



Hot science

Microbiota oral: la clave oculta para la salud cerebral

Oral microbiota: the hidden key to brain health

Resumen

La microbiota oral humana alberga una gran diversidad de microorganismos que pueden interactuar entre sí y con el huésped, lo que permite mantener un equilibrio simbiótico. Sin embargo, diversos factores pueden alterar su composición, provocando disbiosis, un proceso en el que especies potencialmente patógenas proliferan y afectan la salud oral desencadenando múltiples afecciones. Además, la disbiosis también se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, debido a mecanismos proinflamatorios ocasionados por la colonización de bacterias bucales en el cerebro a través de diferentes rutas. Por ello, es fundamental mantener una adecuada higiene bucal y controlar la salud oral.

Palabras clave: Disbiosis, microbiota, neurodegeneración.

Abstract

The human oral microbiota harbours a great diversity of microorganisms that can interact with each other and with the host to maintain a symbiotic balance. However, various factors can alter its composition, leading to dysbiosis, a process in which potentially pathogenic species proliferate and affect oral health, triggering a variety of oral diseases. In addition, dysbiosis has been linked to the development of neurodegenerative diseases due to proinflammatory mechanisms caused by the colonization of the brain by oral bacteria through various pathways. It is therefore essential to maintain good oral hygiene and monitor oral health.

Keywords: Dysbiosis, microbiota, neurodegeneration.

Gabriela Cutiva-Daza^{1,2,3}

Laura Sofía Aponte-Quevedo^{1,2,3*}

Ana Sofía Díaz-Camargo^{1,2,3}

¹PhyloGenomics, Semillero de Investigación en Filogenética, Evolución y Ciencias Ómicas, Grupo de Investigación en Biodiversidad de Alta Montaña, Facultad de Ciencias Matemáticas y Naturales, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia.

²Micrap, Semillero de Investigación en Microbiología Aplicada, Grupo de Investigación en Biodiversidad de Alta Montaña, Facultad de Ciencias Matemáticas y Naturales, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia.

³Colegio Colombiano de Neurociencias, Bogotá, Colombia.

*Autor para la correspondencia:
lsaponteq@udistrital.edu.co

Introducción

En el interior de nuestra boca habitan millones de microorganismos como bacterias, arqueas, protozoos, hongos y virus, que no solo coexisten, sino que también interactúan entre sí y con el huésped de manera simbiótica, organizándose en estructuras conocidas como biofilm, comunidades de microorganismos que se adhieren a las superficies [1]. En condiciones de salud óptimas, el biofilm mantiene un equilibrio en su composición, de manera que hay una adecuada proporción de ciertos microorganismos, los cuales pueden jugar un papel importante en el mantenimiento de la salud general del organismo, al contribuir a la regulación de la respuesta inmune y a la protección del organismo frente a agentes infecciosos

[1, 2, 3]. Sin embargo, cuando este equilibrio se ve alterado se da un proceso denominado disbiosis, caracterizado por un cambio en la composición microbiana que favorece la colonización por parte de especies potencialmente patógenas [1, 2]. Producto de esta alteración pueden aparecer patologías bucodentales, como caries, gingivitis o periodontitis, que se han asociado al empeoramiento de la respuesta inflamatoria sistémica [1, 2, 3]. Este proceso se ha vinculado con diversas enfermedades que afectan otros órganos y sistemas, entre ellas la endocarditis infecciosa, la aterosclerosis, la enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, artritis reumatoide e incluso diferentes tipos de cáncer [1] [3]. Recientemente, se ha propuesto su implicación en enfermedades neurodegenerativas, en las cuales la inflamación crónica juega un papel clave en la progresión del deterioro neuronal [1, 2].

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la muerte progresiva de las neuronas del sistema nervioso central, lo que conlleva al deterioro progresivo de las funciones cognitivas y motoras [1]. Dentro de este grupo de patologías, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) se han reportado como los trastornos neurodegenerativos más prevalentes a nivel mundial [2]. Ahora bien, en los últimos años con el auge de los estudios metagenómicos y metabolómicos ha sido posible establecer una relación entre los procesos de disbiosis oral y la neurodegeneración [2, 4]. Se ha propuesto que las respuestas inflamatorias originadas en la cavidad oral y la migración bacteriana de especies asociadas a enfermedades bucodentales al tracto digestivo pueden contribuir a la neuroinflamación y la progresión de estas patologías [2, 4].

