

Asociación entre patógenos periodontales y la enfermedad de Alzheimer

Association between periodontal pathogens and Alzheimer's disease

J.J. Urcuhuaranga Velasquez*, V.H. Gonzales Aguilar*, N.Y. Mantari Aréstegui*,
M.A. Mattos-Vela**, A.R. Cuentas-Robles***, E.F. Vilchez-Salazar****,
A. Castro-Luna*****, D. Ramos-Perfecto*****

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurológico y la forma más común de demencia, la cual se caracteriza clínicamente por una disminución progresiva de la función cognitiva, que comienza con el deterioro de la memoria. La etiología exacta de la EA aún no se conoce por completo. Presenta características inflamatorias importantes, señaladas por la activación microglial y niveles crecientes de citocinas pro inflamatorias en las regiones afectadas. La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen multifactorial, asociada principalmente con microorganismos anaerobios gramnegativos como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, entre otros, los cuales generan inflamaciones localizadas y sistémicas, así como la destrucción de los tejidos de soporte de los dientes; afectando principalmente a las células neuronales y suele mantenerse a lo largo del tiempo, aumentando a medida que la EA progresá, de esta manera, se encuentra una relación entre la inflamación prolongada y la patogenicidad de la EA. Esta revisión tiene como objetivo describir la asociación de los patógenos periodontales en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer; Periodontitis; Bacterias; *Porphyromonas gingivalis*.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurological disorder and the most common form of dementia, which is clinically characterized by a progressive decline in cognitive function, beginning with memory impairment. The exact etiology of AD is still not fully known. Alzheimer's disease is characterized by significant inflammatory features, signaled by microglial activation and increased levels of proinflammatory cytokines in affected regions. Periodontitis is a chronic inflammatory disease associated with gram-negative anaerobic germs such as *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, among others, which generate localized and systemic inflammation, as well as the destruction of the supporting tissues of the teeth; mainly affecting neuronal cells and usually maintained over time, increasing as AD progresses, thus, a relationship is found between prolonged inflammation and the pathogenicity of AD. This review aims to describe the association of periodontal pathogens in the development of Alzheimer's disease.

KEY WORDS: Alzheimer disease; Periodontitis; Bacteria; *Porphyromonas gingivalis*.

Fecha de recepción: 23 de junio de 2024.

Fecha de aceptación: 1 de julio de 2024

* Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), Lima, Perú

** Cirujano-Dentista, Doctor en Estomatología, UNMSM, Lima, Perú

*** Cirujano-Dentista, Doctor en Salud Pública, UNMSM, Lima, Perú

**** Cirujano-Dentista, Doctor en Estomatología, UNMSM, Lima, Perú

***** Químico-Farmacéutico, Doctor en Farmacia y Bioquímica, UNMSM, Lima, Perú

***** Cirujano-Dentista, Doctor en Estomatología, UNMSM, Lima, Perú

J.J. Urcuhuaranga Velasquez, V.H. Gonzales Aguilar, N.Y. Mantari Aréstegui, M.A. Mattos-Vela, A. Cuentas-Robles, E.F. Vilchez-Salazar, A. Castro-Luna, D. Ramos-Perfecto. *Asociación entre patógenos periodontales y la enfermedad de Alzheimer. Avances en Odontoestomatología 2025; 41 (1): 2-10.*

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad oral que afecta a casi el 14% de los adultos, lo que corresponde a más de mil millones de casos en todo el mundo⁽¹⁾. Es causada por una acumulación persistente de microbios en la interfaz entre los dientes y la encía que provoca una respuesta inflamatoria crónica en el surco periodontal⁽²⁾.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo, más frecuente en los ancianos⁽³⁾, especialmente mujeres, se caracteriza por la pérdida neuronal con una disminución lenta y progresiva de la memoria, el lenguaje y otras habilidades cognitivas⁽⁴⁾.

A medida que aumenta la esperanza de vida, se estima que la incidencia de la EA aumentará a 152 millones de personas para el año 2050, por lo que se convierte en un importante problema de salud^(5,6).

Los patógenos periodontales son aquellas bacterias que proliferan en un ambiente propio generado por la destrucción del tejido periodontal. Bacterias como la *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), de naturaleza Gram negativa, son reconocidas como factores que influyen en el surgimiento de la EA⁽⁷⁾. *P. gingivalis* produce gingipainas, que son enzimas que degradan proteínas en el cerebro y que están relacionadas con el desarrollo de enfermedades sistémicas como el Alzheimer⁽⁸⁾.

