluorescencia.	•cambios en la morfología astrocítica y aumento de Ab1-42 y la hiperfosforilación de Tau en el hipocampo.
China. (Lei, et al, 2023)	• Azul de Evans * Microscopía electrónica de transmisión, Western blot, Inmunohistoquímica, Microscopía de inmunofluorescencia y microscopía confocal láser.	La bacteriemia por <i>P. gingivalis</i> aumentó significativamente la permeabilidad de la BHE, incrementando la deposición de azul de Evans y albumina en hipocampo y corteza. • La bacteriemia aumentó las estructuras similares a caveolas en los microvasos de los tejidos del hipocampo y la corteza de las ratas. •La bacteriemia puede promover la permeabilidad de la BHE en las células madre de la médula ósea mediante la vía de transcitosis mediada por Mfsd2a/Cav-1.
China. (Hao, et al, 2022)	Fluorescencia Hibridación “in situ” (FISH) para la detección de Pg en el cerebro del ratón.	No se detectó ARNr Pg 16S en los no infectados. Aplicación cerebros de ratones KI. Estos resultados demuestran que, una vez establecida la infección periodontal, el Pg puede acceder al cerebro.
China. (Qian, et al, 2021)	Se realizaron pruebas con anticuerpos específicos para detectar la activación de microglía (<i>Iba1</i>) y astrocitos (<i>GFAP</i>). También se evaluó la deposición de β -amiloide (<i>Aβ</i>) en el hipocampo y la corteza cerebral	Cambios en la morfología astrocítica y aumento de A β 1-42 y la hiperfosforilación de Tau en el hipocampo

1. Discusión

En este estudio se analizaron los efectos de la infección por *P. gingivalis* en modelos murinos de enfermedad de Alzheimer, abarcando el deterioro cognitivo, la respuesta inflamatoria, el metabolismo del amiloide beta y los hallazgos histopatológicos cerebrales (Díaz, et al, 2020).

Los estudios revisados muestran de forma consistente que la infección periodontal por *P. gingivalis* se asocia con neuroinflamación y alteraciones patológicas típicas de la EA, incluyendo la formación de placas amiloides y el deterioro de la microglía (Lian Duan, et al, 2022).

De forma consistente los resultados sugieren que la infección por *P. gingivalis* puede aumentar la inflamación cerebral, contribuyendo al deterioro cognitivo y a la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la EA. Esto se asocia con la activación de células gliales, liberación de citoquinas proinflamatorias y alteraciones en la acumulación de proteínas como el (A β) (Lian Duan, et al, 2022).

Se utilizaron ratones de diferentes edades y genotipos, como ratones C57BL/6J y ratas Sprague-Dawley, para evaluar los efectos de la infección por *P. gingivalis*. Los ratones 5XFAD, que son modelos de Alzheimer, también fueron estudiados para evaluar cómo la infección periodontal afecta la progresión del deterioro cognitivo (Ilievski, et al, 2018).

Los hallazgos de esta revisión sistemática respaldan lo reportado por Costa et al. (2021) en que *P. gingivalis* contribuye a la EA a través de neuroinflamación, disrupción de la barrera hematoencefálica y acumulación de β -amiloide. Ambos estudios destacan la activación de microglía y la producción de citocinas proinflamatorias como mecanismos clave en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, esta revisión amplía la de Costa et al. (2021) al incluir estudios

más recientes (2020-2024). Considerando lo reportado por Costa et al y los hallazgos del presente estudio se considera importante plantear estudios clínicos en humanos, el presente estudio se centra en evidencia experimental en modelos murinos (Costa, et al, 2021).

Los experimentos incluyeron grupos de control y tratamiento con ampicilina, lo que permitió comparar los efectos de la infección por *P. gingivalis* con condiciones sin infección o con tratamiento antibiótico. Esto es crucial para determinar si los cambios observados son atribuibles a la infección. La periodontitis se indujo experimentalmente en ratas Sprague-Dawley mediante la inoculación de cepas específicas de *P. gingivalis* (K1, K2, K4). La evaluación se realizó después de 6 semanas de la primera infección, y la infección crónica se mantuvo durante 12 semanas (Díaz, et al, 2020).

Los resultados indican que la exposición a (Pg-LPS) aumentó la cathepsina B (CatB), lo que generó un déficit de memoria en ratones de mediana edad. Además, los ratones infectados con *P. gingivalis* presentaron una mayor degeneración en el hipocampo, una región crucial para la memoria y el aprendizaje. Aunque según (Ma, et al, 2023) no se encontraron diferencias significativas en la prueba del laberinto acuático de Ymaze y Morris, otros estudios han reportado deterioro en la memoria espacial en ratones infectados con *P. gingivalis*, utilizando pruebas como el laberinto acuático de Morris. Esto sugiere que diferentes pruebas de memoria como estos pueden evaluar aspectos distintos del deterioro cognitivo como reconocimiento de objetos, memoria a corto y largo plazo (Ma, et al, 2023).

