



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
ÁREA DE PERIODONCIA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**“ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y PROTEINOPATÍAS: SCOPING
REVIEW.”**

Maurizio Guillermo Ignacio Emanuelli Godoy

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Asociado Dr. Jaime Díaz Zúñiga

ASESOR

Luis Daniel Sansores España

Adscrito a Proyecto RDP-IADR 2023-2025

Santiago Chile

2023



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA
ÁREA DE PERIODONCIA
LABORATORIO DE BIOLOGÍA PERIODONTAL**

**“ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y PROTEINOPATÍAS: SCOPING
REVIEW.”**

Maurizio Guillermo Ignacio Emanuelli Godoy

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE**

CIRUJANO DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Asociado Dr. Jaime Díaz Zúñiga

ASESOR

Luis Daniel Sansores España

Adscrito a Proyecto RDP-IADR 2023-2025

Santiago Chile

2023

“En cualquier tarea se puede ganar o perder, lo importante es la nobleza de los recursos utilizados, eso sí es importante; lo importante es el tránsito, la dignidad con que recorrí el camino en la búsqueda del objetivo. Lo otro es cuento para vendernos una realidad que no es tal”

Marcelo Bielsa

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mis más sinceros agradecimientos primero que todo, al Dr. Jaime Díaz, mi tutor en este trabajo, por creer en mí para realizarlo y estar disponible entre sus ocupados días para atender dudas y solucionar problemas que se fueron presentando a lo largo de este proceso, siempre con una actitud respetuosa y amigable.

Agradezco a mi familia el apoyo, cariño, comprensión y paciencia que me han brindado de manera incondicional durante este proceso, y que han hecho posible llegar a este punto. Este trabajo es la materialización de toda la fe que han tenido en mí.

A Alondra, mi polola, por su amor y por ser siempre un apoyo concreto, compañía y aliento. Un pilar fundamental en este camino y permanente figura de admiración.

A todos mis amigos que hice en estos años. A Felipe por ser un tremendo apoyo en la adversidad y la incertidumbre, a Baltasar y Matías por el compañerismo y las risas, a María José por su amabilidad y buena disposición y a todos aquellos con quienes tuve el agrado de compartir en estos años, compañeros, profesores y funcionarios, que de una u otra forma hicieron de este recorrido algo maravilloso.

ÍNDICE

1. RESUMEN	
2. MARCO TEÓRICO	1
2.1 Periodontitis.....	1
2.2 Proteinopatías cerebrales.	2
2.3 Neuroinflamación y periodontitis.	3
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
4. METODOLOGÍA	6
4.1. Participantes, concepto y contexto.	6
4.2. Fuente de evidencia. Detalles y características.....	6
4.3. Estrategia de búsqueda.	7
4.4 Recursos y selección de la evidencia	7
4.5 Extracción de la información	8
4.6 Medición de resultados	8
5. RESULTADOS	9
5.1 Resultados de la búsqueda.....	9
5.2 Inclusión de fuentes de evidencia	17
5.3 Hallazgos de la revisión	17
5.3.1 Estudios en animales.....	17
5.3.2 Estudios en humanos.	18
6. DISCUSIÓN	19
7. CONCLUSIONES	22
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
9. ANEXOS	29

1. RESUMEN

Introducción: La periodontitis es una patología inflamatoria crónica provocada por una disbiosis de la microbiota subgingival. Se caracteriza por la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes y por generar una inflamación sistémica de bajo grado. En efecto, los mediadores pro-inflamatorios pueden afectar otros tejidos u órganos, tales como el cerebro. Así, la inflamación generada durante las periodontitis podría favorecer la acumulación de agregados protéicos en el cerebro e inducir enfermedades neurodegenerativas. Existe evidencia que demuestra una correlación entre la periodontitis y la enfermedad de Alzheimer, por lo que el objetivo de la presente revisión es determinar si existe relación con otras proteinopatías que afecten al sistema nervioso central. **Metodología:** Se realizó un *scoping review* de acuerdo con las indicaciones del Manual de Revisores del Instituto Joanna Briggs (JBI) y se seleccionaron modelos experimentales de periodontitis y estudios descriptivos de pacientes con periodontitis, que detectaron proteínas a nivel cerebral o el desarrollo de algún tipo de demencia asociada a una proteinopatía del sistema nervioso central. La búsqueda se realizó en la base de datos Medline, CINAHL, SciELO y Cochrane Library (CENTRAL) utilizando términos MeSh, en la que se incluyeron artículos de los últimos 10 años, en idioma inglés o castellano. Los estudios fueron revisados por dos revisores independientes y un tercer revisor tomó la decisión final en situaciones dudosas. **Resultados:** De un total de 295 artículos, se seleccionaron 9 estudios según los criterios de elegibilidad. Se encontraron 4 estudios en animales, donde se les indujo periodontitis mediante inoculación y ligaduras, luego se evaluó la presencia de proteínas que al insolubilizarse o mal plegarse se asociaron a proteinopatías en el cerebro. En estudios humanos, 4 estudios de cohorte demostraron la presencia de alguna demencia asociada a una proteinopatía en sujetos afectados por periodontitis. Finalmente, un estudio trabajó con un modelo experimental y con humanos determinando la acumulación de proteínas en el cerebro asociada a la presencia de periodontitis.

Conclusión: la periodontitis podría favorecer el desarrollo de proteinopatías del sistema nervioso central, específicamente enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, esta última presentando mayor evidencia.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Periodontitis.

La periodontitis es una de las patologías más prevalentes en la cavidad oral, la cual afecta al conjunto de tejidos de soporte dental: ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar, y que tiene como característica su destrucción progresiva con la posibilidad de una subsecuente pérdida dental (Pihlstrom y cols., 2005). Es una patología de carácter inflamatoria crónica provocada por una disbiosis de la microbiota subgingival (Lamont y cols., 2018; Cecoro y cols., 2020). La destrucción de los tejidos periodontales es desencadenada por una respuesta inmune que involucra la expresión y liberación de mediadores pro-inflamatorios y osteo-resortivos por parte de células encargadas de la inmunidad del hospedero, tales como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y los linfocitos T colaboradores (del inglés *T helper*, Th). En particular, estas células tienen la capacidad de secretar citoquinas, quimioquinas, metaloproteinasas de matriz, factores de crecimiento y factores osteo-resortivos en respuesta a la actividad de la comunidad disbiótica que compone la microbiota subgingival (Kinane y cols., 2017).

