

Salud Oral y Demencias

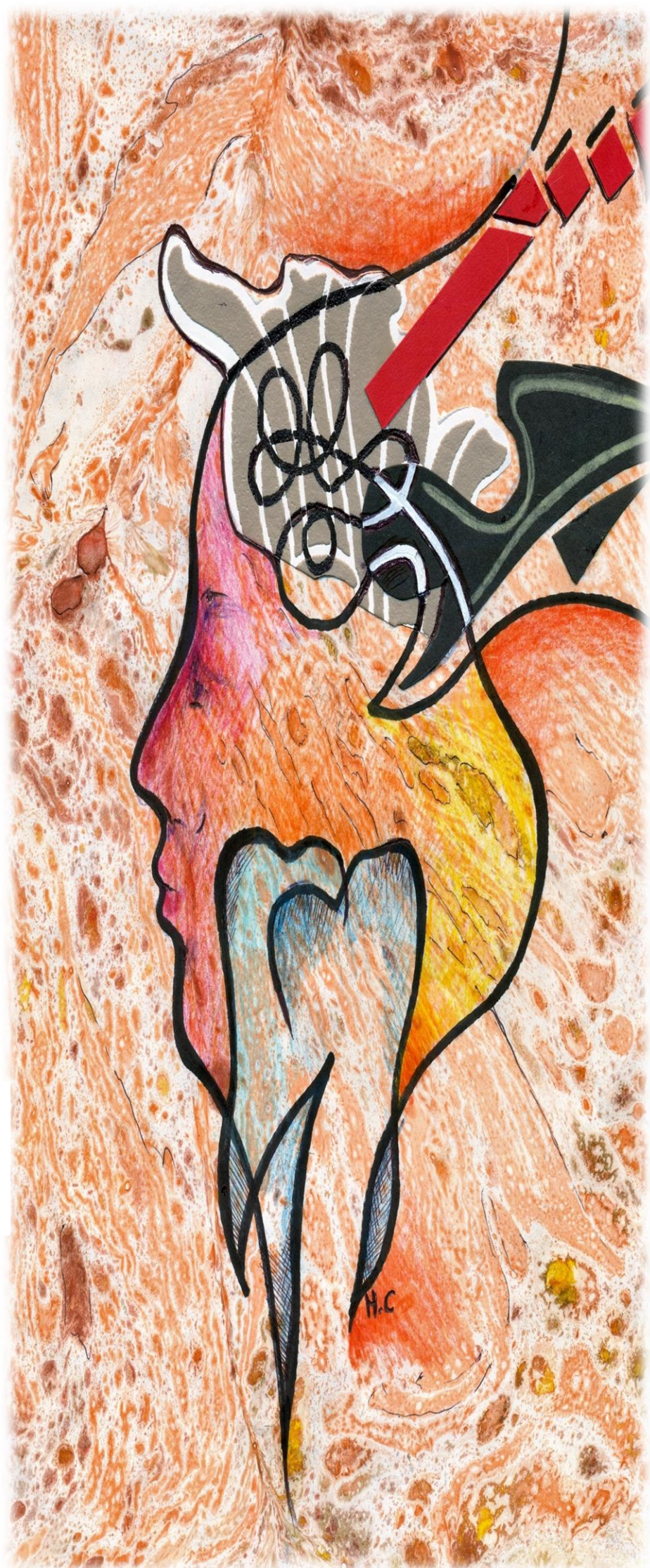
Tesis Doctoral



M^a Inés Sánchez Lara

Facultad de Odontología

Universidad de Granada, 2017



Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: María Inés Sánchez Lara

ISBN: 978-84-9163-130-9

URI: <http://hdl.handle.net/10481/45128>

TESIS DOCTORAL

**PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y
SALUD PÚBLICA -D12.56.1 - regulado por RD 1393/2007**

UNIVERSIDAD DE GRANADA



SALUD ORAL Y DEMENCIAS

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

M^a INÉS SÁNCHEZ LARA

2017



La memoria de esta Tesis Doctoral titulada: SALUD ORAL Y DEMENCIAS, ha sido presentada por la Licenciada M^a INÉS SÁNCHEZ LARA para optar a Grado de Doctor, bajo la dirección de D. JOSE ANTONIO GIL MONTOYA y Dña. ROCÍO BARRIOS RODRÍGUEZ.

