



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE REHABILITACIÓN BUCOMAXILOFACIAL**

**MALA FUNCIONALIDAD ORAL COMO UN POTENCIAL FACTOR DE RIESGO
PARA DETERIORO COGNITIVO EN ADULTOS Y PERSONAS MAYORES.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la
Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos
exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

ESTUDIANTES: ALEJANDRO-MATÍAS FUENTES MATERA

**PROFESOR GUÍA: DRA. SORAYA LEÓN
PROFESOR INFORMANTE: DR. RODRIGO GIACAMAN**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DE LA PROFESORA GUÍA

Nombre
SORAYA LEÓN
ORCID
https://orcid.org/0000-0001-9185-8317
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=yh1GTh4AAAAJ&hl
Correo electrónico
sleon@utalca.cl
Nombre
Rodrigo Giacaman Sarah
ORCID
https://orcid.org/0000-0003-3362-5173
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?hl=es&user=Oa_CitgAAAAJ
Correo electrónico
giacaman@utalca.cl

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
4. METODOLOGÍA.....	10
4.1. Diseño General	10
4.2. Estrategia de búsqueda.....	10
4.3. Criterios de elegibilidad	13
4.4. Selección de estudios	14
4.5. Extracción de datos.....	14
6. DISCUSIÓN.....	22
7. REFERENCIAS	25

1. RESUMEN

La población de personas mayores a 60 años ha presentado un crecimiento acelerado a nivel mundial. Junto con esto, la cantidad de personas con enfermedades crónicas también ha aumentado, siendo una de las más prevalentes la demencia, la cual aumenta al avanzar la edad con un patrón de crecimiento exponencial a partir de los 60 a 65 años. Por otro lado, hay un grupo importante de personas con deterioro cognitivo, es decir, un estado intermedio entre cognición normal y demencia. Actualmente, hay evidencia de los factores de riesgo asociados al deterioro cognitivo y demencia, entre los cuales diversos estudios han establecido una posible asociación entre salud oral y deterioro cognitivo en población adulta, relación que aún no se encuentra totalmente establecida. Es por esto, que la siguiente revisión sistemática tuvo por objetivo determinar si la mala funcionalidad oral puede ser considerada un factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo en población adulta y adulta mayor. La siguiente RSL fue registrada en PROSPERO, siguiendo los criterios PRISMA-P. Las bases de datos exploradas fueron Medline vía Pubmed, SCOPUS y Web of Science utilizando los criterios de búsqueda definidos por la pregunta PECOS. La selección de los estudios y la extracción de datos fueron llevadas a cabo por dos revisores de forma independiente, donde 468 estudios fueron seleccionados para ser revisados por título y resumen, 11 artículos fueron revisados a texto completo y finalmente 10 artículos fueron incluidos. La mayor parte de los estudios realizaron modelos ajustados de regresión obteniendo una asociación significativa entre la pérdida de múltiples dientes y una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo. Por lo tanto, la mala funcionalidad oral por medio de los parámetros estudiados pareciera estar asociada al deterioro cognitivo, sin embargo, aún la causalidad no es clara.

Palabras clave: masticatory forces, tooth loss, chewing, Alzheimer's Disease, dementia, Cognitive impairment mild.

2. ABSTRACT

The population of people over 60 years old, presenting an accelerated growth worldwide. Along with this, the number of people with chronic diseases has also increased, one of the most prevalent being dementia, which increases with advancing age with an exponential growth pattern from 60 to 65 years. On the other hand, an important group of people with cognitive impairment, that is, an intermediate state between normal cognition and dementia. Currently, there is evidence of risk factors associated with cognitive development and dementia, although there have been several studies that have established a possible association between oral health and cognitive impairment in the adult population. For this reason, the objective of the following systematic review was to determine whether poor oral function can be considered a risk factor for the development of cognitive impairment in adult and elderly populations. The next RSL was registered in PROSPERO, following the PRISMA-P criteria. The databases explored were Medline via Pubmed, SCOPUS and Web of Science using the search criteria defined by the PECOS question. Study selection and data extraction were carried out by two reviewers independently, where 468 studies were selected to be reviewed by title and abstract, 11 articles for full-text review and finally 10 articles were included. Most of the studies carried out adjusted regression models, obtaining a significant association between the loss of multiple teeth and a greater probability of developing cognitive impairment. Therefore, poor oral function through the parameters studied seems to be associated with cognitive impairment; however, the causality is still not clear.

Keywords: masticatory forces, tooth loss, chewing, Alzheimer's disease, dementia, Cognitive impairment mild.

3. INTRODUCCIÓN

El aumento en la esperanza de vida y una disminución en las tasas de fecundidad han gatillado un aumento acelerado en la cantidad de personas mayores en las poblaciones de todo el mundo. Se estima que entre el año 2000 y 2050, la proporción de personas mayores de 60 años a nivel mundial se duplique, pasando del 11% al 22%. Se prevé además que el número de personas de 60 años o más aumente de 900 millones en 2015 y a 2100 millones para el 2050 (1). En el caso de América Latina y el Caribe, las cifras son similares a las anteriores, estimándose que para el 2040 este aumento sea de un 21% (2).

A medida que envejecen, las personas mayores experimentan múltiples cambios fisiológicos y patológicos y su riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles aumenta, incluyendo entre ellas la demencia. En 2015, la demencia afectó a más de 47 millones de personas alrededor del mundo. Se proyecta que para el 2030 las cifras aumenten a más de 66 millones y se espera que para el 2050 las cifras se tripliquen llegando a 131 millones de casos con demencia. Se prevé que los casos de demencia sigan aumentando especialmente en países de ingreso bajos y medianos (3). Actualmente, el tipo más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer correspondiente al 60% de los casos, seguido de la demencia vascular y la demencia por cuerpos de Lewy como las menos frecuentes (4).

