



Asociación de periodontitis con enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y evento cerebrovascular isquémico: revisión de la literatura

Jorge Ruiz Estrada,* Silvia López Domínguez,* León Francisco Espinosa Cristóbal†

RESUMEN

Introducción: La periodontitis se considera un problema de salud pública en el mundo, además desencadena problemas inflamatorios, los cuales liberan de forma crónica mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios durante toda la vida. Esta enfermedad ha sido asociada con diversas enfermedades sistémicas, de las cuales destacan la enfermedad Alzheimer (EA), evento vascular cerebral (EVC) y enfermedad de Parkinson (EPk); sin embargo, la asociación entre estas enfermedades y la periodontitis no son claras. **Objetivo:** Identificar la asociación de riesgo y los mecanismos del desarrollo de la asociación entre periodontitis y las enfermedades de EA, EVC y EPk a través de la revisión de reportes científicos previamente publicados. **Material y métodos:** Con el uso de un muestreo no probabilístico consecutivo se seleccionaron todos los artículos que aparecieron en las bases de datos de PubMed NCBI con inclusión de palabras clave en idioma español e inglés: enfermedad cerebrovascular isquémico (*ischemic stroke*), enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*) y enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*) relacionadas con periodontitis. Los artículos incluidos fueron los que contuvieran seres humanos, comparativos, prospectivos, longitudinales/transversales, resultados que hayan expresado asociaciones de riesgo y/o riesgos relativos; y publicados dentro del periodo de enero de 2010 a diciembre de 2017. **Resultados:** De los 21 artículos incluidos, seis (28.5%) indicaron que no existe riesgo entre la periodontitis y las enfermedades neurodegenerativas, cuatro (19.04%) mencionaron un riesgo leve, y por último, 11 (52.3%) reportaron un riesgo sólido. La mayoría de ellos se usan como marcadores clínicos seguidos de los proinflamatorios y finalmente microbiológicos. **Conclusiones:** La mayoría de los reportes incluidos indican que el EVC y la EA presentan las alteraciones con mayores asociaciones con la periodontitis que la EP; sin embargo, se necesitan estudios más amplios para determinar el papel de la severidad y extensión de la periodontitis en estas enfermedades.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular isquémico, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, periodontitis.

ABSTRACT

Background: Periodontitis is considered a health problem around the world, besides the inflammatory issues which are mediated by pro and anti-inflammatory mediators during life, this disease has been associated with several systemic diseases where we can distinguish neurodegenerative as Alzheimer disease (AD), ischemic cerebrovascular event (EVC) and Parkinson's disease (PkD); however, the associations between those diseases and periodontitis are still unclear. **Objective:** To identify the association risk and the different development mechanisms between periodontitis and AD, EVC, PkD through literature review of scientific papers previously reported. **Material and methods:** All articles were selected on PubMed NCBI database with a consecutive non-probabilistic sampling, using English and Spanish keywords as: ischemic stroke (*enfermedad cerebro vascular isquémico*), Alzheimer's disease (*enfermedad de Alzheimer*), Parkinson's disease (*enfermedad de Parkinson*), all these three related to periodontitis. The included articles were clinic studies with humans, comparative (two or more groups), prospective longitudinal, studies with results that confirm risk factors, and all studies published between January 2010 to December 2017. **Results:** From 21 articles included, 6 (28.5%) indicated that there is no risk between periodontitis and neurodegenerative diseases, 4 (19.04%) mentioned a slight risk and, finally, 11 (52.3%) reported a solid risk, most of them used clinical markers followed by pro-inflammatory and finally microbiological. **Conclusions:** Most of the reports included indicate that the EVC and AD present the alterations with the greatest associations with periodontitis than PD; however, other studies are necessary to determine the role of the severity and extent of periodontitis in these diseases.

Keywords: Ischemic stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, periodontitis.

* Especialidad de Periodoncia.