Fdo. M^a INÉS SÁNCHEZ LARA

CERTIFICAN:

Que Doña M^a INÉS SÁNCHEZ LARA, Licenciada en Odontología, ha realizado bajo nuestra dirección y tutela el Trabajo de Tesis Doctoral, sobre el tema: SALUD ORAL Y DEMENCIAS, y cuenta con nuestra aprobación para ser presentada como una agrupación de publicaciones, a fin de obtener el Grado de Doctor.

En granada, a 10 de Enero de 2017

Fdo. Dr. JOSE ANTONIO GIL MONTOYA

Fdo. Dra. ROCÍO BARRIOS RODRÍGUEZ



El doctorando / The *doctoral candidate* **M^a Inés Sánchez Lara** y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: **Jose Antonio Gil Montoya y Rocío Barrios Rodríguez.**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

En Granada, a 10 de Enero de 2017

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s;*

Doctorando / *Doctoral candidate:*

Firma / Signed:

JOSE ANTONIO GIL MONTOYA

Profesor Titular del Departamento de Estomatología de
la Facultad de Odontología de la Universidad de
Granada

Firma / Signed:

ROCÍO BARRIOS RODRÍGUEZ

Investigadora de la Escuela Andaluza de Salud Pública
de Granada


Firma / Signed: La Doctoranda

M^a INÉS SÁNCHEZ LARA

La presente Tesis Doctoral se presenta bajo la modalidad “**agrupación de artículos**”. Para ello, siguiendo la normativa actual de la Universidad de Granada este documento se basa en las siguientes publicaciones científicas:

Referencia Estudio 1	Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I , Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, Burgos JS, Gonzalez-Moles MA, Barrios R, Bravo M. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. J Periodontol. 2015 Feb; 86(2):244-53.	
Indicios de calidad	Categoría: DENTISTRY, ORAL SURGERY & MEDICINE Factor de Impacto: 2.844 Posición de la revista: 11/91 (Q1)	
<p style="text-align: right;">Volume 86 • Number 2</p> <p style="text-align: center;">Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study</p> <p style="text-align: center;">José A. Gil-Montoya,* Ines Sanchez-Lara,* Cristobal Carnero-Pardo,† Francisco Fornieles,† Juan Montes,§ Rosa Vilchez,† J. S. Burgos,‡ M. A. Gonzalez-Moles,* Rocio Barrios,* and Manuel Bravo*</p>		

Referencia Estudio 2	Gil-Montoya JA, Sánchez-Lara I , Carnero-Pardo C, Fornieles-Rubio F, Montes J, Barrios R, Gonzalez-Moles MA, Bravo M. Oral Hygiene in the Elderly with Different Degrees of Cognitive Impairment and Dementia. J Am Geriatr Soc. 2016 Dec 26. doi:10.1111/jgs.14697.	
Indicios de calidad	Categoría: GERONTOLOGY Factor de Impacto: 3.842 Posición de la revista: 2/32 (Q1)	Categoría: GERIATRIC & GERONTOLOGY Factor de Impacto: 3.842 Posición de la revista: 8/49 (Q1)
<p style="text-align: center;">DENTAL AND ORAL HEALTH</p> <p style="text-align: center;">Oral Hygiene in the Elderly with Different Degrees of Cognitive Impairment and Dementia</p> <p style="text-align: center;">José Antonio Gil-Montoya, DDS, PhD,* Inés Sánchez-Lara, PhD Student,* Cristobal Carnero-Pardo, MD, PhD,† Francisco Fornieles-Rubio, MD, PhD,‡ Juan Montes, MD, PhD,§ Rocio Barrios, DDS, PhD,* Miguel Angel Gonzalez-Moles, MD, PhD,* and Manuel Bravo, MD, DDS, PhD*</p>		

