



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS
ÁREA DE BIOLOGÍA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR**

**“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.”**

Katherine Alejandra Olivares Sagredo

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Dra. Andrea Paula-Lima

TUTOR ASOCIADO

Dr. Jaime Díaz-Zúñiga

Adscrito a Proyecto ICM P-09-01

**Santiago – Chile
2022**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS
ÁREA DE BIOLOGÍA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR**

**“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.”**

Katherine Alejandra Olivares Sagredo

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Dra. Andrea Paula-Lima

TUTOR ASOCIADO

Dr. Jaime Díaz-Zúñiga

Adscrito a Proyecto ICM P-09-01

**Santiago – Chile
2022**

A mi amado Abuelo Oscar

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las emociones que embargan este momento, miles de recuerdos y anécdotas que inundan mi memoria. Tantas personas que fueron marcando mis pasos dentro de la universidad que hacen que esta experiencia fuera inolvidable.

Agradezco a mi madre, Lidia, quien me ha apoyado en todas las decisiones que he tomado a lo largo de mi vida. Mi pilar fundamental y mi ejemplo de vida, mujer fuerte y valiente, y la gran forjadora de lo que soy hoy. La que me inculcó que el estudio es lo más importante y que me dio abrazos esperanzadores en los momentos más difíciles. A mi hermano, Oscar, mi compañero de aventuras y juegos, que me apoya y se ríe de mis locuras y rabietas.

A mis amados abuelos, Dina y Oscar, quienes estuvieron presentes a lo largo de todos estos años, y que fueron mis primeros pacientes, confiando a ojos cerrados en su nieta favorita. También, quiero dar las gracias a mis tías, primas y primos, que siempre me brindaron cariño y apoyo, y que fueron parte de esta gran aventura entregándose a mis manos de estudiante. Y, por último, que también forma parte de mi familia, es mi perro Bruno, que llegó a mi vida en el año más difícil de la carrera y que con sus lengüetazos de amor llenó mis días de alegría.

Quiero agradecer a Nicolás, mi compañero, que me ha apoyado desde el primer año de carrera, con el que celebré mis logros y lloré mis derrotas, y que siempre ha estado aquí para mí. A Martina, mi gran confidente y amiga, que me ha brindado su apoyo y amor incondicional desde hace muchos años. Y a mis grandes amigas y amigos de la parroquia, quienes me han acompañado y entendido en todo momento. Muchas gracias a todas y todos, les quiero mucho.

A Constanza, Karina y Rodrigo, mis grandes amores universitarios, porque la amistad es amor y el que siento por ustedes es grandísimo. Gracias por tantas experiencias, aventuras y desventuras, consejos, bailes, disfraces y fiestas. Sin ustedes, su amor y contención, no habría podido lograrlo.

Agradezco a cada docente que influyó positivamente en mi carrera universitaria, que se dedicó a enseñarme y compartir su experiencia conmigo. Especialmente a la Dra. Iris Espinoza y Dr. Juan Pablo Aitken, quienes guiaron mis primeras incursiones en la investigación odontológica y a quienes les tengo mucho cariño y respeto. Además, agradezco infinitamente a las y los funcionarios de la facultad, quienes siempre tuvieron una palabra de aliento y una sonrisa, particularmente a Claudia, Consu, Glorita, Don Nelson y Don Ricardo, David y Luchito, y a todas las tías de personal de aseo a quienes les tengo mucho cariño.

Mi experiencia universitaria no solo fue estudiar, también participé en el Centro de Estudiantes 2017 y 2018, a quienes agradezco por confiar en mí y mis capacidades. Además, agradezco al gran Centro Científico de Estudiantes de Odontología (CCEO), con quienes desde el 2019 compartimos grandes experiencias, risas y extensas reuniones, les quiero un montón. A la Oficina de Igualdad de Género de la facultad, Ceci, Anilei, Pauli, Sofi y Rocío, con quienes llevamos el feminismo a los espacios de la facultad y luchamos juntas por la equidad de género. Y, por último, al Grupo de Folklor de la facultad, con quienes compartí lindos momentos y presentaciones, y que fueron espacio de dispersión entre las largas jornadas de clínica. A todas y todos, muchas gracias por marcar mi paso por la universidad de una forma diferente, entretenida e integral.

Agradezco al equipo “Dental” del CESFAM Quinta Bella de Recoleta y del Hospital Leopoldo Ortega R. de Chile Chico, quienes junto a Francisca (la *roomie* más entretenida y aventurera) brindaron gratas experiencias en mi internado asistencial. También, agradezco a todo el equipo del Programa Sembrando Sonrisas de Recoleta, con quienes comparto hasta el día de hoy.

Por último, quiero agradecer a mis tutores de esta tesis, Dra. Andrea Paula Lima y Dr. Jaime Díaz Zúñiga, quienes me guiaron excelentemente para poder desarrollar este trabajo y en muchos otros que presentamos en distintos congresos científicos, dedicando su tiempo y experiencia para hacerme crecer en este ámbito tan importante como lo son las ciencias odontológicas. Muchas gracias por todo.

A todas estas personas les agradezco infinitamente por haber marcado esta linda etapa, y por contribuir y formar la profesional que aspiro ser. Gracias totales.

ÍNDICE

1. RESUMEN	
2. INTRODUCCIÓN	1
3. MARCO TEÓRICO	2
3.1 <i>Enfermedad de Alzheimer</i>	2
3.2 <i>Periodontitis</i>	4
3.3 <i>Relación entre Enfermedad de Alzheimer y Periodontitis</i>	7
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
5. OBJETIVO GENERAL	9
6. METODOLOGÍA	10
6.1 <i>Protocolos y fuentes de información</i>	10
6.2 <i>Criterios de elegibilidad de estudios</i>	10
6.4 <i>Recopilación de datos y análisis de los estudios</i>	12
7. RESULTADOS	14
7.1 <i>Descripción de los estudios seleccionados</i>	14
7.2 <i>Concordancia entre revisores</i>	25
7.3 <i>Análisis de riesgo de sesgo en estudios seleccionados</i>	25
7.4 <i>Identificación de bacterias en cerebro humano y sus vías de ingreso</i>	33
7.5 <i>Identificación de bacterias en cerebro animal y sus vías de ingreso</i>	34
8. DISCUSIÓN	37
8.1 <i>Vías de ingreso de las bacterias al cerebro</i>	38
8.2 <i>P. gingivalis versus A. actinomycetemcomitans en el cerebro</i>	42
8.3 <i>Heterogeneidad de los estudios</i>	43
8.4 <i>Análisis del riesgo de sesgo</i>	43
8.5 <i>Limitaciones del estudio</i>	44
9. CONCLUSIONES	45
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
11. ANEXOS Y APÉNDICES	64
11.2 <i>Estrategias de búsqueda</i>	64
11.3 <i>Publicaciones</i>	65

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más prevalente a nivel mundial y, recientemente, se ha asociado a la periodontitis, enfermedad crónica oral producida por disbiosis bacteriana. Ciertas bacterias orales se han detectado en cerebro de ratones y humanos y asociado a neuroinflamación. Sin embargo, aún no se esclarece la ruta de acceso de estos microorganismos al cerebro. Esta revisión analizará posibles vías por las que *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* —y sus factores de virulencia— migran hacia el cerebro, por su protagonismo en la periodontitis.

Metodología: Este estudio se realizó bajo las directrices de la Declaración de Ítems Preferidos para Reportes para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) del 2020. Se definió **Población:** personas con EA y periodontitis o animales con periodontitis experimental; **Intervención:** bacterias *P. gingivalis* y/o *A. actinomycetemcomitans*; **Comparación:** personas y animales que no padecen EA y/o periodontitis y **Outcome o Resultado:** detección de estas bacterias, o sus productos, en el cerebro de los humanos o animales, explicitando vía de ingreso. La búsqueda se realizó en MEDLINE-PubMed, WEB OF SCIENCE, LILACS y SCOPUS. Los estudios fueron seleccionados por dos revisores independientes, y confirmados por un tercero. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios con las herramientas Newcastle-Ottawa y SYRCLE.

Resultados: se encontraron 668 artículos y —según criterios de elegibilidad— se seleccionaron 11 estudios originales (realizados en modelos animales de periodontitis y observacionales en humanos) con riesgo de sesgo moderado. Las investigaciones detectaron *P. gingivalis* en cerebro, suero, plasma, líquido cerebroespinal o saliva de los sujetos, y mencionaron que ingresó a través de la barrera hematoencefálica (BHE) comprometida. Además, detectaron vesículas de membrana externa (VME) de *A. actinomycetemcomitans* en el cerebro de ratones, que cruzaron la BHE, causando neuroinflamación.

Conclusiones: La presencia de bacterias orales fue comprobada en cerebros animales con periodontitis experimental y de humanos, y se postuló que la posible vía de entrada es la BHE comprometida.

2. INTRODUCCIÓN

Las demencias son patologías neurodegenerativas que afectan a más de 50 millones de personas a nivel mundial, el cual es un número que aumenta rápidamente y cada año va sumando 10 millones de casos nuevos. Dentro de 30 años se estima que esta cifra alcanzará aproximadamente 152 millones de personas (OMS, 2020). Por su parte, en Chile, las demencias afectan al 1,07% de la población (MINSAL, 2017).

La demencia es una de las causas principales de discapacidad, la cual produce dependencia en quienes la padecen. Una de las patologías más prevalentes es la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual es representada por el 70 a 80% de la población con demencia a nivel mundial (OMS, 2020). A pesar de ser una patología prevalente y estudiada, aún no se esclarecen completamente los mecanismos por los cuales se produce. Sin embargo, algunos estudios recientes sugieren a la periodontitis como un factor de riesgo para la EA (Poole y cols., 2013; Ide y cols., 2016; Teixeira y cols., 2017; Ishida y cols., 2017; Chen y cols., 2017; Singhrao y Olsen, 2019; Septiwidyati y Bachtiar, 2020).

La periodontitis es una enfermedad oral de alta prevalencia a nivel mundial y nacional (FDI, 2015; MINSAL, 2010). Esta patología oral crónica no transmisible produce la pérdida de soporte periodontal, y se desencadena por la disbiosis de la microbiota oral, donde participan patógenos clave como *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Socransky y cols., 1998; Mysak y cols., 2014). Con respecto a su relación con la EA, existen estudios donde se ha detectado *P. gingivalis* en cerebros de pacientes que fallecieron con esta demencia (Poole y cols., 2013; Teixeira y cols., 2017), pero también en personas sin demencia (Dominy y cols., 2019), por lo que se releva la importancia de dilucidar el rol de los periodontopatógenos en la EA, y sus vías de ingreso al cerebro.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 *Enfermedad de Alzheimer*

Las demencias son un conjunto de patologías neurodegenerativas que afectan predominantemente a la población mayor de 60 años. Se clasifican como un trastorno neurocognitivo porque afectan funciones como la memoria, el lenguaje, el habla, el razonamiento y otras habilidades, incluyendo la capacidad para realizar actividades cotidianas como acciones de alimentación y autocuidado (American Psychiatric Association, 2020). Entre las demencias, la más prevalente a nivel nacional y mundial es la EA (OMS, 2015; MINSAL, 2017; Alzheimer's Association, 2020).

La EA es una patología neurodegenerativa que fue identificada hace más de 100 años. A pesar de que la investigación científica ha obtenido bastante información sobre esta enfermedad, aún no se establecen completamente los mecanismos biológicos que la producen (Alzheimer's Association, 2016). La EA se caracteriza por un deterioro cognitivo y conductual, producidos por la pérdida de la población de neuronas piramidales que residen en el hipocampo, estructura que se relaciona principalmente con el aprendizaje y la memoria espacial (Disterhoft y cols., 2004). Los primeros síntomas de esta enfermedad son confusión temporal y espacial, disminución del juicio o razonamiento, cambios de estado de ánimo, pérdida de memoria que afecta la vida diaria, dificultad en la resolución de problemas y completar tareas domésticas, extravío de objetos, entre otras (Alzheimer's Association, 2020). En estudios clínicos se observa que los cambios cerebrales producidos por la EA inician antes de la aparición de los primeros síntomas (McKhann y cols. 1984). Debido a ello, se describe una EA preclínica, diagnosticada mediante la medición de niveles de péptido de amiloide β ($A\beta$) mostrados en tomografías por emisión de positrones (PET) y en el análisis de líquido cerebro-espinal (LCE) (Alzheimer's Association, 2020).

La hipótesis de la cascada amiloide es la más aceptada para explicar la patogénesis de la EA e indica que la acumulación y agregación del péptido $A\beta$ es el primer evento que conduce a la demencia (Alzheimer's Association, 2015; Ferreira y cols., 2015). Este péptido es producido a partir de una proteína transmembrana de las células y se encuentra normalmente en forma monomérica y soluble en el

LCE y sangre. En concentraciones fisiológicas el péptido A β tiene función desconocida. Sin embargo, con el envejecimiento, en algunos individuos se produce acumulación de A β lo que favorece su agregación y formación de oligómeros solubles y fibrillas insolubles neurotóxicas (Paula-Lima y cols., 2013), generando especies reactivas de oxígeno que promueven estrés oxidativo, inflamación, desbalance de la homeostasis iónica y muerte celular (Manzano-León y Mas-Oliva, 2006, Paula-Lima y cols., 2013, Muñoz y cols., 2020). En la cascada amiloide, y como consecuencia de la presencia de los agregados de A β , ocurriría también la formación de ovillos neurofibrilares (NFT) en el hipocampo (Alonso y cols., 1997; Santacruz y cols., 2005; Wang & Mandelkow, 2015), que también son agregados proteicos involucrados en la patogénesis de la EA. Los NTF están compuestos por agregados proteicos de la proteína Tau en su forma hiperfosforilada, que es una proteína asociada al citoesqueleto, cuya función fisiológica es conferir estabilidad a los microtúbulos. Así, la hiperfosforilación de Tau se asocia con retracción neurítica y disfunción axonal, interfiriendo en la comunicación neuronal (Ferreira y cols., 2015; Xu y cols., 2016).

Como una alternativa a la hipótesis de la cascada amiloide, se ha propuesto que la EA pudiera ser resultado de patologías independientes pero cruzadas, denominado "*multiple hit*", relacionadas con la edad, que afectan el cerebro humano durante el envejecimiento, muchas de las cuales se relacionan con la neuroinflamación (Tse y Herrup, 2017). La acumulación progresiva del péptido A β activa a las células gliales, estimulando la secreción de moléculas pro-inflamatorias de forma crónica y perpetuando el daño neuronal (Scheiblich y cols., 2020). En esta perspectiva, las células gliales tendrían un rol preponderante en la inflamación y neurodegeneración asociadas a la EA (Meda y cols. 2001). Distintos estímulos inflamatorios, inducen la diferenciación de la microglía en dos fenotipos: M1 y M2. La microglía M2 actúa como inmunomodulador, secretando citoquinas para recuperar la homeostasis cerebral. En cambio, el fenotipo M1 se activa cuando el estímulo inflamatorio es mantenido en el tiempo, secretando de manera aumentada citoquinas y productos neurotóxicos (Banati y cols., 1993; Meda y cols., 2001; Colton y Wilcock, 2010; Morales y cols., 2015). A su vez, ante estímulos como la neuroinflamación, los astrocitos pueden sufrir cambios funcionales y morfológicos,

donde se diferencia en un fenotipo reactivo y desencadenando la astrogliosis. El astrocito, en conjunto con la microglía M1, produce una mayor secreción de citoquinas proinflamatorias y metaloproteinasas (Osborn y cols., 2016.).