† Maestría en Ciencias Odontológicas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal (EP) se considera un problema serio de salud pública a nivel mundial. La EP se define como una alteración o daño a los tejidos de soporte del diente, la cual se manifiesta de acuerdo con su severidad en dos formas comunes

que afectan al periodonto: gingivitis y periodontitis.¹ La primera se define como la inflamación gingival donde la inserción del tejido conectivo permanece en su sitio original; y la segunda es una enfermedad inflamatoria que afecta los tejidos de soporte de los dientes (periodonto) caracterizado por la inflamación gingival y destrucción del ligamento periodontal y hueso alveolar.¹⁻³ La principal causa se debe a ciertas bacterias orales como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis*, *Eikenella corrodens* y *Treponema denticola* que organizadas en una biopelícula pueden producir pérdida ósea. Los patógenos periodontales provocan que el sistema inmunitario del hospedero produzca una reacción inflamatoria llevando a cabo la destrucción del tejido conectivo y resorción ósea.⁴ El proceso inmunoinflamatorio está mediado por citocinas y quimiocinas. Estudios han investigado el rol de la interleucina-1beta (IL-1 β), IL-6 e interferón-gamma (IFN- γ) en periodontitis. Estas citocinas contribuyen a la destrucción de los tejidos periodontales. IL-4 e IL-10 tienen roles de protección a la pérdida ósea atenuada a la progresión de la enfermedad.⁵ Citoquinas proinflamatorias IL- β , IL-6 e IFN- γ y quimiocinas MCP-1/CCL2 se encuentran significativamente elevadas en pacientes diagnosticados con periodontitis.¹ Se considera que este grado de inflamación perturba el sistema general de salud y exaspera otros desórdenes sistémicos. Asimismo, existe gran extensión de la enfermedad con diversos factores asociados con enfermedades sistémicas importantes;^{1,4-6} por este motivo se puede considerar la periodontitis como una enfermedad sistémica de bajo grado.

Por otro lado, se han reportado diversas asociaciones de la periodontitis con enfermedades sistémicas que alteran el estado cognitivo como las enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. La enfermedad vascular cerebral (EVC) es considerada un problema de salud pública y, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la EVC constituye la segunda causa global de decesos (9.7%), de los cuales 4.95 millones ocurren en países con ingresos medios y bajos. La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular.⁷ Otra enfermedad que se ha visto

asociada con la presencia de periodontitis es la enfermedad de Alzheimer (EA), la cual es una condición neurodegenerativa irreversible y progresiva.⁸ Es el tipo de demencia más frecuente y se manifiesta a partir de los 65 años. Se estima que en México 800,000 personas tienen un trastorno de demencia asociada con esta enfermedad.⁹ Actualmente, se conoce que de la EA existe una prevalencia del 7.3% y una incidencia de 27.3 por cada 1,000 personas/año de la población adulta mayor mexicana.¹⁰ Por último, otra de las enfermedades altamente localizadas con la presencia de periodontitis es la enfermedad de Parkinson (EPk). Ésta es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva de etiología multifactorial, y hasta el momento esta enfermedad se ha relacionado con el control cognitivo y motor que lleva al paciente con Parkinson a una deficiente higiene oral.¹¹ Aunque existe una gran diversidad de información científica en la cual se identifica a la periodontitis como factor de riesgo de desarrollar y/o agravar el estado sistémico de la EVC, EA, y EPk, hoy en día sigue siendo escasa la información que determine una visión más clara de estas asociaciones y la definición del posible mecanismo de acción. El objetivo de este estudio fue identificar la solidez de las asociaciones de riesgo encontradas entre la periodontitis y las enfermedades de EA, EVC y EPk a través de la revisión de reportes científicos previamente publicados, así como proponer un posible mecanismo entre estas enfermedades cognitivas y la periodontitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura a través de la búsqueda de artículos científicos publicados en bases de datos internacionales. Con el uso de un muestreo no probabilístico consecutivo se seleccionaron todos los artículos que aparecieran en las bases de datos de PubMed NCBI con inclusión de palabras clave en idioma español e inglés: enfermedad cerebrovascular isquémico (*ischemic stroke*), enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*) y enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*) relacionadas con periodontitis (*periodontitis*). Los artículos incluidos fueron aquéllos que contuvieran seres humanos (clínicos), comparativos (con dos grupos o más), prospectivos, longitudinales, resultados que hayan expresado asociaciones de riesgo y/o riesgos relativos; y publicados dentro del periodo

de enero de 2010 a diciembre de 2017. Los artículos que se excluyeron fueron todos aquéllos que fueran *in vitro*, *in vivo*, revisiones de la literatura, que no coincidieran las características del diseño del estudio con los resultados, con inconsistencias en sus análisis estadísticos y/o resultados subinterpretados o sobreinterpretados. El diagrama que muestra los pasos para la selección de los artículos de investigación se muestra en la *Figura 1*.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Todos los resultados fueron expresados en frecuencias y porcentajes a través de los programas estadísticos *StatView* (SAS Institute Inc., v5.0.1, Cary, NC, USA) y *Excel* (Microsoft Office 2017). Las asociaciones halladas en los artículos revisados se consideraron significativas cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

