



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA

**“PERIODONTITIS SEVERA COMO FACTOR DE RIESGO DE DETERIORO
COGNITIVO EN PERSONAS MAYORES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

Matías Jordán Ortiz López

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Mauricio Baeza Paredes

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Ximena Moreno Ruiz

Dra. Alicia Morales Chvets

Adscrito a Proyecto FONDEF ID18I10044

Santiago - Chile

2021



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGÍA CONSERVADORA

**“PERIODONTITIS SEVERA COMO FACTOR DE RIESGO DE DETERIORO
COGNITIVO EN PERSONAS MAYORES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

Matías Jordán Ortiz López

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Mauricio Baeza Paredes

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Ximena Moreno Ruiz

Dra. Alicia Morales Chvets

Adscrito a Proyecto FONDEF ID18110044

Santiago - Chile

2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Jorge Gamonal, quien me dio la oportunidad para poder desarrollar el presente trabajo de investigación bajo el alero del proyecto FONDEF "Examen Dental Preventivo Adulto Mayor (EDePAM) con Control del Riesgo y de las Complicaciones de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles: Mejorando la Calidad de Vida del Adulto Mayor Chileno". De igual forma, quiero agradecer a mis tutores, Dr. Mauricio Baeza, Dra. Ximena Moreno y Dra. Alicia Morales, por apoyarme en este proceso, siempre muy comprometidos con este trabajo de investigación siendo parte fundamental durante mi proceso de formación.

Gracias a todos los que me acompañaron durante este periodo, familia, amigos y docentes. En especial a mi madre Patricia López y mi compañera Camila Pulgar, las cuales fueron pilares fundamentales durante la carrera, con su gran apoyo, cariño y contención.

ÍNDICE

MARCO TEORICO	1
OBJETIVO GENERAL Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
METODOLOGÍA	6
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIÓN	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

RESUMEN

Introducción:

En el siglo XXI, la población en general ha experimentado un acelerado proceso de envejecimiento, aumentando la incidencia y prevalencia de múltiples condiciones y enfermedades asociadas con la edad, tales como el deterioro cognitivo y la demencia, así como también, con otras enfermedades crónicas no transmisibles, dentro de las cuales se incluye la periodontitis. Se han descrito distintos mecanismos que podrían explicar una potencial asociación causal entre periodontitis severa y deterioro cognitivo. Sin embargo, en la actualidad aún no existe consenso respecto a esta potencial asociación. Determinar el rol de la periodontitis severa sobre el deterioro cognitivo sería útil para la prevención de la pérdida de función cognitiva y, en consecuencia, evitar el potencial desarrollo de demencia en personas mayores. El objetivo de esta revisión sistemática es determinar, a través del análisis de la evidencia actual, si la periodontitis severa es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo en personas mayores.

Materiales y métodos:

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Medline a través de Pubmed, Embase, Colaboración Cochrane y Scielo. Se incluyeron estudios observacionales longitudinales, tales como: estudios de casos-controles y estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo. Se buscó estudios hasta junio del año 2020. Los datos extraídos fueron: diseño del estudio; definición operacional de estado periodontal y función cognitiva; datos del examen periodontal y cognitivo; años de seguimiento y resultados.

Resultados:

De un total de 255 artículos evaluados por revisores independientes, se incluyeron 7 estudios en la revisión. Se incluyeron sólo estudios longitudinales, 4 estudios de cohorte y 3 casos-controles, con sujetos en promedio mayores a 60 años.

Conclusión:

La evidencia actual sugiere que la periodontitis severa es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo. En consecuencia las estrategias o medidas preventivas de control de periodontitis severa podrían contribuir a reducir la probabilidad de que una persona mayor desarrolle una disminución de sus funciones cognitivas.

1. MARCO TEÓRICO

En el siglo XXI, la población en general ha estado experimentando un acelerado proceso de envejecimiento. Estudios de la Organización de Naciones Unidas (ONU), señalan que en la actualidad una de cada once personas tiene 65 años o más, lo cual se duplicaría para el 2050, donde una de cada seis personas en el mundo tendrá 65 años o más (ONU, 2019). Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta dinámica poblacional ha estado principalmente asociada a dos factores claves: el aumento de la esperanza de vida y la caída en las tasas de fecundidad (OMS, 2015). En Chile, según el Censo del 2017 ha habido un aumento progresivo en el porcentaje de personas de 65 años o más, desde 6,6 % a 11,4 % desde 1992 a la fecha (Instituto Nacional de Estadísticas, 2018), posicionando a nuestro país como uno de los países con envejecimiento muy avanzado.

El proceso de envejecimiento actual, junto a la transición epidemiológica, han producido un acelerado aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENT), responsables de un 71% de las muertes a nivel mundial (OMS, 2018), entre las cuales destacan las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias, diabetes mellitus y enfermedades que afectan el nivel psicológico y cognitivo, tales como la demencia y la depresión, estas últimas consideradas actualmente graves problemas de salud pública a nivel mundial (Suh GH y Shah, 2001; OMS, 2017). Chile se encuentra en una situación de alta prevalencia de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles, junto a una baja prevalencia de factores protectores. Las inequidades y determinantes sociales juegan un rol importante en la prevalencia de estas enfermedades, evidenciándose la necesidad de la construcción e implementación de políticas públicas que consideren estos aspectos (Chile MINSAL, 2016/2017).

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una disminución evidenciable de las funciones cognitivas, descartándose el diagnóstico de demencia, con afección en la memoria y otras funciones (función ejecutiva y/o capacidad visuoespacial), conservando la

independencia en las actividades de la vida diaria o con mínimas alteraciones (Gutiérrez y Guzmán, 2017). El DCL es una etapa intermedia entre aquellos cambios normales del envejecimiento y la demencia (Peterson, 2011). Su prevalencia en adultos de 60 años o más es del 6,7–25,2%, la cual aumenta con la edad, menor nivel educacional y sexo masculino (Petersen, 2018). A su vez, es la forma más predominante y se considera el mejor predictor de futura demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer (Tángalos y Petersen, 2018). Es probable que la prevención del deterioro cognitivo leve sea la mejor forma de prevenir la demencia (Jongsiriyanyong y Limpawattana 2019). Ahí radica la importancia del correcto diagnóstico de ésta, así como su prevención mediante el control de factores de riesgo asociados a este trastorno neurocognitivo.

En Chile, según el Estudio Nacional de la Dependencia en las personas mayores, del Servicio Nacional de Adultos Mayores (SENAMA), señala que el 7,1 % de las personas de 60 años y más presentan deterioro cognitivo, valor que aumenta con la edad alcanzando un 36,2% en los mayores de 85 años (SENAMA, 2010). En poblaciones seniles, el riesgo de problemas de salud y dificultades cognitivas aumenta con la edad (Teeters y cols., 2016). La cognición es fundamental para la independencia funcional a medida que la gente envejece, y una dificultad cognitiva puede llevar a una dependencia aumentada en el diario vivir (Murman, 2015). Esta dependencia puede afectar distintos aspectos tanto de salud y calidad de vida en general (Ahn y cols., 2009; Reppermund y cols., 2013).

Pese a estar en el centro de múltiples procesos investigativos a nivel mundial, la etiopatogenia de esta enfermedad aún no ha podido ser esclarecida (Noble y cols., 2013), lo cual ha generado de que en la actualidad no se cuente con un tratamiento específico que pueda curar o atenuar esta enfermedad (Organización Panamericana de la Salud, 2013) y las nuevas terapias aún se encuentran en estudio (Qaseem y cols., 2008; Zimmerman y cols., 2013).

La evidencia sugiere que la respuesta inflamatoria juega un rol crítico en las cascadas neurodegenerativas en el deterioro cognitivo (Heneka y cols., 2015; Darweesh y cols., 2018), habiendo alteraciones notables en los marcadores inflamatorios en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) en personas con deterioro

cognitivo (Shen y cols., 2019). Existen ciertos marcadores séricos inflamatorios que presentan una asociación prospectiva con deterioro cognitivo en adultos mayores funcionales, como la Proteína C Reactiva (PCR) (Yaffe y cols., 2003) y la interleuquina (IL) -6 (Alley y cols., 2008). Los valores elevados de IL-6, además, se ha comprobado que pueden predecir el riesgo de deterioro cognitivo a futuro en adultos mayores (Weaver y cols., 2002).