El establecimiento de un modelo de bacteremia con *P. gingivalis* permitió evaluar cómo esta bacteria puede afectar el sistema nervioso central. La presencia de *P. gingivalis* en el cerebro ha sido asociada con un aumento en la producción de proteínas amiloides y neuroinflamación. Los

hallazgos sobre el papel de (CatB y Pg-LPS) en el deterioro cognitivo sugieren que podrían ser objetivos terapéuticos para mitigar los efectos de la infección por *P. gingivalis* en la neurodegeneración. Inhibidores de gingipaínas, enzimas tóxicas producidas por *P. gingivalis*, están siendo evaluados como posibles tratamientos para la enfermedad de Alzheimer (Hayashi, et al, 2019).

Estos resultados respaldan la hipótesis de que la periodontitis, especialmente la causada por *P. gingivalis*, puede estar relacionada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. La capacidad de *P. gingivalis* para colonizar el cerebro y promover la neuroinflamación es un mecanismo clave en esta asociación (Hayashi, et al, 2019).

Se encontró según Aravindraja et al., (2022) una mayor carga de placas amiloides en ratones transgénicos infectados con *P. gingivalis*, con un incremento significativo de (A β 40 y A β 42) solubles. Estos péptidos son marcadores claves en la patogénesis del Alzheimer, ya que su acumulación es un factor principal en la neurodegeneración asociada con esta enfermedad (Aravindraja, et al, 2022).

Los análisis histopatológicos confirmaron la presencia de *P. gingivalis* y sus toxinas en regiones clave del cerebro, como el hipocampo y la corteza cerebral, en modelos murinos infectados. Las pruebas de inmunofluorescencia evidenciaron la localización de gingipaínas en áreas relacionadas con la memoria y el procesamiento cognitivo, lo que sugiere un posible impacto directo en la neurodegeneración. El aumento en los niveles séricos de (IgG) en ratones infectados indica una respuesta inmune activa frente a la infección, lo que refuerza la hipótesis de que la neuroinflamación inducida por *P. gingivalis* podría contribuir a la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Aravindraja, et al, 2022).

Una limitación potencial es la brevedad de los estudios (p. Ej, 12 semanas de infección crónica), pues podría no representar la progresión a largo plazo propia de la EA en humanos, ya que el desarrollo es más prolongado (Hayashi, et al, 2019).

Otra limitación podría ser en los métodos de evaluación del deterioro cognitivo, al observar los diferentes resultados obtenidos de las pruebas del laberinto acuático y otras evaluaciones del deterioro cognitivo sugieren que las pruebas utilizadas pueden medir aspectos diferentes de la función cognitiva. Esto genera incertidumbre en la interpretación de la gravedad del deterioro cognitivo y en la validez comparativa de los hallazgos (Hao, et al, 2022).

La fortaleza destacada en este trabajo es la importancia de los hallazgos experimentales que sugieren una conexión entre la infección por *P. gingivalis* y la progresión de la EA, apoyándose en evidencia de diferentes modelos experimentales validados. Al evaluar las distintas edades, genotipos y modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer, refuerza la validez de los resultados, permitiendo una verificación integral del impacto de la infección periodontal sobre el deterioro cognitivo (Qian, et al, 2021). En la Universidad Santo Tomás, se han llevado a cabo revisiones sistemáticas sobre Biomarcadores de periodontitis y su metilación diferencial del ADN y expresión génica en células inmunes, revelando patrones alterados de mediadores inflamatorios. Algunos de estos mediadores tal como el TNF se encontraron alterados en los estudios revisados en el presente trabajo; estos hallazgos pueden considerarse complementarios y valdría la pena investigar las alteraciones de metilación de ADN producidas por *P. gingivalis* (Cárdenas, et al, 2022).

2. Conclusiones

Los estudios revisados en modelos murinos (ratas Sprague-Dawley y ratones transgénicos para Alzheimer) evidencian que la infección periodontal (por exposición oral, inyección intracerebral o intravenosa de cepas o componentes de *P. gingivalis*) puede desencadenar o exacerbar procesos neuroinflamatorios y cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer (formación de placas amiloides, acumulación de A β 40/A β 42 y neurodegeneración).