La distribución de artículos de acuerdo con las palabras clave hallados e incluidos se muestra en la *Tabla 1*. Se encontró un total de 57 artículos, de los cuales la literatura más frecuente fueron trabajos de EVC (68.4%), seguidos de reportes sobre EA (19.3%)

Tabla 1: Distribución de artículos de acuerdo con las palabras clave.

Palabras clave	Encontrados n = 57 (%)	Incluidos n = 21 (%)
PyEPk	7 (12.3)	2 (9.5)
PyEVC	39 (68.4)	11 (52.4)
PyEA	11 (19.3)	8 (38.1)

PyEPk = Periodontitis y enfermedad de Parkinson.
PyEVC = Periodontitis y enfermedad cerebrovascular.
PyEA= Periodontitis y enfermedad de Alzheimer.^{5,6,12-30}

Tabla 2: Número de publicaciones incluidas por año.^{5,6,12-30}

Año	n = 21 (%)
2010-2011	3 (14.2)
2012-2013	6 (28.6)
2014-2015	6 (28.6)
2016-2017	6 (28.6)

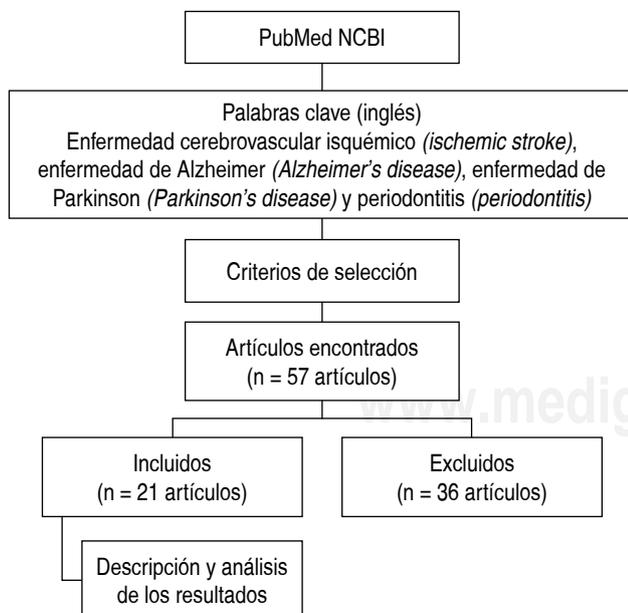


Figura 1: Diagrama de flujo para la selección, inclusión y revisión de la literatura científica.

y finalmente de EPk (12.3%). De los 57 trabajos se incluyeron 21, lo cual equivale a 36.8%. Los artículos científicos que se usaron tuvieron distribuciones relativamente generales con los encontrados.

La *Tabla 2* muestra los resultados de las publicaciones de acuerdo con los años. El periodo con mayor número de publicaciones se ha mantenido desde el año 2012 hasta diciembre de 2017; sin embargo, la frecuencia de reportes más alta fue para las enfermedades de Alzheimer y EVC en comparación con la enfermedad de Parkinson considerada como la más baja (*Figura 2*).

En la *Tabla 3* se muestra la asociación encontrada en los diferentes estudios clínicos entre la periodontitis y EVC, EPk, EA con el grado de riesgo predisponente. Se puede observar que 28.5% del total de los artículos incluidos determinaron que no existe riesgo entre la periodontitis y las enfermedades neurodegenerativas, 19.04% mencionan un riesgo leve y, finalmente, 52.3% concluyen que sí existe un riesgo sólido. La enfermedad de Parkinson con 9.5% ha demostrado no tener asociaciones de riesgo