Se han identificado las enfermedades inflamatorias crónicas como factores de riesgo de EA dado que los mediadores inflamatorios son capaces de difundir por la BHE y afectar la homeostasis cerebral (Alzheimer's association, 2018; Heneka y cols., 2014). A raíz de esto, se han estudiado distintos factores que causan neuroinflamación; uno de ellos es la translocación de mediadores inflamatorios, bacterias y/o sus factores de virulencia desde tejidos orales hacia el cerebro. Existen tres modelos que proponen la invasión bacteriana del tejido cerebral: el primero establece que las bacterias difunden a la sangre, traspasando el endotelio e induciendo inflamación dentro de los vasos sanguíneos cerebrales. El segundo modelo propone que las bacterias orales se diseminan a través de terminaciones del nervio trigémino y llegan al cerebro mediante esta vía. Y el último, es que los periodonto-patógenos migran por vía linfática hacia el cerebro, ya que los tejidos orales drenan hacia el linfonodo cervical profundo medio, un linfonodo donde también drena el IV ventrículo (Sansores-España y cols., 2021b).

3.2 Periodontitis

La cavidad oral es un reservorio de microorganismos que contiene varios hábitats para su desarrollo. El desequilibrio de la comunidad bacteriana en la cavidad oral puede producir distintas enfermedades tanto en los tejidos orales como en otros (Gao y cols., 2018), siendo la periodontitis una de las más frecuentes. La periodontitis es una enfermedad oral crónica inflamatoria no transmisible, que afecta a los tejidos de soporte de los dientes. Su causa principal es la disbiosis de la microbiota oral, generada principalmente por bacterias anaerobias que inician la inflamación gingival. Entre ellas se destacan *A. actinomycetemcomitans* y las bacterias que constituyen el "complejo rojo", tales como *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* (Socransky y cols., 1998; Mysak y cols., 2014).

La *P. gingivalis* es ampliamente asociada al inicio y progresión de la periodontitis, siendo considerado un patógeno clave para dicha enfermedad (Genco y cols., 1986; Page y cols., 1997; Socransky & Haffajee, 2002; van Winkelhoff y

cols., 2002; Bodet y cols., 2007; Hajishengallis y cols., 2014; Hajishengallis y cols., 2015 Tonetti y cols., 2018). Esta bacteria es un bacilo Gram-negativo que crece bajo condiciones anaerobias estrictas, y que puede invadir los tejidos periodontales y evadir la defensa del hospedero, colonizando sitios distantes (Bostanci y Belibasakis, 2012). Sus diferentes factores de virulencia provocan desregulación de la respuesta inmune y le otorgan inmunogenicidad y patogenicidad diferente (d'Empaire y cols, 2006; Vernal y cols, 2008). Entre ellos se destaca el lipopolisacárido (LPS), el cual es un componente de la membrana externa bacteriana que, al ser reconocido, desencadena una señalización intracelular, estimulando respuestas pro-inflamatorias y de resorción ósea (Nishida y cols., 2001; Kato y cols., 2014). Otro factor de virulencia son los polisacáridos capsulares, o también denominados antígeno K, los cuales protegen a la bacteria de la fagocitosis mediada por los leucocitos del hospedero, confiriéndole mayor resistencia ante el sistema inmune. Además, se diferencian en su estructura y antigenicidad, por lo que se describen distintos serotipos capsulares: K1 a K6; y cepas no encapsuladas (K-) (Laine y cols., 1997; Brunner y cols., 2010). Los serotipos K1 y K2 se asocian con el inicio y progresión de la periodontitis y son los que presentan mayor virulencia y capacidad de inducir expresión de citoquinas pro-inflamatorias, diferenciación de Linfocitos *T helper* (Th) 1 y 17 y de osteoclastos (d'Empaire y cols., 2006; Vernal 2009). Por su parte, K3 a K5 producen la diferenciación de Th2 y las cepas no encapsuladas inducen una respuesta T reguladora (Vernal y cols., 2014). Se ha demostrado que *P. gingivalis* produce un aumento de los niveles de expresión y secreción de citoquinas pro-inflamatorias y osteo-destructivas en células dendríticas y linfocitos Th (Vernal y cols., 2008; Vernal y cols., 2009; Díaz-Zúñiga y cols., 2015). Esta bacteria también produce un grupo de proteasas denominadas gingipaínas, pertenecientes a *trypsin-like cystein proteinases*. Estas pueden ser específicas para péptidos ricos en arginina (RgpA y RgpB), las cuales pueden inactivar citoquinas, estimular la agregación plaquetaria e inhibir el receptor de LPS de los neutrófilos, atenuando su actividad antimicrobiana. También, pueden aumentar la permeabilidad vascular y la apoptosis de queratinocitos gingivales. Además, existen las gingipaínas específicas para péptidos ricos en lisina (Kgp), las cuales promueven la invasión y adhesión bacteriana *in vitro* (Díaz-Zúñiga y cols., 2012). Se

ha reportado que, tras invadir al hospedero, *P. gingivalis* puede inducir una respuesta inmune local, destruir tejidos periodontales e ingresar a la circulación periférica y así, colonizar otros tejidos (Harding y cols., 2017; Qian y cols., 2018).

A. actinomycetemcomitans es un cocobacilo Gram-negativo anaerobio facultativo que se asocia a las formas más agresivas de la periodontitis. Este periodonto-patógeno induce una respuesta inmune que altera la homeodinamia de los tejidos periodontales, produciendo la pérdida dentaria. Entre sus factores de virulencia se encuentran adhesinas e invasinas, que le permiten colonizar y persistir en los tejidos; LPS, leucotoxinas y proteínas inmunosupresoras, con los cuales evade la respuesta inmune y colagenasas, con las que destruye tejidos (Malik y cols., 2015). De manera similar a lo que ocurre con *P. gingivalis*, también se han descrito distintos serotipos de *A. actinomycetemcomitans*, los cuales poseen una expresión diferencial de factores de virulencia, haciendo que unos sean más patogénicos que otros. Los más prevalentes en humanos son el a y b, aislados desde la cavidad oral de sujetos con enfermedad periodontal, y el serotipo c, frecuentemente aislado de sujetos sanos (Brígido y cols., 2014). Se ha descrito que esta bacteria Gram-negativo tiene la capacidad de producir vesículas extracelulares (VE) de doble capa lipídica y de tamaño monomérico conocidas como vesículas de membrana externa (VME). En ellas se resguarda micro ARN (miARN) o pequeños ARN (sARN), que se denominan como ARN extracelular (exARN) para ser transportados a otras células, por lo que se sugiere un mecanismo de comunicación intercelular (Choi y cols., 2017). Además de ARN, las VE también incorporan ADN, proteínas y lípidos; sin embargo, las VME y los exARN han tomado mayor relevancia por su posible participación en distintas enfermedades y su uso como biomarcadores (Lee, 2020). Así mismo, este microorganismo ha sido asociado a distintas infecciones extraorales, tales como endocarditis infecciosa (Revest y cols., 2016), osteomielitis (Sharma y cols., 2017) y abscesos cerebrales (Rahamat-Langendoen y cols., 2011). Sin embargo, su fuente principal es la cavidad oral, por lo que implica una translocación de la bacteria a los sitios donde produce la infección (Fine y cols., 2007).

3.3 Relación entre Enfermedad de Alzheimer y Periodontitis

La microbiota subgingival se encuentra principalmente localizada en los sacos periodontales durante periodontitis, teniendo íntimo contacto con el epitelio de esta zona (Marsh, 2005), por lo que las bacterias que producen periodontitis, así como sus factores de virulencia, pueden difundir a la circulación sanguínea a través del epitelio durante procesos fisiológicos como la masticación, de cuidado como el cepillado dental o intervenciones odontológicas, tales como la exodoncia; lo que podría ocasionar bacteremia transitoria (Lockhart y cols., 2008; Parahitiyawa y cols., 2009). Por esto, se ha estudiado la asociación de la periodontitis con otras enfermedades (Fiorillo y cols., 2019), relacionándola con la artritis reumatoide (Detert y cols., 2010), diabetes mellitus (Lalla y Papapanou, 2011), aterosclerosis (Huck y cols., 2011), cáncer colorrectal (Han y cols., 2013) y más recientemente, con la EA (Wu y Nakanishi, 2014).

Con relación a la EA, un estudio *postmortem* detectó LPS de *P. gingivalis* en tejido cerebral de pacientes que fallecieron con EA (Poole y cols., 2013; Teixeira y cols., 2017). En una cohorte observacional longitudinal, 60 participantes con EA leve a moderada de viviendas comunitarias de Reino Unido fueron evaluados cognitivamente por un periodo de seis meses de estudio. La presencia de periodontitis se asoció con un aumento de seis veces en la tasa de deterioro de las capacidades cognitivas de los participantes a los seis meses de estudio, en comparación con los valores basales (Ide y cols., 2016). Notablemente, en un estudio retrospectivo, se demostró que la exposición a la enfermedad periodontal por 10 años aumenta el riesgo de desarrollar EA de manera significativa (Chen y cols., 2017). A nivel pre-clínico, en modelos de roedores, se confirmó la hipótesis de que la infección oral por *P. gingivalis* puede inducir deterioro cognitivo (Ding y cols., 2018; Zhang y cols., 2018). Ante esto, distintos investigadores comenzaron a investigar el rol de *P. gingivalis* en la patogenia de la EA, indicando que este patógeno podría tener un rol central en inducir la neuroinflamación (Singh y Olsen, 2019; Septiwidyati y Bachtiar, 2020).

Se ha demostrado que la infección oral con *P. gingivalis* empeora la patología cerebral en ratones transgénicos con EA (Ishida y cols., 2017). También, se observó que esta bacteria induce neuroinflamación y deterioro de la memoria en forma

dependiente de la edad en animales *wild type* (Ding y cols. y 2018). Sin embargo, nuestro grupo recientemente demostró que los serotipos bacterianos más virulentos de *P. gingivalis* (cepas encapsuladas) podrían desencadenar la aparición de marcadores cerebrales de EA, neuroinflamación y deterioro cognitivo incluso en ratas jóvenes sometidas a un período corto de exposición a la infección oral. Con base en estos resultados, propusimos que los factores de virulencia bacteriana constituidos por polisacáridos capsulares cumplen un rol central en la activación de la inmunidad en la patología similar a la EA desencadenada por *P. gingivalis* en ratas jóvenes sometidas a un episodio de infección experimental. Interesantemente, a pesar de que solo los serotipos capsulares de mayor virulencia se asociaron con deterioro cognitivo, marcadores histopatológicos de EA y astrogliosis, todos los serotipos bacterianos evaluados, incluso las cepas no encapsuladas fueron capaces de migrar al cerebro (Díaz-Zuñiga y cols., 2020).

Por otro lado, la bacteria que se asocia a las formas más agresivas de la enfermedad periodontal, *A. actinomycetemcomitans*, no se ha relacionado directamente con el inicio y/o progresión de la EA. Sin embargo, un estudio *in vitro* de nuestro grupo demostró que el serotipo b de este periodonto-patógeno en cultivos primarios de células de hipocampo de rata, induce la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, produce el encogimiento de las neuritas y aumenta los niveles extracelulares de A β 1-42, características que se asocian con la etiología de la EA (Díaz-Zuñiga y cols., 2019).

Con estos últimos antecedentes, queda abierta la posibilidad de que existan otras conexiones entre la respuesta inmune y la patología en el cerebro, y que la sola presencia bacteriana en este órgano no sea suficiente para inducir la neuroinflamación. No obstante, aun no se describe claramente la ruta de acceso de estos periodonto-patógenos al cerebro, lo cual podría explicar la conexión que se ha sugerido entre los microorganismos de la cavidad oral y el desarrollo de la EA. En esta tesis pretendemos revisar la evidencia existente en la literatura acerca de las posibles vías de ingreso de *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* al cerebro y su asociación con la EA.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la ruta de acceso de las bacterias *Porphyromonas gingivalis* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* al cerebro?

5. OBJETIVO GENERAL

Analizar cualitativamente la literatura disponible sobre las vías de ingreso al cerebro de bacterias involucradas en periodontitis en humanos y animales.

6. METODOLOGÍA

6.1 Protocolos y fuentes de información

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo el diagrama de flujo de la Declaración de Ítems Preferidos para Reportes para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) del año 2020 (Page y cols., 2021), en base a la pregunta P.I.C.O.:

- **Población (P):** personas con EA y periodontitis o animales con periodontitis experimental.
- **Intervención (I):** bacterias *P. gingivalis* y/o *A. actinomycetemcomitans*.
- **Comparación (C):** personas y animales que no padecen EA y/o periodontitis.
- **Outcome measures o Resultado (O):** Detección de las bacterias mencionadas, o de sus productos, en el cerebro de los humanos o animales, explicitando su vía de ingreso.

La búsqueda de los artículos científicos se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina), Web of Science (Thomson Reuters), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) y SCOPUS® (Elsevier).

6.2 Criterios de elegibilidad de estudios

Los estudios se seleccionaron según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Estudios científicos realizados en humanos y/o animales, que refieran asociaciones entre la cavidad oral y la EA.
- Estudios científicos realizados en humanos y/o animales que indiquen rutas de acceso de las bacterias *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans* al cerebro.
- Estudios con resumen disponible en inglés o castellano.
- Estudios publicados hasta el 13 de diciembre de 2021.

- Estudios que se presenten como: reportes de casos, artículos clásicos, estudios clínicos, ensayos clínicos en fase I, II, III y IV), ensayos clínicos veterinarios, estudios comparativos, ensayos clínicos controlados y aleatorios, estudios multicéntricos, estudios observacionales.

Criterios de Exclusión

- Estudios no relacionados a la Enfermedad de Alzheimer.
- Estudios que no se refieran a las bacterias *P. gingivalis* y/o *A. actinomycetemcomitans*.
- Publicaciones que no traten las asociaciones entre la cavidad oral y la EA.
- Revisiones sistemáticas con y sin metaanálisis.
- Estudios realizados *in vitro*.

6.3 Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios

Búsqueda Electrónica

La búsqueda de artículos se realizó en las siguientes bases de datos: MEDLINE-PubMed, WEB OF SCIENCE, LILACS y SCOPUS. Las palabras claves a utilizadas fueron: “*Porphyromonas gingivalis*”, “*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*” y “brain”.

La estrategia de búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH: “*Porphyromonas gingivalis*” OR “*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*” AND “brain”.

Búsqueda de otras fuentes

Se complementó la búsqueda de artículos con la revisión manual de las referencias bibliográficas de los estudios encontrados en la búsqueda electrónica, con el fin de indagar en otras fuentes la existencia de artículos que hayan quedado fuera de la estrategia de búsqueda antes mencionada.

6.4 Recopilación de datos y análisis de los estudios

Selección de estudios

Los artículos encontrados en las bases de datos fueron ordenados en el software EndNote™, en el cual se eliminaron los duplicados. Posteriormente, se utilizó la plataforma gratuita Rayyan® – Intelligent Systematic Review, donde se seleccionaron los artículos por su título y su resumen.

De este primer filtro, se recuperaron los estudios incluidos, se descargaron y ordenaron en una tabla en Microsoft Excel® para evaluar el texto completo. De esta forma, los artículos que cumplieron a cabalidad con los criterios de inclusión fueron utilizados para el desarrollo de esta revisión.

De dichos estudios, se revisó sus referencias bibliográficas para investigar en artículos que no hayan sido incluidos en la estrategia de búsqueda inicial.