La periodontitis, es considerada una ENT de etiología multifactorial (Baeza y cols., 2020), asociada a una disbiosis microbiana, capaz de desencadenar un proceso inflamatorio crónico mediado por el huésped, dando como resultado la pérdida de inserción periodontal (Tonetti y cols., 2018). La periodontitis es una de las condiciones orales que más afectan a la población humana con una alta tasa de prevalencia (Petersen, 2003). En Latino América, la prevalencia varía entre un 40% y 80% a nivel de población general, esta variación puede estar asociada con diferencias a nivel regional (Oppermann, 2007). Es importante destacar, que múltiples estudios en esta zona develan que la edad es un factor importante tanto en la prevalencia como también en la severidad de la periodontitis (Gjeramo y cols., 2002). Sin embargo, aún no está claro si la edad incrementa el riesgo de aparición de periodontitis, o si esta relación es mayoritariamente una consecuencia del efecto acumulativo característico de esta enfermedad (Borrell y Papapanou, 2005). La periodontitis severa es la sexta enfermedad más prevalente en el mundo, afectando 10,8 % de la población mundial, es decir, 743 millones de personas en todo el mundo. Chile es uno de los países donde su prevalencia es significativamente mayor a la media global (Kassebaum y cols., 2014). La prevalencia de sitios examinados con destrucción periodontal severa en personas mayores chilenas es de 69%, teniendo como factores de riesgo la edad, género femenino, nivel educacional y tabaquismo (Gamonal y cols., 2010). La inflamación constante que causa la periodontitis y la eventual circulación de productos bacterianos pueden causar la aparición de algunas enfermedades sistémicas (Fiorillo y cols., 2019). De esta forma, ha sido asociada a 57 enfermedades sistémicas entre las cuales se encuentran: enfermedades cardiovasculares, metabólicas, respiratorias, musculoesqueléticas, digestivas y del sistema nervioso (Monsarrat y cols., 2016).

Entre las enfermedades del sistema nervioso asociadas a periodontitis, se señala el deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer.

En estudios con seres humanos, se han descrito de igual forma distintos mecanismos potenciales por los cuales se podría explicar la asociación de periodontitis con deterioro cognitivo. La periodontitis ha sido identificada como responsable de alterar la función cognitiva a través de tres mecanismos: el primero sugiere que los patógenos periodontales presentes en la placa dental o sus subproductos tras ingresar en el flujo sanguíneo pueden alcanzar el cerebro, a través del LCR, y contribuir en el deterioro cognitivo. El segundo mecanismo propone un vínculo indirecto, a través de la acción endocrina de mediadores proinflamatorios desde el tejido periodontal al tejido cerebral, tales como IL-1, IL-6 y Factor de Necrosis Tumoral (TNF)- α . Estos mediadores inducirían la formación o progreso de procesos neuroinflamatorios en el cerebro, aumentando la expresión del péptido beta-amiloide. Este péptido es responsable de la formación de las placas seniles, y conduce a la hiperfosforilación de las proteínas TAU, con la consiguiente formación de los ovillos neurofibrilares característicos de pacientes con Alzheimer. El tercer mecanismo se basa en la expresión de proteínas de agregación plaquetaria tipo colágeno presente en varios subtipos de patógenos periodontales, lo cual aumentaría el recuento y la activación plaquetaria, favoreciendo fenómenos aterotrombogénicos, que a su vez incrementa el riesgo de deterioro cognitivo (Nascimento y cols, 2019).

Los pacientes con periodontitis tienen una respuesta inflamatoria sistémica significativamente aumentada, en comparación con sujetos periodontalmente sanos (Pussinen y cols., 2007). Sus niveles sistémicos de IL-6 se encuentran elevados (Loos y cols., 2000; Loos, 2005), correlacionándose positivamente con la pérdida de inserción (Moreira y cols., 2007) y con la destrucción continua de tejidos periodontales (McCauley y Nohutcu, 2002). IL-6 regula la expresión de citoquinas inflamatorias tales como IL-1, IL-10 y TNF- α (Opal y DePalo, 2000; Woods y cols., 2000). Además, estudios han comprobado que luego de una terapia periodontal exitosa, los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyen (D'Aiuto y cols., 2004a; 2004b).

Porphyromona gingivalis es un patógeno importante en periodontitis severa, y su LPS circula sistémicamente en más del 50% de los pacientes con esta enfermedad (Mysak y cols., 2014). Estudios recientes en ratas, encontraron que el LPS de *P. gingivalis* puede conducir a un deterioro del aprendizaje y memoria (Zhang y cols., 2018) revelando que la inflamación juega un rol importante en el deterioro cognitivo. Esta infección periodontal por *P. gingivalis* puede inducir una inflamación cerebral en ratas de mediana edad, con un aumento en los niveles de TNF- α , IL-6 y IL- β , evidenciándose un deterioro cognitivo en los sujetos de estudio (Ding y cols., 2018).

Diversos estudios de corte transversal han demostrado una asociación entre la periodontitis y el deterioro cognitivo en personas mayores. En una investigación del año 2009, un marcador serológico plasmático Inmunoglobulina (Ig)- G para *P. gingivalis*, fue asociado con el deterioro de la memoria tardía y el cálculo (Noble y cols., 2009). En otro estudio realizado el 2015 en japoneses adultos mayores, se sugiere que la periodontitis se asocia significativamente con deterioro cognitivo (Iwasaki y cols., 2015). Por otra parte, en un estudio del año 2017, se concluyó que la periodontitis, como fuente adicional de mediadores inflamatorios, puede exacerbar la inflamación sistémica y profundizar el deterioro cognitivo y/o lesiones neurodegenerativas (Sochocka y cols., 2017).

Actualmente, solo existe una revisión sistemática que evaluó la asociación entre periodontitis y deterioro cognitivo (Nascimento y cols., 2019), sin embargo, contiene estudios transversales con sujetos menores de 60 años y diagnosticados con demencia inicialmente. Esta revisión sistemática será la primera en incluir solo estudios longitudinales, de manera de clarificar la direccionalidad de la asociación causal. De esta manera, determinar el rol de la periodontitis severa como factor de riesgo de deterioro cognitivo sería útil para la prevención de la pérdida de función cognitiva y, en consecuencia, para evitar el desarrollo potencial de una futura demencia en personas mayores.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVO GENERAL

I. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede la periodontitis severa en comparación a la ausencia de periodontitis/periodontitis leve afectar la función cognitiva en personas mayores de 60 años o más?

II. OBJETIVO GENERAL

Determinar, a través del análisis de la evidencia actual, si la periodontitis severa es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo en personas mayores.

3. METODOLOGÍA

I. Protocolo

El protocolo fue diseñado de acuerdo con los estándares Cochrane para revisiones sistemáticas. Esta revisión sistemática se realizó según las recomendaciones de la pauta PRISMA (Urrutia y Bonfill, 2010), para explicitar y sistematizar los métodos utilizados con el fin de reducir al máximo el sesgo, proporcionando resultados confiables y reproducibles.

II. Criterios de elegibilidad

Diseños de estudio

Se incluyeron estudios observacionales longitudinales, tales como: estudios de casos-controles y estudios de cohorte prospectivo o retrospectivo, ya que estos estudios permiten responder adecuadamente la pregunta de investigación. Fueron excluidos los estudios de tipo transversal, series de caso, reporte de casos.

Participantes

Fueron incluidos estudios que los sujetos examinados eran personas en promedio mayores de 60 años. Fueron excluidos estudios con pacientes con diagnóstico de demencia inicial y/o pacientes institucionalizados al inicio del estudio.

Exposición

Se incluyeron estudios que asocian la periodontitis con deterioro cognitivo en personas mayores. Fueron incluidos los estudios en los cuales se realizó un examen periodontal, diagnosticando y clasificándolo como paciente con periodontitis severa o ausencia de periodontitis/periodontitis leve según la clasificación CDC/AAP o EWP utilizada. Además, se incluyeron estudios en los cuales no se realizó una clasificación periodontal, pero si se estratificó según parámetros clínicos periodontales. Fueron incluidos estudios de cohorte con un seguimiento mayor o igual a 3 años, en los cuales se realizó un test para medir el deterioro cognitivo al inicio y al final del seguimiento. Se excluyeron estudios de auto reporte de enfermedad periodontal.

III. Estrategia de búsqueda y extracción de datos

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Medline a través de Pubmed, Embase, Colaboración Cochrane y Scielo. Los artículos de la base de datos Pubmed, Embase y Cochrane solo estaban disponibles en inglés. Se buscó desde los registros más antiguos hasta junio del 2020. Los términos de búsqueda (Mesh) fueron "Chronic Periodontitis" OR "Periodontitis" OR " Periodontal Attachment Loss" AND "Cognition" OR "Cognitive Dysfunction" OR "Cognition

Disorders”. Además, se realizó una búsqueda manual a través de las referencias de los estudios encontrados. La búsqueda de los estudios se realizó por 2 revisores independientes (MO y XM). La fiabilidad inter revisor en el proceso de selección de estudios fue determinado por el Coeficiente Kappa de Cohen. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso junto a un tercer revisor (AM). En caso de desacuerdo se consideró el juicio de un árbitro (MB).

Proceso de identificación de estudios

Se realizó la búsqueda, utilizando los términos booleanos, y se identificó el número de estudios arrojados por cada base de datos. Se determinó finalmente el número total de estudios encontrados.

Proceso de tamizaje o screening de estudios

Luego de la eliminación de duplicados, se realizó la selección de los estudios en un screening inicial por título y resumen. Se excluyeron estudios que no cumplían los criterios de elegibilidad, ya sea diseño de estudio, participantes y/o intervenciones.