Se especula que los patógenos periodontales como la *P. gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Treponema denticola* tienen una influencia en el progreso de la enfermedad de Alzheimer, en la cual, por medio de algunas circunstancias pueden invadir el cerebro y afectar la memoria, al generar una respuesta inflamatoria y neurotoxicidad⁽⁵⁾. Por tanto, a la luz del conocimiento actual, esta revisión tiene como objetivo describir los patógenos periodontales relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scopus. Se utilizaron como criterios de

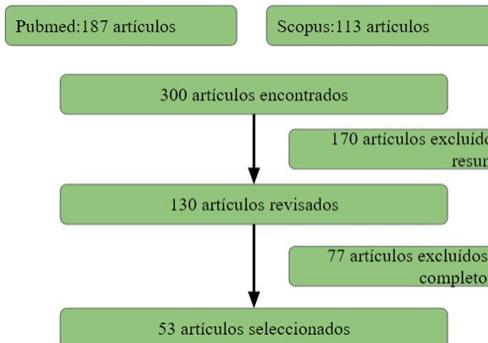


Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.
Fuente: creación propia.

búsqueda las palabras: Alzheimer 's disease and periodontal disease, Alzheimer's disease and periodontitis, periodontal pathogens and Alzheimer's disease, periodontal inflammation and Alzheimer's disease, periodontal dentistry and Alzheimer's disease. Para la selección de los artículos se consideraron los siguientes criterios de inclusión: artículos originales, comunicaciones cortas, artículos de revisión y revisiones sistemáticas, publicados en idioma inglés o español, en el periodo enero 2018 a mayo del 2023 y que estuviesen disponibles a texto completo, también se seleccionaron algunos artículos de años anteriores, pero que debido a su importancia fueron considerados dentro de la revisión (Fig. 1)

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) es considerada un trastorno neurológico y una de las enfermedades neurogenéticas más comunes que existen, asimismo, es señalada como la causa principal y fundamental de la demencia. Produce la degeneración de las células del cerebro que ocasiona la disminución de la función cognitiva; por lo tanto, influye negativamente en las actividades diarias de las personas. Por lo cual, es considerado uno de los grandes problemas de salud a nivel mundial, afectando a casi 47 millones de personas, sobre todo a la población adulta^(9,10).

La EA se caracterizada por la presencia de placas amiloides y ovillos neurofibrilares los cuales son capaces de generar una pérdida de memoria progresi-

va por el acúmulo de péptido beta-amiloide ($A\beta$) en el cerebro; específicamente, en el lóbulo temporal medial y las estructuras neocorticales^(10,11). Esto se vio evidenciado en el primer paciente que tuvo Alois Alzheimer, el cual tenía una personalidad alterada y pérdida de memoria debido a la presencia de placas amiloides y pérdida masiva de neuronas en su cerebro. Por lo cual, fue Emil Kraepelin quien nombró a este gran descubrimiento como la EA en la octava edición de su guía de psiquiatría. Asimismo, factores de riesgo genéticos, ambientales, infecciosos, edad o enfermedades vasculares cumplen un rol primordial en la generación de esta enfermedad, siendo considerado la periodontitis como uno de estos factores^(12,13).

ENFERMEDAD PERIODONTAL

Las enfermedades periodontales (EP) son un grupo de patologías inflamatorias crónicas entre las que destacan las gingivitis y periodontitis, la cual se genera por una disbiosis o desequilibrio en la cavidad bucal, ya sea por un aumento de azúcares, ácidos o falta de limpieza bucal, siendo esto asociado con varias bacterias anaerobias Gram negativas como la *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, entre otras; las cuales generan una inflamación y destrucción de los tejidos de soporte de los dientes^(14,15). Por otra parte, varios estudios asocian a la EP con otras enfermedades como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer, el asma, entre otros. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las periodontopatías graves afectan aproximadamente al 19% de los adultos, lo que representa más de mil millones de casos en todo el mundo, siendo esto de suma preocupación para el bienestar en la salud de las personas⁽¹⁴⁾.

PORPHYROMONAS GINGIVALIS

Es una bacteria Gram negativa, anaerobia, presente en la zona subgingival de pacientes con periodontitis y se relaciona con diversas enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, la EA, artritis reumatoide, la enfermedad cardiovascular, etc⁽¹⁶⁾. La supervivencia en los tejidos de esta bacteria depende en gran medida de su capacidad para invadir y persistir en las células huésped⁽¹⁷⁾.