Recientemente, tanto en modelos experimentales de periodontitis como en estudios observacionales, se ha detectado que la periodontitis se asocia con la presencia y severidad de otras condiciones o enfermedades, tales como diabetes mellitus, parto prematuro y bajo peso al nacer y enfermedad de Alzheimer (EA) (López y cols., 2002; Poole y cols., 2013; Polak y Shapira, 2018; Udagawa y cols., 2018; Dominy y cols., 2019). Es en esta última enfermedad neurodegenerativa donde la evidencia ha incrementado considerablemente en los últimos años. Estudios experimentales demuestran que la presencia de periodontitis se asocia con neuroinflamación, gliosis e incremento en marcadores histopatológicos de la EA (Poole y cols., 2013; Wu y cols., 2017; Ishida y cols., 2017; Ding y cols., 2018; J. Zhang y cols., 2018; Leira y cols., 2019; Díaz-Zúñiga y cols., 2020a).

Considerando que la evidencia indica que los mediadores pro-inflamatorios originados en el periodonto también son detectados en el hipocampo, resulta procedente plantear la posibilidad de que no solo el hipocampo pueda verse afectado por la periodontitis, sino que otros tejidos cerebrales también. En consecuencia, la enfermedad osteo-destructiva más prevalente a nivel mundial

podría no sólo vincularse con la EA, sino que también con otras proteinopatías cerebrales.

2.2 Proteinopatías cerebrales.

Las proteinopatías cerebrales son enfermedades que afectan principalmente al sistema nervioso central (SNC) que se desencadenan cuando una proteína determinada, con una función fisiológica específica, experimenta cambios en su configuración espacial, los que podrían provocar que la proteína cambie su función. Esta actividad patológica está dada por su auto-agregación, elongación y precipitación en diversas regiones del cerebro y su capacidad de afectar a otras células (Bayer, 2015). En su conformación muchas de estas proteínas comparten una estructura terciaria rica en láminas β , que facilita la formación de agregados fibrilares o pequeños agregados oligoméricos, los que actúan como un núcleo para dirigir el crecimiento adicional de polímeros de mayor extensión, dando como resultado la formación de estructuras macromoleculares que aparecen como depósitos intra o extracelulares (Golde y Miller, 2009; Golde y cols., 2013; Soto y Pritzkow, 2018; Marsh, 2019).

La proteína β amiloide ($A\beta$), la proteína tau (τ), la α -sinucleína y la proteína de respuesta transactiva conjugada a ADN de 43 kDa (TDP-43, por su nombre en inglés *TAR DNA binding protein 43 kDa*) son las proteínas agregadas con mayor frecuencia en este tipo de patologías, agrupándolas bajo los nombres de Amiloidosis, Tauopatías, Sinucleopatías y Proteinopatías de TDP-43, respectivamente (Bayer, 2015). Estas proteinopatías se expresan como enfermedades neurodegenerativas que tienen como principales características clínicas inducir el deterioro cognitivo, demencia y alteraciones en las funciones cerebrales superiores, trastornos del movimiento o una combinación de éstos (Kovacs y cols., 2010). Así, la EA está definida por la presencia de ovillos neurofibrilares (NFT) conformados por la proteína Tau hiperfosforilada (HP- τ) y de placas de amiloide β . Por otra parte, los agregados de α -sinucleína son característicos de las enfermedades con cuerpos de Lewy, tal como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica (Spillantini y Goedert, 2016). En el caso de la demencia frontotemporal se define por la acumulación de la proteína Tau y de TDP-43 (MacKenzie y cols., 2010) y, la

presencia de TDP-43, define también a la esclerosis lateral amiotrófica (Neumann y cols., 2006).

2.3 Neuroinflamación y periodontitis.

Actualmente se utiliza el término neuroinflamación para describir la respuesta inflamatoria que se origina en el SNC como respuesta a una noxa, donde se produce gliosis. La neuroinflamación crónica es una característica presente en las enfermedades neurodegenerativas, dada por la sobre-activación de las células gliales presentes en el SNC y la secreción de diversos marcadores neuroinflamatorios como las Interleuquinas (IL)-1 β e IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF)- α , especies reactivas de oxígeno o nitrógeno (ROS/RNS), entre otros (Rauf y cols., 2022). Este estado inflamatorio crónico de bajo grado podría verse desencadenado por la periodontitis mediante una vía directa e indirecta. Así, la periodontitis es capaz de producir un incremento local y sérico de IL-1 β , IL-6, y TNF- α , mediadores que difunden hacia la circulación sanguínea periférica de forma constante (McGeer y McGeer, 2001). Además, en la periodontitis, la ulceración del epitelio de unión permite que existan bacteremias transitorias en el hospedero (Kamer y cols., 2008). Las bacterias que ingresan a la circulación sanguínea periférica son rápidamente capturadas por los eritrocitos quienes las eliminan mediante estallido oxidativo dentro de su citosol (Minasyan, 2014, 2016). De sobrevivir, las bacterias son reconocidas y fagocitadas por los macrófagos hepáticos, quienes en respuesta a este proceso se activan y secretan IL-1 β , IL-6, y TNF- α . El efecto de estos mediadores a nivel hepático, sumado a la presencia de bajos niveles de ellos en el suero, induce una respuesta inflamatoria hepática, caracterizada por el incremento de la proteína C reactiva y del incremento suprafisiológico pero subpatológico de los mediadores pro-inflamatorios. Estos mediadores afectan a los diferentes tejidos u órganos del hospedero y, entre estos efectos, pueden difundir por la barrera hemato-encefálica hacia el cerebro (Kamer y cols., 2020). Una vez en el cerebro, los mediadores son reconocidos por los receptores específicos existentes en las microglías, quienes son los fagocitos del SNC. Estas células responden inicialmente modulando la respuesta inflamatoria mediante la producción de IL-10. Si la difusión de IL-1 β , IL-6, y TNF- α desde la circulación sanguínea periférica hacia el cerebro es sostenida en el tiempo, las

microglías modifican su fenotipo modulador a uno pro-inflamatorio, generando un cambio funcional e induciendo un incremento de IL-1 β , IL-6, y TNF- α a nivel cerebral (Sansores-España y cols., 2021). De esta manera, el estado inflamatorio de bajo grado afecta la homeodinamia cerebral y establece la neuroinflamación, evento con el cual se producen cambios funcionales en las células residentes. En efecto, los astrocitos modifican su fenotipo a un fenotipo reactivo, dejando de ejecutar las funciones fisiológicas de otorgar lactato, enzimas antioxidantes y ATP a las neuronas, lo que genera un desbalance energético, metabólico y oxidativo. De esta forma, las neuronas pierden funcionalidad lo que puede llevar a neuro y sinaptotoxicidad (McGeer y McGeer, 2001; Kamer y cols., 2020).