Elegibilidad de estudios

Una vez seleccionados los estudios, se realizó la evaluación por texto completo. Se excluyeron estudios que no cumplían los criterios de elegibilidad, registrando los motivos por los cuales se excluyó.

Estudios incluidos y analizados

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron examinados para responder la pregunta de investigación. Los datos extraídos fueron los siguientes: Diseño de estudio, objetivos, datos demográficos, definición operacional de estado de salud periodontal, definición de deterioro cognitivo, años de seguimiento y resultados.

IV. Calidad de evidencia

Con el fin de determinar la calidad de los artículos incluidos se utilizó la escala modificada de New Castle-Ottawa, la cual es una herramienta utilizada para la

evaluación de estudios observacionales, midiendo el riesgo de sesgo de cada artículo. Esta escala dicotómica consta de nueve parámetros asociados con el riesgo de sesgo, factores de confusión y ocurrencia casual. El parámetro A, evalúa la representatividad de la cohorte expuesta. El parámetro B, evalúa que la selección de la cohorte no expuesta sea procedente de la misma comunidad que la cohorte expuesta. El parámetro C, evalúa el diagnóstico y/o evaluación clínica de la exposición, en este caso de la periodontitis. El parámetro D, evalúa que el resultado (deterioro cognitivo) no estuviera presente al comienzo del estudio. El parámetro E, evalúa el control de la variable de confusión para el genotipo APOE. El parámetro F, evalúa el control de otras variables de confusión, como por ejemplo factores socioeconómicos, tabaquismo, dieta, etc. El parámetro G, evalúa el diagnóstico de deterioro cognitivo, la utilización de herramientas de diagnóstico validadas como las pruebas MMSE, DWR. El parámetro H, evalúa si el seguimiento es lo suficientemente largo para que se produzcan los resultados (≥ 10 años). Por último, el parámetro I, evalúa la adecuación del seguimiento, si todos los sujetos fueron contabilizados correctamente.

Para los estudios longitudinales, la puntuación máxima es de 9 puntos. La evaluación de calidad se divide en 3 rangos: 1-3 puntos baja calidad, 4-6 puntos mediana calidad y de 7-9 puntos alta calidad.

Para estudios de tipo caso-control, la puntuación máxima es de 6 puntos, ya que los criterios D, H, I no aplican. La evaluación de calidad se divide en 3 rangos: 1-2 puntos baja calidad, 3-4 puntos mediana calidad y 5-6 puntos alta calidad.

4. RESULTADOS

I. Resultados de búsqueda

Un total de 254 artículos fueron seleccionados desde las bases de datos Pubmed, Embase, Colaboración Cochrane y Scielo. 1 estudio fue seleccionado bajo la búsqueda manual. Obteniendo un total de 255 artículos encontrados. Luego de la

eliminación de los duplicados (n=14), 241 artículos fueron revisados por título y resumen, de los cuales 219 fueron excluidos por no reunir los criterios de inclusión. 12 artículos completos fueron evaluados con mayor detalle para determinar su elegibilidad, 7 de los cuales cumplían los criterios de inclusión para la revisión sistemática (fiabilidad inter revisor=0,812). El diagrama de flujo sigue los criterios PRISMA y modelo de búsqueda completa, el proceso de inclusión de los estudios es ilustrado en la figura 1.

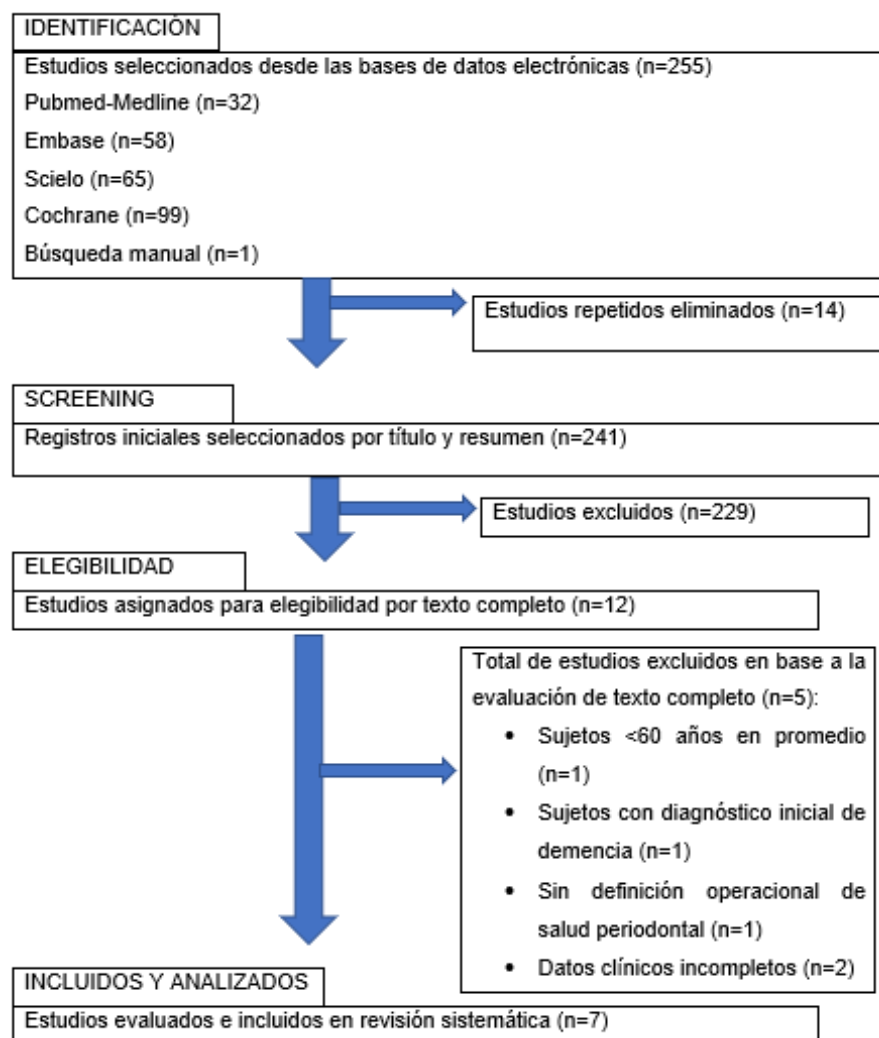


Figura 1.- Diagrama de flujo del proceso de búsqueda e inclusión de los estudios

II. Características de los estudios incluidos

7 artículos fueron incluidos en esta revisión sistemática, de los cuales son 4 estudios de cohorte y 3 estudios de caso-control. Todos los estudios tienen sujetos de 60 años o más en promedio. Para la evaluación de la periodontitis, en cinco de los siete estudios incluidos, el examen periodontal fue realizado por odontólogos, y en dos estudios fue realizado por higienistas dentales (Stewart y cols., 2013; Nilsson y cols., 2018). En todos los estudios midieron la profundidad al sondaje, y en cinco de los siete estudios midieron la pérdida de inserción clínica, a excepción de dos estudios (Holmer y cols., 2018; Nilsson y cols., 2018). Sin embargo, estos dos estudios incluyeron análisis radiográfico de pérdida de hueso alveolar en radiografía panorámica. Para la evaluación del deterioro cognitivo la herramienta más utilizada fue el Mini Mental State Examinaton (MMSE). La evaluación neurológica en cuatro de los siete estudios incluidos fue realizada por neurólogos (Gil Montoya y cols., 2015; Iwasaki y cols., 2018; Holmer y cols., 2018; Gil Montoya y cols., 2019). Todos los estudios incluidos obtuvieron resultados que sugieren una asociación entre periodontitis y deterioro cognitivo, a excepción de un estudio (Stewart y cols., 2013) en el cual algunas variables de confusión como la educación y la raza disminuyeron la significancia estadística de la asociación. Un resumen y las características de cada estudio se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.- Características de los estudios incluidos