Varios estudios reportaron déficits significativos en pruebas de memoria y aprendizaje (laberinto acuático de Morris, laberinto en Y, evitación pasiva, etc.) tras la infección con *P. gingivalis*, especialmente en animales de mediana edad o en modelos transgénicos para Alzheimer.

A nivel histopatológico, se observaron signos de inflamación (mayor expresión de Iba-1, aumento de microgliosis/astrogliosis), alteraciones neuronales (pérdida de neuronas en hipocampo) y mayor depósito de placas (A β) en ratas y ratones expuestos crónicamente a la bacteria. En la mayoría de los estudios, la infección por *P. gingivalis* (o sus componentes como LPS y vesículas extracelulares) incrementó la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), favoreciendo un ambiente neuroinflamatorio que promueve cambios neuropatológicos.

Se detectó un aumento en la carga de A β (tanto A β 40 como A β 42) en regiones cerebrales vinculadas con la memoria, lo cual refuerza la hipótesis de que *P. gingivalis* puede potenciar la formación de placas amiloides y acelerar procesos degenerativos propios de la EA.

La mayoría de los artículos revisados utilizaron diseños experimentales con grupos control, mediciones de parámetros cognitivos, histológicos y moleculares, y presentaron un reporte aceptable según la guía ARRIVE. Aun así, se observaron diferencias metodológicas (tiempos de infección, vías de administración, cepas bacterianas, edades de los animales) que dificultan la comparación directa de los resultados.

Los hallazgos respaldan la hipótesis de que la infección por *P. gingivalis* y la periodontitis asociada contribuyen a la neuroinflamación y aceleran la aparición o progresión de rasgos neuropatológicos en la EA. La evidencia acumulada subraya la importancia de prevenir y manejar la periodontitis como posible factor modulador en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

3. Recomendaciones.

Para próximos estudios se recomienda buscar información en artículos de estudios clínicos en un *scoping review* o revisiones sistemáticas de estudios clínicos.

Se recomienda hacer una revisión sistemática de las posibles terapéuticas que podrían disminuir el desarrollo de neuroinflamación y deterioro cognitivo.

Se requieren estudios clínicos en humanos, además de ensayos preclínicos más homogéneos, para dilucidar la implicación etiopatogénica de *P. gingivalis* en la EA y evaluar posibles estrategias terapéuticas (p. ej., inhibidores de gingipaínas, moduladores de la respuesta inmune) que frenen o disminuyan el deterioro cognitivo.

4. Referencias.

- Aguilera, R. (2014). ¿ Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Revista de la sociedad española del dolor*, 21(6), 359-360.
- Aravindraja, C., Sakthivel, R., Liu, X., Goodwin, M., Veena, P., Godovikova, V., . . . Kesavalu, L. (2022). Intracerebral but Not Peripheral Infection of Live *Porphyromonas gingivalis* Exacerbates Alzheimer's Disease Like Amyloid Pathology in APP-TgCRND8 Mice. *Int J Mol Sci*, 23(6). doi:10.3390/ijms23063328
- Briguglio, N. K. (2022). Enfermedad periodontal y enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática.
- Cárdenas, A. M., Ardila, L. J., Vernal, R., Melgar-Rodríguez, S., y Hernández, H. G. (2022). Biomarkers of Periodontitis and Its Differential DNA Methylation and Gene Expression in Immune Cells: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 23(19). doi:10.3390/ijms231912042
- Castex, A. C. J. (2023). Influencia de las bacterias periodontales en la enfermedad de alzheimer: revisión sistemática.
- Castillo, Y. (2018). *Evaluación de los cambios en la expresión de mediadores inflamatorios inducidos por vesículas de membrana externa de Porphyromonas gingivalis en macrófagos humanos.*
- Costa, M. J. F., de Araújo, I. D. T., da Rocha Alves, L., da Silva, R. L., dos Santos Calderon, P., Borges, B. C. D., . . . Lins, R. D. A. U. (2021). Relationship of *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clinical oral investigations*, 25, 797-806.
- Cháirez, P. (2018). Microorganismos asociados a periodontitis crónica y agresiva: una revisión de la literatura. *Instituto de Ciencias Biomédicas.*
- De Sada, C., y Del Rosal, J. (2023). Asociación entre periodontitis y Alzheimer. *Cient. dent.(Ed. impr.)*, 37-46.
- Díaz, J., More, J., Melgar, S., Jiménez, M., Villalobos, F., Muñoz, C., . . . Paula, A. (2020). Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Front Immunol*, 11, 588036. doi:10.3389/fimmu.2020.588036
- Ding, Y., Ren, J., Yu, H., Yu, W., y Zhou, Y. (2018). *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immun Ageing*, 15, 6. doi:10.1186/s12979-017-0110-7
- Dominy SS, L. C., Ermini F. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors.
- Duan, L., Qian, X., Wang, Q., Huang, L., y Ge, S. (2022). Experimental Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Insulin Signaling in a Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Rat Model. *J Alzheimers Dis*, 88(1), 57-74. doi:10.3233/jad-215720
- Duan, L., Qian, X., Wang, Q., Huang, L., y Ge, S. (2022). Experimental periodontitis deteriorates cognitive function and impairs insulin signaling in a Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease Rat Model. *Journal of Alzheimer's Disease*, 88(1), 57-74.
- Elwishahy, A., Antia, K., Bhusari, S., Ilechukwu, N. C., Horstick, O., y Winkler, V. (2021). *Porphyromonas gingivalis* as a risk factor to Alzheimer's disease: A systematic review. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 5(1), 721-732.