Cómo se conecta nuestra microbiota oral con el cerebro

La disbiosis puede derivar en el desarrollo de diversas enfermedades bucodentales, en las cuales la microbiota no solo afecta la cavidad oral, sino que también podría comprometer, de forma indirecta o directa, la salud y

funcionalidad del cerebro: por lo que, se han propuesto distintos mecanismos mediante los cuales se da translocación microbiana desde la boca hasta el sistema nervioso central [4]. Entre las principales bacterias implicadas en estos procesos se encuentran *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Prevotella intermedia*, asociadas principalmente a la periodontitis [2]. Una de las rutas hipotéticas planteadas para esta translocación es mediante el nervio trigémino (Figura 1), el cual transmite la información sensorial de la cavidad oral y participa en el control motor de la mandíbula; se ha sugerido que ciertas bacterias podrían interactuar con sus fibras y generar efectos en el cerebro sin necesidad de ingresar al torrente sanguíneo, debido a lo cual esta ruta representa una posible vía de translocación bacteriana hacia el sistema nervioso central [5, 6].

Esto sucede debido a que las fibras del nervio trigémino que inervan los tejidos periodontales poseen receptores de superficie capaces de reconocer componentes bacterianos como lipopolisacáridos (LPS), polisacáridos capsulares, fimbrias, entre otros, donde la activación de estos receptores desencadena respuestas intracelulares que incluyen la activación del factor de transcripción NF- κ B, la formación de fagosomas y el aumento del calcio (Ca^{+2}) intracelular [5, 6]. Como consecuencia, las neuronas pueden producir citocinas proinflamatorias (moléculas que promueven la inflamación) como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , principalmente en el ganglio trigémino; en este ganglio se encuentran células gliales con la capacidad de reconocer, fagocitar y procesar bacterias, presentándolas a los linfocitos T CD4⁺ residentes [5, 6]. Algunas bacterias patógenas pueden evadir la destrucción lisosomal permaneciendo vivas en el fagosoma, lo que les permite desplazarse a través de la neurona mediante tráfico vesicular axonal o dendrítico [6]. De igual manera, la interacción entre neuronas y bacterias podría inducir la liberación de citocinas proinflamatorias en diversas regiones encefálicas, promoviendo la activación de microglía y astrocitos [5, 6].