El proceso de selección fue llevado por 2 revisores independientes duplicados (KOS y JDZ), quienes se guiaron por los criterios de elegibilidad antes mencionados. En caso de discordancia, un tercer revisor (APL) ayudó a resolverla y confirmó la precisión de los estudios seleccionados. Se evaluó la concordancia entre revisores con el Coeficiente Kappa de Cohen, calculado bajo las indicaciones del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas (Higgins. y Green, 2011).

Extracción de información desde los estudios

Después de ordenar los artículos seleccionados, se procedió a extraer la información de dichos estudios y organizarla en la tabla Excel® antes mencionada. Dentro de ella se encuentra: autor y año, título, resumen, tipo de estudio (observacional/experimental) y sujeto de estudio (animales/humanos), bacteria oral detectada en el cerebro y/o factor de virulencia identificado en el tejido, vía por la que ingresó y referencias encontradas dentro de la bibliografía del artículo.

Análisis de riesgo de sesgo de los artículos seleccionados

Posterior a la selección y organización de los textos, se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los artículos.

Para los estudios clínicos no aleatorizados, se utilizó la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS), la cual fue diseñada para evaluar la calidad de investigaciones incorporadas en revisiones sistemáticas. Funciona mediante un sistema de estrellas, donde el estudio se evaluó desde tres perspectivas: selección de los grupos de estudio, comparabilidad de los grupos, y la determinación de la exposición o el resultado de interés. Así, se asignaron estrellas según las respuestas de cada pregunta dentro de los ítems, posteriormente se contabilizaron y se clasificó cada estudio según la escala de calidad “alta” (puntuación mayor a 7 estrellas), “moderada” (puntuación de 5 a 7 estrellas) y “baja” (puntuación inferior a 5 estrellas) (Wells y cols., 2014).

Para los estudios experimentales realizados en animales, se usó la herramienta *Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE), la cual deriva de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de estudios clínicos aleatorizados de Cochrane (Hooijmans y cols., 2014). Esta escala consta de 10 ítems relacionados con 6 tipos de sesgos (selección, desempeño, detección, deserción, notificación y otros sesgos), que contienen distintas preguntas de señalización que ayudan en el proceso de juicio del estudio. Las respuestas fueron: SÍ (cuando pregunta se respondió adecuadamente); POCO CLARO (cuando no hubo suficiente información para responder la pregunta) y NO (cuando la pregunta no fue respondida). Se evaluó un tipo de riesgo de sesgo alto, moderado o bajo según el resultado de cada dominio (Hooijmans y cols., 2014).

7. RESULTADOS

7.1 Descripción de los estudios seleccionados

La búsqueda electrónica en las bases MEDLINE-PubMed, WEB OF SCIENCE, LILACS y SCOPUS arrojó un total de 668 artículos. Posterior a la eliminación de artículos duplicados, resultaron un total de 359 estudios. Los estudios fueron evaluados dentro de la plataforma Rayyan® – Intelligent Systematic Review por su título y su resumen. Inicialmente se seleccionaron 13 artículos, y luego de ser revisados detalladamente y ordenados en la tabla Excel®, fueron elegidos 11 estudios y excluidos 348 (**Fig. N°1**). La gran mayoría de artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de elegibilidad, principalmente por abarcar otros temas relacionados a la EA, tales como medicamentos utilizados para tratar esta demencia, relaciones con otro tipo de enfermedades o bacterias. Además, un gran número de los estudios analizados correspondían a revisiones sistemáticas de la literatura.

La búsqueda manual (revisión de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados) no agregó estudios al total de seleccionados, ya que eran artículos que habían sido encontrados por la búsqueda electrónica o que no cumplían con los criterios de inclusión. La planilla de Excel® donde fueron ordenados los artículos se presenta en la **Tabla N°1**.

Tabla N°1. Tabla Excel®. Tabla de organización de artículos seleccionados por título y resumen.						
Autor	Título	Resumen	Tipo de Estudio y Modelo	Vía de acceso	Bacteria y/o factor de virulencia	Estudios encontrados en referencia
Al-Bayaty y cols., 2019.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> induces alveolar bone loss and Brain lesions in Rabbit	La infección oral con <i>P. gingivalis</i> produjo cambios histopatológicos en el cerebro. Se concluye que la infección por <i>P. gingivalis</i> , puede desempeñar un rol en la patogenia de los trastornos inflamatorios del SNC. Se ha demostrado que tiene la capacidad de cruzar la BHE y causar cambios histopatológicos en el tejido cerebral del conejo.	Experimental en animales	BHE	<i>P. gingivalis</i> y gingipaínas	0
Bahar y cols., 2021.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> (W83) infection induces Alzheimer's disease-like pathophysiology in obese and diabetic mice	La inmunohistoquímica exhibió neuroinflamación en ratones infectados. La infección oral de ratones proporciona un modelo de comorbilidad de la enfermedad con el potencial de reproducir la patofisiología de la EA con la enfermedad periodontal inducida.	Experimental en animales	no indica	<i>P. gingivalis</i>	No se realiza búsqueda

Díaz-Zúñiga y cols., 2020.	Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by <i>Porphyromonas gingivalis</i> in Wild Type Rats Is Serotype Dependent	Se detectó <i>P. gingivalis</i> mediante la medición de la carga bacteriana en suero, LCE e hipocampo. También se cuantificaron genes de gingipaína RgpA y Kgp en tejido hipocampal, y se inmunodetectó componente de RgpA en el hipocampo.	Experimental en animales	no indica	<i>P. gingivalis</i>	No se realiza búsqueda
Dominy y cols., 2019.	<i>Porphyromonas gingivalis</i> in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors	<i>P. gingivalis</i> y sus gingipaínas se identificaron en el cerebro de pacientes que fallecieron por EA. La infección oral por <i>P. gingivalis</i> en ratones provocó la colonización del cerebro y aumentó la producción de A β 1–42. <i>P. gingivalis</i> puede acceder al cerebro y diseminarse a través de una serie de vías que incluyen infección de monocitos seguida de reclutamiento cerebral, infección y daño a las células endoteliales que protegen la barrera hematoencefálica y/o diseminación a través de los nervios craneales al cerebro.	Experimental en animales y observacional en humanos	BHE y vía nerviosa	<i>P. gingivalis</i> y gingipaínas	0

Ha y cols., 2020.	Delivery of Periodontopatho-genic Extracellular Vesicles to Brain Monocytes and Microglial IL-6 Promotion by RNA Cargo	Luego de inyectar VME de <i>A. actinomycetemcomitans</i> en la cola de ratón, se demostró que pueden atravesar la BHE e internalizarse en los macrófagos meníngeos, lo que permite que la carga ingrese en las células microgliales del cerebro y causar neuroinflamación. Esto implica un nuevo mecanismo patogénico en enfermedades neuroinflamatorias.	Experimental en animales	BHE	VME de <i>A. actinomycetemcomitans</i>	0
Han y cols., 2019.	Extracellular RNAs in periodontopatho-genic outer membrane vesicles promote TNF- α production in human macrophages and cross the blood-brain barrier in mice	La inyección intracardíaca de VME de <i>A. actinomycetemcomitans</i> en ratones mostraron una entrega exitosa al cerebro después de cruzar la BHE. Además, se incrementó la expresión de TNF- α en el cerebro del ratón. El estudio actual indica que la transferencia de exARN al cerebro puede causar enfermedades neuroinflamatorias como el Alzheimer.	Experimental en animales	BHE	VME de <i>A. actinomycetemcomitans</i>	0
Ilievski y cols., 2018	Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice	Se detectó <i>P. gingivalis</i> y gingipaína en el hipocampo de ratones luego de ser aplicada por vía oral. La presencia de ADN genómico de <i>P. gingivalis</i> en el cerebro de ratones experimentales y la localización intracelular de la bacteria y sus gingipaínas en astrocitos, microglía y neuronas, pero no en ratones de control, indica que posiblemente se transloca a través de la BHE comprometida.	Experimental en animales	BHE	<i>P. gingivalis</i> y gingipaínas	0

Ishida y cols. 2017.	Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice	Se detectó LPS de <i>P. gingivalis</i> en sueros y cerebros de ratones inoculados con la bacteria. huésped. Se sugiere puede diseminarse por vía a través de la BHE comprometida y permeable por aumento de mediadores proinflamatorios.	Experimental en animales	BHE	LPS de <i>P. gingivalis</i>	0
Laugisch y cols., 2018	Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease	Se detectaron especies de <i>P. gingivalis</i> , <i>T. forsythia</i> y <i>Treponema</i> en más del 50% de las muestras de biopelícula subgingival, pero no en suero ni en LCR de los pacientes con EA y controles. Los niveles elevados de anticuerpos anti-patógenos en el LCE destacan la posibilidad de una respuesta inmune intratecal a los patógenos que residen en el cerebro. Los patógenos periodontales pueden ingresar al cerebro y estimular una respuesta inmune local.	Observacional en humanos	BHE	<i>P. gingivalis</i>	0
Poole y cols., 2014.	Active invasion of <i>Porphyromonas gingivalis</i> and infection-induced complement activation in apoe-/- mice brains	Se expusieron ratones a infecciones orales mono y polimicrobiana con <i>P. gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> , <i>T.forsythia</i> y <i>F. nucleatum</i> . Se observó mayor cantidad de cerebros con ADN genómico de <i>P. gingivalis</i> a las 24 semanas de infección. La inflamación que ocurre en ese tiempo de infección puede estar aumentando la permeabilidad de la BHE y facilitando la infección bacteriana.	Experimental en animales	BHE	<i>P. gingivalis</i>	0

Poole y cols., 2013	Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue	Se detectó LPS de <i>P. gingivalis</i> en el cerebro con EA. Se sugiere que esta bacteria ingresaría al cerebro durante la vida, ya que no se detectó en los controles. El acceso directo de patógenos y/o sus endotoxinas al SNC desde los órganos circunventriculares puede deberse a que estas regiones del cerebro tienen una BHE incompleta.	Observacional en humanos	BHE	LPS de <i>P. gingivalis</i>	0
Singh Rao y cols., 2017	Chronic <i>Porphyromonas gingivalis</i> infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE ^{-/-} mice brains	Se detectó la localización intracerebral de <i>P. gingivalis</i> y gingipaínas luego de la inoculación oral a ratones. Este estudio respalda la posibilidad de la aparición temprana de gránulos relacionados con la edad en ratones ApoE ^{-/-} después de una lesión tisular mediada por inflamación, acompañada de la pérdida de la integridad de la BHE.	Experimental en animales	BHE	<i>P. gingivalis</i> y gingipaínas	0
Zhang y cols., 2012.	The imbalance of Th17/Treg via STAT3 activation modulates cognitive impairment in <i>P. gingivalis</i> LPS-induced periodontitis mice	Se detectó aumento en el nivel de LPS de <i>P. gingivalis</i> en plasma y corteza cerebral luego de haber inducido periodontitis. El LPS puede cambiar la permeabilidad de la BHE confirmado por experimentos <i>in vitro</i> anteriores, sugiriendo que el LPS podría ingresar al cerebro por esta vía para inducir cambios en el estado neuroinflamatorio.	Experimental en animales	BHE	LPS de <i>P. gingivalis</i>	0
SNC: Sistema Nervioso Central; BHE: barrera hematoencefálica; LCE: líquido cerebro-espinal; EA: enfermedad de Alzheimer; VME: vesículas de membrana externa; LPS: lipopolisacárido.						

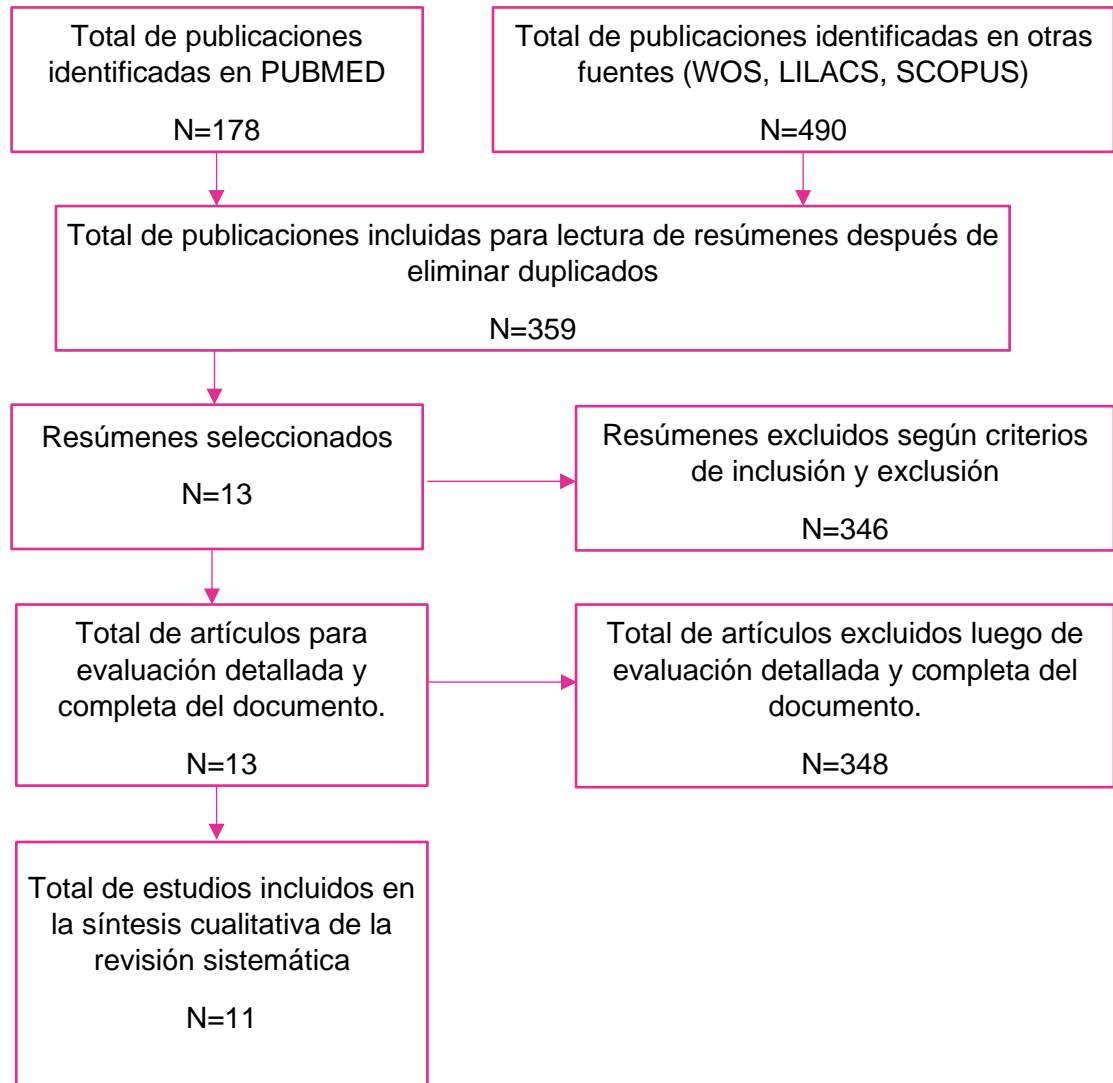


Figura N°1. Diagrama de flujo PRISMA. Proceso para la selección de estudios.