Se asocia a infecciones generalizadas debido a la presencia de marcadores biológicos de inflamación prolongada como el TNF (factor de necrosis

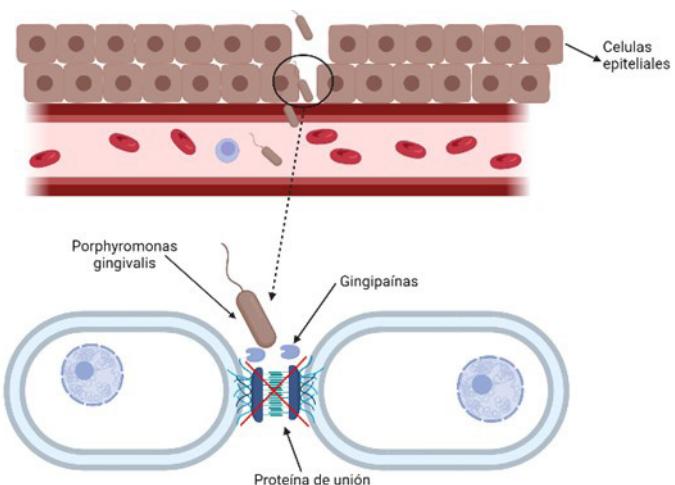


Figura 2: Destrucción de las células epiteliales por parte de *P. gingivalis*. Las enzimas degradan a las proteínas de unión intercelular y permiten el ingreso de la *P. gingivalis* hacia el torrente sanguíneo para diseminarse por el cuerpo, con especial énfasis al tejido neuronal.

Fuente: creación propia.

tumoral) y las gingipainas, se transporta por el torrente sanguíneo a diferentes órganos, principalmente corazón y cerebro⁽¹⁸⁾ (Fig 2).

Diversos estudios encuentran relación entre la proliferación de *P. gingivalis*, y el desarrollo de EA (tabla 1).

Haditsch et al.⁽¹⁹⁾ mencionan que la *P. gingivalis* produce las gingipainas, que es una proteína importante que se reconoce como factor de virulencia en enfermedades como la EA. Las gingipainas son cisteínas proteasas adheridas a la superficie bacteriana o secretadas al medio ambiente, son de mayor virulencia a diferencia de las otras proteasas. Se reconocen dos tipos de gingipainas las cuales son la arginina-gingipaina (Rgp) y lisina-gingipaina (Kgp), que están presentes en los cerebros de más del 90% de los pacientes con EA, por lo que se asocia con la pérdida de sinapsis neuronales y que conduce al daño neuronal asociado con la EA. Una de las funciones de las gingipainas es inducir la inflamación de la zona, para lo cual según Nonaka⁽²⁰⁾, participan los receptores activados por proteasas (PAR 2), los cuales son activados por las gingipainas y permiten la migración de microglías a la zona afectada, lo cual incentiva el cuadro inflamatorio y permite la proliferación de la *P. gingivalis* en la zona⁽²¹⁾.

Con respecto a las vías de contagio de la *P. gingi-*

Tabla 1. Artículos originales revisados

Autor (año)	Objetivo	Muestra	Resultados
Yamada <i>et al</i> ²³ (2020)	Evaluar la influencia que tiene la PGDHC en la patogenia de la EA, la cual es producida por la <i>P. gingivalis</i>	Cultivos celulares	El PGDHC puede ser una clase novedosa de factor de virulencia derivado de bacterias para la EA, lo que sienta las bases para futuros estudios que evalúen los mecanismos moleculares de la patología de la EA asociada con la periodontitis.
Nonaka y Nakanishi ²⁰ (2020)	Aclarar los efectos de las gingipáinas secretadas en la migración celular de la línea microglial humana.	Cultivos celulares	La vía de la activación de la PAR2 mediadas por gingipáinas puede contribuir a la atracción de microglías hacia las zonas de infección con <i>P. gingivalis</i> acelerando el proceso de daño cerebral de la EA
Dominy <i>et al</i> ⁵² (2019)	Evaluar la eficiencia de los inhibidores de molécula pequeña dirigidos a las gingipáinas en la reducción de la neurodegeneración de la EA	Cultivos celulares y pruebas en ratones	La inhibición de la gingipáina por inhibidores de molécula pequeña, redujo la carga bacteriana de una <i>P. gingivalis</i> , bloqueó la producción de A β 1-42 y redujo la neuroinflamación.
Beydoun <i>et al</i> ³² (2020)	Examinar la asociación de edad y sexo de la respuesta inmune contra patógenos periodontales y marcadores de la periodontitis	Cultivos celulares	Se observa la asociación entre los patógenos periodontales y la EA, sobre todo en adultos mayores
Taati, <i>et al</i> ²⁵ (2022)	Comparar los microorganismos orales predominantes en la EA con el grupo de control	Personas con la EA	Se observa un aumento en el número de algunas bacterias patógenas orales en las personas con EA en comparación al grupo control. Se encuentra asociación entre el aumento de bacterias orales, EA y la presencia de citoquinas proinflamatorias en sangre.

vales, Mei *et al.*⁽²²⁾ mencionan que son cuatro las vías principales para invadir los tejidos de los pacientes: bacteriemia, incremento de marcadores inflamatorios, incremento de factores infecciosos como las gingipáinas en lugares específicos.