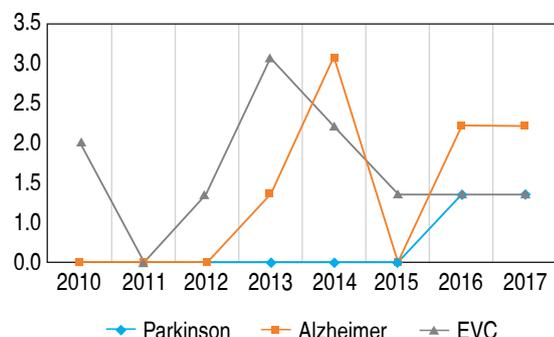


Figura 2: Distribución de las publicaciones usadas de acuerdo con los años y el tipo de enfermedad.^{5,6,12-30}

leves ni sólidas con periodontitis; no obstante, padecer EPk eleva el riesgo de desarrollar periodontitis. La EA y EVC son enfermedades que demuestran una asociación de riesgo leve con 9.5% cada uno en riesgo leve y 23.8 y 28.5% respectivamente de riesgo sólido, siendo esta última la más estudiada con mayor número de publicaciones. Lo anterior indica

que las publicaciones en relación con la EA y EVC han detectado asociaciones mucho muy sólidas (62.5 y 54.5%, respectivamente), mientras que en la EP no se ha reportado ninguna asociación.

En la *Tabla 4* se muestran los porcentajes de las variables evaluadas en los grupos de control y de casos para la determinación de dicha asociación entre las distintas enfermedades neurodegenerativas con inflamación crónica de la periodontitis. De acuerdo con la revisión de la literatura, se pudo identificar que la evaluación más utilizada para las asociaciones entre estas enfermedades es la de marcadores clínicos, donde se mide el índice de sangrado al sondeo, inflamación gingival, presencia de tártaro subgingival y supragingival, índice de placa bacteriana, pérdida dental, movilidad dental y pérdida de inserción, esto para la periodontitis. También se evalúa el estado cognitivo de estos pacientes por medio de dos pruebas: MoCA por sus siglas en inglés (*Montreal Cognitive Assessment*) y el MMSE por sus siglas en inglés (*Mini-Mental State Examination*).

Tabla 3: Asociación de riesgo con periodontitis y EPk, EA y EVC.

Conclusión	Parkinson ^{12,13} n = 2 (%)	Alzheimer ^{5,14,20-22,24,29,30} n = 8 (%)	EVC ^{6,15-19,23,25-28} n = 11 (%)
No existe riesgo	2 (100)	1 (12.5)	3 (27.3)
Existe riesgo leve	0 (0)	2 (25)	2 (18.2)
Existe riesgo sólido	0 (0)	5 (62.5)	6 (54.5)

EPk = Enfermedad de Parkinson; EA = Enfermedad de Alzheimer; EVC = Enfermedad cerebrovascular.

Tabla 4: Parámetros usados por la literatura para identificar la asociación entre periodontitis y EA, EPk y EVC.

Parámetros evaluados	Parkinson ^{12,13} n = 2 (%)	Alzheimer ^{5,14,20-22,24,29,30} n = 8 (%)	EVC ^{6,15-19,23,25-28} n = 11 (%)
TNF	0 (0)	2 (25)	1 (9.1)
IL	0 (0)	1 (12.5)	4 (36.3)
Proteína C reactiva	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)
Marcadores clínicos	2 (100)	4 (50)	2 (18.2)
Bacterias periodontopatógenas	0 (0)	1 (12.5)	1 (9.1)

EPk = Enfermedad de Parkinson; EA = Enfermedad de Alzheimer; EVC = Enfermedad cerebrovascular.

El parámetro menos utilizado fue la evaluación de bacterias periodontopatógenas, las cuales se midieron sólo en pacientes con EA y EVC. Además, se puede observar que los diferentes marcadores inflamatorios como TNF, IL y proteína C reactiva fueron evaluados con poca frecuencia, pero en mayor proporción que las bacterias periodontopatógenas, donde la IL y la proteína C reactiva se evaluaron con más frecuencia en pacientes con EVC y el TNF se midió en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

DISCUSIÓN

Esta revisión de la literatura reveló que la EA y el ECV son las enfermedades con mayor asociación sólida con la periodontitis, demostrando tener relación clínica con agentes proinflamatorios y microorganismos periodontopatógenos, principalmente. Por otro lado, la EP demostró no tener ninguna asociación o nivel de riesgo con la periodontitis apoyada básicamente por estudios clínicos.