Luego de revisar detalladamente los 13 artículos seleccionados por título y resumen, finalmente se eligieron 11 estudios que corresponden a 8 ensayos experimentales en animales (Poole y cols., 2014; Ishida y cols., 2017; Singhrao y cols., 2017; Ilievski y cols., 2018; Al-Bayat y cols., 2019; Han y cols., 2019; Ha y cols., 2020; Zhang y cols., 2021) 2 estudios observacionales en humanos (Poole y cols., 2013; Laugisch y cols., 2018;) y 1 que se realizó como experimental *in vivo* y observacional en humanos (Dominy y cols., 2019). Guiados por los criterios de elegibilidad, luego del análisis excluimos 2 artículos que correspondían a estudios

experimentales en animales (Díaz-Zúñiga, J. y cols., 2020; Bahar, B. y cols., 2021). A continuación, se presenta la **Tabla N°2**, que resume el análisis de los artículos seleccionados incluyendo con los datos de cada estudio identificando autoría, año de publicación, diseño del estudio y elementos de la pregunta P.I.C.O. (población estudiada, intervención, comparación y resultados) detallada en la metodología de esta revisión.

Tabla N°2. Extracción de datos. Tabla de extracción de datos P.I.C.O. de estudios observacionales y experimentales seleccionados.

Referencia	Diseño de estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados
Dominy y cols., 2019.	Observacional	Tejido cerebral de personas con EA.	Identificación de bacterias orales en tejido cerebral <i>postmortem</i> .	Tejido cerebral de personas sin patología neurológica.	Detección de <i>P. gingivalis</i> y gingipaína en cerebro con y sin EA.
		Pacientes con EA probable.	Identificación de <i>P. gingivalis</i> en LCE y saliva.	Pacientes con periodontitis crónica (sin demencia).	Detección de <i>P. gingivalis</i> en LCE y saliva de pacientes con EA.
Laugisch y cols., 2018.	Observacional	Pacientes EA confirmado.	Identificación de bacterias orales y anticuerpos en LCE y suero.	Pacientes con otra demencia no EA.	Detección de anticuerpos para <i>P. gingivalis</i> en LCE supone una respuesta local al patógeno que ingresa y/o reside en cerebro.
Poole y cols., 2013.	Observacional	Humanos fallecidos por EA.	Identificación de bacterias orales en tejido cerebral <i>postmortem</i> .	Sujetos fallecidos por otras causas (no EA).	Detección de LPS de <i>P. gingivalis</i> en el tejido cerebral de los sujetos con EA.

Al-Bayaty y cols., 2019.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Conejos Blancos Nueva Zelanda.	Administración oral de <i>P. gingivalis</i> .	Conejos Blancos Nueva Zelanda con alimentación normal.	Edema y hemorragia cerebral por invasión de <i>P. gingivalis</i> a través de BHE.
Dominy y cols., 2019	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones BALB.	Infección vía oral por <i>P. gingivalis</i> .	Ratones BALB	Detección de <i>P. gingivalis</i> en el cerebro, cruzando por BHE.
Ha y cols., 2020.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones CX3CR1-GFP.	Inyección intravenosa de VME de <i>A. actinomycescomitans</i> en la cola.	Ratones CX3CR1-GFP no infectados	Detección de VME en el cerebro, cruzando por BHE.
Han y cols., 2019.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones C57BL.	Inyección intracardiaca de VME de <i>A. actinomycescomitans</i>	Ratones C57BL no infectados	Detección de VME en el cerebro, cruzando por BHE.
Ilievski y cols., 2018.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones C57BL/6 WT.	Inyección en cavidad oral de <i>P. gingivalis</i> .	Ratones C57BL/6 WT control (aplicación de CMC).	Detección de <i>P. gingivalis</i> en el hipocampo de ratones, por BHE.

Ishida y cols., 2017.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones APP-Tg.	Inyección en cavidad oral de <i>P. gingivalis</i> para inducir periodontitis experimental.	Ratones APP-Tg control (aplicación de CMC).	Detección de <i>P. gingivalis</i> y su LPS en suero y cerebro de ratones por vía BHE.
Poole y cols., 2014.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones ApoE -/- infectados con <i>P. gingivalis</i> y otras bacterias orales.	Infección vía oral.	Ratones ApoE -/- infectados con fórmula simulada.	Detección de ADN de <i>P. gingivalis</i> en tejido cerebral, por permeabilidad de BHE.
Singhrao y cols., 2017.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones ApoE -/- infectados	Infección vía oral con <i>P. gingivalis</i> .	Ratones infectados con fórmula simulada.	Detección de <i>P. gingivalis</i> en el cerebro, y gingipainas en vasos y microvasos del hipocampo.
Zhang y cols., 2021.	Ensayo experimental <i>in vivo</i>	Ratones C57BL/6 infectados con <i>P. gingivalis</i> .	Inyección oral con <i>P. gingivalis</i> .	Ratones C57BL/6 no infectados.	Detección de LPS en plasma y cerebro que ingresó vía BHE.
EA: enfermedad de Alzheimer; LCE: líquido cerebro-espinal; LPS: lipopolisacárido; BHE: barrera hematoencefálica; VME: vesículas de membrana externa; CMC: carboximetilcelulosa.					

7.2 Concordancia entre revisores

Se calculó el Coeficiente Kappa de Cohen siguiendo las instrucciones del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas (Higgins. y Green, 2011). El resultado fue: $K=0,8$; donde la proporción de acuerdo fue 0,99 y el acuerdo esperado fue 0,95 (el detalle se especifica en la **Tabla N° 3**. Según este resultado, se llegó a un acuerdo sustancial.

Tabla N°3. Cálculo κ de Cohen

		JDZ		Total
		SÍ	NO	
KOS	SÍ	9	0	9
	NO	2	348	350
		11	348	359

7.3 Análisis de riesgo de sesgo en estudios seleccionados

Los estudios observacionales realizados en humanos se evaluaron mediante la herramienta NOS (Wells y cols., 2014). Dentro de la perspectiva de “Selección”, solo un estudio fue evaluado con las 4 estrellas, por cumplir con los criterios (Laugisch y cols., 2018). Los otros dos estudios solo consiguieron 3 estrellas, ya que no cumplieron con el criterio de "controles comunitarios". En “Comparabilidad”, solo un estudio consiguió una estrella por realizar emparejamiento del grupo casos con el grupo control por edad y sexo (Poole y cols., 2013). Los demás estudios no cumplieron con esta sección de la escala y no se le otorgaron estrellas. Por último, en la sección de “Exposición”, solo uno de los estudios fue evaluado con el máximo de estrellas (3), ya que dentro de su metodología se comprobó que los sujetos estudiados tenían EA y que los controles estaban libres de esta patología. Además, ambos grupos cumplían con la misma tasa de falta de respuesta (Dominy y cols., 2019). A los otros dos estudios solo se les asignó 2 estrellas por no cumplir con la

evaluación de la exposición (Laugisch y cols., 2018; Poole y cols., 2013). Al calcular la cantidad de estrellas otorgadas a cada estudio se observa que todos fueron calificados con 6 estrellas, siendo consideradas como investigaciones de calidad moderada. Todos estos datos están presentados en la **Tabla N°4**.

Tabla N°4. Escala Newcastle-Ottawa. Evaluación de Riesgo de Sesgo en estudios observacionales seleccionados.				
Criterios de evaluación de la calidad	Aceptable	Dominy y cols., 2019	Laugisch y cols., 2018	Poole y cols., 2013
	Selección			
¿Es adecuada la definición de caso o exposición?	Si, con validación independiente	★	★	★
¿Representatividad de los casos?	Series de casos consecutivas u obviamente representativas	★	★	★
¿Selección de controles?	Controles comunitarios	-	★	-
¿Definición de controles?	Sin antecedentes de EA	★	★	★
	Comparabilidad			
Controles del estudio por edad/ sexo	Si	-	-	★
¿Estudiar controles para al menos 3 factores de riesgo adicionales?	Origen, étnico, antecedentes familiares con EA, tabaquismo, drogas, alcohol, estrés, insomnio, estilo de vida sedentario, enfermedad crónica no transmisible, duración/gravedad de la diabetes mellitus, estado periodontal.	-	-	-
	Exposición			
¿Evaluación de la exposición?	Registro seguro, entrevista estructurada o examen clínico realizado por un profesional de la salud, ciego al estado de caso/ control.	★	-	-
Mismo método de verificación para casos y controles	Si	★	★	★
¿Tasa de falta de respuesta?	Lo mismo para ambos grupos.	★	★	★
	Nivel de calidad general (máximo = 9)	6	6	6
	Categoría de calidad	Moderado	Moderado	Moderado

Por otro lado, para evaluar el riesgo de sesgo en las investigaciones realizadas en animales se utilizó la herramienta SYRCLE. En el primer dominio, 6 de 9 estudios se clasificaron como "NO" ya que no informan la asignación aleatoria de los animales dentro de los grupos experimentales/controles (Al-Bayat y cols., 2019; Dominy y cols., 2019; Ha y cols., 2020; Han y cols., 2019; Ilievski y cols., 2018). Los otros 3 estudios mencionaron que los ratones se distribuyeron de forma aleatoria dentro de los grupos, sin embargo, no explicitan el método que utilizaron para ello; siendo clasificados con un "Sí" (Poole y cols., 2014; Singhrao y cols., 2017; Zhang y cols., 2021). En el dominio número 2, todos los estudios se clasificaron con un "Sí", ya que los grupos eran similares al comienzo del estudio, distribuyendo características similares entre sus grupos experimentales y de control. En el dominio número 3 todos los estudios fueron clasificados como "Poco Claro" ya que ninguno presentaba informes de aleatorización para distribuir animales en los grupos experimental/control. El dominio número 4 se designó como "Sí" en todos los estudios porque, a pesar de que no se haya mencionado la distribución aleatoria de los animales en sus jaulas, es poco probable que los resultados de cada estudio se vean influenciados por ese motivo, ya que, al ser el mismo modelo de animal, se espera que reaccionen de manera similar a las intervenciones. Dentro de los dominios número 5, 6 y 7, se clasificaron todos los estudios como "Poco claro", ya que ninguno explicitó que los investigadores estuvieran cegados a las intervenciones, en la elección de un animal o en la medida de resultado. El dominio número 8 se asignó "Sí" a todos los estudios, ya que es poco probable que los resultados faltantes influyan en los finales. Solo una investigación indicó que cambió el número de animales, mencionando que se sacrificó un ratón experimental sin especificar la causa (Ilievski y cols., 2018). Finalmente, los dominios número 9 y 10 se marcaron como "Sí" en todas las investigaciones por presentar algún tipo de sesgo dentro de los métodos de la investigación, además de declarar que no hubo influencia de financiamientos, excepto uno (Dominy y cols., 2019). Como observación general, 5 de los 9 dominios fueron clasificados con un "Sí", 4 clasificados como "Poco claro" y uno con "No". Todos estos datos se encuentran presentados en la **Tabla N°5**.

7.4 Identificación de bacterias en cerebro humano y sus vías de ingreso

Diferentes investigaciones han destacado la importancia que han tomado las bacterias orales y sus factores de virulencia en la EA. Un estudio evaluó la presencia de anticuerpos y bacterias orales en el suero y LCE de pacientes con EA y de pacientes con otro tipo de demencias (controles). Entre sus resultados, encontraron anticuerpos contra *P. gingivalis*, por lo que suponen que hubo un ingreso pasivo de los anticuerpos séricos hacia el LCE o que se generaron como una respuesta inmune local. Esto podría haber sucedido por el ingreso de los componentes bacterianos al cerebro o porque las bacterias no se localizan en LCE, pero sí en tejido cerebral, ingresando a través del torrente sanguíneo y la BHE dañada por la inflamación sistémica, espacios perivasculares y/o vía nervio trigémino (Laugisch y cols., 2018).

El año 2019, Dominy y cols. realizaron un estudio *postmortem* donde lograron identificar gingipaínas de *P. gingivalis* en el cerebro de personas fallecidas con EA. Expusieron que la carga de RgpB y Kgp fue significativamente mayor en cerebros con EA que en los controles sin demencia, y demostraron una correlación significativa con la carga de la proteína Tau, relacionada con el deterioro cognitivo en la EA, y con ubiquitina, proteína que se ubica en NFTs y placas seniles. Así mismo, mediante análisis cuantitativo de la reacción en cadena de la polimerasa (qPCR), identificaron el gen de la subunidad 16S ARNr de *P. gingivalis* en el tejido cerebral enfermo, y para validar sus resultados realizaron un análisis PCR utilizando cebadores para el gen *hmuY*, el cual es altamente específico para esta bacteria. Aunque no formó parte de su estudio, estos investigadores discutieron las posibles vías de ingreso de *P. gingivalis* al cerebro humano. Entre ellas mencionan la infección de los monocitos y su reclutamiento cerebral, el daño de las células endoteliales de la BHE y/o la diseminación a través de nervios craneales como el trigémino (Dominy y cols., 2019).

Otro estudio detectó LPS de *P. gingivalis* en el cerebro de personas que fallecieron por causa de EA, 12 horas posterior a su deceso. Indican que el ingreso de los productos bacterianos al cerebro puede deberse a la bacteremia que afecta a las personas con EA severa por la alteración de la deglución, produciendo un aumento de los patógenos orales que ingresan a la circulación sistémica, que llegan

al cerebro por la zona de la BHE que se encuentra incompleta en las regiones circunventriculares o por el daño que se produce en la BHE por la inflamación sistémica que produce *P. gingivalis* y sus factores de virulencia (Poole y cols., 2013).

7.5 Identificación de bacterias en cerebro animal y sus vías de ingreso

Distintas investigaciones *in vivo* han demostrado la presencia de *P. gingivalis* y/o sus productos en el cerebro de animales luego de inducir periodontitis experimental. Al-Bayat y cols. realizaron un estudio en conejos, donde observaron cambios histopatológicos, tales como edemas y hemorragias, en el cerebro de los animales del grupo experimental, a los cuales se les administró *P. gingivalis* por vía oral. Con estos hallazgos, sustentan que estas patologías fueron producidas por la invasión de esta bacteria al SNC vía BHE, indicando que *P. gingivalis* tiene un rol en los trastornos inflamatorios del SNC, como la EA. Otro estudio detectó *P. gingivalis* en el cerebro de ratón luego de 6 semanas de infección oral. Mencionaron que la vía de entrada de esta bacteria al SNC podría haberse dado por medio de monocitos y su reclutamiento cerebral, el daño de la BHE y/o la a través de nervios como el trigémino (Dominy y cols., 2019).

Por su parte, Ilievski y cols. detectaron *P. gingivalis* y su gingipaína en el hipocampo de ratones mediante inmunohistoquímica, microscopía confocal y qPCR, luego de inducir periodontitis mediante la inyección de la bacteria en la cavidad oral (Ilievski et al., 2018). Estos investigadores pudieron localizar a la bacteria y sus gingipaínas en zonas intranucleares y perinucleares de microglías, astrocitos y neuronas (**Fig. N°2**), indicando que *P. gingivalis*, posiblemente, transloca desde la cavidad oral hasta el cerebro atravesando la BHE dañada.