En términos generales, la evidencia sugiere que la periodontitis es capaz de inducir neuroinflamación mediante el incremento de IL-1 β , IL-6, y TNF- α a nivel sérico y, dependiendo del sitio del cerebro afectado, se desarrollaría la enfermedad neurodegenerativa (Kamer y cols., 2008). Sin embargo, al día de hoy sólo existe evidencia que asocia la periodontitis con el incremento de la proteína Tau y el amiloide- β en el hipocampo, sin observar otros sitios u otras enfermedades.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe evidencia que establezca una relación causal entre la presencia de periodontitis y el desarrollo de proteinopatías?

4. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática exploratoria (*scoping review*) como referencia el Manual de Revisores del Instituto Joanna Briggs (JBI) debido a su enfoque metodológico para *scoping reviews*.

4.1. Participantes, concepto y contexto.

El estudio se basó en la formulación de la pregunta de investigación siguiendo la estructura participante, concepto, contexto. Como participantes se definió que fueran humanos a partir de los 19 años o modelos animales. El concepto fue definido como la presencia o historia de periodontitis y proteinopatías asociadas a demencia, o bien la inducción de periodontitis experimental y posterior evaluación del cerebro. El contexto se definió como la presencia de periodontitis y proteinopatías en el cerebro.

4.2. Fuente de evidencia. Detalles y características.

Los estudios se seleccionaron según los siguientes criterios de elegibilidad:

Como criterios de selección se eligieron los artículos publicados en los últimos 10 años, ya que la investigación de una posible asociación entre periodontitis y las proteinopatías del sistema nervioso central se ha desarrollado desde el año 2013 y la evidencia científica en este tema es acotada. Se seleccionaron aquellos estudios en idioma castellano por ser la lengua nativa e inglés por ser el idioma universal de la ciencia.

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados en el análisis de texto completo fueron los siguientes:

- Se incluyeron todos los estudios que describan la asociación entre periodontitis y alguna enfermedad neurodegenerativa que, dentro de sus resultados establezca la detección de proteínas asociadas a demencia en alguna zona del cerebro.
- Se excluyeron todos los estudios en idiomas distintos al castellano o inglés o que el título o resumen (*abstract*) no se asociaron con los resultados (*outcomes*).

4.3. Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Latindex, SciELO y Cochrane Library (CENTRAL), Medline via Pubmed y CINAHL vía EBSCOhost hasta el 30 de Noviembre de 2023. La estrategia de búsqueda fue realizada utilizando términos MeSH en la Base de datos Medline y en las demás bases de datos adaptando dicha estrategia de búsqueda.

Se propuso que la estrategia de búsqueda sea utilizando términos:

“Periodontitis” [MeSH terms]

“Proteostasis Deficiencies” [MeSH terms]

“Brain” [MeSH terms]

“Amiloid” [MeSH terms]

“Tau protein” [MeSH terms]

“Tauopathies” [MeSH terms]

“ α -sinuclein” [MeSH terms]

“TDP-43” [MeSH terms]

“Alzheimer’s disease” [MeSH terms]

“Parkinson’s disease” [MeSH terms]

“Lewy’s bodies” [MeSH terms]

“fronto-temporal dementia” [MeSH terms]

“dementias” [MeSH terms]

La estrategia de búsqueda detallada se encuentra en el Anexo N°1.

4.4 Recursos y selección de la evidencia

El tamizaje y selección de evidencia se realizó de forma independiente y por duplicado, evaluando los títulos y resúmenes para determinar su inclusión. Posteriormente, se analizó el texto completo seleccionado para determinar si cumple con los criterios de inclusión. En caso de desacuerdo, la selección del artículo se discutió hasta el consenso, donde el artículo pudo ser incluido o excluido.

En caso de exclusión, los motivos se registraron en el diagrama de flujo PRISMA. En los casos en que no se llegó a un consenso, un tercer revisor tomó la decisión

4.5 Extracción de la información

De cada trabajo incluido se extrajo la siguiente información: primer autor y año de publicación, objetivo del estudio, población (número, sexo, edad), concepto (criterios de diagnóstico periodontal, intervenciones o fenómenos de interés, muestras, métodos de análisis y resultados), y contexto (definición y origen de los grupos).

4.6 Medición de resultados

Para evaluar la presencia de proteinopatías y su posible asociación con la periodontitis, el resultado principal fue determinar la presencia de amiloide- β , Tau hiperfosforilada, α -sinucleína o TDP-43 en el cerebro de personas o animales afectados por periodontitis. Como resultado secundario, se seleccionaron artículos que determinaron la presencia de algún tipo de demencia en pacientes o animales afectados por periodontitis.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de la búsqueda.

En la etapa de identificación, la búsqueda realizada en las bases de datos Medline (170), SciELO (3), Cochrane Library CENTRAL (4) y CINAHL (118) arrojó un total de 295 artículos. De estos estudios, 56 estaban duplicados por lo que se seleccionaron 239 para la lectura del resumen. De este proceso se excluyeron un total de 201 estudios cuyo objetivo no se asociaba con la pregunta de investigación. Luego de esto, se analizaron 38 artículos para la elegibilidad mediante la lectura de texto completo, de los cuales se excluyeron 29. Finalmente, 9 estudios se incluyeron en el *Scoping Review* (Figura 1).

Los estudios incluidos en la selección correspondieron a 5 estudios experimentales, 3 estudios de cohortes y 1 de ambas características. Los resúmenes completos de los datos se presentan en la Tabla N°1.