Respecto al concepto de deterioro cognitivo, éste ocurre con cambios sutiles que no repercuten en el funcionamiento de la vida diaria, ha recibido múltiples denominaciones siendo la más conocida “Deterioro Cognitivo Leve” (DCL). El DCL es un estado intermedio entre cognición normal y demencia (5). Recientemente, se han incluido las dificultades en memoria episódica y semántica como predictores de deterioro cognitivo años antes de que sea percibido por el paciente y su círculo familiar (6).

En pacientes mayores con DCL, los profesionales de la salud deben considerar la exposición a factores riesgo que favorecen la progresión de la enfermedad, como condiciones metabólicas, problemas endocrinos, problemas cardiovasculares, edad, sexo,

ambiente, hábito de fumar, polifarmacia, factores genéticos como ser portador del alelo de la apolipoproteína E (ApoE4), entre otros (7). Aunque el DCL tiene un mayor riesgo de progresión a demencia, a veces vuelve al estado normal o no tiene progresión a demencia(8). Actualmente, los tratamientos e intervenciones deben estar dirigidos a reducir los factores de riesgo a través del ejercicio aeróbico, la actividad mental, estilos de vida como consumo leve a moderado de alcohol y dieta mediterránea, el compromiso social y el ocio, que pueden potencialmente ayudar a disminuir el riesgo de progresión de deterioro cognitivo(7-9). Sin embargo, todos los factores relacionados con los cambios cognitivos aún son desconocidos y están sujetos a estudios.

Recientes estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido una interconexión entre salud oral (independiente del mantenimiento del cuidado oral) y deterioro de la salud cognitiva durante el envejecimiento (10). Otros estudios epidemiológicos han observado una asociación bidireccional entre salud oral y demencia. Aunque las rutinas de higiene oral pueden verse negativamente afectadas por un declive de la cognición, los cambios en la salud oral también pueden conducir al deterioro cognitivo. Si bien hay muchos estudios que sugieren que existe una asociación entre la pérdida progresiva de dientes y un mayor riesgo de deterioro cognitivo, sin embargo no se ha podido proporcionar evidencia suficiente para respaldarlo (11). Es por esto, que es necesario conocer el rol específico que desempeña la salud oral en la patogénesis de la demencia, lo que probablemente involucra múltiples etiologías.

Se ha evidenciado el rol de la neuroinflamación en la patogénesis de la demencia (12), por lo tanto la inflamación causa un daño neuronal gracias a una cascada de eventos en el sistema nervioso central, estos eventos comienzan con la estimulación de las células gliales para posteriormente producir citocinas proinflamatorias como la proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) (13, 14). A su vez, estimulan a las células gliales para que produzcan moléculas de proteínas patológicas como P-tau y el péptido amiloide beta 1-42 que finalmente causan daño a las células nerviosas (14, 15). Los mediadores proinflamatorios pueden ingresar al sistema nervioso desde fuentes periféricas como la cavidad oral a través de la barrera

hematoencefálica (12). Estudios han indicado que la periodontitis crónica podría ser una fuente periférica que contribuya a la evolución y progresión de la demencia, y está establecido que la periodontitis crónica es causada por la respuesta del huésped frente a bacterias anaerobias predominantemente gramnegativas, tales como *Porphyromonas gingivalis*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans* y espiroquetas que liberan factores de virulencia como los lipopolisacáridos (LPS) y gingipainas que inducen a la producción de TNF-alfa, IL-1, IL-6 y PCR en la sangre (16, 17). Las microglía y astrocitos son los principales efectores de las señales neuroinflamatorias, causando trastornos metabólicos neuronales y excitotoxicidad, resultando en deterioro cognitivo.

Por otro lado, diversos estudios han sugerido que la masticación promueve la estimulación de áreas del sistema nervioso central, por ende, la actividad de comer involucra circuitos neuronales sensoriales, motores, de placer y formadores de memoria y aprendizaje (18). La masticación forma recuerdos funcionales y se convierte en un acto físico básico y placentero que involucra numerosas regiones cerebrales a través de la creación de entradas sensoriales en todo el sistema nervioso central a través de los núcleos trigémino, siendo este último encargado de transmitir la información sensorial desde el ligamento periodontal y los músculos masticatorios hacia áreas corticales del cerebro (19). Estudios en ratas muestran que en un periodo de 2 a 30 meses posterior a la exodoncia disminuyó el aprendizaje y asimismo en el caso de la dieta blanda esta disminuyó el aprendizaje espacial en un periodo desde los 6 a 12 meses (20, 21). La señalización interrumpida entre la cavidad oral y el cerebro, puede interrumpir importantes procesos neurobiológicos que contribuyen a resultados negativos como una reducción en la síntesis de acetilcolina (20, 22), disminución en la liberación de acetilcolina (23, 24) y dopamina (25), y una disminución en la expresión del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), disminuyendo la proliferación, diferenciación y formación de sinapsis de las células neuronales (25). Estudios experimentales, como los previamente mencionados, han creado modelos en organismos con el fin de buscar asociación.

Se ha estudiado que existe una interacción entre la masticación y el flujo sanguíneo cerebral, donde se ha evidenciado que la masticación aumenta tanto el flujo sanguíneo

cerebral y los niveles de oxigenación regional en las áreas sensorio motoras primarias (26), en las áreas motoras suplementarias y la ínsula, el tálamo, el cerebelo y el cuerpo estriado (27). Por lo tanto, se ha demostrado que la masticación activa regiones extendidas del cerebro.