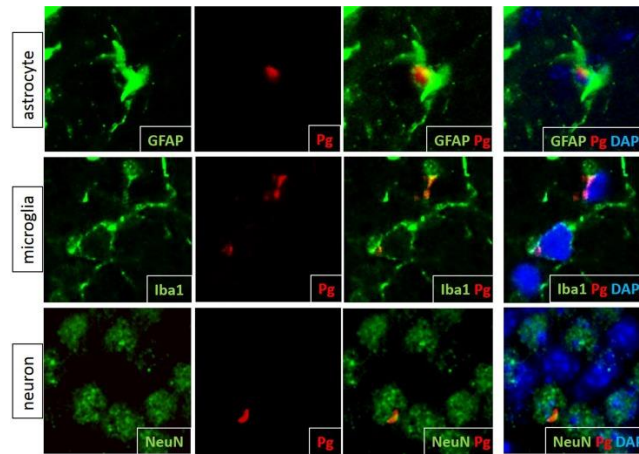


Figura N°2. *P. gingivalis* y gingipaínas están presente intracelularmente en astrocitos, microglía y neuronas en el hipocampo de ratones experimentales. Verde: astrocitos (paneles superiores), microglía (paneles intermedios) y neuronas (paneles inferiores). Rojo: *P. gingivalis*/gingipaínas. Azul: DAPI. Fuente: Ilievski y cols., 2018.

Añadiendo a lo anterior, otro estudio identificó *P. gingivalis* y su LPS en suero y cerebros de ratones luego de provocar periodontitis experimental. Demostraron que la permeabilidad de la BHE se ve afectada por los mediadores inflamatorios en la sangre, por lo que posiblemente *P. gingivalis* ingresa al cerebro de los animales por esa vía (Ishida y cols., 2017).

Poole y cols., a su vez, demostraron la presencia de ADN genómico de *P. gingivalis* en muestras de cerebro de ratón con infecciones orales mono o polimicrobianas. Dentro de sus hallazgos, encontraron que hubo dominancia por parte de *P. gingivalis* en el acceso al cerebro comparada con *T. denticola* y *T. forsythia*, asociándolo a su virulencia y capacidad de adhesión. Además, indicaron que la inflamación sistémica que se producía a las 24 semanas de la infección podría haber dañado la BHE, aumentando su permeabilidad, permitiendo el acceso de las bacterias al cerebro (Poole y cols., 2014).

Singh Rao y cols. detectaron *P. gingivalis* en la región perinuclear de células cerebrales y extracelularmente en el lobo frontal del cerebro de ratones Apoe -/- infectados con la bacteria vía oral. Además, identificaron gingipaína de la misma bacteria en el plexo coroideo (zona libre de BHE, por lo que actúa de control positivo) y en vasos principales y micro vasos del hipocampo de los mismos ratones indican que la bacteria llegó al cerebro mediante la BHE, ya que demostraron presencia de IgG dentro de capilares cerebrales y filtración a tejidos de los ratones,

por lo que sostienen que la BHE se vio afectada posterior a la infección oral (Singhrao y cols., 2017). El LPS de *P. gingivalis* también fue detectado en el plasma y en la corteza cerebral de ratones infectados con la bacteria, mediante su inyección en el surco gingival de los animales. Además, se observó el aumento de una respuesta inflamatoria sistémica, lo que pudo haber cambiado la permeabilidad de la BHE y, así, permitir el ingreso de *P. gingivalis* al SNC (Zhang y cols., 2021).

Finalmente, y a pesar de que *A. actinomycetemcomitans* es una bacteria oral poco estudiada en el contexto de su posible presencia en el cerebro, sus productos también han sido identificados en el SNC de animales. Ha y cols. realizaron un ensayo experimental en donde inyectaron VME de *A. actinomycetemcomitans* en la cola de ratones, y demostraron que estas vesículas pueden cruzar la BHE e internalizarse en macrófagos meníngeos, lo que les permite ingresar a las células microgliales del cerebro (Ha y cols., 2020). En esta misma línea, un año antes, otro estudio había demostrado que las VME de *A. actinomycetemcomitans* inoculadas vía inyección intra-cardíaca habían ingresado exitosamente al cerebro luego de cruzar la BHE, donde el DNA bacteriano de las vesículas promovieron neuroinflamación mediante la activación de la vía mediada por la citoquina TNF- α (Hany cols., 2019).

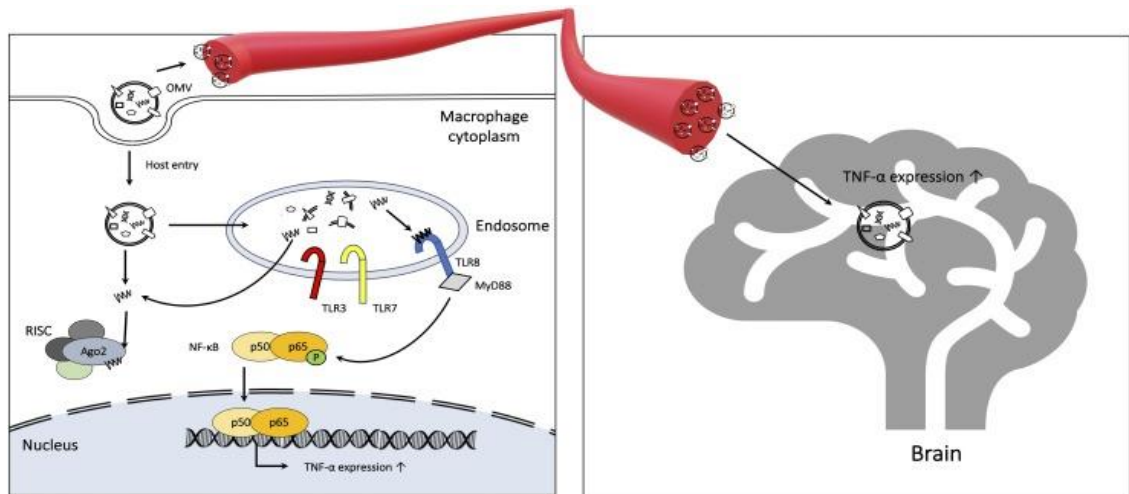


Figura N°3. Modelo del mecanismo de acción de sARN de *A. actinomycetemcomitans* dentro de VME en macrófagos y cerebro. Las VME son absorbidas por y cruzan la BHE, promoviendo la neuroinflamación. sARN: pequeños ARN; VME: vesículas de membrana externa; TNF: factor de necrosis tumoral; BHE: barrera hematoencefálica. Fuente: Han y cols, 2019.

8. DISCUSIÓN

El microbioma humano está compuesto por distintas microbiotas como la intestinal, respiratoria y oral. Los microbiomas tienen un alto grado de diversidad en organismos de la misma especie, e incluso, dentro del mismo individuo, dependiendo de si se encuentra en salud o enfermedad (Human Microbiome Project Consortium, 2012). La disbiosis del microbioma puede ocasionar diferentes enfermedades, algunas bien descritas son la esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 y 2, alergias, asma, cáncer y enfermedad periodontal (Lloyd-Price, J. A. y cols., 2016). Los microorganismos que son capaces de interferir en la homeodinamia del microbioma provocando una disbiosis y, por tanto, enfermedades, son llamados patógenos clave o *keystone pathogens* (Hajishengallis y cols., 2014; Hajishengallis y cols., 2015). En el microbioma oral, los patógenos clave pueden modular o alterar la respuesta inmune. Además, pueden mejorar la interacción entre patógenos orales (How y cols., 2016).

Uno de los patógenos claves que se desarrolla en la cavidad oral es *P. gingivalis* que, así como *A. actinomycetemcomitans*, puede interferir en la inmunidad del hospedero y alterar la simbiosis bacteriana oral, logrando colonizar los tejidos y producir disbiosis, participando en el inicio y progresión de la enfermedad periodontal (Hajishengallis, 2015; Malik y cols., 2015). Se ha demostrado que las bacterias orales pueden ingresar a la circulación sanguínea a través del epitelio ocasionando una bacteremia transitoria (Lockhart y cols., 2008; Parahitiyawa y cols., 2009; Komine-Aizawa y cols., 2019). En esa línea, es sabido que la presencia de bacterias en la circulación es la causa de sepsis, sin embargo, no se ha reportado que se produzca por periodonto-patógenos. Esto puede deberse a que las bacterias presentes en el torrente sanguíneo sufren una serie de procesos consecuentes a la respuesta inmune que les impide mantenerse en la circulación. Entre ellos se describe la imposibilidad de los leucocitos de fagocitar bacterias a alta velocidad (la del torrente sanguíneo) (Minasyan y cols., 2014), por lo que las bacterias son atraídas por cargas eléctricas a las superficies de los eritrocitos, donde pueden morir por el contacto con el oxígeno que se libera por la oxihemoglobina (Minasyan y cols., 2017). También, las bacterias pueden ingresar a los eritrocitos por medio de poros de membrana, y morir por oxidación (Minasyan y cols., 2014; Minasyan y cols.,

2016). Si logran sobrevivir a estos ataques oxidativos, pueden llegar a filtrarse en el hígado y el bazo e incluso producir hepato o esplenomegalia debido al reconocimiento por los macrófagos residentes en esos órganos, que fagocitan e inducen una respuesta inflamatoria (Minasyan y cols., 2017). Luego de toda esta respuesta del hospedero ante la infección, las bacterias que resistan serían las que causen sepsis en el individuo, y por consiguiente su muerte (Minasyan y cols., 2016). Con todos estos antecedentes, se puede suponer que las bacterias orales solo producen bacteremia transitoria (Lockhart y cols., 2008; Parahitiyawa y cols., 2009; Komine-Aizawa y cols., 2019) ya que deben salir rápidamente del torrente sanguíneo para poder evitar la respuesta del hospedero. Así, las vías por las que migran a los distintos órganos del cuerpo y producen infección podrían ser variables. Es por esto la importancia de dilucidar las conexiones que hay entre la cavidad oral y el cerebro y las vías por donde migran las bacterias que producen alteración en el medio cerebral, desencadenando una respuesta proinflamatoria (Ding y cols. y 2018)

8.1 Vías de ingreso de las bacterias al cerebro

Los hallazgos de los estudios observacionales y experimentales seleccionados mencionan la detección de *P. gingivalis* o sus productos bacterianos, como el LPS y las gingipaínas, en el cerebro de la población estudiada, indicando que su vía de ingreso fue por la BHE, la cual se vio perjudicada por la inflamación sistémica que produce esta bacteria al ingresar al torrente sanguíneo (Poole y cols., 2013; Poole y cols., 2014; Singhrao y cols., 2017; Ishida y cols., 2017; Laugisch y cols., 2018; Iliovski y cols., 2018; Al-Bayaty y cols., 2019; Dominy y cols., 2019; Zhang y cols., 2021). Sin embargo, aunque se ha demostrado que todas las cepas de *P. gingivalis* son capaces de ingresar al cerebro de ratones o ratas, solo las encapsuladas (K1 o K2) aumentan la producción de citoquinas pro-inflamatorias y los niveles de A β 1-42; además, producen cambios en la morfología astrocítica e inducen la hiperfosforilación de Tau en el hipocampo (Díaz-Zúñiga y cols., 2020). Otros estudios mencionaron que las VME de *A. actinomycetemcomitans* son capaces de cruzar la BHE, detectándolas en el cerebro de ratones luego de haber sido inyectadas por vía intra-cardíaca o intravenosa (Han y cols., 2019; Ha y cols., 2020). La hipótesis de que estas bacterias o sus productos ingresan al cerebro a

través de la BHE podría discutirse ya que, generalmente, esta barrera evita que distintos microorganismos o sustancias ingresen al SNC. Sin embargo, se ha descrito que las citoquinas pueden ingresar a través de los capilares de las regiones circunventriculares mediante transportadores específicos, aumentando la permeabilidad de la BHE (Pan y Kastin, 1999; Banks y cols., 2002; Perry, 2004), pudiendo permitir el paso de distintas moléculas a través de transportadores de células endoteliales. Añadiendo a lo anterior, se ha observado en modelos de animales que una alteración de la señalización de pericitos-astrocitos endoteliales —conocido como la unidad neurovascular— podrían causar la degradación de la BHE (Bell y Zlokovic, 2009). Además, en pacientes con EA se asoció el deterioro cognitivo y la inflamación con la ruptura de la BHE (Bowman y cols., 2018). Todo esto sustenta que existe una conexión entre la cavidad oral y el cerebro de personas con EA, siendo la BHE comprometida una potencial y posible vía de ingreso de las bacterias residentes en el medio oral (Sansores-España y cols., 2021a).

Sin embargo, estas no son las únicas vías descritas en la literatura por las cuales las bacterias pueden ingresar al cerebro. Se ha demostrado la migración de bacterias vía nerviosa hacia el cerebro. No existe evidencia de que *P. gingivalis* o *A. actinomycetemcomitans* haya sido identificada en vías nerviosas. Sin embargo, se ha encontrado en la literatura que espiroquetas no orales han sido detectadas en axones de nervios periféricos y cerebros de animales de grupos experimentales (Sell y Salman, 2005; Cadavid y cols., 2000; Miklossy, 2016). Además, *T. denticola* fue detectada en ganglios trigeminales, núcleo pontino del trigémino y el hipocampo de personas fallecidas de EA y de ratones con lesiones endodónticas (Rupf y cols., 2000; Riviere y cols., 2002; Foschi y cols., 2006), planteando la hipótesis de que esta bacteria oral podría ingresar al cerebro por vía nerviosa. Aunque estos estudios no puedan determinar la vía de entrada, se abre una posibilidad de vía de ingreso ya que se demostró que esta bacteria es capaz de invadir el SNC y SNP (Riviere y cols., 2002). En este contexto, se demostró que el nervio trigémino es capaz de reconocer los factores de virulencia de bacterias orales por el eje TLR4-CD14-MyD88-NF- κ B (Wadachi y Hargreaves, 2005). Esto produce la estimulación de la fagocitosis, la producción de especies reactivas de oxígeno y citoquinas proinflamatorias (Diogenes y cols., 2011; Díaz-Zúñiga y cols., 2015; Go y cols., 2016).

Como *P. gingivalis* posee factores de virulencia que le permiten sobrevivir dentro de las células del hospedero y migrar intracelularmente gracias al modelo de “caballo de Troya” o por el tráfico de sus vesículas intracelulares, podría lograrse su detección dentro del nervio trigémino por estos fenómenos (Yilmaz y cols., 2004; Singh y cols., 2011; Santiago-Tirado y cols., 2017).

Por último, la vía linfática ha sido poco explorada como ruta de migración bacteriana hacia el cerebro (Sansores-España y cols., 2021b). Sin embargo, la detección de *T. denticola* en el IV ventrículo y en el LCE (Riviere y cols., 2002) es motivo para posibles investigaciones sobre el tema. Estudios recientes han conectado anatómicamente la cavidad oral y el cerebro mediante el sistema linfático, ya que el IV ventrículo drena en el linfonodo cervical profundo medio, al igual que los linfonodos de la cavidad bucal (Louveau, 2015; Louveau y cols., 2015). Si bien no existe evidencia que pruebe la migración de bacterias orales al cerebro por vía linfática, es un fenómeno que podría ocurrir al producirse una deficiencia masticatoria por la pérdida dentaria, afectando el retorno venoso y linfático y posibilitando la invasión de bacterias en el sistema linfático (Tsutsui y cols., 2007; Nedergaard y Goldman, 2020). En esa misma línea, se ha demostrado en modelos murinos que el envejecimiento produce una disfunción, disminución de diámetro y de cobertura de los vasos linfáticos meníngeos (Nagai y cols., 2011; Da Mesquita y cols., 2018). Sin embargo, se necesitan más estudios para poder corroborar que el sistema linfático es una potencial vía para la invasión cerebral de bacterias orales.