Artículo	Año	Diseño de estudio	Sujetos (muestra)	Objetivo	Deterioro cognitivo evaluado por	Periodontitis evaluada por	Años de seguimiento	Resultado
Stewart et al.	2013	Longitudinal Cohorte Prospectivo	3075 personas de 70-79 años de edad	Para investigar la relación entre enfermedad periodontal y deterioro cognitivo	MS3 (Mini mental State modificado). DSST (Prueba de sustitución de símbolos y dígitos) y EXIT 25 (entrevista ejecutiva). En el MS3, deterioro cognitivo se definió a priori como una puntuación de menos de 80 en esta escala y el deterioro cognitivo como una caída de cinco o más puntos entre dos puntos de examen.	Diagnóstico clínico: Profundidad al sondaje, pérdida de NIC, Sangrado al sondaje. Se categorizó en orden ascendente en cuatro cuartiles (Q1, Q2, Q3 y Q4) por cada parámetro periodontal.	5 años	La periodontitis puede ser un factor de riesgo para deterioro cognitivo
Gil Montoya et al.	2015	Caso control	409 personas mayores de 50 años. 180 casos con deterioro cognitivo leve (DCL) y 229 controles sin DCL	Determinar si la periodontitis clínica se asocia con el diagnóstico de deterioro cognitivo / demencia	Examen Neurológico y Phototest. Se diagnosticaron casos de DCL aplicando los criterios del Grupo de Estudio de Neurología y Comportamiento y Demencia de la Sociedad Española de Neurología	Diagnóstico clínico: Profundidad al sondaje, Pérdida de NIC, Sangrado al sondaje. Al menos tres sitios fueron examinados en al menos 2 dientes por sextante o en todos los dientes cuando habían menos de 12. La periodontitis se definió por la pérdida de inserción clínica >3 mm : Periodontitis leve/ausencia: 0.00-32.99 (% >3mm NIC) Periodontitis moderada: 33.00-66.9 (% >3mm NIC) Periodontitis severa: 67.00-100 (% >3mm NIC)	N.A	Se observó una asociación moderada y estadísticamente significativa entre la pérdida de inserción clínica y deterioro cognitivo
Iwasaki et al.	2016	Longitudinal Cohorte	85 personas japonesas de 79.3 años de edad en promedio	Examinar la relación longitudinal entre periodontitis y deterioro cognitivo.	MMSE (mini-mental state examination) Se definió el deterioro cognitivo como una disminución de 3 puntos en la puntuación MMSE entre el examen inicial y el final.	Diagnóstico clínico: Profundidad al sondaje, Pérdida de NIC, Utilizando la definición CDC/ AAP La periodontitis severa se definió como 2 sitios interproximales con pérdida de inserción clínica de 6 mm o más (no en el mismo diente) y 1 sitio interproximal con profundidad de sondaje de 5 mm. Se clasificó en periodontitis severa y periodontitis no severa.	3 años	Periodontitis severa se asoció significativamente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo
Iwasaki et al.	2018	Longitudinal Cohorte	179 individuos dentados que habitan en la comunidad (62 hombres y 117 mujeres, edad promedio: 80.1 años).	Explorar la asociación entre deterioro cognitivo leve y periodontitis e inflamación periodontal en adultos mayores	MMSE y Exámenes cognitivos de seguimiento para el diagnóstico de DCL fueron realizados por tres neurólogos 1, 2, 3 y 5 años después del inicio. Los participantes fueron diagnosticados con DCL si cumplieron con los siguientes criterios: 1 (a) quejas cognitivas subjetivas, (b) problemas de memoria que eran anormales para la edad del participante observados durante las pruebas neuropsicológicas; (c) preservaron el ADL funcional; y (d) incumplimiento de los criterios DSM-IV para la demencia Se definió deterioro cognitivo con una disminución de la puntuación de MMSE.	Diagnóstico clínico: Profundidad al sondaje, Pérdida de NIC y Sangrado al sondaje. Según la definición de EWP, la periodontitis severa se define por la presencia de pérdida de inserción clínica proximal de 5 mm para el 30% de los dientes examinados. Utilizando la definición CDC/ AAP La periodontitis severa se definió como 2 sitios interproximales con pérdida de inserción clínica de 6 mm o más (no en el mismo diente) y 1 sitio interproximal con profundidad de sondaje de 5 mm. Se clasificó en periodontitis severa y periodontitis no severa.	5 años	La periodontitis severa, por cualquier definición, se asoció significativamente con deterioro cognitivo leve

Tabla 1.- Continuación

Artículo	Año	Diseño de estudio	Sujetos (muestra)	Objetivo	Deterioro cognitivo evaluado por	Periodontitis evaluada por	Años de seguimiento	Resultado
Nilsson et al.	2018	Longitudinal Cohorte	715 adultos mayores, de 60 años de edad, de Suecia.	Para determinar si tener periodontitis está asociado con un deterioro cognitivo entre los adultos mayores.	MMSE (mini-mental state examination). En este estudio se excluyó a los individuos con MMSE score <25 al inicio y se definió el deterioro cognitivo como deterioro de 3 puntos desde el inicio hasta los seis años de seguimiento.	Se midió la profundidad al sondaje en 4 sitios de cada diente, utilizando sondas periodontales, también se registró el sangrado. Se realizó radiografía panorámica a cada paciente para evaluar pérdida ósea alveolar La periodontitis se definió como pérdida de hueso alveolar de 4 o más mm en el 30% o más de los sitios examinados. O como la profundidad al sondaje de 5 o más mm en el 30% o más de los sitios examinados	6 años	El análisis de regresión logística multivariante demostró una asociación estadísticamente significativa entre la prevalencia de periodontitis y el deterioro cognitivo después de ajustes de factores de confusión importantes
Holmer et al.	2018	Caso-control	154 casos (52 AD, 51 DCL, 51 DCS) 76 controles Personas de 50-80 años Mediana de edad 70 años para casos y 67 años para controles	Para probar la hipótesis de que la enfermedad periodontal contribuye a un mayor riesgo de deterioro cognitivo leve (MCI), deterioro cognitivo subjetivo (SCD) y Enfermedad de Alzheimer (EA).	Evaluación neurológica, MMSE, CDT, MoCa, EEG. Para los pacientes diagnosticados con DCL se utilizaron los criterios de Winblad (quejas cognitivas subjetivas, deterioro en las pruebas cognitivas objetivas, función cognitiva global normal, sin deterioro significativo de las actividades de la vida diaria y sin demencia)	Se evaluó con sonda periodontal en 6 sitios de cada diente la PS, sangrado al sondear, supuración, movilidad dental y compromiso de furca. Análisis radiográfico de radiografía panorámica por odontólogo y periodoncista. La periodontitis se definió en base a la profundidad al sondaje >5-6 mm. Se clasificó según la pérdida de hueso alveolar: No/leve (pérdida de hueso de soporte < 1/3 de la longitud de la raíz) Localizada (pérdida de tejido óseo de soporte 1/3 de la longitud de la raíz en < 30% de los dientes) Generalizada (pérdida de tejido óseo de soporte 1/3 de la longitud de la raíz en 30% de los dientes)	N.A	Los resultados sugieren que la periodontitis marginal se asocia con precoz deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, el diseño del estudio no excluye explicaciones no causales.
Gil Montoya et al.	2019	Caso-control	171 casos y 131 controles Pacientes sobre 50 años Promedio de edad fue 77 años en casos y 78.5 años en controles	Examinar el impacto de la inflamación en la relación entre periodontitis y deterioro cognitivo	Examen Neurológico y Phototest Se diagnosticaron casos de DCL aplicando los criterios del Grupo de Estudio de Neurología y Comportamiento y Demencia de la Sociedad Española de Neurología	Diagnóstico clínico: Profundidad al sondaje, Pérdida de NIC, Sangrado al sondaje. Al menos tres sitios fueron examinados en al menos 2 dientes por sextante o en todos los dientes cuando habían menos de 12. La periodontitis se definió por la pérdida de inserción clínica >3 mm : Periodontitis leve/ausencia: 0.00-32.99 (% >3mm NIC) Periodontitis moderada: 33.00-66.9 (% >3mm NIC) Periodontitis severa: 67.00-100 (% >3mm NIC)	N.A	Hay mayor riesgo de deterioro cognitivo para las mujeres que para los hombres y para las personas con enfermedad periodontal más severa,

III. Evaluación de calidad de artículos incluidos

Se evaluó la calidad de la evidencia utilizando la escala modificada de New Castle-Ottawa. De los siete estudios incluidos en esta revisión, cinco artículos se consideran de buena calidad, y dos artículos de calidad media, como se muestra en la Tabla 2. Los dos estudios con calidad de evidencia media (Iwasaki y cols., 2016; Holmer y cols., 2018) no poseían una población representativa como sujetos de estudio. Ninguno de los estudios incluidos tuvo 10 o más años de seguimiento, y solo un estudio (Stewart y cols., 2013) controló la variable de confusión para el genotipo APoE.

Tabla 2.- Evaluación de la calidad del estudio utilizando la escala modificada de Newcastle-Ottawa

Estudio	A	B	C	D	E	F	G	H	I	Total	Calidad
Cohorte/longitudinales										Máx 9	
Stewart et al. 2013	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Si		8 Alta
Iwasaki et al. 2016	No	Sí	Sí	Si	No	Sí	Sí	No	Si		6 Media
Iwasaki et al. 2018	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí		7 Alta
Nilsson et al. 2018	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí		7 Alta
Caso - Controles										Máx 6	
Holmer et al. 2018	No	Sí	Sí	N.A	No	Sí	Sí	N.A	N.A		4 Media
Gil Montoya et al. 2015	Sí	Sí	Sí	N.A	No	Sí	Sí	N.A	N.A		5 Alta
Gil Montoya et al. 2019	Sí	Sí	Sí	N.A	No	Sí	Sí	N.A	N.A		5 Alta

A: evalúa la representatividad de la cohorte expuesta
 B: evalúa que la selección de la cohorte no expuesta sea procedente de la misma comunidad que la cohorte expuesta
 C: evalúa el diagnóstico y/o evaluación clínica de la exposición, en este caso de la periodontitis
 D: evalúa que el resultado (deterioro cognitivo) no estuviera presente al comienzo del estudio
 E: evalúa el control de la variable de confusión para el genotipo APoE.
 F: evalúa el control de otras variables de confusión, como por ejemplo factores socioeconómicos, tabaquismo, dieta, etc.).
 G: evalúa el diagnóstico de deterioro cognitivo, la utilización de herramientas de diagnóstico validadas como las pruebas MMSE, DWR.
 H: evalúa si el seguimiento es lo suficientemente largo para que se produzcan los resultados (≥ 10 años).
 I: evalúa la adecuación del seguimiento, si todos los sujetos fueron contabilizados correctamente.