Es sabido que existe una directa comunicación entre el hipocampo y el hipotálamo por medio del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (28) y de este modo lograr un Feedback negativo para el control de ciertas hormonas. Dentro de las hormonas secretadas por la adenohipófisis, la adrenocorticotrofina (ACTH) es la encargada de estimular a las glándulas supra-adrenales y secretar glucocorticoides (GC). Los GC actúan sobre sus receptores que están presentes en casi todos los tejidos y órganos del cuerpo, específicamente en el hipocampo se encuentran una gran cantidad de receptores de glucocorticoides (29), por lo tanto esta estructura nerviosa se convierte en un área altamente susceptible al estrés, causando deterioro en la neurogénesis del hipocampo, reduce la proliferación de células progenitoras y suprime la diferenciación neuronal y la supervivencia celular (29, 30). La evidencia de la investigación en animales ha revelado consistentemente que la masticación atenúa la actividad en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y reduce el efecto del estrés crónico (29).

Es importante destacar que la salud oral no es sinónimo de funcionalidad oral, ya que este último término hace referencia a la capacidad de realizar de manera correcta acciones como la masticación, deglución, salivación, comunicación e interacción social, entre otros. Por lo tanto, más importante que hablar de salud oral, el concepto a enfatizar debiera ser la funcionalidad. La evidencia aún no es clara con respecto a la relación entre funcionalidad oral y deterioro cognitivo, por lo que este estudio busca evaluar los resultados de diversos estudios realizados en población adulta y adulta mayor y determinar si una mala funcionalidad oral podría actuar como un factor de riesgo en el desarrollo del deterioro cognitivo. Esta relación sería de gran importancia para la formulación de nuevas medidas de salud pública orientadas a la prevención del deterioro cognitivo o demencia, además, permitiría incluir los cuidados orales en los planes nacionales para el tratamiento de demencias, que actualmente no son considerados en nuestro país.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño General

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de la literatura (RSL), que busque una asociación de causalidad entre la mala funcionalidad oral y el deterioro cognitivo, encasillando el número de dientes y la capacidad masticatoria, por medio de estudios primarios que correspondan a estudios longitudinales. Para llevar a cabo esta RSL, el protocolo de esta revisión fue registrado en PROSPERO con el número CRD42020221324 siguiendo los criterios PRISMA-P para la elaboración de las directrices (31).

4.2. Estrategia de búsqueda

Para la obtención de los estudios primarios se utilizaron las bases de datos Medline vía Pubmed, SCOPUS y Web of Science. Se buscó en la literatura disponible hasta el 02 de noviembre del 2020 utilizando una combinación de términos médicos (MeSH) y términos libres que relacionen la funcionalidad oral con el deterioro cognitivo, asimismo estos términos fueron combinados con los operadores booleanos OR y AND (Tabla 1). Se determinará como funcionalidad oral en términos claves: mastication, tooth loss y dental prostheses. El estado cognitivo será determinado con los términos: cognitive impairment, dementia y alzheimer disease. No se aplicarán restricciones de idioma y año de la publicación.

Tabla 1: Estrategias de búsqueda por términos MeSH y términos libres según la base de datos.

Search	Add to builder	Query (PUBMED)	Item Found
#3	Add	(((((chewing[MeSH Terms] OR tooth loss[MeSH Terms]) OR masticatory[MeSH Terms]) OR (mastication[MeSH Terms] OR (force, bite	414

force[MeSH Terms])) OR (dental
 prostheses[MeSH Terms])) OR (dental
 prostheses, implant supported[MeSH Terms]))
 OR (((((((((chewing) OR (tooth loss)) OR
 (masticatory forces)) OR (mastication)) OR
 (bite force)) OR (dental prostheses)) OR
 (occluding pairs)) OR (chewing ability)) OR
 (masticatory efficacy)) OR (mastication
 efficiency))) AND (((alzheimer disease[MeSH
 Terms]) OR (alzheimer dementia,
 presenile[MeSH Terms])) OR (mild cognitive
 impairment[MeSH Terms])) OR (((dementia)
 OR (alzheimer disease)) OR (cognitive
 impairment mild)) OR (cognitive dysfunction))

#2	Add	(((alzheimer disease [MeSH Terms]) OR (alzheimer dementia, presenile[MeSH Terms])) OR (mild cognitive impairment[MeSH Terms])) OR (((dementia) OR (alzheimer disease)) OR (cognitive impairment mild)) OR (cognitive dysfunction))	298,182
----	-----	---	---------

#1	Add	((((((((chewing[MeSH Terms]) OR (tooth loss[MeSH Terms])) OR (force, masticatory[MeSH Terms])) OR (mastication[MeSH Terms])) OR (bite force[MeSH Terms])) OR (dental prostheses[MeSH Terms])) OR (dental prostheses, implant supported[MeSH Terms])) OR (((((((((chewing) OR (tooth loss)) OR (masticatory forces)) OR (mastication)) OR (bite force)) OR (dental prostheses)) OR (occluding pairs)) OR (chewing ability)) OR	152,570
----	-----	---	---------