La *P. gingivalis* tiene una gran variedad de factores de virulencia de origen lipídico, incluidos lipopolisacáridos (LPS) y nuevos esfingolípidos denominados fosfoglicerol dihidroceramida (PGDHC) y fosfoetanolamina dihidroceramida (PEDHC).

Estas moléculas promueven la amiloidogénesis y la hiperfosforilación, así como la producción de factores del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP); por lo tanto, PGDHC puede representar una nueva clase de factor de virulencia derivado de bacterias para la EA asociada con la periodontitis⁽²³⁾.

La patogenidad de la *P. gingivalis* se observa como una enfermedad inflamatoria que remodela la microbiota benigna y genera una disbiosis; de ese modo, provoca una pérdida ósea inflamatoria, la cual, fue evaluada tanto en ratones como en primates no humanos por Singhrao, *et al*⁽²⁴⁾.

También se observa el desarrollo de procesos neuroinflamatorios, provocadas por citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, etc.) en pacientes con un incremento de patógenos periodontales como la *P. gingivalis*^(25,26).

FUSOBACTERIUM NUCLEATUM

Es una bacteria anaerobia, que carece de movimiento y tiene aspecto fusiforme. Está presente en la cavidad bucal de manera natural y se asocia con la enfermedad periodontal⁽²⁷⁾. Cuellar *et al.*⁽²⁸⁾ manifiestan que la presencia de *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*)

también se relaciona con la mayor incidencia de carcinoma colorrectal, ya que se encuentran restos de la bacteria en el tejido tumoral.

Según Afra *et al.*⁽²⁹⁾ se observa el incremento de la *F. nucleatum* en casos de infecciones prolongadas, nacimientos prematuros e infecciones sistémicas en diversos órganos. La presencia de anticuerpos contra esta bacteria es un indicador de infección prolongada y se suele considerar como una posible causa de deterioro cognitivo, que se puede convertir en EA, por

lo que se puede utilizar como un marcador para asociar la presencia de esta bacteria con fases tempranas de la EA⁽³⁰⁾.

Tiene una estrecha relación con la EA, ya que ante la presencia de esta bacteria en el sistema nervioso central (SNC), se genera la activación y el aumento de microglías, que producen inflamación y se reconoce como un factor que acelera la destrucción de neuronas en el desarrollo de la EA⁽²⁸⁻²⁹⁾. Según estudios hechos en laboratorios con ratones por Wu et al.⁽³¹⁾ la presencia de esta bacteria, en conjunto con otras, como la *P. gingivalis*, indica la relación entre la EP y la EA. De la misma manera, Beyound et al.⁽³²⁾ menciona que *F. nucleatum* es una de las bacterias junto con la *P. gingivalis* y *Prevotella nigrescens* que tienen una mayor asociación con la mortalidad por EA, según un análisis estadístico de una población de pacientes con EA.

TANNERELLA FORSYTHIA

Tannerella forsythia (*T. forsythia*) es una bacteria bacilar, anaerobia, Gram-negativa, asociada con la periodontitis en humanos⁽³³⁾. Presenta un diámetro de 0,3 a 0,5 µm, una longitud de 1 a 30 µm, ubicándose una agrandamiento a nivel central de 3 µm, aproximadamente, siendo una bacteria inmóvil⁽³⁴⁻³⁵⁾.

Dentro de su estructura celular presenta una capa superficial (capa S) compuesta por dos glicoproteínas, TfsA y TfsB, que rodea la célula y está asociada con la virulencia de esta bacteria. La capa S también rodea las vesículas de la membrana externa (OMV), que se liberan naturalmente al medio ambiente y al huésped durante la enfermedad periodontal⁽³⁴⁾.

Respecto a su virulencia, se han detectado dihidroceramidas únicas con estructura no mamífera, denominadas dihidroceramida de fosfoglicerol (PGDHC) y fosfoetanolamina dihidroceramida (PEDHC), en tres especies de bacterias Gram negativas orales asociadas con la enfermedad periodontal crónica, incluidas

Tabla 1. Artículos originales revisados (continuación)