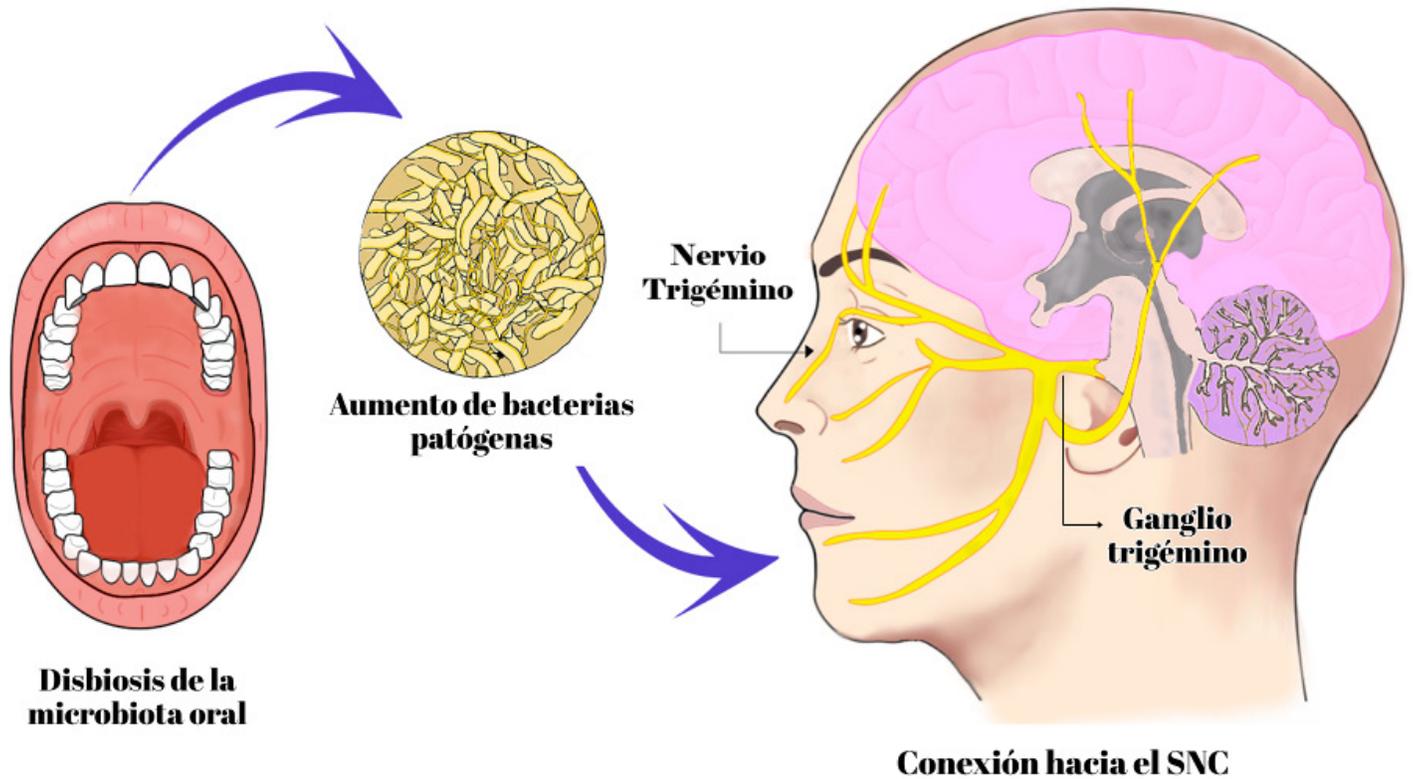


Figura 1. Mecanismos por los cuales la microbiota oral coloniza el cerebro sin ingresar al torrente sanguíneo. Translocación microbiota oral hacia el cerebro mediante el nervio trigémico, en donde las fibras del nervio que inervan los tejidos periodontales poseen receptores de superficie capaces de reconocer componentes bacterianos y desencadenar respuestas intracelulares, produciendo procesos inflamatorios. Fuente: Autoría propia.

Otra vía propuesta mediante la cual se podría dar la colonización de la microbiota oral al cerebro es por medio del sistema olfativo, el cual conecta la boca con el bulbo olfatorio, encargado de recibir la información de los olores y enviarla al encéfalo. Se plantea que bacterias periodontales patógenas pueden translocarse mediante esta ruta y alcanzar el sistema nervioso central, al evitar la barrera hematoencefálica (BHE), lo que podría desencadenar la producción de proteínas beta amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares (NFT), afectando la función cerebral y contribuyendo a la neurodegeneración (Figura 2) [5, 7]. Se ha propuesto que las células envoltantes olfatorias (CEO), tras fagocitar bacterias en el epitelio olfatorio, pueden migrar hacia el bulbo olfatorio en respuesta a señales inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$) secretado por astrocitos activados. Por lo tanto, las CEO también podrían ser utilizadas como un vehículo para transportar bacterias vivas al cerebro. Se ha registrado que el bulbo olfatorio fue el primer sitio donde

se identificó el depósito de NFT y $A\beta$ en la trayectoria neuropatológica de la enfermedad del Alzheimer (EA) en humanos [8, 9].