(masticatory efficacy) OR (mastication efficiency)))			
Search	Add to builder	Query (SCOPUS)	Item Found
#3	Add	(TITLE-ABS (chewing OR "tooth loss" OR "masticatory forces" OR mastication OR "bite force" OR "dental prostheses" OR "occluding pairs" OR "chewing ability" OR "masticatory efficacy" OR "mastication efficiency")) AND (TITLE-ABS (dementia OR "alzheimer disease" OR "cognitive impairment mild" OR "cognitive dysfunction")))	216
#2	Add	(TITLE-ABS (dementia OR "alzheimer disease" OR "cognitive impairment mild" OR "cognitive dysfunction"))	265,565
#1	Add	(TITLE-ABS (chewing OR "tooth loss" OR "masticatory forces" OR mastication OR "bite force" OR "dental prostheses" OR "occluding pairs" OR "chewing ability" OR "masticatory efficacy" OR "mastication efficiency"))	36,610
Search	Add to builder	Query (WOS)	Item Found
#7	Add	#6 AND #3	244
#6	Add	#5 OR # 4	271,759
#5	Add	AB=(dementia OR Alzheimer disease OR cognitive impairment mild Or cognitive dysfunction)	198,802
#4	Add	TI=(dementia OR Alzheimer disease OR cognitive impairment mild Or cognitive	135,174

		dysfunction)	
#3	Add	#2 OR #1	42,052
#2	Add	AB=(chewing OR tooth loss OR masticatory forces OR mastication OR bite force OR dental prostheses OR occluding pairs OR chewing ability OR masticatory efficacy OR mastication efficiency)	38,038
#1	Add	TI=(chewing OR tooth loss OR masticatory forces OR mastication OR bite force OR dental prostheses OR occluding pairs OR chewing ability OR masticatory efficacy OR mastication efficiency)	9,558

4.3. Criterios de elegibilidad

Fueron establecidos según la siguiente pregunta de investigación: **¿Existe asociación entre una mala funcionalidad oral y el desarrollo de deterioro cognitivo en la población adulta y adulta mayor?**

Tabla 2: Componentes de la pregunta de investigación PECOS para determinar los criterios de elegibilidad.

Componentes	Criterios
Participantes	Población >18 años sin límite de edad
Exposición	Variable independiente: Mala funcionalidad Perdida de dientes remanentes y eficiencia masticatoria reducida.
Comparador	No aplica
Outcome	Estado cognitivo (MMSE, MoCA, autoreporte, o autopsias)
Estudios	Estudios longitudinales.

4.4. Selección de estudios

Luego de obtener los estudios primarios, se realizó una recopilación de los estudios obtenidos mediante la herramienta Web Rayyan (32) con el fin de exportar los títulos y resúmenes, y asimismo eliminar los duplicados. Se utilizó el gestor de referencia EndNote. Los estudios recopilados fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de elegibilidad de dos investigadores independientes (AM y NG) que seleccionaron primero por título y resumen, al respecto no existieron diferencias de criterio en la primera parte de la selección de los artículos, posteriormente se revisaron los estudios a texto completo que habían sido incluidos anteriormente. (Figura1)

4.5. Extracción de datos

La recopilación de los datos fue realizada por dos revisores de manera independiente (AM y NG), luego de la selección de estudios. Dentro de la síntesis cualitativa de los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes datos: Fuente, tipo de estudio, tiempo de seguimiento, tamaño de la muestra, edad de los participantes, criterios evaluados asociados funcionalidad oral (V. independiente), método de evaluación del estado cognitivo (V. dependiente) y los resultados (Tabla 3)

5. RESULTADOS.

Se identificaron 874 estudios con las estrategias de búsqueda en las distintas bases de datos de Medline (Pubmed), Web of Science y SCOPUS descritas en la tabla N° 1. Al ejecutar la detección de duplicados en la plataforma web Rayyan, se identificaron 406 registros duplicados, posteriormente se realizó una revisión por título y resumen donde 11 estudios cumplían con los criterios de elegibilidad. Se realizó la lectura a texto completo excluyendo 1 artículo cuya razón se menciona en el diagrama flujo (Figura 1). De los estudios seleccionados para la recopilación de datos, los 10 artículos evaluaron el número de dientes remanentes y funcionales, capacidad masticatoria o fuerza oclusal. En base a estos resultados, se realizó una descripción de cada uno de los estudios y sus principales resultados en cada estudio incluido (Tabla 3).

5.1. Análisis cualitativo de los estudios

En la síntesis cualitativa observamos (Tabla 3) que todos los estudios seleccionados son de tipo longitudinal con un tiempo de seguimiento que va de los 3 años hasta los 22 años. Además, se incluyeron en su mayoría personas mayores con una edad promedio mayor o igual a 60 años. La cantidad de participantes varió entre 140 a 11140 participantes. Un 100% de los estudios mostraron efectos negativos del bajo número de dientes en relación con un aumento en la prevalencia e incidencia deterioro cognitivo y/o demencia, adicionalmente, dos artículos asociaron una deficiente capacidad masticatoria (33) y capacidad masticatoria autorreportada (34) con el deterioro cognitivo y el riesgo de inicio de demencia, otros dos estudios del mismo autor, asociaron la falta de soporte oclusal posterior (35) y la fuerza oclusal disminuida (36) como predictores en la incidencia de deterioro cognitivo.