Hao et al. ⁴⁴ (2022)	Demostrar que la infección con <i>P. gingivalis</i> acelera el deterioro cognitivo en ratones con EA.	Estudio en ratones	Se demuestra que en los ratones infectados con <i>P. gingivalis</i> , aumenta la producción de placa beta amiloide en el cerebro, la cual genera un mayor avance en la destrucción neuronal y por ende, acelera el deterioro cognitivo en la EA.
Holmer et al. ⁴⁷ (2018)	Comprobar que la EP contribuye a aumentar el riesgo de padecer EA y deterioro cognitivo.	Personas con EA	Existe asociación entre la EP, relacionada con la mala salud oral, y la pérdida de hueso alveolar en el grupo con EA a comparación del grupo control
Chen et al. ⁴⁹ (2017)	Determinar si los pacientes con EP tienen un mayor riesgo de padecer EA	Personas con EA	Las personas expuestas a EP durante 10 años a más tienen 1,7 veces más posibilidades de padecer EA.
Kamer et al. ⁴⁸ (2015)	Evaluar la asociación de EP por medio de la pérdida de inserción clínica de la encía con la formación de Aβ en el cerebro de pacientes con EA	Personas con EA	La pérdida de inserción clínica mayor a 3 mm se asocia con el aumento de Aβ en el cerebro de pacientes de EA.

PAR2: receptor activado por proteasa 2. **EA:** Enfermedad de Alzheimer. **PGDHC:** fosfoglicerol dihidroceramida. **Aβ:** Placas de β amiloide. **EP:** Enfermedad periodontal.

Fuente: creación propia.

P. gingivalis, *T. forsythia* y *Prevotella intermedia*. Estos patógenos periodontales también producen varios factores de virulencia, en las que destacan los LPS y gิงipáinas, que promueven la inflamación de los tejidos, la pérdida de unión del tejido conectivo y la pérdida ósea⁽¹⁷⁾.

Respecto a la *T. forsythia*, se menciona que la inhibición de la enzima glutaminil ciclasas (QC) presente en esta bacteria y en otras como la *P. gingivalis*, mediante sustancias inhibidoras selectivas, detienen el crecimiento y proliferación de estas bacterias, tanto a nivel de la cavidad bucal, como a nivel del SNC, por lo que puede ser un tratamiento novedoso para evitar el desarrollo de EA, producto de la interacción de esta bacteria con las células neuronales⁽³⁵⁾.

TREPONEMA DENTICOLA

Es una bacteria Gram negativa de 6-16 µm, móvil, perteneciente al filo de las espiroquetas. Es un importante patógeno periodontal, que presenta una mayor relación con la periodontitis necrotizante ya que tiene afinidad a la destrucción de

tejidos periodontales por la acción de las diversas enzimas proteolíticas que presenta⁽³⁶⁾.

Treponema denticola (*T. denticola*), tiene como una de sus capacidades, traer consigo un arsenal inmunológico que puede eludir la vigilancia inmunológica del huésped para crear y mantener un entorno tóxico, rico en mediadores inflamatorios⁽³⁷⁾.

T. denticola está fuertemente relacionado con los índices periodontales como, un aumento de la profundidad del surco periodontal, la pérdida de inserción clínica y la gravedad general de la enfermedad periodontal; sin embargo, con mayor asociación a la profundidad de las bolsas periodontales. La relación que tiene el *T. denticola* con la *P. gingivalis*, es la capacidad de reducir el número de células de *P. gingivalis* requeridas inicialmente para el desarrollo de la enfermedad periodontal y facilitar la adherencia de la bacteria, mecanismo importante para los primeros colonizadores de la biopelícula, como *Streptococcus gordonii*⁽³⁸⁾.

Los experimentos en ratones han demostrado que *T. denticola* puede ingresar al cerebro y se ha detectado en los ganglios del trigémino y en el hipocampo; e inducir a la acumulación de péptido β -amiloide (A β) que es el principal componente de las placas de amiloide en el hipocampo, la cual está relacionada con la apoptosis neuronal que es un factor clave en el desarrollo de la EA; además puede estar transportando *P. gingivalis* al cerebro cuando ya se ha establecido una meseta de depósito de amiloide o inflamación microglial para su supervivencia y sustento facilitando su efecto en diferentes circuitos neuronales; es decir, la *T. denticola* es la bacteria más grande sobre la cual *P. gingivalis* podría viajar fácilmente para ingresar al SNC debido al marcado neurotropismo que muestran las espiroquetas^(39,40). Recientes investigaciones también encuentran relación entre la presencia de *T. denticola* y la afectación del *Locus Coeruleus* (LC) como posible vía de ingreso de esta bacteria a través de nervios periféricos. La presencia de péptido β -amiloide (A β) en el LC podría indicar la vía por la cual inicia y aumenta la producción de esta sustancia a nivel del cerebro⁽⁴¹⁾.

INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El proceso inflamatorio cumple una función importante en el desarrollo de la EA. Afecta principalmente a las células neuronales y suele mantenerse a lo largo del tiempo, aumentando a medida que la EA progresá, de esta manera, se encuentra

una relación entre la inflamación prolongada y la patogenicidad de la EA^(42,43).