Se han propuesto también otros mecanismos que permiten la colonización del cerebro por parte de bacterias orales al ingresar al torrente sanguíneo del huésped, esto puede ocurrir cuando la disbiosis de la microbiota oral afecta la mucosa oral, una barrera encargada de proteger los dientes y otras estructuras de la boca, facilitando la entrada de bacterias al sistema circulatorio a través de acciones cotidianas como masticar o cepillarse los dientes [5]. Una vez presentes y en circulación, estos microorganismos pueden inducir una respuesta inflamatoria en el hígado, provocando un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, y como resultado de esta inflamación sistémica se puede debilitar y romper la BHE, que en condiciones normales protege el cerebro contra sustancias dañinas presentes en la sangre, no obstante una vez comprometida y afectada la BHE se facilita la entrada de toxi-

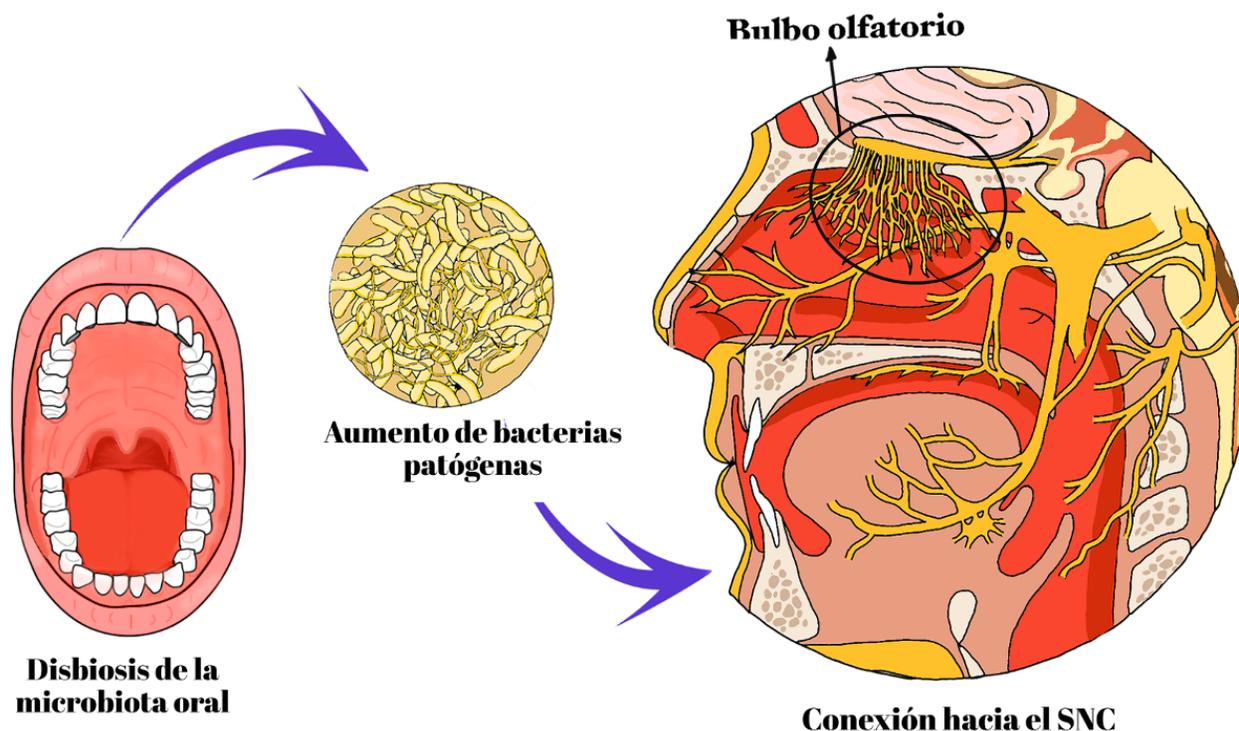


Figura 2. Mecanismos por los cuales la microbiota oral coloniza el cerebro sin ingresar al torrente sanguíneo. Translocación de la microbiota oral hacia el cerebro mediante el bulbo olfatorio y el nervio olfatorio, utilizado por bacterias periodontales patógenas para evitar la barrera hematoencefálica (BHE) y pasar directamente al sistema nervioso central (SNC). Fuente: Autoría propia.

nas, células inflamatorias y productos bacterianos al cerebro [4, 5].