5.2. Análisis de riesgo de sesgo

Figura 1: Flujograma PRISMA

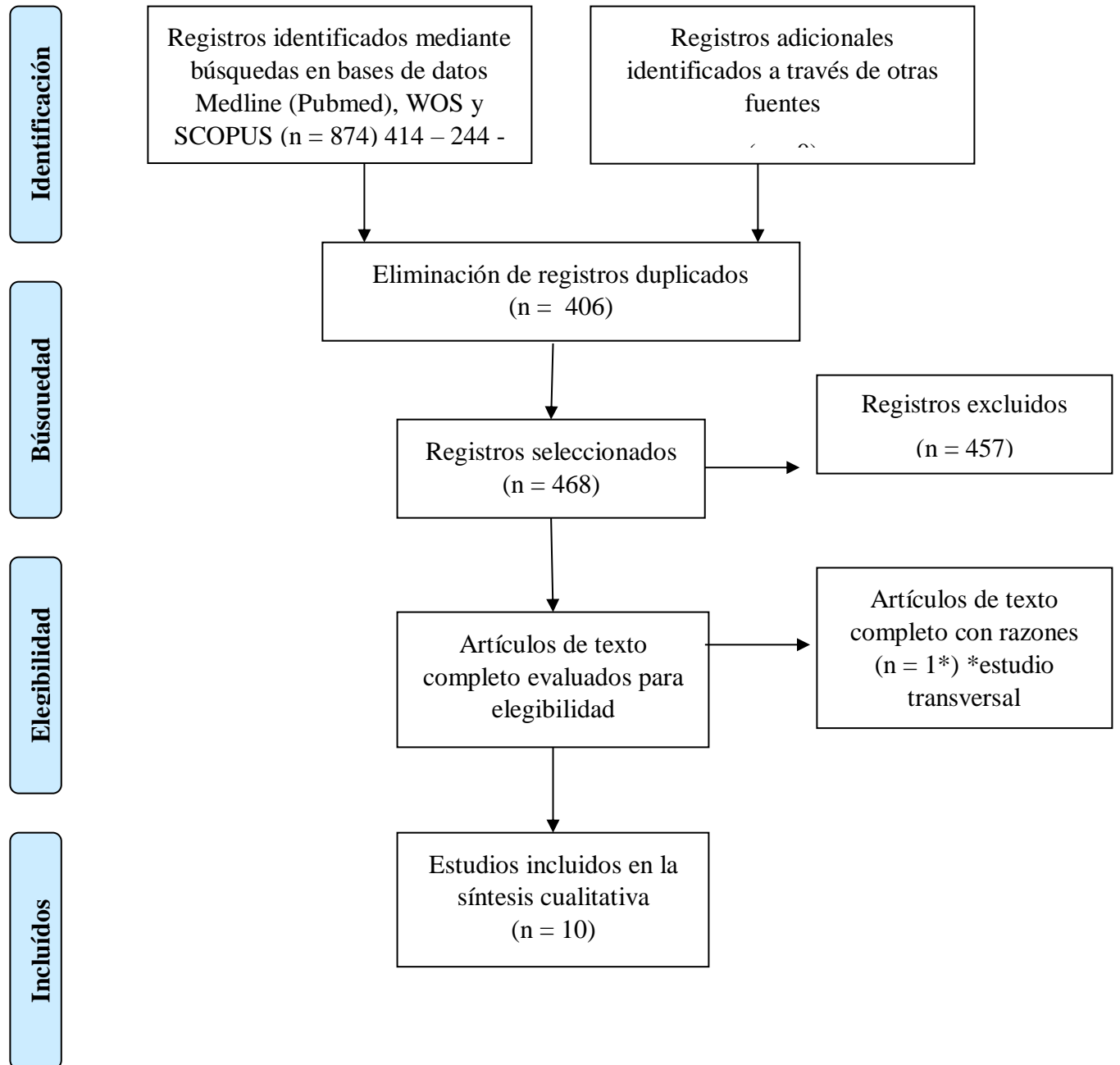


Tabla 3: Síntesis de los estudios que evalúan la capacidad masticatoria o la pérdida de dientes y su impacto en el deterioro cognitivo.

Fuente	Tipo de estudio	Tiempo de seguimiento	Tamaño de la muestra	Edad de los participantes en años	Criterios evaluados	Método para evaluar estado cognitivo	Resultados principales
Li et al., 2017(37)	Longitudinal	13 años (1998-2011)	8153	> o igual a 60 (74,4,±0,1)	Número de dientes remanentes (autoinformado)	Versión China MMSE (0-30 puntos)	La interacción entre el número de dientes y el tiempo son estadísticamente significativa, puesto que los participantes que tenían 1 diente más que los otros pacientes, el puntaje MMSE aumentó 0,01 puntos aprox. cada año.
Dintica et al., 2020(33)	Longitudinal	22 años (1989 - 2012)	544	> o igual a 60	Cada participante se clasificó en 3 categorías según índice Eichner: -A (4 CO) CM optima -B (1-3 CO) CM moderada -C(sin OC) CM deficiente Contactos Oclusles (CO) Capacidad Masticatoria (CM)	Se incluyeron 12 pruebas que evaluaron 4 dominios cognitivos (habilidades verbales, espacial/fluido, memoria y velocidad perceptiva)	La capacidad masticatoria deficiente se asocia con un deterioro cognitivo acelerado en el dominio de la habilidad espacial/fluido, sin embargo, no hubo asociación con un mayor riesgo de demencia.

Saito et al., 2018 (38)	Longitudinal	4 años (4,0 ± 0,1)	140	> a 65 años (70,9 ± 4,3)	Recuento del número de dientes. Se dividieron los participantes en aquellos que poseían ≥ 10 dientes y de 0 - 9 dientes "pérdida de múltiples dientes"	Se evaluó con el MMSE (0 - 30 puntos), se consideró con deterioro cognitivo cuando la puntuación total sea ≤ 24 puntos.	La pérdida de múltiples dientes se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo (OR:3,31), además los factores asociados significativamente fueron la edad avanzada, el sexo masculino y puntajes bajos del MMSE al inicio.
Takeuchi et al., 2017(39)	Longitudinal	5 años (2007 - 2012)	1566	≥ a 60 años	Se registró el número de dientes remanentes. Los participantes fueron clasificados dentro de 4 categorías ≥20, 10 - 19, 1 - 9 y 0 dientes.	Los diagnósticos de demencia, EA y demencia vascular se realizaron en base a criterios específicos. Asimismo, con los antecedentes clínicos y la neuroimagen, se utilizó para diagnosticar los subtipos de demencia.	La pérdida de dientes se asocia significativamente a la demencia por todas las causas y la EA. El riesgo de demencia por todas las causas fue 1,62 veces mayor en participantes con 10 - 19 dientes, comparado con la categoría ≥20 dientes.
Yamamoto et al., 2012(34)	Longitudinal	4 años	4425	65 o más	Capacidad de masticar autorreportada Salud oral autorreportada	Diagnóstico de demencia de base de datos del seguro del sistema público japonés	Capacidad masticatoria, número de dientes/uso de prótesis, presencia o ausencia de dentista regular y el cuidado de la salud dental, fueron asociados significativamente con el riesgo de demencia Personas con múltiples pérdidas de dientes pero que usaban prótesis no hubo asociación con deterioro cognitivo.