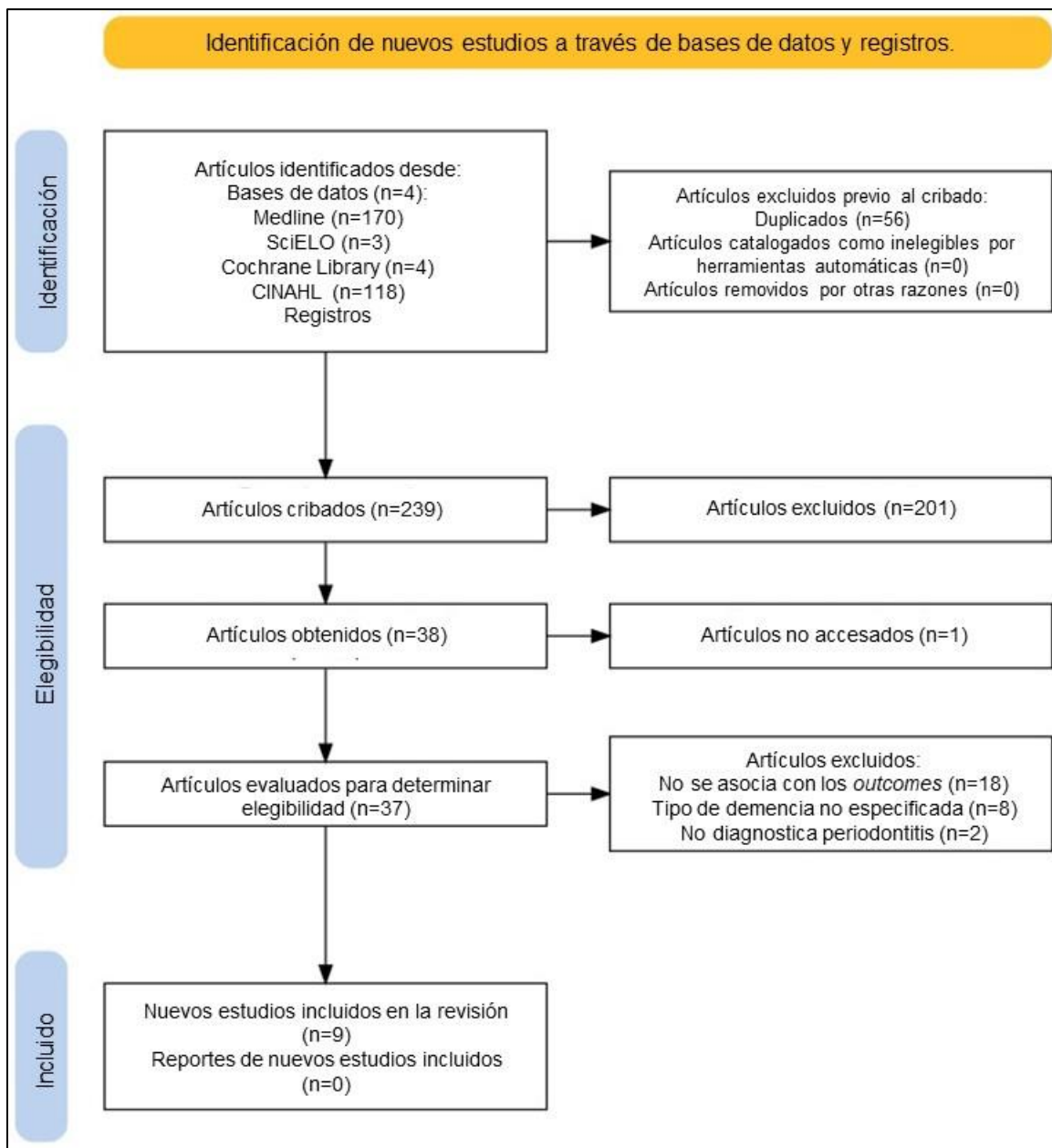


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. De un total de 295 artículos, se realizó el filtro de duplicados, obteniéndose 239 estudios para realizar la evaluación por resumen y título, de la cual se eliminaron 201 estudios que no se relacionaban con la pregunta de investigación, o correspondían a revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y revisiones narrativas. Posteriormente se revisaron 39 artículos en formato de texto completo, aplicando criterios de inclusión y exclusión, seleccionando finalmente 9 artículos. Diagrama elaborado mediante PRISMA2020 (Haddaway y cols., 2022).

Tabla 1. Datos extraídos del análisis individual. Individualización de población, concepto y contexto.

Autor/Año	Objetivo	Diseño del estudio	Participantes					Concepto				Contexto
			Especie	Número Total	Grupos	Edad	Sexo	Diagnóstico Periodontal	Intervención o fenómeno de interés.	Muestras	Resultado	Origen
Zhao y cols, 2023	Determinar el rol de la nisina en la modulación de la disbiosis de la microbiota cerebral, la neuroinflamación y la producción de β -amiloide y tau después de la enfermedad periodontal polimicrobiana.	Experimental	Rata	24	4	8 semanas	No específica	No específica	Inoculación polimicrobiana y administración de Nisina	Muestras de cerebro	La enfermedad periodontal cambia la composición de la microbiota cerebral y la nisina revierte el cambio. La nisina inhibe la deposición de A β 42, proteína Tau y Tau fosforilada en el cerebro.	Facultad de Odontología, Universidad de California San Francisco, San Francisco, CA, EE. UU.
Beydoun y cols, 2020	Determinar la asociación entre los patógenos periodontales con la incidencia y mortalidad de la EA.	Cohorte	Humano	Ambas fases (1988-1994) (n=6650) y fase II (1991-1994) (n=3749).	Fase 2: 1991–1994, ambas fases: 1988–1994	Mayores o igual a 45 años	Mixto	Perdida de unión, Profundidad de sondaje.	Incidencia de casos de EA al durante el periodo de seguimiento al 1 de Enero de 2014 con un periodo de 26 años.		Este estudio proporciona evidencia de una asociación entre los patógenos periodontales y la EA, que fue más fuerte en los adultos mayores.	Institutos Nacionales sobre el Envejecimiento, NIA/NIH/IRP, Baltimore, MD, EE. UU.