5. DISCUSIÓN

Según los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática, la evidencia actual respecto a la asociación causal entre periodontitis severa y deterioro cognitivo en personas mayores sugiere que la periodontitis severa es un posible factor de riesgo para la pérdida de funciones cognitivas en personas en promedio mayores de 60 años. Los estudios incluidos, sugieren una asociación positiva entre periodontitis severa y deterioro cognitivo, teniendo resultados similares entre ellos. En esta revisión, se incluyeron siete estudios longitudinales, de los cuales cuatro correspondieron a estudios de cohorte y tres casos-controles. Los estudios incluidos en esta revisión son de buena y mediana calidad, por lo que los resultados obtenidos tienen un bajo riesgo de sesgo. A pesar de que el análisis de los estudios incluidos revele una asociación estadísticamente significativa entre estas patologías, estos resultados deben ser analizados con cautela, debido a que la evidencia actual es limitada, existe un número reducido de estudios y con una gran heterogeneidad con respecto a metodologías, criterios y herramientas diagnósticas, definiciones operacionales, tanto para la periodontitis como para el deterioro cognitivo, siendo estas investigaciones poco comparables entre sí. En consecuencia, una síntesis cuantitativa a través de un metaanálisis, especialmente por la alta heterogeneidad, no fue posible de realizar. Otro aspecto a considerar, son las propias limitaciones de cada estudio incluido, como lo es el control de variables de confusión, los periodos de seguimiento reducidos y poblaciones poco representativas. Además, en algunos estudios se utilizaron herramientas y/o exámenes diagnósticos abreviados que tienen un menor porcentaje de sensibilidad/especificidad, así como exámenes periodontales incompletos en el diagnóstico de la periodontitis.

El MMSE fue la herramienta más utilizada en la evaluación cognitiva en los distintos estudios incluidos, sin embargo, dicha herramienta carece de sensibilidad para detectar el DCL (Anderson, 2019). El MMSE es una prueba cognitiva de 30 puntos que incluye 11 ítems y toma aproximadamente 8 minutos para completar. Puntajes de 21 a 24, 10 a 20 y 9 o menos indican deterioro cognitivo leve, moderado y severo, respectivamente. Se estima que la sensibilidad y especificidad son del 88,3% y del

86,2%, respectivamente (Wang y Dong, 2018). Un enfoque más integral para la evaluación cognitiva involucra una evaluación neuropsicológica. Los neuropsicólogos típicamente administran una evaluación de 90 minutos a 3 horas del funcionamiento cognitivo y los factores que podrían influir en el rendimiento (estado de ánimo, autoinforme de discapacidades de aprendizaje, otras afecciones médicas importantes, fluidez sensorial y de limitaciones del lenguaje). La evaluación neuropsicológica generalmente incluye medidas de memoria, funcionamiento ejecutivo, atención, lenguaje y habilidades visoespaciales. En el diagnóstico de deterioro cognitivo leve es importante encontrar evidencia de deficiencias en múltiples pruebas dentro de un dominio cognitivo, como en múltiples pruebas de memoria episódica. Esto se debe a que un porcentaje sorprendentemente alto de adultos mayores sanos obtendrá una puntuación inferior al límite en al menos 1 medida de memoria en una batería, lo que hace que el potencial de diagnóstico erróneo de DCL sea alto si se realiza sobre la base de 1 prueba fallida (Anderson, 2019).

La severidad de la periodontitis se asoció a un mayor riesgo de deterioro cognitivo en seis de los estudios incluidos (Gil Montoya y cols., 2015; Iwasaki y cols., 2016 ; Iwasaki y cols., 2018; Holmer y cols., 2018; Nilsson y cols., 2018; Gil Montoya y cols., 2019). Estos resultados, respaldan la hipótesis que, a mayor severidad de la periodontitis, mayor es el riesgo de deterioro cognitivo, dado que en el caso de periodontitis severa la asociación se mantenía estadísticamente significativa a pesar del ajuste por variables de confusión. Solo un estudio (Stewart y cols., 2013), de tipo longitudinal, no encontró asociaciones significativas entre periodontitis y deterioro cognitivo luego del ajuste total de variables de confusión. Dentro de las limitaciones del estudio de Stewart y cols., 2013, es que los sujetos de estudio fueron agrupados en cuartiles dispuestos en orden ascendente para cada parámetro periodontal, y no fueron clasificados por severidad, por ejemplo, el cuartil 4 son los sujetos con mayor profundidad al sondaje, pero dentro de este 25% de sujetos con mayor profundidad al sondaje puede haber un grupo muy heterogéneo que puede afectar en el promedio de éste, afectando posibles asociaciones. Además la evaluación periodontal fue realizado por un higienista y las evaluaciones neurológicas se

realizaron con herramientas de detección breves, sin una evaluación neurológico por un especialista.

Los resultados de esta revisión son similares a los encontrados en otras revisiones relacionadas al tema. Una revisión publicada recientemente (Nascimento y cols., 2019), concluyó que se sugiere una asociación entre periodontitis y deterioro cognitivo, destacando que el diagnóstico y tratamiento de la periodontitis son esenciales para reducir la fuente bacteriana, capaz de inducir un aumento de los niveles de citocinas inflamatorias en personas mayores. Otra revisión reciente (Sato y cols., 2020), sobre la asociación de salud periodontal/tratamiento periodontal con deterioro cognitivo, también reveló una asociación significativa entre periodontitis y disfunción cognitiva, planteando que la última evidencia sugiere que la prevención de la enfermedad periodontal contribuye a la prevención del deterioro cognitivo. Además, sugiere que aquellos sujetos con enfermedad periodontal más severa tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Ambas revisiones destacaron que hay una necesidad de más estudios observacionales sobre este tema, con control de variables modificables para investigar la relación causa-efecto entre las patologías.

La principal ventaja de esta revisión sistemática con respecto a las revisiones actuales es que se incluyeron sólo estudios longitudinales, excluyendo estudios observacionales descriptivos, ya que estos últimos no descartan la posibilidad de una causalidad reversa, es decir, que el deterioro cognitivo aumente el riesgo de periodontitis severa. A diferencia de las revisiones existentes, sólo se incluyeron estudios cuyo diseño pudiera explicar la dirección de una posible asociación causal. Otra ventaja es que la muestra de los estudios incluidos corresponde a sujetos del mismo rango etario, personas mayores de 60 años en promedio, excluyendo estudios de cohorte con sujetos diagnosticados inicialmente con demencia de manera que la asociación fuese más clara.

La pérdida dentaria, una posible consecuencia de la periodontitis severa, también es asociada con el deterioro cognitivo en múltiples estudios (Gatz y cols., 2006; Stein y cols., 2007; Stewart y Hirani, 2007; Okamoto y cols., 2010; Saito y cols., 2013; Park y cols., 2013; Batty y cols., 2013; Nilsson y cols., 2014; Peres y cols.,

2014; Luo y cols., 2015), sin embargo, en otros estudios esto ha sido descartado (Kondo y cols., 1994; Shimazaki y cols., 2001; Kim y cols., 2007; Arrivé y cols., 2011; Yamamoto y cols., 2012; Lexomboon y cols., 2012; Paganini-Hill y cols., 2012; Wang y cols., 2014; Gil-Montoya y cols., 2015; Stewart y cols., 2015; Takeuchi y cols., 2017). Las revisiones sistemáticas cuyo objetivo fue evaluar el riesgo de demencia o deterioro cognitivo asociado a pérdida de dientes, indicaron que a pesar de que se sugiere que la pérdida de dientes aumenta el riesgo de deterioro cognitivo, los resultados del análisis de la literatura actual no fueron concluyentes (Cerutti-Kopplin y cols., 2016; Wu y cols., 2016; Tonsekar y cols., 2017).

La disminución de la función masticatoria, otra posible consecuencia de la periodontitis severa, también ha sido descrita en la literatura como responsable de alterar la función cognitiva, destacando el efecto que genera en la memoria la reducción en el flujo sanguíneo cerebral por pérdida dentaria (Mummolo y cols., 2014; Tsakos y cols., 2015) y su rol en la regulación de la actividad de ejes hormonales de gran impacto en la conservación de las funciones cognitivas en el hipocampo (Azuma y cols., 2017).