Hatta et al., 2019(36)	Longitudinal	3 años	860	70 - 80 años	Criterios orales: - N° de dientes - N° de dientes funcionales - N° de dientes periodontales - Fuerza oclusal Otros criterios: - Factor socioeconómico - Antecedentes médicos - Hábitos de beber - Hábito de fumar - Rendimiento físico - Factores genéticos - Concentración de PCR	Evaluación cognitiva de Montreal (versión japonesa) (MoCA-J)	El número de dientes y la fuerza oclusal predicen el deterioro cognitivo durante los 3 años siguientes en adultos mayores japoneses de 70 y 80 años.
Batty et al., 2013(40)	Longitudinal	5 años	11140 (con dx DM tipo II)	55 - 88 años	Autoreporte de Dientes en boca. - N° de veces que sangraron las encías.	MMSE	La mala salud bucal, indexada únicamente por la pérdida de dientes, es un factor de riesgo aparente para la demencia y el deterioro cognitivo requiere más investigación, particularmente en estudios con marcadores de respuesta inflamatoria y en aquellos con información sobre el subtipo de demencia.

Hatta et al., 2018 (35)	Cohorte prospectivo	3 años	463	79 - 81 años	Dientes restantes - Profundidad de sondaje periodontal	Versión japonesa de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA - J)	La falta de soporte oclusal posterior al inicio del estudio predijo la incidencia de deterioro cognitivo durante los 3 años siguientes en los japoneses de edad avanzada después de ajustar por posibles factores de riesgo. Aunque los datos actuales no probaron ninguna relación causal, es concebible que mantener el soporte oclusal podría reducir la incidencia de deterioro cognitivo.
Okamoto et al., 2015(41)	Longitudinal	5 años	2335	≥ 65 años	N ^a de dientes remanentes -Sanos -Cariados -Tratados	MMSE - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition Para determinar ausencia de demencia o depresión.	La pérdida de dientes puede ser un factor de riesgo independiente de deterioro leve de la memoria. Las medidas preventivas contra la pérdida de dientes a una edad más temprana pueden ser efectivas para reducir el riesgo de trastornos de la memoria.
Stein et al., 2008(42)	Longitudinal	10 años	144	75 - 98 años (en su primer examen cognitivo)	Cada participante en sus registros contenía el número de dientes cariados y restaurados. Examen radiográfico de cada paciente y se categorizó en daño periodontal A23modorado / severo. - Apolipoproteína E (ApoE) -Evaluación macro	MMSE - Pruebas de memoria, concentración, lenguaje, capacidad visuoespacial y la orientación tiempo/espacio. - Evaluación de funciones sociales y físicas diarias.	Un número bajo de dientes (0 - 9 dientes) se asoció significativamente con un aumento en la prevalencia e incidencia de demencia. -No se encontró una interacción entre el número de dientes y la presencia de ApoE. -No se encontró asociación entre el número de dientes y la gravedad de la EA.

y microscópica de
Los cerebros
(autopsia)

6. DISCUSIÓN

En vista de los resultados encontrados, es posible observar que la pérdida de dientes o un número reducido se asocian inversamente con una pérdida en el estado cognitivo, aumentando su prevalencia e incidencia. Es por ello que la evidencia sugiere que preservar el remanente dentario disminuye la probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo y/o demencia.

La interacción entre la pérdida de dientes y el deterioro cognitivo fue estadísticamente significativa en la mayoría de los estudios, es decir esta asociación fue mucho más robusta una vez que se hicieron todos los ajustes, fortaleciendo la asociación, es por ello que el propósito de esta revisión sistemática de la literatura fue buscar estudios primarios de tipo longitudinal y determinar si la mala funcionalidad oral constituye un factor causal o de riesgo para deterioro cognitivo. Se desconoce el mecanismo por el cual el deterioro cognitivo se asocia con la pérdida de dientes; sin embargo, existe evidencia al respecto. De acuerdo a nuestra revisión, la capacidad masticatoria está relacionada con la estimulación por medio del sistema estomatognático y el aumento del flujo sanguíneo de áreas corticales como el área prefrontal y del hipocampo(26), entre otras. También hemos podido observar que en personas que han perdido dientes, tienden a generar un cambio en su alimentación, comiendo menos y prefiriendo alimentos de consistencia blanda y de bajo aporte nutritivo, lo que junto con la disminución de la estimulación mecánica ocasiona una desnutrición que se deriva en una baja en el consumo de ácidos grasos, vitamina B12, antioxidantes, vitamina E que son importantes para la función cognitiva(7). Otro elemento observado es que en personas con mayor educación existe un mayor número de dientes y mayor preocupación en cuanto a la información en salud, lo que conlleva a que tengan un mayor acceso a atención odontológica y médica en general y por ende un menor deterioro cognitivo y menor incidencia de enfermedad periodontal que impide la aparición de citoquinas inflamatorias que favorezcan el deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer, junto a una mayor capacidad de ejecución de actividades de la vida diaria, reforzando así la autoestima y autocuidado. Por el contrario, personas con menor nivel educativo presentan menor autocuidado, por ende una mayor cantidad de dientes perdidos y una disminución en

la capacidad de desarrollar actividades de la vida diaria y un mayor índice de depresión que favorecen las condiciones para el deterioro cognitivo(43).