Una de las moléculas mejor identificadas como proinflamatorias son las beta-amiloides β (A β), que se reconocen como el principal marcador patológico de la EA. Son sustancias tóxicas que actúan a nivel de las microglías cerebrales y que producen reacciones inflamatorias generalizadas⁽⁴⁴⁾. La presencia de microglías estimula la producción de citoquinas proinflamatorias que son importantes para desencadenar el proceso inflamatorio y su presencia a nivel del SNC estimulan la destrucción del tejido nervioso a causa de una inflamación crónica y el desarrollo de placas de amiloide^(45,46).

Diversos estudios indican la relación entre la pérdida de inserción clínica de la encía producto de la EP, con la presencia de moléculas A β a nivel cerebral y el desarrollo de procesos neuroinflamatorios en pacientes con EA⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

GINGIPAÍNAS Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las gingipaínas son cisteínas proteasas producidas por la bacteria *P. gingivalis*. Se producen a nivel del citoplasma de la bacteria y se liberan a través de la membrana externa en forma de vesículas⁽⁵⁰⁾. Las gingipaínas cumplen la función de degradar proteínas como citoquinas e integrinas, por lo que a nivel del SNC ataca a las neuronas, degrada su estructura y estimulan la formación de amiloides y proteínas tau, los cuales son moléculas precursoras de la EA⁽⁵¹⁾.

Dominy et al.⁽⁵²⁾ realizaron un estudio en el cual se utilizó inhibidores de molécula pequeña para neutralizar la acción de las gingipaínas a nivel del SNC de un grupo de ratones. Los resultados demuestran que la inhibición de las gingipaínas reduce considerablemente la carga bacteriana de *P. gingivalis* a nivel del SNC; además, también se observa el bloqueo de la producción de amiloides A β y la reducción de la inflamación, por lo que, se puede deducir que el uso de inhibidores de gingipaínas pueden ser un posible tratamiento para la EA en estadios iniciales⁽⁵³⁾.

CONCLUSIÓN

Se concluye que hay una fuerte asociación entre los patógenos periodontales y la enfermedad

de Alzheimer, ya que estos microorganismos son capaces de influir negativamente en el proceso y evolución de esta enfermedad; puesto que, cada uno de ellos participa de forma específica e interviene en el proceso inflamatorio y degenerativo a nivel del sistema nervioso central; por tanto, es de suma importancia la intervención del odontólogo como del médico para generar un diagnóstico y tratamiento adecuado en estos pacientes.

Entre los patógenos destaca la *Porphyromonas gingivalis*, como posible principal patógeno periodontal precursor de la enfermedad del Alzheimer, la cual interviene en procesos inflamatorios a nivel cerebral, por lo que resulta necesario conocer mejor la interacción de esta bacteria con las células cerebrales, ya que puede ser de gran ayuda para la posible detección precoz de esta enfermedad.

CONFLICTO DE INTERESES:

No existe algún conflicto de interés en este estudio.

FINANCIAMIENTO

No existe alguna entidad pública o privada que financie este estudio.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Donald Ramos Perfecto. Av. German Amezaga s/n, ciudad universitaria, Lima, Perú.