Dentro de las limitaciones de esta revisión se encuentra la baja cantidad de estudios incluidos, dado que un gran número de artículos no cumplieron los criterios de elegibilidad establecidos. Como este tópico es reciente, existe evidencia limitada de estudios observacionales longitudinales. Es necesario una mayor cantidad de estudios observacionales de corte longitudinal, con una población representativa de manera que los resultados tengan una mayor validez. La baja cantidad de artículos incluidos también pudo haber sido afectada por la limitación al acceso de la información, dado que no todos los artículos son de libre acceso o en algunos casos presentan información incompleta.

Otra limitación importante es la gran heterogeneidad de los artículos. La metodología aplicada en cada uno es muy diversa, de manera que la comparación de resultados se dificulta en gran medida. Criterios, herramientas y/o parámetros diagnósticos difieren entre estudios, ya sea para el diagnóstico periodontal o para el diagnóstico cognitivo de los sujetos en estudio. Esta fue una de las razones de mayor importancia por las que no se incluyó un metaanálisis, para realizar una

síntesis cuantitativa de los estudios incluidos. Es fundamental que futuras investigaciones utilicen definiciones operacionales similares, de forma que los datos sean comparables entre los estudios, y así realizar un metaanálisis con baja heterogeneidad, y en consecuencia, con mayor precisión y confiabilidad en sus resultados.

El genotipo APoE es una variable de confusión que en seis de los siete estudios no fue considerada, correspondiendo a una limitación de los estudios incluidos. La composición genética puede ser un factor importante en la expresión de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. De los varios fenotipos considerados, el alelo de apolipoproteína E (APoE) e4 está más fuertemente asociado a una mayor susceptibilidad a la enfermedad de Alzheimer, y se considera un factor de riesgo importante (Tonsekar y cols., 2017). El estado de portador APoE está asociada a la atrofia del hipocampo en pacientes con deterioro cognitivo, y con tasas más altas de deterioro cognitivo en adultos (Tángalos y Petersen, 2018). Una revisión sistemática (Ali y cols., 2018), reveló que la frecuencia de alelo e4 del genotipo APoE era significativamente más alto en personas con deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, una revisión sistemática y metaanálisis (Banning y cols., 2019) no encontró asociaciones entre Apolipoproteína y los síntomas individuales en sujetos con deterioro cognitivo. Tener esta variable controlada, es fundamental en futuros estudios, ya que un mayor control de variables permite una mayor validez del estudio, estableciendo asociaciones estadísticamente significativas, con menor riesgo de sesgo.

A pesar de las limitaciones, los resultados de esta revisión sugieren que personas mayores con enfermedad periodontal severa podrían tener un mayor riesgo de deterioro cognitivo. La pérdida de funciones cognitivas en personas mayores compromete en gran medida su calidad de vida, perdiendo la capacidad de realizar actividades de la vida diaria que comúnmente realizaban, produciéndose una mayor dependencia y fragilidad. La prevención y tratamiento periodontal adquieren vital importancia para un envejecimiento positivo. Políticas públicas que incluyan acciones de promoción, prevención, y mantención del estado de salud periodontal en personas mayores son fundamentales para mantener una población sana, reduciendo el potencial riesgo de deterioro cognitivo. Con la transición

epidemiológica y aumento de expectativa de vida, la población ha ido envejeciendo, aumentando la cantidad de personas mayores en el mundo. Con esto, también se produce un aumento en las ENT, como lo es la periodontitis, deterioro cognitivo y demencia. En base a la evidencia actual, el control de la periodontitis disminuiría el riesgo de deterioro cognitivo, disminuyendo a la vez el riesgo de desarrollar demencia en el futuro tal como la enfermedad de Alzheimer. Prevenir el deterioro cognitivo y/o demencia en personas mayores, evita una pérdida de funcionalidad, lo que conlleva un aumento de su calidad de vida, el cual es un objetivo primordial en una población mayor.

La periodontitis y el deterioro cognitivo son ENT, las cuales comparten determinantes sociales como el nivel educacional y factores de riesgo tales como la dieta y el tabaquismo. Un enfoque sobre estos determinantes sociales y factores de riesgo compartidos, entendiendo los estados de salud-enfermedad como un proceso biopsicosocial, abordando las causas de la enfermedad más allá de acciones recuperativas, es el camino para mantener a la población sana. Como la comunidad está inserta en un contexto, es necesario intervenir en los hábitos de la población, sus estilos de vida, de manera de empoderar a la comunidad respecto a su salud, siendo una forma más equitativa de abordar los problemas de salud pública. Las acciones tienen que estar centradas en la promoción y prevención en salud, con una educación constante y participativa, siguiendo el modelo biopsicosocial de salud.

Los resultados de la presente revisión sistemática sugieren un rol relevante de la periodontitis severa en el desarrollo de deterioro cognitivo. Sin embargo, se necesita una mayor cantidad de estudios longitudinales respecto al tema, con poblaciones más representativas, periodos de seguimiento más extensos, diagnóstico periodontal y cognitivos completos y estandarizados, y un mayor control de variables de confusión, para dilucidar con mayor precisión respecto a la potencial asociación causal entre periodontitis severa y deterioro cognitivo. Finalmente, a la luz de los resultados obtenidos, es también necesario incluir en futuras investigaciones estudios que determinen el efecto del tratamiento periodontal en el estado cognitivo, para reforzar la potencial asociación causal y establecer recomendaciones que puedan materializarse en políticas públicas de alto impacto en salud pública.

6. CONCLUSIÓN

En vista la evidencia científica actual, se sugiere una asociación entre periodontitis severa y deterioro cognitivo, siendo la periodontitis severa un posible factor de riesgo para el deterioro cognitivo en personas mayores, es decir, un adulto mayor con esta patología puede tener una mayor probabilidad de tener una disminución de sus funciones cognitivas. Además, se sugiere que la prevención de la periodontitis puede contribuir a reducir el riesgo de deterioro cognitivo. El diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad periodontal, es esencial para prevenir futuras pérdidas en la cognición, por lo que políticas que articulen la salud oral con la salud general de las personas mayores, resulta crucial. De esta manera la prevención de enfermedades periodontales reduciría el riesgo de deterioro cognitivo en personas mayores, y con ello también disminuiría el riesgo de una futura demencia tal como la enfermedad de Alzheimer, conservando la autovalencia y calidad de vida en las personas mayores. Finalmente, se requiere una mayor cantidad de estudios longitudinales respecto al tema, con un mayor control de variables, mayor tamaño de muestra y años de seguimiento, para establecer una relación causa-efecto más precisa entre ambas patologías.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahn, I. S., Kim, J.-H. , Kim, S. , Chung, J. W. , Kim, H. y cols. (2009). Impairment of instrumental activities of daily living in patients with mild cognitive impairment. *Psychiatry Investigation*, 6(3), 180–184. doi:10.4306/pi.2009.6.3.180

Ali, J. I., Smart, C. M., & Gawryluk, J. R. (2018). Subjective Cognitive Decline and APOE ϵ 4: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 65(1), 303–320. doi:10.3233/JAD-180248

Alley, D. E., Crimmins, E. M., Karlamangla, A., Hu, P., & Seeman, T. E. (2008). Inflammation and rate of cognitive change in high-functioning older adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 63(1), 50–55. doi:10.1093/gerona/63.1.50

Anderson N. D. (2019). State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS Spectrums*, 24(1), 78–87. doi:10.1017/S1092852918001347

Arrivé E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, y cols. (2011). Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study. *Community dentistry and oral epidemiology*, 40(3), 230–238. doi:10.1111/j.1600-0528.2011.00650.x

Azuma, K., Zhou, Q., Niwa, M., & Kubo, K. (2017). Association between Mastication, the Hippocampus, and the HPA Axis: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8), 1687. doi:10.3390/ijms18081687

Baeza, M., Morales, A., Cisterna, C., Cavalla, F., Jara, G. y cols. (2020). Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes:

systematic review and meta-analysis. *Journal of applied oral science: revista FOB*, 28, e20190248. doi:10.1590/1678-7757-2019-0248

Banning, L., Ramakers, I., Deckers, K., Verhey, F., & Aalten, P. (2019). Apolipoprotein E and affective symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 96, 302–315. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.11.020

Batty G, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, y cols. (2013). Oral disease in relation to future risk of dementia and cognitive decline: Prospective cohort study based on the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *European Psychiatry*, 28(1), 49–52. doi:10.1016/j.eurpsy.2011.07.005

Borrell, L. N., & Papapanou, P. N. (2005). Analytical epidemiology of periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 32 Suppl 6, 132–158. doi:10.1111/j.1600-051X.2005.00799.x

Cerutti-Kopplin, D., Feine, J., Padilha, D. M., de Souza, R. F., Ahmadi, M., y cols. (2016). Tooth Loss Increases the Risk of Diminished Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *JDR clinical and translational research*, 1(1), 10–19. doi:10.1177/2380084416633102

Chile. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016/2017 [Internet]. (2017). [citado 30 de junio 2020]. Recuperado de: http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20171122/asocfile/20171122142253/ens_2016_17_primeros_resultados.pdf.