Z Tang, 2022	Determinar si la infección oral con <i>Treponema denticola</i> causa hiperfosforilación de Tau y neuroinflamación en el hipocampo.	Experimental	Rata	40	<i>T. denticola</i> , <i>Porphyromas gingivalis</i> , <i>T. denticola</i> + <i>P. gingivalis</i> y control.	8 semanas	100% macho	Tinción con azul de metileno, Histología.	Administración de <i>T. denticola</i> y <i>P. gingivalis</i> vía oral	Muestras de cerebro y mandíbula.	<i>T. denticola</i> administrado por vía oral indujo la resorción ósea alveolar, colonizó los tejidos cerebrales y aumentó la actividad de la fosfoquinasa GSK3β al activar la neuroinflamación en el hipocampo, promoviendo la hiperfosforilación de la proteína tau en ratones.	Hospital de Estomatología de China Occidental, Universidad de Sichuan, Chengdu, China
Jeong y cols, 2021	Determinar la asociación entre periodontitis y el riesgo de incidencia de la enfermedad de Parkinson.	Cohorte	Humano	6,856,180	Sin grupo control	De 40 o más años	Mixto	No específica.	Diagnóstico de Parkinson		La tasa de incidencia de la enfermedad de Parkinson aumentó gradualmente en las personas con periodontitis, con síndrome metabólico y con periodontitis y síndrome metabólico.	Universidad Católica de Corea, Seúl, República de Corea

Díaz-Zúñiga y cols, 2020	Determinar si los distintos serotipos capsulares de <i>P. gingivalis</i> se asocian con una enfermedad tipo Alzheimer.	Experimental	Rata	24	K1, K2, K4 y Control	4 semanas	100% Macho	Micro-CT	Inoculación periodontal con los serotipos K1, K2 o K4 de <i>P. gingivalis</i>	Muestras de cerebro, líquido cerebro espinal y sangre.	Las ratas infectadas con <i>P. gingivalis</i> K1 o K2 indujeron resorción ósea alveolar compatible con periodontitis, neuroinflamación, astrogliosis y alteración en el aprendizaje y memoria espacial	Laboratorio de Biología Periodontal, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, Santiago, Chile
Kantarci y cols, 2020	Evaluar si la periodontitis inducida por ligadura en ratones 5xFAD genera EA.	Experimental	Rata	30	Wild Type o 5xFAD, con o sin ligadura	ocho meses.	100% macho	Histología	La EP inducida por ligadura mediante la colocación de hilos de monofilamento de seda.	Muestras de cerebro	La pérdida de hueso alveolar es mayor en ratones 5xFAD que en ratones WT. La periodontitis experimental aumenta el A β 42 insoluble en el hipocampo de ratones 5xFAD e induce la activación diferencial de microglías.	Instituto Forsyth, Cambridge, MA, EE. UU.

Zhang y cols, 2020	Determinar la asociación entre la salud bucal y la cognición en humanos y ratas.	Cohorte	Humano	62	0-6 dientes perdidos, 7-10 dientes perdidos	52-101 años	Mixto	Sangrado al sondaje, Profundidad de sondaje.	Incidencia de casos de EA al durante el periodo de seguimiento.		Se observó una correlación negativa entre las puntuaciones del MMSE y el número de dientes faltantes. A mayor cantidad de dientes ausentes y niveles educativos son factores de riesgo para el deterioro cognitivo.	Hospital Estomatológico de Nanjing, Facultad de Medicina Universidad de Nanjing, Nanjing, Jiangsu, República Popular China.
		Experimental	Rata	24	Contro, periodontitis inducida por Ligadura, EA y periodontitis + EA	24 semanas	100% macho	Histología	Periodontitis inducida por ligadura y enfermedad de Alzheimer inducida por Aβ25-35.	Muestras de cerebro	Los niveles de TNF-α e IL-6 en el hipocampo del grupo afectado por periodontitis y EA fueron más altos que los del grupo EA. Los niveles de IL-1 e IL-6 en la corteza cerebral del grupo periodontitis y EA fueron más altos que los del grupo EA.	

Ilievski y cols, 2018	<p>Demostrar que la exposición repetida de ratones C57BL/6 de tipo salvaje a <i>P. gingivalis</i> administrado por vía oral produce neuroinflamación, neurodegeneración, microgliosis, astrogliosis y formación de placa amiloide intra y extracelular y ovillos neurofibrilares (NFT), que son signos patognomónicos de EA.</p>	Experimental	Rata	20	<i>P. gingivalis</i> , Control	8 semanas	100% Macho	No Especifica	aplicación oral (LMV/semana) de <i>P. gingivalis</i> / gingipaina durante 22 semanas	Muestras de Cerebro	<p>Se detectó <i>P. gingivalis</i> /gingipaina intranuclear, perinuclear y extracelular en el hipocampo de animales después de la aplicación oral de <i>P. gingivalis</i>. Además, se detectó neuroinflamación, neurodegeneración, marcadores histopatológicos de EA y gliosis.</p>	<p>Facultad de Odontología, Universidad de Illinois en Chicago, Illinois, Estados Unidos de América.</p>
-----------------------	--	--------------	------	----	--------------------------------	-----------	------------	---------------	--	---------------------	---	--

Chen y cols, 2017	Determinar si los pacientes con enfermedad periodontal tienen un mayor riesgo de desarrollar EA.	Cohorte	Humano	27963	Con Periodontitis Crónica, Sin Periodontitis Crónica.	50 o más años.	Mixto	No específica	Diagnóstico de Alzheimer		En el seguimiento final, un total de 115 (1,24%) y 208 (1,11%) individuos en los grupos expuestos y no expuestos a periodontitis, respectivamente, desarrollaron EA. Los pacientes con 10 años afectados de periodontitis tuvieron un mayor riesgo de desarrollar EA en comparación a sujetos sanos.	Facultad de Odontología, Universidad Médica Chung Shan, Ciudad de Taichung, Taiwán.
<p>Aβ: Amiloide beta; EA: Enfermedad de Alzheimer; WT: <i>Wild type</i> (Tipo salvaje); MMSE: <i>Mini mental state exam</i> (Mini examen del estado mental); PS: Profundidad de sondaje; TNF-α: Factor de necrosis tumoral alfa; IL: Interleucina; LMV/semana: exposición los días lunes, miércoles y viernes de cada semana; APP: Proteína precursora de amiloide beta.</p>												

5.2 Inclusión de fuentes de evidencia

En la Tabla N°2 se identifica el *outcome* al cual tributa cada estudio seleccionado para el objetivo de este *Scoping Review*.

Tabla 2: Contribución de los estudios seleccionados a los resultados.