Referencia Estudio 3	Gil-Montoya JA, Barrios R, Sánchez-Lara I , Carnero-Pardo C, Fornieles-Rubio F, Montes J, Gonzalez-Moles MA, Bravo M. Prevalence of Drug-Induced Xerostomia in Older Adults with Cognitive Impairment or Dementia: An Observational Study. Drugs Aging. 2016 Aug;33(8):611-8. doi: 10.1007/s40266-016-0386-x.	
Indicios de calidad	Categoría: GERIATRIC & GERONTOLOGY Factor de Impacto: 2.610 Posición de la revista: 22/49 (Q2)	
<p>Drugs Aging DOI 10.1007/s40266-016-0386-x</p> <p style="text-align: right;"> CrossMark</p> <p style="text-align: center;">ORIGINAL RESEARCH ARTICLE</p> <p style="text-align: center;">Prevalence of Drug-Induced Xerostomia in Older Adults with Cognitive Impairment or Dementia: An Observational Study</p> <p style="text-align: center;">José Antonio Gil-Montoya^{1,5} · Rocio Barrios¹ · Inés Sánchez-Lara¹ · Cristobal Carnero-Pardo² · Francisco Fornieles-Rubio³ · Juan Montes⁴ · Miguel Angel Gonzalez-Moles¹ · Manuel Bravo¹</p>		

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y APORTACIONES CIENTÍFICAS

1. Proyectos y contratos de investigación

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: 'Enfermedad Periodontal y demencia' dirigido por Dr. Jose Antonio Gil Montoya (Facultad de Odontología. Universidad de Granada).

ORGANISMO: Neuron Biopharma y la Fundación Pública Andaluza para la investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO).

FECHA: 2010-2013.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: 'Periodontitis-Demencia' dirigido por Dr. Jose Antonio Gil Montoya (Facultad de Odontología. Universidad de Granada). Proyecto GREIB -"Granada Research of Excellence Initiative".

ORGANISMO: Universidad de Granada.

FECHA: 2011-2012.

2. Publicaciones científicas adicionales

2.1. Artículos

- Gil-Montoya JA, Ponce G, **Sánchez-Lara I**, Barrios R, Llodra JC, Bravo M. Association of the oral health impact profile with malnutrition risk in Spain elders. Arch Gerontol Geriatr. 2013 Nov-Dec; 57(3):398-402. doi: 10.1016/j.archger.2013.05.002.
- Gil-Montoya JA, Barrios R, Santana S, **Sanchez-Lara I**, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Ramirez C, Gonzalez-Moles MA, Burgos JS. Association between periodontitis and amyloid- β peptide in elderly people with and without cognitive impairment. Enviado a la revista Journal of Periodontology. Enero 2017. Pendiente de revisión.

3. Comunicaciones y ponencias en congresos.

PÓSTER NACIONAL

AUTORES: Gil-Montoya JA, **Sánchez-Lara I**, Fornieles-Rubio F, Carnero-Pardo C, Montes J, Vilchez R, Bravo M.

TÍTULO: La Periodontitis y el deterioro cognitivo: estudio de casos y controles.

CONGRESO: LXV Reunión Anual Sociedad Española de Neurología.

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Barcelona.

FECHA: 19 al 23 noviembre de 2013

COMUNICACIÓN ORAL NACIONAL

AUTORES: **Sánchez-Lara I**, Gil-Montoya JA, Fornieles-Rubio F, Carnero-Pardo C.

TÍTULO: Deterioro cognitivo y periodontitis: un estudio de casos y controles.

CONGRESO: XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Gerodontología (SEGER).

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia.

FECHA: 7-9 de junio de 2012.

AGRADECIMIENTOS

Antes de nada, me gustaría dedicar unas líneas de agradecimiento a todas aquellas personas que, de un modo u otro, han contribuido al desarrollo y culminación de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar a mis padres, M^a Inés y Andrés, por confiar siempre en mí y apoyarme en todas mis decisiones. También por haberme permitido, con vuestro esfuerzo, llegar hasta aquí, enseñarme que el buen trabajo tiene su recompensa, enseñarme el camino de la humildad y a ser mejor persona. En especial a mi padre, por su motivación y empeño para que este momento fuese posible. Y cómo olvidarme de mi hermano Andrés, quien pese a estar lejos, siempre ha sabido transmitirme toda la paz y tranquilidad que tanto he necesitado en algunos momentos. Gracias por tu cariño incondicional.