Darweesh, S., Wolters, F. J., Ikram, M. A., de Wolf, F., Bos, D., y cols. (2018). Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(11), 1450–1459. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.014

D'Aiuto, F., Parkar, M., Andreou, G., Suvan, J., Brett, P. M. y cols. (2004). Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection is Associated with a Reduction in Serum Inflammatory Markers. *Journal of Dental Research*, 83(2), 156–160. doi:10.1177/154405910408300214

D'Aiuto, F., Parkar, M., Brett, P. M., Ready, D., & Tonetti, M. S. (2004). Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine*, 28(1), 29–34. doi:10.1016/j.cyto.2004.06.005

Ding, Y., Ren, J., Yu, H., Yu, W., & Zhou, Y. (2018). Porphyromonas gingivalis, a periodontitis causing bacterium, induces memory impairment and age-dependent neuroinflammation in mice. *Immunity & ageing : I & A*, 15, 6. doi:10.1186/s12979-017-0110-7

Fiorillo, L., Cervino, G., Laino, L., D'Amico, C., Mauceri, R., y cols. (2019). Porphyromonas gingivalis, Periodontal and Systemic Implications: A Systematic Review. *Dentistry journal*, 7(4), 114. doi:10.3390/dj7040114

Gamonal Aravena, J., Mendoza, C., Espinoza Santander, I., Muñoz Martínez, A., Urzúa y cols. (2010). Clinical Attachment Loss in Chilean Adult Population: First Chilean National Dental Examination Survey. Recuperado de: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/123368>

Gatz, M., Mortimer, J. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Berg, S., y cols. (2006). Potentially modifiable risk factors for dementia in identical

twins. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 2(2), 110–117. doi:10.1016/j.jalz.2006.01.002

Gjeramo, P., Rösing, C. K., Susin, C., & Oppermann, R. (2002). Periodontal diseases in Central and South America. *Periodontology 2000*, 29, 70–78. doi:10.1034/j.1600-0757.2001.290104.x

Gil-Montoya, J. A., Sanchez-Lara, I., Carnero-Pardo, C., Fornieles, F., Montes, J., y cols.(2015). Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *Journal of Periodontology*, 86(2), 244–253. doi:10.1902/jop.2014.140340

Gil Montoya, J. A., Barrios, R., Sanchez-Lara, I., Ramos, P., Carnero, C., y cols.(2019). Systemic inflammatory impact of periodontitis on cognitive impairment. *Gerodontology*, 37(1), 11–18. doi:10.1111/ger.12431

Gutiérrez Rodríguez, José; Guzmán Gutiérrez, Germán (2017). Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 52(), 3–6. doi:10.1016/S0211-139X(18)30072-6

Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., y cols.(2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), 388–405. doi:10.1016/S1474-4422(15)70016-5

Holmer, J., Eriksdotter, M., Schultzberg, M., Pussinen, P. J., & Buhlin, K. (2018). Association between periodontitis and risk of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective cognitive decline: A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(11), 1287–1298. doi:10.1111/jcpe.13016

Instituto Nacional de Estadísticas (2018). Síntesis de resultados CENSO 2017. Recuperado de: <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>

Iwasaki, Masanori & Kimura, Yumi & Yoshihara, Akihiro & Ogawa, Hiroshi & Yamaga, Takayuki y cols. (2015). Oral health status in relation to cognitive function among older Japanese: Oral Health and Cognitive Function. *Clinical and Experimental Dental Research*. 1. doi:10.1002/cre2.2.

Iwasaki, M., Yoshihara, A., Kimura, Y., Sato, M., Wada, T., y cols.(2016). Longitudinal relationship of severe periodontitis with cognitive decline in older Japanese. *Journal of Periodontal Research*, 51(5), 681–688. doi:10.1111/jre.12348

Iwasaki, M., Kimura, Y., Ogawa, H., Yamaga, T., Ansai, T., y cols. (2019). Periodontitis, periodontal inflammation, and mild cognitive impairment: A 5-year cohort study. *Journal of Periodontal Research*, 54(3), 233–240. doi:10.1111/jre.12623

Jongsiriyanyong, S., & Limpawattana, P. (2018). Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 33(8), 500–507. doi:10.1177/1533317518791401

Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., y cols. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of dental research*, 93(11), 1045–1053. doi:10.1177/0022034514552491

Kim, J. M., Stewart, R., Prince, M., Kim, S. W., Yang, S. J., y cols. (2007). Dental health, nutritional status and recent-onset dementia in a Korean community population. *International journal of geriatric psychiatry*, 22(9), 850–855. doi:10.1002/gps.1750

Kondo, K., Niino, M., & Shido, K. (1994). A case-control study of Alzheimer's disease in Japan--significance of life-styles. *Dementia (Basel, Switzerland)*, 5(6), 314–326. doi:10.1159/000106741

Lexomboon, Duangjai; Trulsson, Mats; Wårdh, Inger; Parker, Marti G. (2012). Chewing Ability and Tooth Loss: Association with Cognitive Impairment in an Elderly Population Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(10), 1951–1956. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04154.x

Loos, B. G. (2005). Systemic Markers of Inflammation in Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 76(11 Suppl), 2106–2115. doi:10.1902/jop.2005.76.11-S.2106

Loos, Bruno G.; Craandijk, Jeroen; Hoek, Frans J.; Dillen, Paulien M.E. Wertheim-van; Velden, Ubele Van Der (2000). Elevation of Systemic Markers Related to Cardiovascular Diseases in the Peripheral Blood of Periodontitis Patients. *Journal of Periodontology*, 71(10), 1528–1534. doi:10.1902/jop.2000.71.10.1528

Luo, Jianfeng; Wu, Bei; Zhao, Qianhua; Guo, Qihao; Meng, Haijiao y cols. (2015). Association between Tooth Loss and Cognitive Function among 3063 Chinese Older Adults: A Community-Based Study. *PLOS ONE*, 10(3), e0120986–. doi:10.1371/journal.pone.0120986

McCauley, L. K., & Nohutcu, R. M. (2002). Mediators of Periodontal Osseous Destruction and Remodeling: Principles and Implications for Diagnosis and Therapy. *Journal of Periodontology*, 73(11), 1377–1391. doi:10.1902/jop.2002.73.11.1377

Monsarrat, P., Blaizot, A., Kémoun, P., Ravaud, P., Nabet, C., y cols. (2016). Clinical research activity in periodontal medicine: a systematic mapping of

trial registers. *Journal of clinical periodontology*, 43(5), 390–400. doi:10.1111/jcpe.12534

Moreira, P. R., Lima, P. M., Sathler, K. O., Imanishi, S. A., Costa, J. E., y cols. (2007). Interleukin-6 expression and gene polymorphism are associated with severity of periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *Clinical and experimental immunology*, 148(1), 119–126. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03327.x

Mummolo, S., Ortu, E., Necozone, S., Monaco, A., & Marzo, G. (2014). Relationship between mastication and cognitive function in elderly in L'Aquila. *International journal of clinical and experimental medicine*, 7(4), 1040–1046. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057858/pdf/ijcem0007-1040.pdf>

Murman D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in hearing*, 36(3), 111–121. doi:10.1055/s-0035-1555115

Mysak, J., Podzimek, S., Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Bartova, J., y cols. (2014). Porphyromonas gingivalis: major periodontopathic pathogen overview. *Journal of immunology research*, 2014, 476068. doi:10.1155/2014/476068

Nascimento, P. C., Castro, M. M. L., Magno, M. B., Almeida, A. P. C. P. S. C., Fagundes, y cols. (2019). Association Between Periodontitis and Cognitive Impairment in Adults: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, 10, 323. doi:10.3389/fneur.2019.00323

Nilsson, H., Berglund, J., & Renvert, S. (2014). Tooth loss and cognitive functions among older adults. *Acta odontologica Scandinavica*, 72(8), 639–644. doi:10.3109/00016357.2014.882983

Nilsson, H., Sanmartin Berglund, J., & Renvert, S. (2018). Longitudinal evaluation of periodontitis and development of cognitive decline among older adults. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(10), 1142–1149. doi:10.1111/jcpe.12992

Noble, J. M., Borrell, L. N., Papapanou, P. N., Elkind, M. S., Scarmeas, N., y cols. (2009). Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: analysis of NHANES-III. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(11), 1206–1211. doi:10.1136/jnnp.2009.174029

Noble, J. M., Scarmeas, N., & Papapanou, P. N. (2013). Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(10), 384. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0384-x>

Okamoto, N., Morikawa, M., Okamoto, K., Habu, N., Iwamoto, J., y cols (2010). Relationship of tooth loss to mild memory impairment and cognitive impairment: findings from the Fujiwara-kyo study. *Behavioral and brain functions : BBF*, 6, 77. doi:10.1186/1744-9081-6-77

Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162–1172. doi:10.1378/chest.117.4.1162

Oppermann, Rui Vicente (2007). An overview of the epidemiology of periodontal diseases in Latin America. *Brazilian Oral Research*, 21(spe), 8–15. doi:10.1590/s1806-83242007000500003

Organización de Naciones Unidas (2019). World Population Prospects 2019: Highlights. Recuperado de: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf

Organización Mundial de la Salud (2015). Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186471/WHO_FWC_ALC_15.01_spa.pdf;jsessionid=4D3ABB702DA30E27C93A7938E5F42B19?sequence=1

Organización Mundial de la Salud (2017). La salud y los adultos mayores. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/la-saludmental-y-los-adultos-mayores>. Acceso: 06-11-2019.