Asimismo es posible que se dé una migración bacteriana desde la boca hacia el intestino, en la cual patógenos típicos de procesos disbióticos orales como *Porphyromonas gingivalis* pueden sobrevivir al paso por el tracto gastrointestinal y alterar el equilibrio de la microbiota intestinal al reducir las poblaciones de microorganismos beneficiosos, fomentando la inflamación local y generando un aumento en la permeabilidad del epitelio intestinal, lo que facilita el ingreso de toxinas bacterianas y moléculas proinflamatorias al torrente sanguíneo [2]. Estas moléculas al llegar al cerebro pueden generar un aumento significativo en la respuesta inflamatoria local, activando la microglía y debilitando la BHE [2].

Adicionalmente, la inflamación a nivel intestinal también podría afectar la función cerebral a través del eje intestino-cerebro, una vía de comunicación bidireccional que conecta el tracto gastrointestinal con el sistema nervioso central, mediante el sistema nervioso entérico

y el nervio vago [4]. El sistema nervioso entérico se encarga de regular la función gastrointestinal de manera autónoma y puede percibir metabolitos producto de la actividad del microbiota intestinal, dentro de este grupo de moléculas se encuentran neurotransmisores y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que pueden inducir la activación de la microglía (células inmunitarias locales del sistema nervioso central) y la inflamación cerebral [4]. Ahora bien, el nervio vago, se encarga de transportar múltiples señales, en su mayoría aferentes (80%) hacia el sistema nervioso central, de manera que detecta metabolitos bacterianos que pueden influir en la respuesta neuroinmune [2, 4]

Cómo afecta la disbiosis de la microbiota oral la salud cerebral

Permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)

La presencia de citocinas proinflamatorias debido a patógenos a nivel cerebral puede inducir la disfunción de las uniones celulares de la BHE, aumentando su permeabilidad [2, 9]. Patógenos asociados a la periodontitis tam-

bién favorecen la producción de enzimas que degradan la matriz extracelular favoreciendo la ruptura de la BHE [2]. Además, los lipopolisacáridos que conforman parte de la pared celular de las bacterias gram-negativas pueden inducir la activación de receptores tipo Toll (TLR4) en las células microgliales promoviendo la inflamación y aumentando la permeabilidad de la BHE [2, 10].

Respuesta inmune e inflamatoria

Como consecuencia de la disrupción de la BHE y la inflamación crónica se da la activación de la microglía mediante receptores moleculares como *TLR4* y *TREM-2*, lo cual activará la vía molecular NF- κ B asociada a la activación de proteínas que regulan la respuesta inmune e inflamatoria [10, 11]. Esto induce a su vez la activación de un estado proinflamatorio en las células de la microglía denominado M1, en el cual

se eleva la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), estas moléculas en condiciones de salud forman parte del metabolismo celular normal, actuando como señalizadores, que se producen en bajas cantidades; sin embargo, cuando su producción se eleva producen efectos perjudiciales a nivel celular como la oxidación de lípidos de membrana, daño al ADN nuclear y mitocondrial, daño y modificaciones postraduccionales en las proteínas, inducción de vías asociadas a la inflamación, entre otros [10, 11]. De igual forma, la microglía en su estado proinflamatorio (M1) induce la activación de los astrocitos (células gliales fundamentales para la homeostasis del sistema nervioso) hacia un fenotipo neurotóxico denominado A1, el cual libera moléculas como IL-6 e IL-8, aumentando la inflamación y promoviendo la muerte neuronal [10]. Este mecanismo se ha observado en la enfermedad de Alzheimer (EA), donde