La flora bacteriana asociada con la periodontitis compromete un complejo sobrecrecimiento de especies con un alto potencial patogénico, sobre todo anaerobios Gram negativos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. Estas dos bacterias en particular han sido encontradas en placas ateroscleróticas de arterias carótidas.³¹ En el caso de la enfermedad de Alzheimer, las bacterias periodontopatógenas pueden actuar como factor de riesgo e inducir patologías a distancia por lo menos a través de seis mecanismos previamente reportados:³² 1) diseminación purulenta de una lesión periodontal hacia los espacios aponeuróticos adyacentes; 2) por aspiración, produciendo enfermedades respiratorias; 3) bacteriemia que disemina hacia diferentes órganos; 4) endotoxemia que lleva a desórdenes sistémicos como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, partos pretérminos y bebés con bajo peso al nacer; 5) inducción de la respuesta del huésped asociada con desórdenes sistémicos como la diabetes, bajo peso al nacer, enfermedades cardiovasculares, entre otros; y 6) diversos factores de virulencia que podrían también estar relacionados con los mecanismos antes mencionados.³² En este sentido, también se propuso otro mecanismo en el cual el ingreso de las células bacterianas al torrente sanguíneo podría ser mediante actividades cotidianas como el cepillado dental o la masticación, una

vez dentro del sistema circulatorio sus componentes pueden inducir y promover la inflamación sistémica, además de una respuesta proaterogénica.³³ Gran parte del alto potencial de estos dos patógenos para producir inflamación se lo deben a las endotoxinas lipopolisacáridos (LPS), las cuales se encuentran en la pared externa de microorganismos Gram negativo, tienen la capacidad de accionar o acelerar la aterosclerosis por múltiples mecanismos, incluyendo activación de células inflamatorias, alteración del estrés oxidativo y la modificación del metabolismo de las lipoproteínas.^{34,35} Esta carga de microorganismos, endotoxinas y otros productos bacterianos inducen a la liberación de citoquinas que activan la proliferación de células inflamatorias en arterias largas y estimulan la síntesis hepática de coágulos que contribuyen a la aterogénesis y eventos tromboembólicos produciendo así un evento cerebrovascular.³⁶ Además, las enfermedades neurológicas tienden a agravar su condición o tener como factor de riesgo aquellas bacterias periodontopatógenas que llegan al sistema nervioso central por medio del torrente sanguíneo, provocando la producción de células inflamatorias y elevando las posibilidades de contraer un evento cerebrovascular, y agravar la enfermedad.

La escasez de literatura que indique que la periodontitis agrava la Epk se debe a que sólo evalúan con marcadores clínicos como inflamación gingival, sangrado al sondeo, movilidad dental, pérdida dental y presencia de tártaro y/o placa bacteriana. También se propone que la periodontitis está asociada altamente con la progresión de la enfermedad de Parkinson por dos posibles mecanismos: 1) es posible que la presencia de microorganismos periodontopatógenos y la respuesta del huésped provoquen un incremento de citocinas proinflamatorias, las cuales podrían ser capaces de penetrar a las regiones cerebrales activando a las células microgliales produciendo un daño cerebral; y 2) la posible invasión cerebral de los microorganismos presentes en la biopelícula de la placa dental que obtienen un mecanismo inflamatorio del sistema nervioso central dando como resultado un daño cognitivo.³⁷ La enfermedad de Parkinson se asocia con la edad, la reducción de la habilidad de movimientos finos, la malnutrición causada por consumir alimentos pegajosos y una ingesta disminuida de líquido, la cual contribuye a la aparición de infecciones cariogénicas, enfermedades periodontales y la pérdida de dientes. Las limitantes

en la habilidad para realizar un cepillado dental es considerado como el factor de riesgo primario de la aparición de enfermedades periodontales.³⁸ Otros indicadores, que se sabe contribuyen como factores de riesgo al deterioro de la salud bucal del paciente, son alteraciones en la cantidad de saliva producida, la cual debido a la disminución del flujo se ve comprometido el arrastre mecánico de residuos alimenticios, por ende se verá afectada la deglución.³⁹