E-mail: dramosp@unmsm.edu.pe

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chen-Zhou W, Yi-Hang Y, Hang-Hay L, Shen-Sui L, Bowen Z, Wen Ch, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2020;20:204. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w>
- Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(2):230-38. doi: 10.1097/WCO.0000000000000797.
- Werber T, Bata Z, Vaszine ES, Berente DB, Kamondi A, Horvath AA. The Association of Periodontitis and Alzheimer's Disease: How to Hit Two Birds with One Stone. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(1):1-21. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad210491>
- Liccardo D, Marzano F, Carraturo F, Guida M, Femmine-Illa GD, Bencivenga L, et al. Potential bidirectional relationship between periodontitis and Alzheimer's disease. *Front Physiol.* 2020;11. doi: 10.3389/fphys.2020.00683.
- Sansores-España D, Carrillo-Avila A, Melgar-Rodriguez S, Díaz-Zuñiga J, Martínez-Aguilar V. Periodontitis y enfermedad de Alzheimer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* el.2021;e43-8.
- Sordi MB, Magini RS, Panahipour L, Gruber R. Pyroptosis-Mediated Periodontal Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):372. doi: 10.3390/ijms23010372.
- Díaz-Zúñiga J, More J, Melgar-Rodríguez S, Jiménez-Únion M, Villalobos-Orchard F, Muñoz-Manríquez C, Monasterio G, Valdés JL, Vernal R, Paula-Lima A. Alzheimer's Disease-Like Pathology Triggered by *Porphyromonas gingivalis* in Wild Type Rats Is Serotype Dependent. *Front Immunol.* 2020;11:588036. doi: 10.3389/fimmu.2020.588036.
- Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimer Dis.* 2019;67(3):795-819. doi: 10.3233/JAD181028.
- Naseri NN, Wang H, Guo J, Sharma M, Luo W. The complexity of tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2019;705:183-94. doi: 10.1016/j.neulet.2019.04.022.
- Ferrari C, Sorbi S. The complexity of Alzheimer's disease: an evolving puzzle. *Physiol Rev.* 2021;101(3):1047-81. doi: 10.1152/physrev.00015.2020. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33475022.
- Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* 2019;14:5541-54. doi: 10.2147/IJN.S200490.
- Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:231-255. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
- Lei P, Ayton S, Bush AI. The essential elements of Alzheimer's disease. *J Biol Chem.* 2021;296:100105. doi: 10.1074/jbc.REV120.008207.
- Pitones-Rubio V, Chávez-Cortez EG, Hurtado-Camarena A, González-Rascón A, Serafín-Higuera N. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses.* 2020;144:109969. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109969.
- Scannapieco FA, Gershovich E. The prevention of periodontal disease-An overview. *Periodontol 2000.* 2020;84(1):9-13. doi: 10.1111/prd.12330.
- Bregant S, Boyer E, Fong SB, Meuric V, Bonnaure-Mallet M, Jolivet-Gougeon A. *Porphyromonas gingivalis* outside the oral cavity. *Odontology.* 2022;110(1):1-19. doi: 10.1007/s10266-021-00647-8.
- Zheng S, Yu S, Fan X, Zhang Y, Sun Y, Lin L, et al. *Porphyromonas gingivalis* survival skills: Immune evasion. *J Periodontal Res.* 2021;56(6):1007-18. doi: 10.1111/jre.12915.
- Costa MJF, de Araújo IDT, da Rocha Alves L, da Silva RL, Dos Santos Calderon P, Borges BCD, et al. Relationship of *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):797-806. doi: 10.1007/s00784-020-03764-w.
- Haditsch U, Roth T, Rodriguez L, Hancock S, Cecere T, Nguyen M, et al. Alzheimer's Disease-Like Neurodegeneration in *Porphyromonas gingivalis* Infected Neurons with Persistent Expression of Active Gingipains. *J Alzheimers*