Autor/Año	<i>Outcome</i> Primario	<i>Outcome</i> Secundario
	Determinar la presencia de amiloide- β , Tau hiperfosforilada, α -sinucleína o TDP-43 en el cerebro de personas o animales afectados por periodontitis.	Determinar la presencia de algún tipo de demencia en pacientes o animales afectados por periodontitis.
Zhao y cols., 2023	x	
Beydoun y cols., 2020		x
Z Tang, 2022	x	
Jeong y cols., 2021		x
Díaz-Zúñiga y cols., 2020	x	
Kantarci y cols., 2020	x	
Zhang y cols., 2020	x	
Ilievski y cols., 2018	x	
Chen y cols., 2017		x

5.3 Hallazgos de la revisión

5.3.1 Estudios en animales.

Seis estudios fueron realizados en modelo de roedores, de los cuales en cinco el diagnóstico de periodontitis se estableció por análisis histológico de las muestras (Ilievski y cols., 2018; S. Zhang y cols., 2020; Kantarci y cols., 2020; Tang y cols., 2022). La evaluación de proteinopatías cerebrales fue realizada en muestras de cerebro (Ilievski y cols., 2018; S. Zhang y cols., 2020; Kantarci y cols., 2020;

Díaz-Zúñiga y cols., 2020b; Tang y cols., 2022; Zhao y cols., 2023) mediante Western blot, ELISA o inmunotinción. Los 6 estudios se orientaron a comprobar el desarrollo de EA, teniéndose 2 estudios que evaluaron la presencia de A β en muestras de cerebro (Zhang y cols., 2020; Kantarci y cols., 2020), 1 para Tau fosforilada (Tang y cols., 2022) y 3 para ambas proteínas (Ilievski y cols., 2018; Díaz-Zúñiga y cols., 2020b; Zhao y cols., 2023). No se registraron estudios que evaluaron la presencia de α -sinucleína o TDP-43.

5.3.2 Estudios en humanos.

En la búsqueda se obtuvieron 4 estudios realizados en humanos, que corresponden a estudios de cohorte (Chen y cols., 2017; Beydoun y cols., 2020; S. Zhang y cols., 2020; Jeong y cols., 2021). Las poblaciones de estudio corresponden a hombres y mujeres, mayores de 40 años, en los cuales el diagnóstico periodontal fue determinado por profundidad de sondaje, pérdida de inserción o pérdida de unión. Tres estudios se enfocaron en la incidencia de EA (Chen y cols., 2017; Beydoun y cols., 2020; S. Zhang y cols., 2020) y 1 en la Enfermedad de Parkinson (Jeong y cols., 2021) durante el periodo de seguimiento de cada estudio.

6. DISCUSIÓN.

Esta revisión exploratoria tuvo como finalidad determinar la existencia de una asociación entre periodontitis y proteinopatías asociadas a enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central. Para responder a esta interrogante se realizó una búsqueda de la literatura disponible con hallazgos que respalden esta asociación considerando las limitaciones de cada estudio. Los artículos seleccionados se realizaron en humanos y en animales, donde los parámetros de inclusión fueron la existencia de un diagnóstico periodontal y que se evaluara la acumulación de proteínas asociadas a una proteinopatía en cerebro o la aparición de alguna enfermedad neurodegenerativa. De las proteinopatías investigadas, se obtuvo solo 1 resultado para la enfermedad de Parkinson y 8 para la EA, sin detectar evidencia para otras proteinopatías.

Para la enfermedad de Parkinson, el estudio de cohorte realizó un seguimiento a pacientes con diagnóstico de periodontitis y sujetos sanos donde logró establecerse un mayor riesgo de desarrollo de Parkinson cuando las personas estaban afectadas por periodontitis (Jeong y cols., 2021).

En el caso de la EA, los estudios experimentales se enfocaron en determinar los niveles de A β y de proteína Tau fosforilada o hiperfosforilada en muestras de cerebro de roedores. Además, varios de estos estudios evaluaron si bacterias como *Porphyromonas gingivalis* eran el factor causal de la aparición de estas proteínas mal plegadas. En efecto, se demostró la capacidad de las gingipaínas o de la cápsula de *P. gingivalis* para inducir una respuesta neuroinflamatoria (Ilievski y cols., 2018; Díaz-Zúñiga y cols., 2020b) y la presencia de A β y Tau hiperfosforilada en los cerebros de los grupos experimentales o controles.

Tang y cols. por su parte, evaluaron el impacto de *Treponema denticola* en la acumulación de proteína tau hiperfosforilada en el hipocampo, tanto por sí misma, como en conjunto con *P. gingivalis*, teniendo como resultado que *T. denticola* es capaz de inducir la acumulación de Tau fosforilada y que no existe diferencia con el impacto que tiene cuando la infección es de ambas especies en conjunto (Tang y cols., 2022). De manera similar, Zhao y cols., en su estudio que buscaba evaluar la acción de la nisina —una bacteriocina probiótica— utilizaron un modelo de infección polimicrobiana en el que incluye a *P. gingivalis*, *T. denticola*, e incorpora dos

bacterias vinculadas a la patogenia de la periodontitis: *Tannerella forsythia* y *Fusobacterium nucleatum*. Ellos concluyeron que existió una mayor precipitación de A β , proteína Tau total y Tau hiperfosforilada en el grupo experimental en comparación al grupo control (Zhao y cols., 2023).

En el caso de los estudios de cohorte, estos relacionaron la presencia de periodontitis con la incidencia de casos de EA durante el periodo de seguimiento establecido en cada estudio. En un estudio retrospectivo basado en la encuesta NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*), que buscaba establecer una relación entre los parámetros periodontales clínicos y bacterianos, determinó que en el grupo ≥ 65 años, la incidencia y la mortalidad de la EA se asoció con la profundidad de sondaje y la presencia de *P. gingivalis* (Beydoun y cols., 2020). Un segundo estudio de características similares pero en una escala menor, demostró que los pacientes con periodontitis crónica durante 10 años presentan un mayor riesgo de desarrollar EA (Chen y cols., 2017). Finalmente, un estudio buscó examinar la asociación entre la salud bucal y la cognición en humanos y ratas usando un modelo de cohorte para evaluar la relación entre parámetros periodontales y estado cognitivo en la variable humana y un modelo experimental para evaluar desempeño ante pruebas, concentración de mediadores pro-inflamatorios y acumulación de A β en periodontitis inducida para la variable murina. Dentro de los resultados del modelo experimental, se demostró que la concentración A β en el hipocampo y la corteza cerebral fue mayor en el grupo al que se indujo periodontitis por ligadura, en comparación con el grupo de control (S. Zhang y cols., 2020).