A pesar de que los mecanismos de estas relaciones aún no se entienden por completo, a partir de esta revisión bibliográfica se proponen algunas hipótesis para determinar la razón de estas asociaciones. En el caso de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, un mecanismo que podrían compartir es la posible invasión directa de los patógenos periodontales hacia el tejido cerebral tal vez por una limitación motora y cognitiva en el control de la higiene bucal y autoinoculación de microorganismos hacia el torrente sanguíneo; además, una exposición crónica de los patógenos periodontales y sus endotoxinas dando como resultado la producción de mediadores inflamatorios, los cuales están implicados en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, el evento cerebrovascular isquémico podría estar posiblemente más asociado con los efectos de los patógenos periodontales en el torrente sanguíneo, implicados en la formación de placa aterosclerótica reduciendo el flujo sanguíneo al cerebro y propiciando la formación de trombos, los cuales podrían aumentar el riesgo de desarrollar dicho evento. Sin lugar a duda, deberán llevarse a cabo estudios más amplios para determinar las particularidades en la diversidad de los mecanismos de acción, previamente propuestos, a través de ensayos clínicos que determinen con mayor precisión y exactitud el nivel de riesgo existente entre estas diversas enfermedades y la presencia de periodontitis en nuestra población.

CONCLUSIONES

Esta revisión de la literatura propone una asociación entre la patogénesis de las enfermedades periodontales y las enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, no se conoce con claridad el mecanismo de asociación con dichas enfermedades. Además, es necesario desarrollar nuevos y mejores estudios que determinen más objetivamente el rol de las enfermedades neurodegenerativas de acuerdo con el tiempo y severidad de la periodontitis.

REFERENCIAS

1. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014; 64 (1): 57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
2. Bansal M, Mittal N, Singh T. Assessment of the prevalence of periodontal diseases and treatment needs: a hospital-based study. *J Indian Soc Periodontol*. 2015; 19 (2): 211. doi: 10.4103/0972-124X.145810.
3. Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999; 4 (1): 32-37. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.32.
4. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR, Papapanou PN, Sacco RL, Rundek T. Changes in clinical and microbiological periodontal profiles relate to progression of carotid intima-media thickness: the oral infections and vascular disease epidemiology study. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2 (6): e000254-e000254. doi: 10.1161/JAHA.113.000254.
5. Cestari JA, Fabri GM, Kalil J et al. Oral infections and cytokine levels in patients with alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared with controls. *J Alzheimers Dis*. 2016; 52 (4): 1479-1485. doi: 10.3233/JAD-160212.
6. Hosomi N, Aoki S, Matsuo K, et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 34 (5-6): 385-392. doi: 10.1159/000343659.
7. Arauz A, Ruiz-Franco A. Enfermedad vascular cerebral. *Rev Fac Med (Méx)*. 2012; 55 (3): 11-21.
8. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J*. 2015; 218 (1): 29-34. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.1137.
9. Gutiérrez-Robledo LM, Arrieta-Cruz I (coords.). Plan de acción Alzheimer y otras demencias. México. 2014. México: Instituto Nacional de Geriatria/Secretaría de Salud; 2014.
10. Gutiérrez-Robledo LM, Arrieta-Cruz I. Demencias en México: la necesidad de un Plan de Acción. *Gac Med Mex*. 2015; 151: 667-673.
11. Abbayya K, Chidambar Y, Naduwinmani S, Puthanakar N. Association between periodontitis and Alzheimer's disease. *N Am J Med Sci*. 2015; 7 (6): 241. doi: 10.4103/1947-2714.159325.
12. Pradeep AR, Singh SP, Martande SS et al. Clinical evaluation of the periodontal health condition and oral health awareness in Parkinson's disease patients. *Gerodontology*. 2015; 32 (2): 100-106. doi: 10.1111/ger.12055.
13. Müller T, Palluch R, Ackowski JJ. Caries and periodontal disease in patients with Parkinson's disease. *Spec Care Dent*. 2011; 31 (5): 178-181. doi: 10.1111/j.1754-4505.2011.00205.x.
14. Noble JM, Scarneas N, Celenti RS et al. Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*. 2014; 9 (12): 1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0114959.
15. Zhu J, Li X, Zhu F et al. Multiple tooth loss is associated with vascular cognitive impairment in subjects with acute ischemic stroke. *J Periodontol Res*. 2015; 50 (5): 683-688. doi: 10.1111/jre.12251.
16. Diouf M, Basse A, Ndiaye M, Cisse D, Lo CM, Faye D. Stroke and periodontal disease in Senegal: case-control study. *Public Health*. 2015; 129 (12): 1669-1673. doi: 10.1016/j.puhe.2015.02.033.
17. Wytrykowska A, Proszba-Mackiewicz M, Nyka WM. IL-1 β , TNF- α , and IL-6 levels in gingival fluid and serum of patients