- Dis. 2020;75(4):1361-76. doi: 10.3233/JAD-200393.
20. Nonaka S, Nakanishi H. Secreted gingipains from *Porphyromonas gingivalis* induce microglia migration through endosomal signaling by protease-activated receptor 2. *Neurochem Int.* 2020;140:104840. doi: 10.1016/j.neuint.2020.104840.
21. Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease. *J Oral Microbiol.* 2016;8:33029. doi: 10.3402/jom.v8.33029.
22. Mei F, Xie M, Huang X, Long Y, Lu X, Wang X, Chen L. *Porphyromonas gingivalis* and Its Systemic Impact: Current Status. *Pathogens.* 2020;9(11):944. doi: 10.3390/pathogens9110944.
23. Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T, Nichols F, Lakshmana MK, Movila A. Potential Role of Phosphoglycerol Dihydroceramide Produced by Periodontal Pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* 2020;11:591571. doi: 10.3389/fimmu.2020.591571.
24. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavulu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:137357. doi: 10.1155/2015/137357.
25. Taati M, Amirmozafari N, Mojtabaei A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedian Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(7):e24483. doi: 10.1002/jcla.24483.
26. Han EC, Choi SY, Lee Y, Park JW, Hong SH, Lee HJ. Extracellular RNAs in periodontopathogenic outer membrane vesicles promote TNF- α production in human macrophages and cross the blood-brain barrier in mice. *FASEB J.* 2019;33(12):13412-13422. doi: 10.1096/fj.201901575R.
27. Ramos-Perfecto D, Maita-Veliz L, Piscoche-Botello C. *Fusobacterium nucleatum* un comensal puente con otros microorganismos patógenos de la periodontitis. *KIRU.* 2020; 17(4): 230-36. <https://doi.org/10.24265/kiru.2020.v17n4.8>
28. Cuellar-Gómez H, Ocharán-Hernández ME, Calzada-Mendoza CC, Comoto-Santacruz DA. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection and colorectal cancer: A Mexican study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2021;28:S0375-0906(21)00035-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.12.002.
29. Afra K, Laupland K, Leal J, Lloyd T, Gregson D. Incidence, risk factors, and outcomes of *Fusobacterium* species bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2013; 5;13:264. doi: 10.1186/1471-2334-13-264.
30. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, Dawson D. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2012;8(3):196-203. doi: 10.1016/j.jalz.2011.04.006.
31. Wu H, Qiu W, Zhu X, Li X, Xie Z, Carreras I, et al. The Periodontal Pathogen *Fusobacterium nucleatum* Exacerbates Alzheimer's Pathogenesis via Specific Pathways. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:912709. doi: 10.3389/fnagi.2022.912709.
32. Beydoun MA, Beydoun HA, Hossain S, El-Hajj ZW, Weiss J, Zonderman AB. Clinical and Bacterial Markers of Periodontitis and Their Association with Incident All-Cause and Alzheimer's Disease Dementia in a Large National Survey. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(1):157-72. doi: 10.3233/JAD-200064.
33. Vigasova D, Nemergut M, Liskova B, Damborsky J. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):25. doi: 10.1186/s12934-021-01520-7.
34. Veith PD, Scott NE, Reynolds EC. Characterization of the O-Glycoproteome of *Tannerella forsythia*. *mSphere.* 2021;6(5):e0064921. doi: 10.1128/mSphere.00649-21.
35. Ramos-Perfecto D. *Tannerella forsythia*: patógeno importante en la periodontitis, integrante del complejo rojo. *Odontol Sanmarquina.* 2020;23(3):253-9. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/18400>
36. Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. The Mechanistic Pathways of Periodontal Pathogens Entering the Brain: The Potential Role of *Treponema denticola* in Tracing Alzheimer's Disease Pathology. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):9386. doi: 10.3390/ijerph19159386.
37. Ramos-Perfecto D, Ávila-Campos MJ, Levano-Torres V. *Treponema denticola*: patógeno en procesos periodontales y pulpar. *Odontol Sanmarquina.* 2012;15(2):38-41. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2046>
38. Gonzales G, Rivas N. Enfermedad periodontal y su relación con la enfermedad de Alzheimer. *Rev UniNorte Med* 2020;9(1): 1-15. doi: 10.5281/zenodo.6902508.svg
39. Tang Z, Cheng X, Su X, Wu L, Cai Q, Wu H. *Treponema denticola* Induces Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation by Activating Hippocampal Neuroinflammation in Mice. *J Dent Res.* 2022;101(8):992-1001. doi: 10.1177/00220345221076772.
40. Su X, Tang Z, Lu Z, Liu Y, He W, Jiang J, Zhang Y, Wu H. Oral *Treponema denticola* Infection Induces $\text{A}\beta$ 1-40 and $\text{A}\beta$ 1-42 Accumulation in the Hippocampus of C57BL/6 Mice. *J Mol Neurosci.* 2021;71(7):1506-14. doi: 10.1007/s12031-021-01827-5.
41. Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. Locus Coeruleus Dysfunction and Trigeminal Mesencephalic Nucleus Degeneration: A Cue for Periodontal Infection Mediated Damage in Alzheimer's Disease? *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1007. doi: 10.3390/ijerph20021007.
42. Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem.* 2019;72:87-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001.
43. Marruganti C, Baima G, Aimetti M, Grandini S, Sanz M, Romandini M. Periodontitis and low cognitive performance: A population-based study. *J Clin Periodontol.* 2023;50(4):418-29. doi: 10.1111/jcpe.13779.
44. Hao X, Li Z, Li W, Katz J, Michalek SM, Barnum SR, et al. Periodontal Infection Aggravates C1q-Mediated Microglial Activation and Synapse Pruning in Alzheimer's Mice. *Front Immunol.* 2022;13:816640. doi: 10.3389/fimmu.2022.816640.
45. Forloni G, Balducci C. Alzheimer's Disease, Oligomers, and Inflammation. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1261-76. doi: 10.3233/JAD-170819.

46. Wang RP, Huang J, Chan KWY, Leung WK, Goto T, Ho YS, Chang RC. IL-1 β and TNF- α play an important role in modulating the risk of periodontitis and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):71. doi: 10.1186/s12974-023-02747-4.
47. Holmer J, Eriksdotter M, Schultzberg M, Pussinen PJ, Buhlin K. Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *J Clin Periodontol*. 2018;45(11):1287-98. doi: 10.1111/jcpe.13016
48. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhanosula S, Mosconi L, et al. Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. *Neurobiol Aging*. 2015;36(2):627-33. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.10.038.
49. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):56. doi: 10.1186/s13195-017-0282-6.
50. Gui MJ, Dashper SG, Slakeski N, Chen YY, Reynolds EC. Spheres of influence: *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Mol Oral Microbiol*. 2016;31(5):365-78. doi: 10.1111/omi.12134.
51. Chow YC, Yam HC, Gunasekaran B, Lai WY, Wo WY, Agarwal T, Ong YY, Cheong SL, Tan SA. Implications of *Porphyromonas gingivalis* peptidyl arginine deiminase and gingipain R in human health and diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:987683. doi: 10.3389/fcimb.2022.987683.
52. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci Adv*. 2019;5(1):eaau3333. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.
53. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71(5):362-81. doi: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.