De estos resultados, se extrae que la evidencia disponible que demuestra una relación causal entre la periodontitis y las proteinopatías asociadas a enfermedades neurodegenerativas y las demencias que estas provocan es muy limitada. Los estudios apuntan a que la relación causal estaría dada por la presencia de patobiontes asociados a la periodontitis en el cerebro por sobre la hipótesis de que sería por la inducción de un estado pro-inflamatorio sistémico.

La EA es la proteinopatía más estudiada siguiendo en relevancia la Enfermedad de Parkinson. No se obtuvieron publicaciones que relacionaran demencia frontotemporal ni enfermedad con cuerpos de Lewy con la periodontitis,

por lo que es necesario enfocar las nuevas investigaciones en estas patologías, para tener un mayor entendimiento de los mecanismos que podrían estar involucrados en su aparición y desarrollo. La totalidad de los estudios experimentales incluidos se enfocó en la presencia de bacterias características del desarrollo de periodontitis, por lo que se sugiere que, de haber incluido a estas últimas como términos de búsqueda, se podría haber ampliado el alcance y con ello obtener más resultados que cumplieran con los términos de inclusión.

En el caso de los estudios de cohorte, estos demuestran ser una herramienta muy necesaria para establecer una relación causal dado que cada vez es más eficiente el almacenamiento de información de pacientes a gran escala. Actualmente, los sistemas de fichas clínicas electrónicas enlazadas a bases de datos y las encuestas nacionales favorecen la realización de estudios y también se trata de patologías para las cuales realizar estudios clínicos en humanos es difícil, costoso y cuestionable éticamente.

Dado el rol que cumpliría la Periodontitis en la aparición y desarrollo de las proteinopatías cerebrales, la terapia periodontal cobra especial importancia debido a que podría configurarse como una herramienta relevante a la hora de elaborar estrategias de salud pública para prevenir la aparición de nuevos casos en el futuro.

7. CONCLUSIONES

1. Existe evidencia de una asociación entre periodontitis y algunas proteinopatías del sistema nervioso central, específicamente enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
2. El mayor nivel de evidencia que soporta esta asociación está dado por estudios experimentales en animales para la enfermedad de Alzheimer.
3. Es necesario desarrollar líneas investigación en otras proteinopatías y su asociación con la periodontitis.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bayer, T. A. (2015). Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(5), 713–724. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2013.03.007>
- Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., Hossain, S., El-Hajj, Z. W., Weiss, J., y cols. (2020). Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer’s Disease Dementia in a Large National Survey. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 75(1), 157–172. <https://doi.org/10.3233/JAD-200064>
- Cecoro, G., Annunziata, M., Iuorio, M. T., Nastri, L., y Guida, L. (2020). Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina*, 56(6). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA56060272>
- Chen, C. K., Wu, Y. T., y 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 and Therapy*, 9(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/S13195-017-0282-6/FIGURES/2>
- Díaz-Zúñiga, J., More, J., Melgar-Rodríguez, S., Jiménez-Unión, M., Villalobos-Orchard, F., y cols. (2020a). 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/BIBTEX>
- Díaz-Zúñiga, J., More, J., Melgar-Rodríguez, S., Jiménez-Unión, M., Villalobos-Orchard, F., y cols. (2020b). 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/BIBTEX>
- Ding, Y., Ren, J., Yu, H., Yu, W., y Zhou, Y. (2018). Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immunity and Ageing*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12979-017-0110-7/FIGURES/3>

- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., y cols. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1).
https://doi.org/10.1126/SCIADV.AAU3333/SUPPL_FILE/AAU3333_SM.PDF
- Golde, T. E., Borchelt, D. R., Giasson, B. I., y Lewis, J. (2013). Thinking laterally about neurodegenerative proteinopathies. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(5), 1847. <https://doi.org/10.1172/JCI66029>
- Golde, T. E., y Miller, V. M. (2009). Proteinopathy-induced neuronal senescence: a hypothesis for brain failure in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Research & Therapy*, 1(2), 5.
<https://doi.org/10.1186/ALZRT5>
- Haddaway, N. R., Page, M. J., Pritchard, C. C., y McGuinness, L. A. (2022). PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*, 18(2).
<https://doi.org/10.1002/CL2.1230>
- Ilievski, V., Zuchowska, P. K., Green, S. J., Toth, P. T., Ragozzino, M. E., y cols. (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., y cols. (2017). Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. *npj Aging and Mechanisms of Disease* 2017 3:1, 3(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0015-x>
- Jeong, E., Park, J. B., y Park, Y. G. (2021). Evaluation of the association between periodontitis and risk of Parkinson's disease: a nationwide retrospective cohort study. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96147-4>

- Kamer, A. R., Craig, R. G., Dasanayake, A. P., Brys, M., Glodzik-Sobanska, L., y cols. (2008). Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*, 4(4), 242–250. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2007.08.004>
- Kamer, A. R., Craig, R. G., Niederman, R., Fortea, J., y de Leon, M. J. (2020). Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 242–271. <https://doi.org/10.1111/PRD.12327>
- Kantarci, A., Tognoni, C. M., Yaghmoor, W., Marghalani, A., Stephens, D., y cols. (2020). Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports 2020 10:1*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75517-4>
- Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., y Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases. *Nature reviews. Disease primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/NRDP.2017.38>
- Kovacs, G. G., Botond, G., y Budka, H. (2010). Protein coding of neurodegenerative dementias: The neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathologica*, 119(4), 389–408. <https://doi.org/10.1007/S00401-010-0658-1/FIGURES/3>
- Lamont, R. J., Koo, H., y Hajishengallis, G. (2018). The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nature reviews. Microbiology*, 16(12), 745–759. <https://doi.org/10.1038/S41579-018-0089-X>
- Leira, Y., Iglesias-Rey, R., Gómez-Lado, N., Aguiar, P., Campos, F., y cols. (2019). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced periodontitis and serum amyloid-beta peptides. *Archives of Oral Biology*, 99, 120–125. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHORALBIO.2019.01.008>
- López, N. J., Smith, P. C., y Gutierrez, J. (2002). Periodontal Therapy May Reduce the Risk of Preterm Low Birth Weight in Women With Periodontal Disease: A randomized Controlled Trial. *Journal of Periodontology*, 73(8), 911–924. <https://doi.org/10.1902/JOP.2002.73.8.911>
- MacKenzie, I. R. A., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., y cols. (2010). Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of

- frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 1. <https://doi.org/10.1007/S00401-009-0612-2>
- Marsh, A. P. (2019). Molecular mechanisms of proteinopathies across neurodegenerative disease: a review. *Neurological Research and Practice*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/S42466-019-0039-8>
- McGeer, P. L., y McGeer, E. G. (2001). Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 22(6), 799–809. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00289-5](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00289-5)
- Minasyan, H. (2014). Erythrocyte and blood antibacterial defense. *European Journal of Microbiology and 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*, 23(2), 61–66. <https://doi.org/10.1016/J.PATHOPHYS.2016.03.001>
- Neumann, M., Sampathu, D. M., Kwong, L. K., Truax, A. C., Micsenyi, M. C., y cols. (2006). Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, 314(5796), 130–133. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1134108>
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., y Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet (London, England)*, 366(9499), 1809–1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67728-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67728-8)
- Polak, D., y Shapira, L. (2018). An update on the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(2), 150–166. <https://doi.org/10.1111/JCPE.12803>
- Poole, S., Singhrao, S. K., Kesavalu, L., Curtis, M. A., y Crean, S. J. (2013). Determining the Presence of Periodontopathic Virulence Factors in Short-Term Postmortem Alzheimer's Disease Brain Tissue. *Journal of Alzheimer's Disease*, 36(4), 665–677. <https://doi.org/10.3233/JAD-121918>
- Rauf, A., Badoni, H., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Rahman, M. M., y cols. (2022). Neuroinflammatory Markers: Key Indicators in the Pathology of

- Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 27(10).
<https://doi.org/10.3390/MOLECULES27103194>
- Sansores-España, L. D., Melgar-Rodríguez, S., Olivares-Sagredo, K., Cafferata, E. A., Martínez-Aguilar, V. M., y cols. (2021). Oral-Gut-Brain Axis in Experimental Models of Periodontitis: Associating Gut Dysbiosis With Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Aging*, 2, 781582.
<https://doi.org/10.3389/FRAGI.2021.781582/BIBTEX>
- Soto, C., y Pritzkow, S. (2018). Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature neuroscience*, 21(10), 1332.
<https://doi.org/10.1038/S41593-018-0235-9>
- Spillantini, M. G., y Goedert, M. (2016). Synucleinopathies: past, present and future. *Neuropathology and applied neurobiology*, 42(1), 3–5.
<https://doi.org/10.1111/NAN.12311>
- Tang, Z., Cheng, X., Su, X., Wu, L., Cai, Q., y cols. (2022). *Treponema denticola* Induces Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation by Activating Hippocampal Neuroinflammation in Mice. *Journal of Dental Research*, 101(8), 992–1001.
https://doi.org/10.1177/00220345221076772/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_00220345221076772-FIG4.JPEG
- Udagawa, S., Katagiri, S., Maekawa, S., Takeuchi, Y., Komazaki, R., y cols. (2018). Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection in the placenta and umbilical cord in pregnant mice with low birth weight. *PLoS One*, 13(6), e0198776.
<https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1426876>, 76(6), 433–441.
<https://doi.org/10.1080/00016357.2018.1426876>
- Wu, Z., Ni, J., Liu, Y., Teeling, J. L., Takayama, F., y cols. (2017). Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 65, 350–361.
<https://doi.org/10.1016/J.BBI.2017.06.002>
- Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., y cols. (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), 1–14.
<https://doi.org/10.1186/S12974-017-1052-X/FIGURES/11>

Zhang, S., Yang, F., Wang, Z., Qian, X., Ji, Y., y cols. (2020). Poor oral health conditions and cognitive decline: Studies in humans and rats. *PLOS ONE*, 15(7), e0234659. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0234659>

Zhao, C., Kuraji, R., Ye, C., Gao, L., Radaic, A., y cols. (2023). Nisin a probiotic bacteriocin mitigates brain microbiome dysbiosis and Alzheimer's disease-like neuroinflammation triggered by periodontal disease. *Journal of Neuroinflammation*, 20(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S12974-023-02915-6/FIGURES/5>

9. ANEXOS

Anexo N°1: Estrategias de búsqueda.	
Base de datos	Motor de búsqueda
Medline	("Proteostasis Deficiencias"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh] OR "Neurodegenerative Diseases"[Mesh] OR "Brain"[Mesh] OR "Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Parkinson Disease"[Mesh] OR "Lewy Body Disease"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh] OR "tau Proteins"[Mesh] OR "alpha-Synuclein"[Mesh] OR "TDP-43 Proteinopathies") AND "Periodontitis"
SciELO	((("Proteostasis Deficiencias" OR "Dementia" OR "Neurodegenerative Diseases" OR "Brain" OR "Alzheimer Disease" OR "Parkinson Disease"[Mesh] OR "Lewy Body Disease"[Mesh] OR "Frontotemporal Dementia"[Mesh] OR "Amyloid beta-Peptides"[Mesh] OR "tau Proteins"[Mesh] OR "alpha-Synuclein"[Mesh] OR "TDP-43 Proteinopathies"[Mesh]) AND "Periodontitis"[Mesh])

Cochrane Library (CENTRAL)	<p>MeSH descriptor: [Periodontitis]</p> <p>MeSH descriptor: [Neurodegenerative Diseases]</p> <p>MeSH descriptor: [Alzheimer Disease]</p> <p>MeSH descriptor: [Parkinson Disease]</p> <p>MeSH descriptor: [Lewy Body Disease]</p> <p>MeSH descriptor: [Frontotemporal Dementia]</p> <p>MeSH descriptor: [Brain]</p> <p>MeSH descriptor: [Proteostasis Deficiencies]</p> <p>MeSH descriptor: [Dementia]</p> <p>MeSH descriptor: [Amyloid]</p> <p>MeSH descriptor: [alpha-Synuclein]</p> <p>MeSH descriptor: [Tauopathies]</p> <p>MeSH descriptor: [TDP-43 Proteinopathies]</p> <p>#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)</p>
CINAHL	<p>(SU periodontitis) AND (SU alzheimer's disease OR SU parkinson's disease OR SU lewy body disease OR SU frontotemporal dementia OR SU α-synuclein OR SU tdp-43 OR SU tau protein OR SU amyloid-β OR SU brain OR SU dementia)</p>