Como ya se ha mencionado, la pérdida o el número de dientes fue un criterio de evaluación en la totalidad de los estudios sin embargo, hubo un estudio que además asoció la influencia del soporte oclusal posterior (35) concluyendo que tanto el número de dientes como la fuerza oclusal predijeron el deterioro cognitivo. Hatta et al, al año siguiente publicó otro estudio en cual mostró que la fuerza oclusal se asoció significativamente con una mejor función cognitiva, es decir aquellos participantes que tenían 100 N más fuerza oclusal que otros participantes, la puntuación de MoCA aumentó en 0,103 puntos durante los tres años de seguimiento(36). Un estudio de cohorte prospectivo de 6 años de seguimiento, de acuerdo a sus hallazgos sugieren que mientras mayor sea la profundidad al sondaje y un menor soporte oclusal, facilitarían la pérdida de varios dientes, sin embargo no hubo asociación con el puntaje MoCA-J(44). Una característica de estos artículos fue que un porcentaje elevado de participantes abandonaron durante el periodo de seguimiento, y esta característica probablemente se asocia a que la mayoría de los participantes eran personas mayores de 70 a 80 años al iniciar cada estudio.

Una de las explicaciones con mayor plausibilidad biológica para explicar el por qué la pérdida de dientes se asocia a deterioro cognitivo es la enfermedad periodontal(12), que al no ser tratada condiciona la permanencia del diente en boca. En dos estudios no encontraron relación entre los días de sangrado de las encías y el deterioro cognitivo o la demencia(40), adicionalmente no se encontró una asociación significativa entre la demencia y los antecedentes de enfermedad periodontal evaluado por la pérdida de hueso alveolar categorizado en daño periodontal moderado a severo, no fue considerado un predictor de demencia(42), esto nos deja de manifiesto que hay múltiples factores que podrían alterar los resultados y por esto la importancia de una metodología clara con modelos ajustados estadísticamente con el fin de evitar resultados sesgados.

De los estudios primarios de tipo longitudinales que fueron seleccionados en esta RSL, tuvieron un tiempo de seguimiento entre 3 a 22 años, siendo el tiempo un factor importante para conocer alguna interacción causal entre las variables ya mencionadas. Sin embargo, el tamaño de la muestra no fue altamente representativa en algunos estudios, asimismo los

criterios orales evaluados fueron más homogéneos por el contrario de los métodos que evaluaron el estado cognitivo donde fue más heterogéneo, lo que impidió realizar un meta análisis.

De este análisis de la literatura podemos concluir que sí existe una asociación entre mala funcionalidad oral y el deterioro cognitivo, sin embargo, esta asociación es más fuerte cuando la variable independiente es la pérdida de dientes. En este caso, no es posible precisar si la variable independiente sea un factor causal a pesar de que la totalidad de los estudios seleccionados fueron primarios de tipo longitudinal.

Se necesita realizar nuevos estudios clínicos que midan todas las variables orales relacionadas con el deterioro cognitivo y de esta forma disminuir los factores de confusión y heterogeneidad en la metodología especialmente en la evaluación del estado cognitivo. Además, es relevante realizar ensayos clínicos controlados aleatorizados que consideren intervenciones terapéuticas protésicas que puedan dar una explicación sobre la funcionalidad oral y el deterioro cognitivo evitando su progresión y de este modo estimular el sistema estomatognático.

7. REFERENCIAS

1. OMS. Acción multisectorial para un envejecimiento saludable basado en el ciclo de vida: proyecto de estrategia y plan de acción mundiales sobre el envejecimiento y la salud 2016. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_17-sp.pdf.
2. UNFPA. Una mirada sobre el envejecimiento 2017. Available from: <https://lac.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Una%20mirada%20sobre%20el%20envejecimiento%20FINAL21junB.pdf>.
3. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017;390(10113):2673-734. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
4. OMS. Proyecto de plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia. 2016. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273319/B140_28-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
5. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003.
6. López AG, Calero MD. [Predictors of cognitive decline in the elderly]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(4):220-4. doi: 10.1016/j.regg.2009.03.006.
7. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:687-93. doi: 10.2147/cia.s73922.
8. Odawara T. Cautious notification and continual monitoring of patients with mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics*. 2012;12(2):131-2. doi: 10.1111/j.1479-8301.2012.00417.x.
9. DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2003;2(1):15-21. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00262-x.

10. Chen X, Clark JJ, Chen H, Naorungroj S. Cognitive impairment, oral self-care function and dental caries severity in community-dwelling older adults. *Gerodontology*. 2015;32(1):53-61. doi: 10.1111/ger.12061.
11. Daly B, Thompsell A, Sharpling J, Rooney YM, Hillman L, Wanyonyi KL, et al. Evidence summary: the relationship between oral health and dementia. *Br Dent J*. 2018;223(11):846-53. doi: 10.1038/sj.bdj.2017.992.
12. Tonsekar PP, Jiang SS, Yue G. Periodontal disease, tooth loss and dementia: Is there a link? A systematic review. *Gerodontology*. 2017;34(2):151-63. doi: 10.1111/ger.12261.
13. Magalhães TNC, Weiler M, Teixeira CVL, Hayata T, Moraes AS, Boldrini VO, et al. Systemic Inflammation and Multimodal Biomarkers in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):5689-97. doi: 10.1007/s12035-017-0795-9.
14. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2001;22(6):799-809. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00289-5.
15. Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, Kelley KW. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton Neurosci*. 2000;85(1-3):60-5. doi: 10.1016/s1566-0702(00)00220-4.
16. Graves D. Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*. 2008;79(8 Suppl):1585-91. doi: 10.1902/jop.2008.080183.
17. Singhrao SK, Harding A, Poole S, Kesavalu L, Crean S. *Porphyromonas gingivalis* Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:137357. doi: 10.1155/2015/137357.
18. Chuhuaicura P, Dias FJ, Arias A, Lezcano MF, Fuentes R. Mastication as a protective factor of the cognitive decline in adults: A qualitative systematic review. *Int Dent J*. 2019;69(5):334-40. doi: 10.1111/idj.12486.
19. Ono Y, Yamamoto T, Kubo KY, Onozuka M. Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. *J Oral Rehabil*. 2010;37(8):624-40. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02079.x.