- with ischemic stroke. *J Oral Sci.* 2016; 58 (4): 509-513. doi: 10.2334/josnusd.16-0278.
18. Pradeep AR, Hadge P, Arjun-Raju P, Shetty SR, Shareef K, Guruprasad CN. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodontal Res.* 2010; 45 (2): 223-228. doi: 10.1111/j.1600-0765.2009.01220.x.
 19. Sen S, Chung M, Duda V, Giamberardino L, Hinderliter A, Offenbacher S. Periodontal disease associated with aortic arch atheroma in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26 (10): 2137-2144. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.035.
 20. De Souza-Rolim T, Fabri GMC, Nitrini R et al. Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimer's Dis.* 2014; 38 (4): 823-829. doi: 10.3233/JAD-131283.
 21. Ciccù M, Matakana G, Signorino F, Brugaletta A, Ciccù A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med.* 2013; 6 (9): 766-772. doi: 10.1111/j.1741-2358.2012.00664.x.
 22. Ide M, Harris M, Stevens A et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2016; 11 (3): 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0151081.
 23. Slowik J, Wnuk MA, Grzech K et al. Periodontitis affects neurological deficit in acute stroke. *J Neurol Sci.* 2010; 297 (1-2): 82-84. doi: 10.1016/j.jns.2010.07.012.
 24. 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.
 25. Sen S, Sumner R, Hardin J et al. Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22 (8): 1420-1427. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.024.
 26. Lafon A, Tala S, Ahossi V, Perrin D, Giroud M, Béjot Y. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2014; 72 (8): 687-693. doi: 10.3109/00016357.2014.898089.
 27. Palm F, Lahdentausta L, Sorsa T et al. Biomarkers of periodontitis and inflammation in ischemic stroke: a case-control study. *Innate Immun.* 2014; 20 (5): 511-518. doi: 10.1177/1753425913501214.
 28. Lee YL, Hu HY, Huang N, Hwang DK, Chou P, Chu D. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke.* 2013; 44 (4): 1026-1030. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000076.
 29. Martande SS, Pradeep AR, Singh SP et al. Periodontal health condition in patients with Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2014; 29 (6): 498-502. doi: 10.1177/1533317514549650.
 30. Sochocka M, Sobczyński M, Sender-Janeczek A et al. Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Curr Alzheimer Res.* 2017; 14 (9): 978-990. doi: 10.2174/1567205014666170316163340.
 31. Pussinen PJ, Alftan G, Rissanen H, Reunanen A, Asikainen S, Knekt P. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *stroke.* 2004; 35 (9): 2020-2023. doi: 10.1161/01.STR.0000136148.29490.fe.
 32. Kamber AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's Dement.* 2008; 4 (4): 242-250. doi: 10.1016/j.jalz.2007.08.004.
 33. Leyva-López D, Guerrero del Ángel F, Pérez-Garza LE, Ramírez-Lozada R, Sánchez-Medina J, Cruz-Lozano C et al. Asociación de la enfermedad periodontal con el ataque cerebral isquémico. *Oral.* 2012; 12 (43): 914-918.
 34. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *Stroke.* 2003; 34 (9): 2120-2125. doi: 10.1161/01.STR.0000085086.50957.22.
 35. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation.* 2005; 111 (5): 576-582.
 36. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27 (6): 1433-1439. doi: 10.1161/ATVBAHA.106.138743.
 37. Kaur T, Uppoor A, Naik D. Parkinson's disease and periodontitis-the missing link? A review. *Gerodontology.* 2016; 33 (4): 434-438. doi: 10.1111/ger.12188.
 38. Schwarz J, Heimhilger E, Storch A. Increased periodontal pathology in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006; 253 (5): 608-611. doi: 10.1007/s00415-006-0068-4.
 39. Hanaoka A, Kashihara K. Increased frequencies of caries, periodontal disease and tooth loss in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 2009; 16 (10): 1279-1282. doi: 10.1016/j.jocn.2008.12.027.

Correspondencia:

Dra. Silvia López Domínguez

Envolvente del Pronaf y Estocolmo s/n,

Cd. Juárez, C.P. 32310, Chihuahua, México.

Tel: +55-656-688-1823;

Fax: +55-656-688-1823

E-mail: silvia.lopez@uacj.mx