A toda mi familia, a los que están y a los que se han ido. En especial a mi abuela Concha, que aun estando lejos he sentido su amor en todo momento.

A Alberto, gracias por compartir tu vida conmigo, por ayudarme a superar todas las dificultades que se me han ido presentando en este duro camino, y demostrarme que “sí se puede”. Sin tu infinito optimismo y alegría, este trabajo que tanto tiempo nos ha robado, no hubiese sido posible.

En especial a Tere, mi amiga desde la infancia con la que he compartido tantos momentos inolvidables; por tus buenos consejos, apoyo y porque pensar que estás ahí cada vez que te necesito me hace estar más segura de mí misma. Cómo olvidarme de mi gran amiga, Inma Bejarano, con la que tras emprender caminos paralelos en la investigación, ha sabido enseñarme mucho con su diplomacia y su lema “al final todo sale”. También gracias a Bárbara, por tratarme como a una hermana durante todo este tiempo.

Tampoco quiero olvidarme de Sole, quien ha sido una segunda madre para mí. Cuidándome en todo momento y, sobre todo, en esta última etapa que tanto esfuerzo y dedicación me ha requerido.

A mi tito Hilario, la parte creativa de mi vida y de esta memoria.

De igual forma, me gustaría dedicar unas palabras a todos los profesionales que han permitido que este trabajo salga adelante. Merece una mención muy especial mi principal director **Jose Antonio Gil Montoya**. Gracias por tu apoyo, confianza y por guiarme en cada una de las ideas que han hecho posible el desarrollo de esta Tesis. Por todo tu trabajo, esfuerzo y dedicación, por tu paciencia, por creer en mí desde el primer momento y reconocer mi esfuerzo en la realización de este proyecto juntos. No podría haber tenido un mejor director. Eres todo un ejemplo a seguir. También agradecer el trabajo de mi inicial codirector Manuel Bravo y mi codirectora en el trayecto final Rocío Barrios.

A todo el equipo del Servicio de Neurología del Hospital Virgen de las Nieves, sobre todo a los neurólogos: el Doctor Cristóbal Carnero Pardo y la Doctora Rosa M^a Vílchez, a la enfermera Estrella Mora y el psicólogo Samuel López. De igual forma, también quiero agradecer su trabajo al personal del Servicio de Neurología del Hospital San Cecilio, al Doctor Juan Montes y, sobre todo, a la enfermera del Hospital de Día, Conchi, por su amabilidad, cariño e interés en que los pacientes mayores estuvieran cómodos durante la toma de muestras, pese a las dificultades espaciales y temporales.

Gracias también, al personal de la Residencia de ancianos de Armilla, especialmente a las Doctoras Carmen y Balbina, y al personal de la Residencia de ancianos de Belicena, sobre todo a Mariola, que de manera paralela me han enseñado el trato tan delicado y el cariño que estos pacientes necesitan.

También quisiera agradecer el trabajo del personal de la Facultad de Odontología de Granada que ha compartido parte de sus conocimientos conmigo. A Paqui, por abrirme las puertas del laboratorio de microbiología y ayudarme en el procesado de las muestras. A mis compañeros que colaboraron en la recogida de muestras de este proyecto, a Paco Fornieles, Genaro y Rocío Barrios de nuevo.

Y por último, no quisiera olvidarme de **todas las personas que han participado en esta Tesis Doctoral y de sus familiares** porque sin su colaboración todo esto no hubiera sido posible.