- Freire, D. S., da Silva, A. S., y Borin, F. Y. Y. (2022). A fisiopatologia da doença de alzheimer. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, 38(especial), 237-251.
- Hao, X., Li, Z., Li, W., Katz, J., Michalek, S. M., Barnum, S. R., . . . Zhang, P. (2022). Periodontal Infection Aggravates C1q-Mediated Microglial Activation and Synapse Pruning in Alzheimer's Mice. *Front Immunol*, 13, 816640. doi:10.3389/fimmu.2022.816640
- Hayashi, K., Hasegawa, Y., Takemoto, Y., Cao, C., Takeya, H., Komohara, Y., . . . Kim-Mitsuyama, S. (2019). Continuous intracerebroventricular injection of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces systemic organ dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 120, 1-5. doi:10.1016/j.exger.2019.02.007
- Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., Le, K., . . . Watanabe, K. (2018). Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice. *PLoS One*, 13(10), e0204941. doi:10.1371/journal.pone.0204941
- James, D., y Hingham, M. (2022). Periodontitis.
- Lei, S., Li, J., Yu, J., Li, F., Pan, Y., Chen, X., . . . Tang, X. (2023). Porphyromonas gingivalis bacteremia increases the permeability of the blood-brain barrier via the Mfsd2a/Caveolin-1 mediated transcytosis pathway. *Int J Oral Sci*, 15(1), 3. doi:10.1038/s41368-022-00215-y
- Leon-Sarmiento, F. E., Calderon, A., y Hernandez, H. G. (2008). Two Babinski signs in seropositive (HAM) and seronegative tropical spastic paraparesis. *Arq Neuropsiquiatr*, 66(3b), 695-697. doi:10.1590/s0004-282x2008000500016
- Lima, P. L., Cristina, A., y Díaz Zúñiga, J. A. (2022). Posibles vías de ingreso de Porphyromonas gingivalis y Aggregatibacter actinomycetemcomitans al cerebro y su asociación con la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática de la literatura.
- López, y Agüera, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3-14.
- Ma, X., Shin, Y. J., Yoo, J. W., Park, H. S., y Kim, D. H. (2023). Extracellular vesicles derived from Porphyromonas gingivalis induce trigeminal nerve-mediated cognitive impairment. *J Adv Res*, 54, 293-303. doi:10.1016/j.jare.2023.02.006
- Moreno, B., Muñoz, M., Cuellar, J., Domancic, S., y Villanueva, J. (2018). Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 11(3), 184-186.
- Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., Janatova, T., . . . Duskova, J. (2014). Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *Journal of immunology research*, 2014.
- Nájera, M. B. (2023). *Demencia tipo Alzheimer y su relación con la enfermedad periodontal*.
- Orrego, M., Parra, M. A., Salgado, Y. P., Muñoz, E., y Fandiño, V. (2015). Porphyromonas gingivalis y enfermedades sistémicas. *CES Odontología*, 28(1), 57-73.
- Payno, M., Villanueva, C., y Matías-Guiu, J. (2009). Modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 24(4), 255-262.
- Pérez, D. A., y Puente, A. I. (2020). Bacterias, Endotoxinas Y Neuroinflamación Crónica: ¿Una Etiopatogenia Para Las Enfermedad De Alzheimer? *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 29(1), 137-144.