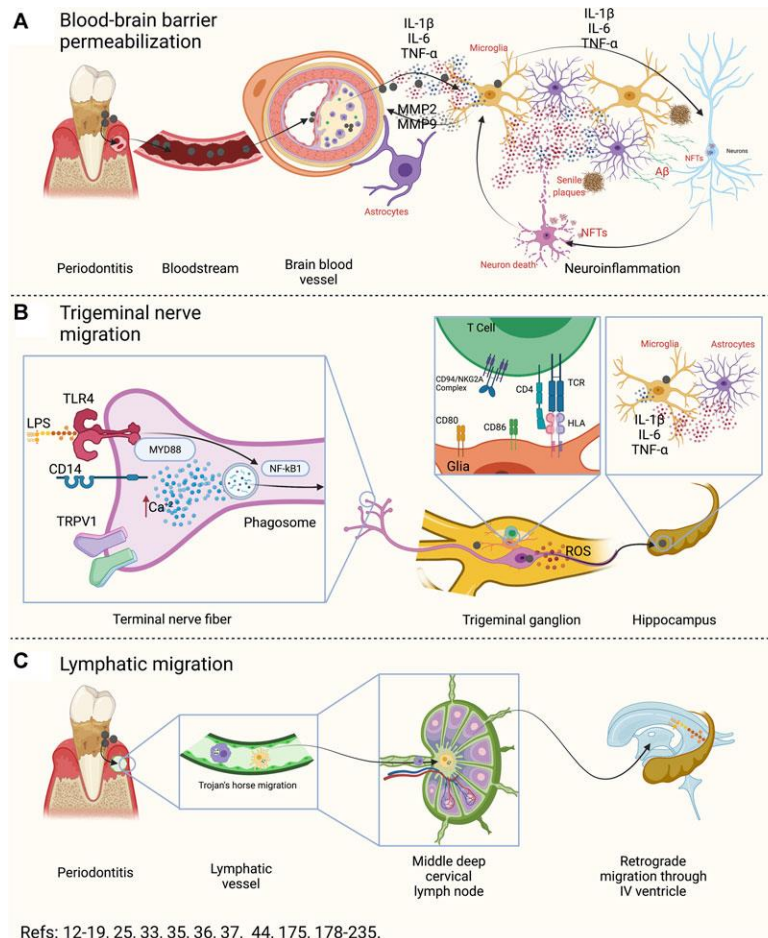


Figura N°4. Componentes Eje Oral-Cerebral. (A) Posible bacteremia induce la producción de mediadores pro-inflamatorios, cambios funcionales en astrocitos y microglías y degradación de proteínas, ocasionando la ruptura de la BHE, estimulando la producción de amiloide β y la hiperfosforilación de la proteína Tau. (B) Los receptores de las fibras del nervio trigémino de tejidos periodontales reconocen factores de virulencia, e inducen la activación de NF- κ B, la formación del fagosoma o el aumento de Ca^{2+} intracelular. La neurona responderá produciendo IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el ganglio del trigémino, donde las bacterias patógenas podrían moverse a lo largo del axón o las dendritas de la neurona. Las neuronas que reconocen bacterias patógenas podrían secretar citoquinas proinflamatorias y generar activación en microglía y astrocitos. (C) Ciertas bacterias patógenas tienen la capacidad de inhibir la formación de fagolisosomas, por lo tanto, una vez en el ganglio linfático, los fagocitos podrían migrar a otro ganglio linfático o bien, las bacterias podrían migrar a través de los vasos linfáticos a otro sitio, tal como el ganglio linfático cervical medio, donde drena el ventrículo IV y los ganglios linfáticos de la cavidad bucal. IL: interleuquina; TNF: factor de necrosis tumoral; MMP: metaloproteinasas de matriz; BHE: barrera hematoencefálica; LPS: lipopolisacárido; TLRs: receptores tipo toll; CDs: grupo de diferenciación; TRPV1: receptor potencial transitorio del canal catiónico V1; NF- κ B: factor nuclear κ B; NFT: ovillos neurofibrilares, TCR: receptor de células T; HLA: antígenos de leucocitos humanos; ROS: especies reactivas de oxígeno. Fuente: Sansores-España y cols., 2021b.

8.2 *P. gingivalis* versus *A. actinomycetemcomitans* en el cerebro

Existe variada literatura que habla de la detección de *P. gingivalis* y/o sus factores de virulencia en el tejido cerebral de humanos y animales (Poole y cols., 2013; Poole y cols., 2014; Singhrao y cols., 2017; Ishida y cols., 2017; Laugisch y cols., 2018; Iliovski y cols., 2018; Al-Bayat y cols., 2019; Dominy y cols., 2019; Zhang y cols., 2021). Incluso, un reciente estudio *in vitro* demostró que la integridad de la BHE humana podría debilitarse por los efectos de los factores de virulencia de *P. gingivalis*, tales como el LPS y las VMEs que contienen enzimas proteolíticas, como las gingipaínas (Pritchard y cols., 2022). Sin embargo, la asociación entre *A. actinomycetemcomitans* y la EA ha sido poco estudiada y solo se encontraron 2 investigaciones donde se detectan sus productos en tejido cerebral animal (Han y cols., 2019; Ha y cols., 2020). Dentro de sus metodologías indican la inyección directa de VMEs de *A. actinomycetemcomitans* y no de la bacteria entera (Han y cols., 2019; Ha y cols., 2020). Suponemos que siguieron esta técnica para poder detectar las VMEs luego de ser tratadas con distintos métodos de tinción y visualizarlas en los cerebros de los animales, ya sea por microscopía de fluorescencia de hoja de luz 2D (Han y cols., 2019) o por microscopía intravital (Ha y cols., 2020). Así mismo, uno de estos grupos inoculó las VMEs por vía intracardíaca (Han y cols., 2019). Sin embargo, Ha y cols. inyectaron estos productos por vía intravenosa en la cola de los ratones con el fin de evitar riesgos cardiacos (Ha y cols., 2020); siguiendo la misma línea de otra investigación que demostró que las VMEs purificadas de bacterias de heces de personas con EA inyectadas directamente en la cola de ratones eran capaces de cruzar la BHE y promover la activación de los astrocitos y la microglía, induciendo una respuesta inflamatoria e hiperfosforilación de Tau, conduciendo a deterioro cognitivo (Wei y cols., 2020).

8.3 Heterogeneidad de los estudios

La heterogeneidad de los 11 estudios seleccionados para realizar esta revisión sistemática cualitativa se sustenta en las diferencias metodológicas que existe entre ellos. Por este motivo no se puede desarrollar un metaanálisis a partir de esta revisión.

En cuanto a los estudios observacionales que se seleccionaron, las metodologías utilizadas por cada uno son diferentes entre sí con respecto a la población estudiada (grupos experimentales y controles), las muestras de tejido (cerebro, suero, LCE, plasma y saliva) y los factores de virulencia de la bacteria *P. gingivalis* (LPS y gingipaínas).

Dentro de los estudios experimentales que evaluaron la presencia de *P. gingivalis* en el cerebro, la heterogeneidad de sus metodologías se basó en los tipos de experimentos, el tipo de animal (sexo, edad y modelo), cepas bacterianas, la inducción de la periodontitis y la duración de las infecciones. Por otro lado, los estudios centrados en las VMEs de la bacteria *A. actinomycetemcomitans*, realizaron inyecciones de este producto en distintas zonas del cuerpo de los ratones. Cabe destacar que estas últimas dos investigaciones no indujeron periodontitis experimental en los ratones, pero fueron incluidos en esta revisión ya que lograron detectar las OMV en el cerebro de los animales y además indicaron la vía de acceso de estas.

8.4 Análisis del riesgo de sesgo

La evaluación de riesgo de sesgo en estudios observacionales se realizó con la herramienta NOS. Esta escala calificó a los 3 estudios con calidad moderada. En la primera categoría, los 3 estudios fueron clasificados con 3 o más estrellas, lo que indica que la elección de sus grupos experimental y controles fue adecuada. En la categoría de comparación, 2 de los 3 estudios no obtuvieron estrellas, por lo que podría generar un sesgo de información, ya que al no explicitan las características de los controles que pudiesen influir de manera diferencial en las mediciones que se puedan realizar en los grupos de casos y de controles (Hernández-Avila y cols., 2000), tales como edad, sexo, antecedentes familiares de EA, enfermedades crónicas, etc. Por último, en cuanto a la Exposición, solo 1 estudio obtuvo el máximo

de estrellas. Sin embargo, los otros dos no mencionaron sobre el cegamiento de sus investigadores, lo que podría inducir nuevamente a un sesgo de información por la influencia del criterio en la evaluación de ambos grupos.

En cuanto a la evaluación realizada a los estudios experimentales en animales, la herramienta SYRCLE clasificó a la mayoría de los dominios con un “Sí”. Sin embargo, en relación con la aleatorización en la distribución de los animales en los grupos y cegamiento de los investigadores, la información no fue informada, por lo que la clasificación del dominio 1 fue mayormente “No” o en el 3 y 5 fue “Poco claro”. Esto podría llevar a que se produjera un posible sesgo por información, ya que al saber al grupo pertenece cada animal, podría influir en la evaluación de los resultados por parte de los investigadores.

Con ambas escalas realizadas, determinamos que el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados es moderado. La evaluación de riesgo de sesgo nos permite conocer la calidad de los estudios seleccionados y reconocer los posibles sesgos presentes en ellos para poder interpretar sus resultados de manera adecuada. Basarse en las pautas de las herramientas utilizadas permite que la realización de estudios futuros no deje cabida a la existencia de sesgos y mejore la calidad de las investigaciones.

8.5 Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la baja cantidad de información recopilada acerca del tema de investigación. Si bien, existe gran cantidad de literatura acerca de la bacteria *P. gingivalis*, faltan estudios *in vivo* y en humanos que comprueben las vías por las que ingresa al cerebro con el fin de poder dilucidar totalmente su rol en la EA. Por otro lado, la bacteria oral *A. actinomycetemcomitans* ha sido poco estudiada en general, por lo que limita aún más la información que la relaciona con la EA. Sin embargo, los estudios que hay son literatura fuerte que dan paso a las asociaciones e influencias que tienen estas bacterias en la EA.

9. CONCLUSIONES

- La presencia de *P. gingivalis* y sus factores de virulencia fue comprobada en cerebros animales con y sin periodontitis, y se postula que la posible vía de entrada es la BHE comprometida.
- La presencia de *P. gingivalis* y sus factores de virulencia fue comprobada en cerebros de humanos y LCE con y sin EA, lo que sugiere que la bacteria migró vía BHE, independiente de la patología neurológica de los pacientes.
- Vesículas extracelulares de *A. actinomycetemcomitans* fueron detectadas en el cerebro de ratones y cruzaron la BHE, causando neuroinflamación. Esto podría implicar un nuevo mecanismo patogénico en las enfermedades neuroinflamatorias como la EA.
- Otras bacterias orales han sido identificadas en el cerebro, tejido nervioso y linfático, por lo que se abren nuevas vías por las que estos microorganismos y sus productos podrían migrar hacia el cerebro para causar neuroinflamación.
- Toda esta evidencia sustenta la existencia del eje cavidad oral/cerebro y la importancia de dilucidar las vías de migración de las bacterias orales.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (5th ed., DSM-5). *American Psychiatric Publishing*.
- Al-Bayaty, F., Ibrahim, O., Kutty, M., Binti Harun, F., Binti Selamat, S., Bin Adam, M., Jamil Al-Obaidi, M. (2019). Porphyromonas gingivalis Induces Alveolar Bone Loss and Brain Lesions in Rabbit. *Journal of International Dental & Medical Research*. 12(2), 389-395.
- Alonso, A. D., Grundke-Iqbal, I., Barra, H. S., & Iqbal, K. (1997). Abnormal phosphorylation of tau and the mechanism of Alzheimer neurofibrillary degeneration: sequestration of microtubule-associated proteins 1 and 2 and the disassembly of microtubules by the abnormal tau. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(1), 298-303. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.1.298>
- Alzheimer's Association. (2015). 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia* 11 (3), 332-384. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia* 12 (4), 459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Alzheimer's Association. (2018). 2018 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's and Dementia* 14 (3), 367-429. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.001>
- Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia* 16 (4), 391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- Bahar, B., Kanagasingham, S., Tambuwala, M. M., Aljabali, A., Dillon, S. A., Doaei, S., Welbury, R., Chukkapalli, S. S., & Singhrao, S. K. (2021). *Porphyromonas gingivalis* (W83) Infection Induces Alzheimer's Disease-Like Pathophysiology

- in Obese and Diabetic Mice. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 82(3), 1259–1275. <https://doi.org/10.3233/JAD-210465>
- Banati, R. B., Gehrman, J., Schubert, P., & Kreutzberg, G. W. (1993). Cytotoxicity of microglia. *Glia*, 7(1), 111–118. <https://doi.org/10.1002/glia.440070117>
- Banks, W. A., Farr, S. A., & Morley, J. E. (2002). Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*, 10(6), 319–327. <https://doi.org/10.1159/000071472>
- Bell, R. D., & Zlokovic, B. V. (2009). Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 118(1), 103–113. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0522-3>
- Bodet, C., Chandad, F., & Grenier, D. (2007). Potentiel pathogénique de *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, le complexe bactérien rouge associé à la parodontite [Pathogenic potential of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and *Tannerella forsythia*, the red bacterial complex associated with periodontitis]. *Pathologie-biologie*, 55(3-4), 154–162. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.045>
- Bostanci, N., Belibasakis, G. (2012). *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS microbiology letters*, 333(1), 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02579.x>
- Bowman, G. L., Dayon, L., Kirkland, R., Wojcik, J., Peyratout, G., Severin, I. C., Henry, H., Oikonomidi, A., Migliavacca, E., Bacher, M., & Popp, J. (2018). Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older adults. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 14(12), 1640–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2857>
- Brígido, J. A., da Silveira, V. R., Rego, R. O., & Nogueira, N. A. (2014). Serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in relation to periodontal status and geographic origin of individuals-a review of the literature. *Medicina oral*,

patología oral y cirugía bucal, 19(2), e184–e191.
<https://doi.org/10.4317/medoral.19304>

- Brunner, J., Scheres, N., El Idrissi, N. B., Deng, D. M., Laine, M. L., van Winkelhoff, A. J., & Crielaard, W. (2010). The capsule of *Porphyromonas gingivalis* reduces the immune response of human gingival fibroblasts. *BMC microbiology*, 10, 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-5>
- Cadavid, D., O'Neill, T., Schaefer, H., & Pachner, A. R. (2000). Localization of *Borrelia burgdorferi* in the nervous system and other organs in a nonhuman primate model of lyme disease. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 80(7), 1043–1054. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780109>
- Chen, C. K., Wu, Y. T., & Chang, Y. C. (2017). Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimer's research & therapy*, 9(1), 56. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0282-6>
- Choi, J. W., Kim, S. C., Hong, S. H., & Lee, H. J. (2017). Secretable Small RNAs via Outer Membrane Vesicles in Periodontal Pathogens. *Journal of dental research*, 96(4), 458–466. <https://doi.org/10.1177/0022034516685071>
- Colton, C., & Wilcock, D. M. (2010). Assessing activation states in microglia. *CNS & neurological disorders drug targets*, 9(2), 174–191. <https://doi.org/10.2174/187152710791012053>
- d'Empaire, G., Baer, M. T., & Gibson, F. C., 3rd (2006). The K1 serotype capsular polysaccharide of *Porphyromonas gingivalis* elicits chemokine production from murine macrophages that facilitates cell migration. *Infection and immunity*, 74(11), 6236–6243. <https://doi.org/10.1128/IAI.00519-06>
- Detert, J., Pischon, N., Burmester, G. R., & Buttgereit, F. (2010). The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis research & therapy*, 12(5), 218. <https://doi.org/10.1186/ar3106>