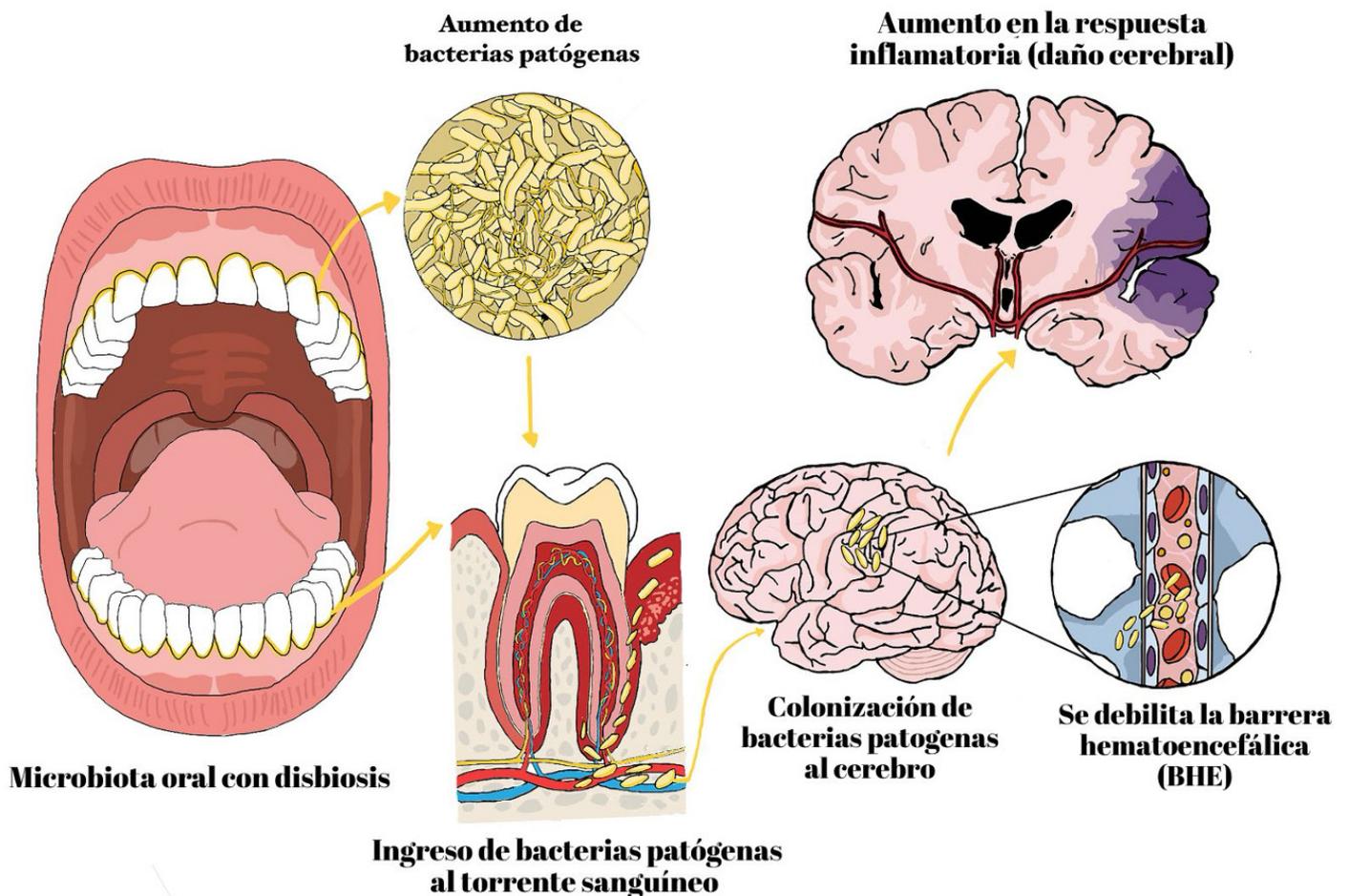


Figura 3. Mecanismos por los cuales la microbiota oral coloniza el cerebro al ingresar al torrente sanguíneo y genera un aumento significativo en la respuesta inflamatoria local, activando la microglía y debilitando la BHE. Fuente: Autoría propia.

la activación sostenida de células gliales contribuye a un entorno neurotóxico y a la progresión del daño cerebral [10].