- Putri, C. F., y Bachtiar, E. W. (2021). Infection of Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's Disease and the Suppression of Immunity. *Dental Hypotheses*, 12(4), 174-178.
- Qian, X., Zhang, S., Duan, L., Yang, F., Zhang, K., Yan, F., y Ge, S. (2021). Periodontitis Deteriorates Cognitive Function and Impairs Neurons and Glia in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 79(4), 1785-1800. doi:10.3233/jad-201007
- Ramón, M. (2023). Libro: periodoncia "Periodontitis".
- Represa, N. S. (2020). *Elaboración e implementación de una propuesta metodológica para la evaluación y gestión de la calidad del aire mediante el enfoque de la ciencia de datos*. Universitat Politècnica de València.
- Reyna, M. V. S., del Toro, A. V., Vincent, N. A. M., Amado, F. R., Salazar, M. O. G., González, A. M. B., y Ávila, J. M. J. (2021). Revisión sistemática: el más alto nivel de evidencia. *Orthotips AMOT*, 17(4), 217-221.
- Ryder, M. I. (2020). Porphyromonas gingivalis and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. *Journal of periodontology*, 91, S45-S49.
- Samaniego, D. R. (2023). Asociación entre Porphyromonas gingivalis y enfermedad de Alzheimer.
- Sánchez, E. (2015). Estudio neuropatológico del hipocampo y giro parahipocampal en la enfermedad de Alzheimer: de modelos transgénicos a humanos.
- Wu, Z., Ni, J., Liu, Y., Teeling, J. L., Takayama, F., Collicutt, A., . . . Nakanishi, H. (2017). 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*, 65, 350-361. doi:10.1016/j.bbi.2017.06.002

5. Apéndices

Apéndice A. Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Naturaleza	Escala de medición	Valores que asume
Año de publicación de los artículos.	Año en el que fue publicado el artículo	Tiempo y año en que es publicado el artículo en un sistema de información como: pubmed, EBSCO (Dentistry and oral science soirce), scopus.	Cualitativa	Ordinal	2015 (15) 2016 (16) 2017 (17) 2018 (18) 2019 (19) 2020 (20) 2021 (21) 2022 (22) 2023 (23) 2024 (24)
Idioma	Lengua que caracteriza a un lugar.	Lengua en la que los autores investigadores de este trabajo identificaron que está escrito el artículo al revisarlo de manera completa.	Cualitativa	Nominal	Inglés (1) Español (2)
Tipo de estudio	Tipo de texto o escrito donde se plasman diferentes opiniones o posiciones pueden ser de tipo analítico, descriptivos respecto a un evento o problema de interés.	Tipo de estudio definido por los investigadores con el que se elabora el estudio. En caso de que no haya consenso por los investigadores es dirimido con el director.	Cualitativo	Nominal	Estudio de cohorte transversal (1) Estudios preclínicos experimentales o cuasiexperimentales (2)

deterioro cognitivo	Deterioro del pensamiento, el aprendizaje, la memoria, el juicio y la capacidad de tomar decisiones.	Resultados de pruebas de comportamiento para evaluación cognitiva (Laberinto en Y para evaluación de memoria, laberinto de Morris, suspensión de alambre y varilla giratoria.	Cuantitativo	ordinal	Números reales positivos.
Marcadores inflamatorios de metabolismo (AB40, AB42, TNF-a, IL-1B, IL-6)	Son las variaciones en las concentraciones de ciertas moléculas en los tejidos que indican la presencia de inflamación en el cuerpo	Niveles reportados en el artículo de los marcadores inflamatorios (AB40, AB42, TNF-a, IL-1B, IL-6) (Con P gingivales)	Cuantitativo	De razón	Números reales positivos.
Distribución de la Exposición <i>P.Gingivalis</i>	Es una bacteria periodonto patógena altamente prevalente, tanto en periodontitis crónica como agresiva	Frecuencia absoluta y relativa de exposición a <i>P.gingivales</i> o LPS según se encuentre reportada	Cualitativa	ordinal	Frecuencia absoluta: números enteros positivos Frecuencia relativa: Porcentaje

Apéndice C. Plan de análisis estadístico

Objetivo	Variable	Naturaleza	Medida de resumen
Determinar las características generales de la literatura con la información relacionada entre el <i>P.gingivalis</i> y Alzheimer.	Año de publicación Idioma Tipo de estudio	Cualitativa	Frecuencia absoluta y porcentajes
Evaluar la calidad del reporte de los estudios y la calidad de posibles sesgos de los distintos estudios preclínicos, utilizando las guías metodológicas correspondientes.	Marcadores inflamatorios de metabolismo	Cuantitativa	Media y desviación estándar
Analizar posible deterioro cognitivo, cambios en marcadores inflamatorios de metabolismo de amiloide beta o cambios histopatológicos en los trabajos seleccionados producidos por <i>P.gingivalis</i> .	Deterioro cognitivo	Cuantitativa	Media y desviación mediana Mediana y rango intercuartílico