- Da Mesquita, S., Louveau, A., Vaccari, A., Smirnov, I., Cornelison, R. C., Kingsmore, K. M., Contarino, C., Onengut-Gumuscu, S., Farber, E., Raper, D., Viar, K. E., Powell, R. D., Baker, W., Dabhi, N., Bai, R., Cao, R., Hu, S., Rich, S. S., Munson, J. M., Lopes, M. B., ... Kipnis, J. (2018). Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature*, 560(7717), 185–191. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0368-8>
- Díaz-Zúñiga, J., Yáñez, J., Melgar-Rodríguez, S., Álvarez, C., Rojas, C. & Vernal, R. (2012). Virulence and variability on *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and their association to periodontitis. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral*, 5(1), 40-5. <http://dx.doi.org/10.4067/S0719-01072012000100007>
- Díaz-Zúñiga, J., Monasterio, G., Alvarez, C., Melgar-Rodríguez, S., Benítez, A., Ciuchi, P., García, M., Arias, J., Sanz, M., & Vernal, R. (2015). Variability of the dendritic cell response triggered by different serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* is toll-like receptor 2 (TLR2) or TLR4 dependent. *Journal of periodontology*, 86(1), 108–119. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140326>
- Díaz-Zúñiga, J., Muñoz, Y., Melgar-Rodríguez, S., More, J., Bruna, B., Lobos, P., Monasterio, G., Vernal, R., & Paula-Lima, A. (2019). Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* triggers pro-inflammatory responses and amyloid beta secretion in hippocampal cells: a novel link between periodontitis and Alzheimer´s disease?. *Journal of oral microbiology*, 11(1), 1586423. <https://doi.org/10.1080/20002297.2019.1586423>
- Díaz-Zúñiga, J., More, J., Melgar-Rodríguez, S., Jiménez-Unión, M., Villalobos-Orchard, F., Muñoz-Manríquez, C., Monasterio, G., Valdés, J. L., Vernal, R., & Paula-Lima, A. (2020). Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Frontiers in immunology*, 11, 588036. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588036>

- Ding, Y., Ren, J., Yu, H., Yu, W., & Zhou, Y. (2018). *Porphyromonas gingivalis*, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immunity & ageing: I & A*, 15, 6. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0110-7>
- Diogenes, A., Ferraz, C. C., Akopian, A. N., Henry, M. A., & Hargreaves, K. M. (2011). LPS sensitizes TRPV1 via activation of TLR4 in trigeminal sensory neurons. *Journal of dental research*, 90(6), 759–764. <https://doi.org/10.1177/0022034511400225>
- Disterhoft, J. F., Wu, W. W., & Ohno, M. (2004). Biophysical alterations of hippocampal pyramidal neurons in learning, ageing and Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 3(4), 383–406. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.07.001>
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C., Holsinger, L. J., Arastu-Kapur, S., Kaba, S., Lee, A., Ryder, M. I., Potempa, B., Mydel, P., Hellvard, A., Adamowicz, K., Hasturk, H., ... Potempa, J. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science advances*, 5(1), eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
- Federación Dental Internacional (2015). El Desafío de las Enfermedades Bucodentales – Una llamada a la acción global. *Atlas de Salud Bucodental*. 2^a ed. Ginebra.
- Ferreira, S. T., Lourenco, M. V., Oliveira, M. M., & De Felice, F. G. (2015). Soluble amyloid- β oligomers as synaptotoxins leading to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 191. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00191>
- Fine, D. H., Markowitz, K., Furgang, D., Fairlie, K., Ferrandiz, J., Nasri, C., McKiernan, M., & Gunsolley, J. (2007). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its relationship to initiation of localized

- aggressive periodontitis: longitudinal cohort study of initially healthy adolescents. *Journal of clinical microbiology*, 45(12), 3859–3869. <https://doi.org/10.1128/JCM.00653-07>
- Fiorillo, L., Cervino, G., Laino, L., D'Amico, C., Mauceri, R., Tozum, T. F., Gaeta, M., & Cicciù, M. (2019). *Porphyromonas gingivalis*, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dentistry journal*, 7(4), 114. <https://doi.org/10.3390/dj7040114>
- Foschi, F., Izard, J., Sasaki, H., Sambri, V., Prati, C., Müller, R., & Stashenko, P. (2006). *Treponema denticola* in disseminating endodontic infections. *Journal of dental research*, 85(8), 761–765. <https://doi.org/10.1177/154405910608500814>
- Gao, L., Xu, T., Huang, G., Jiang, S., Gu, Y., & Chen, F. (2018). Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein & cell*, 9(5), 488–500. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0548-1>
- Genco, R. J., Christersson, L. A., & Zambon, J. J. (1986). Juvenile periodontitis. *International dental journal*, 36(3), 168–176.
- Go, M., Kou, J., Lim, J. E., Yang, J., & Fukuchi, K. I. (2016). Microglial response to LPS increases in wild-type mice during aging but diminishes in an Alzheimer's mouse model: Implication of TLR4 signaling in disease progression. *Biochemical and biophysical research communications*, 479(2), 331–337. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.09.073>
- Ha, J. Y., Choi, S. Y., Lee, J. H., Hong, S. H., & Lee, H. J. (2020). Delivery of Periodontopathogenic Extracellular Vesicles to Brain Monocytes and Microglial IL-6 Promotion by RNA Cargo. *Frontiers in molecular biosciences*, 7, 596366. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.596366>
- Hajishengallis G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 35(1), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.09.001>

- Hajishengallis G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
- Han, Y. W., & Wang, X. (2013). Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *Journal of dental research*, 92(6), 485–491. <https://doi.org/10.1177/0022034513487559>
- Han, E. C., Choi, S. Y., Lee, Y., Park, J. W., Hong, S. H., & Lee, H. J. (2019). Extracellular RNAs in periodontopathogenic outer membrane vesicles promote TNF- α production in human macrophages and cross the blood-brain barrier in mice. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 33(12), 13412–13422. <https://doi.org/10.1096/fj.201901575R>
- Harding, A., Robinson, S., Crean, S., & Singhrao, S. K. (2017). Can Better Management of Periodontal Disease Delay the Onset and Progression of Alzheimer's Disease?. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 58(2), 337–348. <https://doi.org/10.3233/JAD-170046>
- Heneka, M. T., Kummer, M. P., & Latz, E. (2014). Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature reviews. Immunology*, 14(7), 463–477. <https://doi.org/10.1038/nri3705>
- Hernández-Avila, M., Garrido, F., & Salazar-Martínez, E. (2000). Sesgos en estudios epidemiológicos [Biases in epidemiological studies]. *Salud publica de México*, 42(5), 438–446
- Higgins, J.P.T., Green, S. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. *The Cochrane Collaboration*, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC medical research methodology*, 14, 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>

- How, K. Y., Song, K. P., & Chan, K. G. (2016). *Porphyromonas gingivalis*: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line. *Frontiers in microbiology*, 7, 53. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00053>
- Huck, O., Saadi-Thiers, K., Tenenbaum, H., Davideau, J. L., Romagna, C., Laurent, Y., Cottin, Y., & Roul, J. G. (2011). Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: recent biological hypotheses and therapeutic consequences. *Archives of cardiovascular diseases*, 104(5), 352–358. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2011.02.002>
- Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Ide, M., Harris, M., Stevens, A., Sussams, R., Hopkins, V., Culliford, D., Fuller, J., Ibbett, P., Raybould, R., Thomas, R., Puenter, U., Teeling, J., Perry, V. H., & Holmes, C. (2016). *Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease*. *PloS one*, 11(3), e0151081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151081>
- Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., Le, K., Aljewari, H. W., O'Brien-Simpson, N. M., Reynolds, E. C., & 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204941>
- Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., Ferdous, T., Abdullah, M., Mitani, A., Michikawa, M., & Matsushita, K. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *NPJ aging and mechanisms of disease*, 3, 15. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0015-x>
- Kato, H., Taguchi, Y., Tominaga, K., Umeda, M., & Tanaka, A. (2014). *Porphyromonas gingivalis* LPS inhibits osteoblastic differentiation and

- promotes pro-inflammatory cytokine production in human periodontal ligament stem cells. *Archives of oral biology*, 59(2), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.11.008>
- Komine-Aizawa, S., Aizawa, S., & Hayakawa, S. (2019). Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 45(1), 5–12. <https://doi.org/10.1111/jog.13782>
- Laine, M. L., Appelmeik, B. J., & van Winkelhoff, A. J. (1997). Prevalence and distribution of six capsular serotypes of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis patients. *Journal of dental research*, 76(12), 1840–1844. <https://doi.org/10.1177/00220345970760120601>
- Lalla, E., & Papapanou, P. N. (2011). Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature reviews. Endocrinology*, 7(12), 738–748. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.106>
- Laugisch, O., Johnen, A., Maldonado, A., Ehmke, B., Bürgin, W., Olsen, I., Potempa, J., Sculean, A., Duning, T., & Eick, S. (2018). Periodontal Pathogens and Associated Intrathecal Antibodies in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 66(1), 105–114. <https://doi.org/10.3233/JAD-180620>
- Lee H. J. (2020). Microbial extracellular RNAs and their roles in human diseases. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 245(10), 845–850. <https://doi.org/10.1177/1535370220923585>
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G., & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome medicine*, 8(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
- Lockhart, P. B., Brennan, M. T., Sasser, H. C., Fox, P. C., Paster, B. J., & Bahrani-Mougeot, F. K. (2008). Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation*, 117(24), 3118–3125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.758524>

- Louveau A. (2015). Le drainage lymphatique cérébral - Implication dans la tolérance immunitaire [Cerebral lymphatic drainage: implication in the brain immune privilege]. *Medecine sciences: M/S*, 31(11), 953–956. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111005>
- Louveau, A., Smirnov, I., Keyes, T. J., Eccles, J. D., Rouhani, S. J., Peske, J. D., Derecki, N. C., Castle, D., Mandell, J. W., Lee, K. S., Harris, T. H., & Kipnis, J. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 523(7560), 337–341. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
- Manzano-León, N., & Mas-Oliva, J. (2006). Estrés oxidativo, péptido beta-amiloide y enfermedad de Alzheimer [Oxidative stress, beta-amyloide peptide and Alzheimer's disease]. *Gaceta medica de México*, 142(3), 229–238.
- Malik, R., Changela, R., Krishan, P., Gugnani, S., & Bali, D. (2015). Virulence factors of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* - A status update. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization*, 7(2), 137–145. <https://doi.org/10.4103/2231-0754.164390>
- Marsh P. D. (2005). Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *Journal of clinical periodontology*, 32 Suppl 6, 7–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00790.x>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- Meda, L., Baron, P., & Scarlato, G. (2001). Glial activation in Alzheimer's disease: the role of Aβ and its associated proteins. *Neurobiology of aging*, 22(6), 885–893. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00307-4](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00307-4)
- Miklossy J. (2016). Bacterial Amyloid and DNA are Important Constituents of Senile Plaques: Further Evidence of the Spirochetal and Biofilm Nature of Senile

Plaques. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 53(4), 1459–1473.
<https://doi.org/10.3233/JAD-160451>

Ministerio de Salud, MINSAL, (2010). Análisis de Situación de Salud Bucal en Chile. *Subsecretaría de Salud Pública*. Chile.

Ministerio de Salud (2017). Plan nacional de demencia. *Subsecretaría de Salud Pública*. Chile.

Minasyan H. (2014). Erythrocyte and blood antibacterial defense. *European journal of microbiology & immunology*, 4(2), 138–143.
<https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.2.7>

Minasyan H. (2016). Mechanisms and pathways for the clearance of bacteria from blood circulation in health and disease. *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology*, 23(2), 61–66.
<https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2016.03.001>

Minasyan H. (2017). Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *Journal of critical care*, 40, 229–242.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.04.015>

Morales, I., Arata, L. & Maccioni, R. B. (2015) La teoría de la neuroinmunomodulación en enfermedades neurodegenerativas: nuevas evidencias científicas. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* 53 (1), 53-58.
<http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272015000100007>.

Muñoz, P., Ardiles, Á. O., Pérez-Espinosa, B., Núñez-Espinosa, C., Paula-Lima, A., González-Billault, C., & Espinosa-Parrilla, Y. (2020). Redox modifications in synaptic components as biomarkers of cognitive status, in brain aging and disease. *Mechanisms of ageing and development*, 189, 111250.
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111250>

Nagai, T., Bridenbaugh, E. A., & Gashev, A. A. (2011). Aging-associated alterations in contractility of rat mesenteric lymphatic vessels. *Microcirculation* (New

York, N.Y.: 1994), 18(6), 463–473. <https://doi.org/10.1111/j.1549-8719.2011.00107.x>

Nedergaard, M., & Goldman, S. A. (2020). Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science (New York, N.Y.)*, 370(6512), 50–56. <https://doi.org/10.1126/science.abb8739>

Nishida, E., Hara, Y., Kaneko, T., Ikeda, Y., Ukai, T., & Kato, I. (2001). Bone resorption and local interleukin-1alpha and interleukin-1beta synthesis induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *Journal of periodontal research*, 36(1), 1–8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0765.2001.00637.x>

Organización Mundial de la Salud (2015). The epidemiology and impact of dementia: Current state and future trends. *Organización Mundial de la Salud*. Ginebra. Documento WHO/MSD/MER/15.3.