Enfermedad de Alzheimer (EA)

Por otra parte, la aparición y progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA) también se ha vinculado con la acumulación perjudicial de placas de proteína beta amiloide ($A\beta$) en el cerebro y la agregación de proteínas tau defectuosas en forma de ovillos dentro de las neuronas, esta acumulación suele estar favorecida por una activación inmune no resolutoria, que mantiene un estado inflamatorio crónico en lugar de restaurar el equilibrio tisular [9]. En estudios post mortem en pacientes con EA se ha reportado la presencia de patógenos asociados a la periodontitis, como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum* en tejidos cerebrales, lo cual puede desencadenar inflamación crónica, daño en la BHE, acumulación de proteínas y aumento del estrés oxidativo [1, 2, 4].

A nivel molecular, se ha identificado que el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) adicionalmente puede promover la fosforilación anormal de la proteína tau, que al perder su función normal comienza a acumularse en ovillos dentro de las neuronas, afectando su funcionamiento e induciendo un efecto tóxico [10]. En cerebros sanos, los astrocitos favorecen la eliminación de la proteína beta amiloide; sin embargo, en contextos de inflamación crónica, cuando se induce la astrogliosis de tipo A1, los astrocitos pueden perder esta capacidad, favoreciendo la acumulación de $A\beta$ y su toxicidad [1, 4, 10]. Estas placas, a su vez, pueden favorecer la activación de la microglía y la hiperfosforilación de tau, conformando un ciclo de neuroinflamación que contribuye a la progresión de la EA [10].

Cómo cuidar nuestra boca y nuestro cerebro

El microbioma oral ha sido identificado como un posible factor de riesgo modificable en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, lo que ha llevado a proponer que la

restauración de la homeostasis de la microbiota oral podría contribuir no solo a frenar la progresión de estas patologías, sino también a prevenir su aparición. Por tal razón, la estrategia más adecuada y eficaz debe enfocarse en la prevención, principalmente en el control temprano del biofilm y el mantenimiento del equilibrio de su composición microbiana, antes de que sea necesario recurrir a procedimientos adicionales. Por ejemplo, uno de estos procedimientos no quirúrgicos es la terapia periodontal básica, comprendida por el raspado y alisado radicular (RAS), que permite la eliminación del biofilm (en el caso de que en esta estructura se haya modificado el equilibrio y se esté llevando a cabo un proceso de disbiosis), y el cálculo dental tanto por encima como por debajo de la línea de las encías, reduciendo de esta forma la presencia de bacterias patógenas y mediadores inflamatorios [1, 12].

Teniendo en cuenta que la periodontitis y las enfermedades neurodegenerativas comparten factores de riesgo como la edad, la obesidad, la diabetes, el estrés, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol, la promoción de un estilo de vida saludable resulta clave en la prevención de ambas condiciones [1, 12]. Debido a que estos factores de riesgo se encuentran estrechamente relacionados con procesos de inflamación crónica e inmunosenescencia, los cuales desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología tanto de las enfermedades periodontales como de las neurodegenerativas [9]. En este sentido, la adopción de una dieta equilibrada, una rutina regular de actividad física, la reducción del estrés, entre otros, pueden fortalecer el sistema inmune, reducir el riesgo de enfermedades metabólicas y demostrar beneficios tanto para la salud oral como para la salud neurológica [12]. Lo anterior subraya la importancia de un enfoque preventivo integral, orientado a modificar los estilos de vida y reducir la carga inflamatoria sistémica como eje común de ambas patologías [1, 12].

No obstante, a pesar de los beneficios del cuidado oral, los pacientes con enfermedades neurodegenerativas enfrentan crecientes difi-

cultades para acceder a atención odontológica de calidad, en parte por el deterioro cognitivo causado por estas patologías [12]. Investigaciones recientes señalan que los altos costos y la percepción de beneficios limitados en poblaciones con menor esperanza de vida dificultan la prestación de asistencia médica en salud oral en pacientes hospitalizados de edad avanzada [12]. Por ello, es fundamental considerar la viabilidad y accesibilidad de las intervenciones periodontales, y promover la conciencia sobre la salud oral en este grupo vulnerable, ya que las estrategias preventivas y el acceso oportuno a tratamientos pueden mejorar su calidad de vida y reducir el riesgo de complicaciones derivadas de la enfermedad periodontal [1, 12].