20. Aoki H, Kimoto K, Hori N, Toyoda M. Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. *Gerontology*. 2005;51(6):369-74. doi: 10.1159/000088700.
21. Yamamoto T, Hirayama A. Effects of soft-diet feeding on synaptic density in the hippocampus and parietal cortex of senescence-accelerated mice. *Brain Res*. 2001;902(2):255-63. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02410-6.
22. Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, Tomida M, Ozono S. Changes in the septohippocampal cholinergic system following removal of molar teeth in the aged SAMP8 mouse. *Behav Brain Res*. 2002;133(2):197-204. doi: 10.1016/s0166-4328(02)00006-2.
23. Kato T, Usami T, Noda Y, Hasegawa M, Ueda M, Nabeshima T. The effect of the loss of molar teeth on spatial memory and acetylcholine release from the parietal cortex in aged rats. *Behav Brain Res*. 1997;83(1-2):239-42. doi: 10.1016/s0166-4328(97)86078-0.
24. Onozuka M, Watanabe K, Fujita M, Tonosaki K, Saito S. Evidence for involvement of glucocorticoid response in the hippocampal changes in aged molarless SAMP8 mice. *Behav Brain Res*. 2002;131(1-2):125-9. doi: 10.1016/s0166-4328(01)00378-3.
25. Smith DM. Neurophysiology of action anticipation in athletes: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;60:115-20. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.11.007.
26. Momose T, Nishikawa J, Watanabe T, Sasaki Y, Senda M, Kubota K, et al. Effect of mastication on regional cerebral blood flow in humans examined by positron-emission tomography with ¹⁵O-labelled water and magnetic resonance imaging. *Arch Oral Biol*. 1997;42(1):57-61. doi: 10.1016/s0003-9969(96)00081-7.
27. Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, et al. Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. *J Dent Res*. 2002;81(11):743-6. doi: 10.1177/0810743.
28. Bartsch T, Wulff P. The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience*. 2015;309:1-16. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.084.
29. Azuma K, Zhou Q, Niwa M, Kubo KY. Association between Mastication, the Hippocampus, and the HPA Axis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8). doi: 10.3390/ijms18081687.
30. Chen H, Iinuma M, Onozuka M, Kubo KY. Chewing Maintains Hippocampus-Dependent Cognitive Function. *Int J Med Sci*. 2015;12(6):502-9. doi: 10.7150/ijms.11911.

31. David Moher AL, Jennifer Tezloff, Douglas G. Altman, Grupo PRISMA. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2014.
32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
33. Dintica CS, Marseglia A, Wårdh I, Stjernfeldt Elgestad P, Rizzuto D, Shang Y, et al. The relation of poor mastication with cognition and dementia risk: a population-based longitudinal study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(9):8536-48. doi: 10.18632/aging.103156.
34. Yamamoto T, Kondo K, Hirai H, Nakade M, Aida J, Hirata Y. 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. *Psychosom Med*. 2012;74(3):241-8. doi: 10.1097/PSY.0b013e318246dffb.
35. Hatta K, Ikebe K. Influence of lack of posterior occlusal support on cognitive decline among 80-year-old Japanese people in a 3-year prospective study. *2018;18(10):1439-46*. doi: 10.1111/ggi.13508.
36. Hatta K, Gondo Y, Kamide K, Masui Y, Inagaki H, Nakagawa T, et al. Occlusal force predicted cognitive decline among 70- and 80-year-old Japanese: A 3-year prospective cohort study. *J Prosthodont Res*. 2020;64(2):175-81. doi: 10.1016/j.jpor.2019.07.002.
37. Li J, Xu H, Pan W, Wu B. Association between tooth loss and cognitive decline: A 13-year longitudinal study of Chinese older adults. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171404. doi: 10.1371/journal.pone.0171404.
38. Saito S, Ohi T. Association between tooth loss and cognitive impairment in community-dwelling older Japanese adults: a 4-year prospective cohort study from the Ohasama study. *2018;18(1):142*. doi: 10.1186/s12903-018-0602-7.
39. Takeuchi K, Ohara T, Furuta M, Takeshita T, Shibata Y, Hata J, et al. Tooth Loss and Risk of Dementia in the Community: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(5):e95-e100. doi: 10.1111/jgs.14791.
40. Batty GD, Li Q, Huxley R, Zoungas S, Taylor BA, Neal B, et al. 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. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):49-52. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.07.005.

41. Okamoto N, Morikawa M, Tomioka K, Yanagi M, Amano N, Kurumatani N. Association between tooth loss and the development of mild memory impairment in the elderly: the Fujiwara-kyo Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):777-86. doi: 10.3233/jad-141665.

42. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(10):1314-22; quiz 81-2. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0046.

43. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Xu W, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):476-84. doi: 10.1136/jnnp-2014-310095.

44. Mihara Y, Matsuda KI, Takahashi T, Hatta K, Fukutake M, Sato H, et al. Occlusal support predicts tooth loss in older Japanese people. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2020;48(2):163-70. doi: 10.1111/cdoe.12515.