Organización Mundial de la Salud (2020). *Demencia*. Fecha: 05 enero, 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

Osborn, L. M., Kamphuis, W., Wadman, W. J., & Hol, E. M. (2016). Astrogliosis: An integral player in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Progress in neurobiology*, 144, 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.01.001>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14, 216–248. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x>

- Pan, W., & Kastin, A. J. (1999). Penetration of neurotrophins and cytokines across the blood-brain/blood-spinal cord barrier. *Advanced drug delivery reviews*, 36(2-3), 291–298. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(98\)00086-6](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(98)00086-6)
- Parahitiyawa, N. B., Jin, L. J., Leung, W. K., Yam, W. C., & Samaranayake, L. P. (2009). Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clinical microbiology reviews*, 22(1), 46–64. <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-08>
- Paula-Lima, A. C., Brito-Moreira, J., & Ferreira, S. T. (2013). Deregulation of excitatory neurotransmission underlying synapse failure in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 126(2), 191–202. <https://doi.org/10.1111/jnc.12304>
- Perry V. H. (2004). The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain, behavior, and immunity*, 18(5), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.01.004>
- Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., Curtis, M. A., & Crean, S. (2013). Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term *postmortem* Alzheimer's disease brain tissue. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 36(4), 665–677. <https://doi.org/10.3233/JAD-121918>
- Poole, S., Singhrao, S. K., Chukkapalli, S., Rivera, M., Velsko, I., Kesavalu, L., & Crean, S. (2015). Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE^{-/-} mice brains. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 43(1), 67–80. <https://doi.org/10.3233/JAD-140315>
- Qian, X. S., & Ge, S. (2018). Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi. [The state of the art research findings on the relationship between chronic periodontitis and Alzheimer's disease: a review]. *Chinese journal of stomatology*, 53(4), 275–279. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.04.012>
- Rahamat-Langendoen, J. C., van Vonderen, M. G., Engström, L. J., Manson, W. L., van Winkelhoff, A. J., & Mooi-Kokenberg, E. A. (2011). Brain abscess

- associated with *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: case report and review of literature. *Journal of clinical periodontology*, 38(8), 702–706. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01737.x>
- Revest, M., Egmann, G., Cattoir, V., & Tattevin, P. (2016). HACEK endocarditis: state-of-the-art. *Expert review of anti-infective therapy*, 14(5), 523–530. <https://doi.org/10.1586/14787210.2016.1164032>
- Riviere, G. R., Riviere, K. H., & Smith, K. S. (2002). Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral microbiology and immunology*, 17(2), 113–118. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2001.00100.x>
- Rupf, S., Kannengiesser, S., Merte, K., Pfister, W., Sigusch, B., & Eschrich, K. (2000). Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Endodontics & dental traumatology*, 16(6), 269–275. <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2000.016006269.x>
- Sansores-España, D., Carrillo-Avila, A., Melgar-Rodriguez, S., Díaz-Zuñiga, J. y Martínez-Aguilar, V. (2021). Periodontitis and Alzheimer's disease. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* 26(1): 43-48. <https://doi.org/10.4317/medoral.23940>
- Sansores-España, D.; Melgar-Rodríguez, S.; Olivares-Sagredo, K.; Cafferata, E.; Martínez-Aguilar, V.; Vernal, R.; Paula-Lima, A. y Díaz-Zuñiga, J. (2021). Oral-Gut-Brain Axis in Experimental Models of Periodontitis: Associating Gut Dysbiosis With Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in aging* 2:781582. doi: 10.3389/fragi.2021.781582
- Santacruz, K., Lewis, J., Spires, T., Paulson, J., Kotilinek, L., Ingelsson, M., Guimaraes, A., DeTure, M., Ramsden, M., McGowan, E., Forster, C., Yue, M., Orne, J., Janus, C., Mariash, A., Kuskowski, M., Hyman, B., Hutton, M., & Ashe, K. H. (2005). Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5733), 476–481. <https://doi.org/10.1126/science.1113694>

- Santiago-Tirado, F. H., Onken, M. D., Cooper, J. A., Klein, R. S., & Doering, T. L. (2017). Trojan Horse Transit Contributes to Blood-Brain Barrier Crossing of a Eukaryotic Pathogen. *mBio*, 8(1), e02183-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02183-16>
- Scheiblich, H., Trombly, M., Ramirez, A., & Heneka, M. T. (2020). Neuroimmune Connections in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Trends in immunology*, 41(4), 300–312. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.02.002>
- Septiwidayati, T. R. ., & Bachtiar, E. W. (2020). The Role of *Porphyromonas gingivalis* Virulence Factors in Periodontitis Immunopathogenesis: Peran Faktor Virulensi *Porphyromonas Gingivalis* pada Imunopatogenesis Periodontitis). *Dentika: Dental Journal*, 23(1), 6-12. <https://doi.org/10.32734/dentika.v23i1.3421>
- Sharma, K., Mudgil, P., Whitehall, J. S., & Gosbell, I. (2017). *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* osteomyelitis in a 12 year old boy: case report emphasizing the importance of tissue culture, and review of literature. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 16(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0186-0>
- Sell, S., & Salman, J. (1992). Demonstration of *Treponema pallidum* in axons of cutaneous nerves in experimental chancres of rabbits. *Sexually transmitted diseases*, 19(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/00007435-199201000-00001>
- Singh, A., Wyant, T., Anaya-Bergman, C., Aduse-Opoku, J., Brunner, J., Laine, M. L., Curtis, M. A., & Lewis, J. P. (2011). The capsule of *Porphyromonas gingivalis* leads to a reduction in the host inflammatory response, evasion of phagocytosis, and increase in virulence. *Infection and immunity*, 79(11), 4533–4542. <https://doi.org/10.1128/IAI.05016-11>
- Singhrao, S. K., Chukkapalli, S., Poole, S., Velsko, I., Crean, S. J., & Kesavalu, L. (2017). Chronic *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the occurrence of age-related granules in ApoE^{-/-} mice brains. *Journal of oral*

microbiology, 9(1), 1270602.
<https://doi.org/10.1080/20002297.2016.1270602>

- Singhrao, S. K., & Olsen, I. (2019). Assessing the role of *Porphyromonas gingivalis* in periodontitis to determine a causative relationship with Alzheimer's disease. *Journal of oral microbiology*, 11(1), 1563405.
<https://doi.org/10.1080/20002297.2018.1563405>
- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C. and Kent, R.L., Jr. (1998), Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25: 134-144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1998.tb02419.x>
- Socransky, S. S., & Haffajee, A. D. (2002). Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontology 2000*, 28, 12–55. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.280102.x>
- Teixeira, F. B., Saito, M. T., Matheus, F. C., Prediger, R. D., Yamada, E. S., Maia, C., & Lima, R. R. (2017). Periodontitis and Alzheimer's Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation. *Frontiers in aging neuroscience*, 9, 327.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00327>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology*, 89 Suppl 1, S159–S172.
<https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Tse, K. H., & Herrup, K. (2017). Re-imagining Alzheimer's disease - the diminishing importance of amyloid and a glimpse of what lies ahead. *Journal of neurochemistry*, 143(4), 432–444. <https://doi.org/10.1111/jnc.14079>
- Tsutsui, K., Kaku, M., Motokawa, M., Tohma, Y., Kawata, T., Fujita, T., Kohno, S., Ohtani, J., Tenjoh, K., Nakano, M., Kamada, H., & Tanne, K. (2007). Influences of reduced masticatory sensory input from soft-diet feeding upon spatial memory/learning ability in mice. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 28(1), 1–7. <https://doi.org/10.2220/biomedres.28.1>

- Van Winkelhoff, A. J., Loos, B. G., van der Reijden, W. A., & van der Velden, U. (2002). *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *Journal of clinical periodontology*, 29(11), 1023–1028. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2002.291107.x>
- Vernal, R., Leon, R., Herrera, D., Garcia-Sanz, J. A., Silva, & Sanz, M. (2008). Variability in the response of human dendritic cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Journal of periodontal research*, 43(6), 689–697. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01073.x>
- Vernal, R., León, R., Silva, A., van Winkelhoff, A. J., Garcia-Sanz, J. A., & Sanz, M. (2009). Differential cytokine expression by human dendritic cells in response to different *Porphyromonas gingivalis* capsular serotypes. *Journal of clinical periodontology*, 36(10), 823–829. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01462.x>
- Vernal, R., Díaz-Zúñiga, J., Melgar-Rodríguez, S., Pujol, M., Diaz-Guerra, E., Silva, A., Sanz, M., & Garcia-Sanz, J. A. (2014). Activation of RANKL-induced osteoclasts and memory T lymphocytes by *Porphyromonas gingivalis* is serotype dependant. *Journal of clinical periodontology*, 41(5), 451–459. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12236>
- Wadachi, R., & Hargreaves, K. M. (2006). Trigeminal nociceptors express TLR-4 and CD14: a mechanism for pain due to infection. *Journal of dental research*, 85(1), 49–53. <https://doi.org/10.1177/154405910608500108>
- Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016). Tau in physiology and pathology. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(1), 5–21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
- Wei, S., Peng, W., Mai, Y., Li, K., Wei, W., Hu, L., Zhu, S., Zhou, H., Jie, W., Wei, Z., Kang, C., Li, R., Liu, Z., Zhao, B., & Cai, Z. (2020). Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment.

Journal of cellular physiology, 235(5), 4843–4855.
<https://doi.org/10.1002/jcp.29362>

- Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V. y cols. (2014). *Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies*. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wu, Z., & Nakanishi, H. (2014). Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomeningeal cells. *Journal of pharmacological sciences*, 126(1), 8–13.
<https://doi.org/10.1254/jphs.14r11cp>
- Xu, L., Zheng, J., Margittai, M., Nussinov, R., & Ma, B. (2016). How Does Hyperphosphorylation Promote Tau Aggregation and Modulate Filament Structure and Stability?. *ACS chemical neuroscience*, 7(5), 565–575.
<https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00294>
- Yilmaz, O., Jungas, T., Verbeke, P., & Ojcius, D. M. (2004). Activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway contributes to survival of primary epithelial cells infected with the periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and immunity*, 72(7), 3743–3751.
<https://doi.org/10.1128/IAI.72.7.3743-3751.2004>
- Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., Lu, W., Song, Z., & Zhou, W. (2018). *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 37.
<https://doi.org/10.1186/s12974-017-1052-x>
- Zhang, X., Zhang, X., Qiu, C., Shen, H., Zhang, H., He, Z., Song, Z., & Zhou, W. (2021). The imbalance of Th17/Treg via STAT3 activation modulates cognitive impairment in *P. gingivalis* LPS-induced periodontitis mice. *Journal of leukocyte biology*, 110(3), 511–524. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0521-742RRR>

11. ANEXOS Y APÉNDICES

11.2 Estrategias de búsqueda.

PUBMED	<p>((<i>Porphyromonas gingivalis</i>"[MeSH Terms] OR (<i>Porphyromonas</i>"[All Fields] AND <i>gingivalis</i>"[All Fields]) OR <i>porphyromonas gingivalis</i>"[All Fields] OR (<i>aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>"[MeSH Terms] OR (<i>aggregatibacter</i>"[All Fields] AND <i>actinomycetemcomitans</i>"[All Fields]) OR <i>aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>"[All Fields])) AND ("brain"[MeSH Terms] OR "brain"[All Fields] OR "brains"[All Fields] OR "brain s"[All Fields])) AND (fha[Filter])</p>
WOS	<p>#1: TS=(<i>Porphyromonas gingivalis</i>) #2: TS=(<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>) #3 TS=(brain) #4 = #1 OR #2 #5 = #4 AND #3</p>
LILACS	<p><i>Porphyromonas gingivalis</i> OR <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> AND Brain</p>
SCOPUS	<p><i>Porphyromonas gingivalis</i> OR <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> AND Brain</p>

11.3 Publicaciones.

Título: Biomarcadores salivales como herramienta complementaria en el diagnóstico y progresión de Síndrome de Sjögren.

Autores: Morales, C.; Sagredo, K.; Aitken, J. (T).

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en VII Encuentro Científico organizado por el Centro Científico de Estudiantes de Odontología de la Universidad de Chile, año 2015.

Título: Té verde como tratamiento complementario para la periodontitis crónica.

Autores: Sagredo, K.; Morales, C.; Aitken, J. (T).

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en VII Jornada Nacional de Patología oral organizada por la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, año 2016.

Título: Cúrcuma como potencial antitumoral natural para tratamiento de cáncer oral.

Autores: Sagredo, K.; Morales, C.; Espinoza, I. (T).

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en VIII Encuentro Científico organizado por el Centro Científico de Estudiantes de Odontología de la Universidad de Chile, año 2016.

Título: Ectasia Ductal Salival Oncocítica.

Autores: Sagredo, K.; Morales, C.; Espinoza, I. (T).

Publicación: Reporte de Caso Clínico presentado en el XIX Taller Internacional de Patología Oral organizado por la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, año 2017.

Título: Ectasia Ductal Salival Oncocítica.

Autores: Sagredo, K.; Morales, C.; Espinoza, I. (T); Pennacchiotti, G. (T).

Publicación: Reporte de Caso Clínico presentado en el XIX Taller Internacional de Patología Oral organizado por la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, año 2017.

Título: Cocaína y sus efectos en la cavidad oral: una revisión de la literatura.

Autores: Morales, C.; Rivera, R.; Saavedra, K.; Sagredo, K.; Espinoza, I. (T); Chaparro, L. (T).

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en el XII Congreso Nacional de Estudiantes de Odontología (CONADEO), organizado por la Sociedad Científica de Estudiantes de Odontología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Concepción, año 2017.

Título: Uso de plasma rico en fibrina en el aumento de encía adherida: reporte de caso.

Autores: Saavedra, K.; Sagredo, K.; Solís, C. (T).

Publicación: Reporte de Caso Clínico presentado en el XII Congreso Nacional de Estudiantes de Odontología (CONADEO), organizado por la Sociedad Científica de Estudiantes de Odontología (SOCEO) de la Universidad de Concepción, año 2017.

Título: Uso de plasma rico en fibrina en el aumento de encía adherida: reporte de caso.

Autores: Saavedra, K.; Sagredo, K.; Solís, C. (T).

Publicación: Reporte de Caso Clínico presentado en el XII CONADEO, organizado por la SOCEO de la de la Universidad de Concepción, año 2017.

Título: Asociación entre la Periodontitis y la Enfermedad de Alzheimer.

Autores: Sagredo K; Saavedra, K.; Díaz-Zúñiga, J. (T); Paula Lima, A. (T).

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en XIII CONADEO, organizado por la Sociedad Científica de Estudiantes de Odontología de la Universidad Autónoma de Temuco, año 2018.

Título: *Porphyromonas gingivalis* y su asociación con la Enfermedad de Alzheimer.

Autores: Saavedra, K., Sagredo, K., Paula Lima A. (T), Díaz J. (T).

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en el X Encuentro Científico organizado por el Centro Científico de Estudiantes de Odontología de la Universidad de Chile, año 2018.

Título: Efecto de *Porphyromonas gingivalis* en la astrogliosis en hipocampo de ratas.

Autores: Sagredo Olivares, K.; Saavedra Llanos, K.; Díaz-Zúñiga, J. (T); Paula-Lima, A. (T).

Publicación: Trabajo de Investigación presentado en el X Encuentro Científico organizado por el Centro Científico de Estudiantes de Odontología de la Universidad de Chile, año 2018.

Título: Evaluación de la saliva como técnica complementaria al diagnóstico de COVID-19.

Autores: Sagredo Olivares, K.; Morales, C.; Aitken, J. (T)

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en Primer Congreso Virtual de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile: Odontología en todas partes, año 2020.

Título: Manifestaciones Orales del COVID-19.

Autores: Sagredo Olivares, K.; Morales, C.; Aitken, J. (T)

Publicación: Revisión Bibliográfica presentada en Primer Congreso Virtual de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile: Odontología en todas partes, año 2020.

Título: *Evaluation of saliva as a complementary technique to the diagnosis of COVID-19: a systematic review.*

Autores: Sagredo Olivares, K.; Morales, C.; Aitken, J. (T)

Publicación: Revisión sistemática publicada en revista Medicina oral, patología oral y cirugía bucal.

Citación: Sagredo-Olivares, K., Morales-Gómez, C., & Aitken-Saavedra, J. (2021). Evaluation of saliva as a complementary technique to the diagnosis of COVID-19: a systematic review. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 26(4), e526–e532. <https://doi.org/10.4317/medoral.24424>

Título: *Oral-Gut-Brain Axis in Experimental Models of Periodontitis: Associating Gut Dysbiosis With Neurodegenerative Diseases.*

Autores: Sansores-España, D.; Melgar-Rodríguez, S.; Olivares-Sagredo, K.; Cafferata, E.; Martínez-Aguilar, V.; Vernal, R.; Paula-Lima, A. y Díaz-Zúñiga, J.

Publicación: Participación en revisión sistemática publicada en *Frontiers in aging*, año 2021.

Citación: Sansores-España, D.; Melgar-Rodríguez, S.; Olivares-Sagredo, K.; Cafferata, E.; Martínez-Aguilar, V.; Vernal, R.; Paula-Lima, A. y Díaz-Zúñiga, J. (2021). Oral-Gut-Brain Axis in Experimental Models of Periodontitis: Associating Gut Dysbiosis With Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in aging* 2:781582. doi: 10.3389/fragi.2021.781582