En conclusión, dado que las enfermedades neurodegenerativas son afecciones multifactoriales, es crucial abordar sus posibles desencadenantes desde un enfoque integral [1, 3, 12]. La prevención de alteraciones en la microbiota oral mediante prácticas adecuadas de higiene oral y el tratamiento oportuno de enfermedades periodontales puede ser clave para reducir la inflamación sistémica y, potencialmente, el riesgo de deterioro cognitivo [1, 3, 12]. Por lo tanto, mantener una rutina de cuidado bucal, asistir regularmente a controles odontológicos y emplear tratamientos complementarios (en el caso de ser necesario) podría contribuir a la preservación de la salud cognitiva a largo plazo [1, 12]. **iBIO**

Referencias

- [1] Giordano-Kelhoffer, B., Lorca, C., Llanes, J. M., Rábano, A., Del Ser, T., Serra, A., & Gallart-Palau, X. (2022). Oral Microbiota, Its Equilibrium and Implications in the Pathophysiology of Human Diseases: A Systematic Review. *Biomedicines*, 10(8), 1803. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081803>
- [2] Li, X., Kiprowska, M., Kansara, T., Kansara, P., & Li, P. (2022). Neuroinflammation: A Distal Consequence of Periodontitis. *Journal Of Dental Research*, 101(12), 1441-1449. <https://doi.org/10.1177/00220345221102084>
- [3] Peng, X., Cheng, L., You, Y. et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci* 14, 14 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41368-022-00163-7>
- [4] Bello-Corral, L., Alves-Gomes, L., Fernández-Fernández, J. A., Fernández-García, D., Casado-Verdejo, I., & Sánchez-Valdeón, L. (2023). Implications of gut and oral microbiota in neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 333, 122132. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122132>
- [5] Tao, K., Yuan, Y., Xie, Q., & Dong, Z. (2024). Relationship between human oral microbiome dysbiosis and neuropsychiatric diseases: An updated overview. *Behavioural Brain Research*, 471, 115111. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115111>
- [6] Sansores-España, L., Melgar-Rodríguez, S., Olivares-Sagredo, K., Cafferata, E., Martínez-Aguilar, V., Vernal, R., Paula-Lima, A., & Díaz-Zúñiga, J. (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>
- [7] Tao, K., Yuan, Y., Xie, Q., & Dong, Z. (2024). Relationship between human oral microbiome dysbiosis and neuropsychiatric diseases: An updated overview. *Behavioural Brain Research*, 471, 115111. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115111>
- [8] Mishra, M., Ranjan, R., & Abhinay, A. (2018). Can oral microbial infections be a risk factor for neurodegeneration? A review of the literature. *Neurology India*, 66(2), 344. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.227315>
- [9] Olsen, I., & Singhrao, S. K. (2015). Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *Journal of Oral Microbiology*, 7(1), 29143. <https://doi.org/10.3402/jom.v7.29143>
- [10] Tran, T. T. A., Kang, Y. J., Kim, H., Kim, H., & Cho, H. (2021). Oral Pathogenic Bacteria-Inducing Neurodegenerative Microgliosis in Human Neural Cell Platform. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(13), 6925. <https://doi.org/10.3390/ijms22136925>
- [11] Popescu, C., Munteanu, C., Angheliescu, A., Ciobanu, V., Spînu, A., Andone, I., Mandu, M., Bistriceanu, R., Băilă, M., Postoiu, R., Vlădulescu-Trandafir, A., Giuvara, S., Malaelea, A., & Onose, G. (2024). Novelities on Neuroinflammation in Alzheimer's Disease—Focus on Gut and Oral Microbiota Involvement. *International Journal Of Molecular Sciences*, 25(20), 11272. <https://doi.org/10.3390/ijms252011272>
- [12] Zhang, M., Mi, N., Ying, Z., Lin, X., & Jin, Y. (2023). Advances in the prevention and treatment of Alzheimer's disease based on oral bacteria. *Psychiatry*, 14, 2023. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1291455>