Organización Mundial de la Salud (2018). Enfermedades no Transmisibles. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/noncommunicable-diseases>.

Organización Panamericana de la Salud (2013). Demencia: Una prioridad de salud pública. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/98377/9789275318256_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Paganini-Hill, A., White, S. C., & Atchison, K. A. (2012). Dentition, dental health habits, and dementia: the Leisure World Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(8), 1556–1563. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04064.x

Park, H., Suk, S. H., Cheong, J. S., Lee, H. S., Chang, H., y cols. (2013). Tooth loss may predict poor cognitive function in community-dwelling adults without dementia or stroke: the PRESENT project. *Journal of Korean medical science*, 28(10), 1518–1521. doi:10.3346/jkms.2013.28.10.1518

Peres, M. A., Bastos, J. L., Watt, R. G., Xavier, A. J., Barbato, P. R., y cols. (2015). Tooth loss is associated with severe cognitive impairment among older people: findings from a population-based study in Brazil. *Aging & mental health*, 19(10), 876–884. doi:10.1080/13607863.2014.977770

Petersen P. E. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community dentistry and oral epidemiology*, 31 Suppl 1, 3–23. doi:10.1046/j..2003.com122.x

Petersen R. C. (2011). Mild cognitive impairment. *The New England journal of medicine*, 364(23), 2227–2234. doi:10.1056/NEJMcp0910237

Petersen, R. C., Lopez, O., Armstrong, M. J., Getchius, T., Ganguli, M., y cols. (2018). Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(3), 126–135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826

Pussinen, P., Paju, S., Mantyla, P., & Sorsa, T. (2007). Serum Microbial- and Host-Derived Markers of Periodontal Diseases: A Review. *Current Medicinal Chemistry*, 14(22), 2402–2412. doi:10.2174/092986707781745604

Qaseem, A., Snow, V., Cross, J. T., Jr, Forciea, M. A., Hopkins, R., y cols. (2008). Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of internal medicine*, 148(5), 370–378. doi:10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00008

Reppermund, S. , Brodaty, H. , Crawford, J. D. , Kochan, N. A. , Draper, B. , y cols.(2013). Impairment in instrumental activities of daily living with high cognitive demand is an early marker of mild cognitive impairment: The

Sydney Memory and Ageing Study. *Psychological Medicine*, 43 (11), 2437–2445. doi:10.1017/S003329171200308X

Saito, Y., Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Takahashi, I., Nakaji, S., y cols. (2013). Cognitive function and number of teeth in a community-dwelling population in Japan. *Annals of general psychiatry*, 12(1), 20. doi: 10.1186/1744-859X-12-20

Sato, M., Iwasaki, M., Minagawa, K., & Miyamoto, A. (2020). Associations Between Periodontal Health/Treatment and Cognitive Impairment: Latest Evidence From Epidemiological Studies. *Current Oral Health Reports*. doi:10.1007/s40496-020-00265-3

Servicio Nacional del Adulto Mayor (2010). Estudio Nacional de la Dependencia en las Personas Mayores. Recuperado de: <http://www.senama.cl/filesapp/Estudio%20Nacional%20de%20Dependencia%20en%20las%20Personas%20Mayores.pdf>.

Shen, X. N., Niu, L. D., Wang, Y. J., Cao, X. P., Liu, Q., y cols. (2019). Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(5), 590–598. doi:10.1136/jnnp-2018-319148

Shimazaki, Y., Soh, I., Saito, T., Yamashita, Y., Koga, T., y cols. (2001). Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *Journal of dental research*, 80(1), 340–345. doi:10.1177/00220345010800010801

Stein, P. S., Desrosiers, M., Donegan, S. J., Yepes, J. F., & Kryscio, R. J. (2007). Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *Journal*

of the American Dental Association (1939), 138(10), 1314–1382. doi:10.14219/jada.archive.2007.0046

Sochocka, M., Sobczyński, M., Sender-Janeczek, A., Zwolińska, K., Błachowicz, O., y cols.(2017). Association between Periodontal Health Status and Cognitive Abilities. The Role of Cytokine Profile and Systemic Inflammation. *Current Alzheimer research*, 14(9), 978–990. doi:10.2174/1567205014666170316163340

Suh, G. H., & Shah, A. (2001). A review of the epidemiological transition in dementia--cross-national comparisons of the indices related to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 104(1), 4–11. doi:10.1034/j.1600-0447.2001.00210.x

Stewart, R., & Hirani, V. (2007). Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(9), 1410–1414. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01298.x

Stewart, R., Weyant, R. J., Garcia, M. E., Harris, T., Launer, L. J., y cols. (2013). Adverse oral health and cognitive decline: The health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(2), 177–184. doi:10.1111/jgs.12094

Stewart, R., Stenman, U., Hakeberg, M., Hägglin, C., Gustafson, D y cols. (2015). Associations between oral health and risk of dementia in a 37-year follow-up study: the prospective population study of women in Gothenburg. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(1), 100–105. doi:10.1111/jgs.13194.

Takeuchi, K., Ohara, T., Furuta, M., Takeshita, T., Shibata, Y., y cols.(2017). Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama

Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(5), e95–e100. doi:10.1111/jgs.14791

Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (2018). Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clinics in geriatric medicine*, 34(4), 563–589. doi:10.1016/j.cger.2018.06.005

Teeters, D. Alex; Moua, Teng; Li, Guangxi; Kashyap, Rahul; Biehl, Michelle; y cols.(2016). Mild Cognitive Impairment and Risk of Critical Illness*. *Critical Care Medicine*, 44(11), 2045–2051. doi:10.1097/CCM.0000000000001842

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of clinical periodontology*, 45 Suppl 20, S149–S161. doi:10.1111/jcpe.12945

Tonsekar, P. P., Jiang, S. S., & Yue, G. (2017). Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology*, 34(2), 151–163. doi:10.1111/ger.12261

Tsakos, G., Watt, R. G., Rouxel, P. L., de Oliveira, C., & Demakakos, P. (2015). Tooth loss associated with physical and cognitive decline in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(1), 91–99. doi:10.1111/jgs.13190

Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507–511. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015

Wang, T. F., Chen, Y. Y., Liou, Y. M., & Chou, C. (2014). Investigating tooth loss and associated factors among older Taiwanese adults. *Archives of*

gerontology and *geriatrics*, 58(3), 446–453.
doi:10.1016/j.archger.2014.01.002

Wang, Ziqi; Dong, Birong (2018). Screening for Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(4), 515–536. doi:10.1016/j.cger.2018.06.004

Weaver, J. D.; Huang, M.-H.; Albert, M.; Harris, T.; Rowe, J. W.; y cols. (2002). Interleukin-6 and risk of cognitive decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Neurology*, 59(3), 371–378. doi:10.1212/WNL.59.3.371

Woods, A., Brull, D. J., Humphries, S. E., & Montgomery, H. E. (2000). Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *European heart journal*, 21(19), 1574–1583. doi:10.1053/euhj.1999.2207

Wu, B., Fillenbaum, G. G., Plassman, B. L., & Guo, L. (2016). Association Between Oral Health and Cognitive Status: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(4), 739–751. doi:10.1111/jgs.14036

Yaffe, K., Lindquist, K., Penninx, B. W., Simonsick, E. M., Pahor, M., y cols. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, 61(1), 76–80. doi:10.1212/01.wnl.0000073620.42047.d7

Yamamoto, T., Kondo, K., Hirai, H., Nakade, M., Aida, J., y cols. (2012). Association between self-reported dental health status and onset of dementia: a 4-year prospective cohort study of older Japanese adults from the Aichi Gerontological Evaluation Study (AGES) Project. *Psychosomatic medicine*, 74(3), 241–248. doi:10.1097/PSY.0b013e318246dffb

Zimmerman, S., Anderson, W. L., Brode, S., Jonas, D., Lux, L., y cols. (2013). Systematic review: Effective characteristics of nursing homes and other residential long-term care settings for people with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(8), 1399–1409. doi:10.1111/jgs.12372

Zhang, J., Yu, C., Zhang, X., Chen, H., Dong, J., y cols.(2018). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces cognitive dysfunction, mediated by neuronal inflammation via activation of the TLR4 signaling pathway in C57BL/6 mice. *Journal of neuroinflammation*, 15(1), 37. doi:10.1186/s12974-017-1052-x