*"Nunca olvides, que basta una persona
o una idea para cambiar tu vida para siempre"*

Jackson Brown

A mis padres

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1 El deterioro cognitivo y demencia	8
2.2 La enfermedad de Alzheimer	11
2.3 La salud oral relacionada con la demencia y su tratamiento farmacológico	15
2.3.1 La salud oral de los mayores con demencia	15
2.3.2 Problemas de boca seca asociado al tratamiento farmacológico en pacientes con demencia	18
2.3.3 Manejo odontológico de los mayores con demencia	21
2.4 La enfermedad periodontal	23
2.5 La enfermedad periodontal y la patología sistémica	25
2.5.1 Asociación enfermedad periodontal y patología cardiovascular	25
2.5.2 Asociación enfermedad periodontal y deterioro cognitivo/demencia	28
3. HIPÓTESIS	33
4. OBJETIVOS	37
5. MATERIAL Y MÉTODOS	41
5.1. Diseño, tamaño muestral y ámbito del estudio	43
5.2. Selección de la muestra. Criterios de inclusión/exclusión	44
5.3. Evaluación clínica y neuropsicológica	46
5.3.1. Grupo casos	46
5.3.2. Grupo control	48
5.4. Evaluación clínica odontológica-periodontal. Variables estudiadas	49

5.5. Análisis estadístico	52
5.6. Resumen de los diferentes aspectos metodológicos de los tres artículos presentados	53
6. RESULTADOS	55
6.1. Resultados de los objetivos 1 y 2 (Artículo I)	57
6.2. Resultados del objetivo 3 (Artículo II)	69
6.3. Resultados de los objetivos 4 y 5 (Artículo III)	77
7. DISCUSIÓN	87
8. CONCLUSIONES	93
9. BIBLIOGRAFÍA	97
10. ANEXOS I-III	111

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS



El índice de envejecimiento está aumentando en los últimos 30 años en España, y con ello el incremento exponencial de las enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, la búsqueda de medidas curativas de estas enfermedades, el aumento de medidas preventivas y el control de los posibles factores de riesgo asociados a estas patologías se están convirtiendo en una prioridad sociosanitaria en nuestro medio. Las enfermedades neurodegenerativas son la causa más frecuente de demencia, síndrome multitietiológico caracterizado por un déficit cognitivo múltiple y precedido por una fase intermedia denominada deterioro cognitivo leve (DCL). La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa que principalmente causa demencia y está asociada a múltiples factores de riesgos modificables y no modificables. Existen estudios epidemiológicos que demuestran una asociación entre diferentes aspectos de la salud oral como es la periodontitis, factor de riesgo modificable, y el deterioro cognitivo, de la misma forma que relacionan la demencia como factor de riesgo de una higiene oral deficiente. También se ha demostrado que los adultos mayores polimedificados presentan con mayor frecuencia el síndrome de boca seca, que deteriora su salud oral y su calidad de vida.

La implicación del dentista en el equipo que atiende a esta población sería muy importante para contribuir a una mejora en el pronóstico e incluso a la instauración de la enfermedad neurodegenerativa, y también lógicamente para prevenir las consecuencias a nivel dental. Por este motivo, indagar en la asociación bidireccional de la salud oral y las demencias ha sido nuestro principal objetivo en esta Tesis Doctoral.

Un total de 409 sujetos fueron incluidos en función de los criterios de inclusión en los diferentes estudios mostrados en esta Tesis Doctoral. Los casos, sujetos con deterioro cognitivo y/o demencia, fueron seleccionados de los Servicios de Neurología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada. Y los controles, sujetos sin deterioro cognitivo, han sido recogidos en el Centro de Atención Primaria de la Caleta de Granada.

Los resultados de esta Tesis Doctoral indican: a) el 10% de los casos (con DCL/demencia) presentaron ausencia de enfermedad periodontal (EP) o enfermedad periodontal leve, el 21,7% periodontitis moderada y el 68,3% periodontitis severa, con

claras diferencias estadísticamente significativas frente a los controles; b) existe una asociación estadísticamente significativa entre la periodontitis, valorada mediante el sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa y pérdida de inserción (PI), y el deterioro cognitivo tras ajustar por los posibles factores confundentes (edad, sexo, nivel de educación, hábitos de higiene e hiperlipidemia), sin embargo, no se obtuvo una asociación significativa entre la pérdida de dientes y el DCL; c) se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el grado de deterioro cognitivo y la higiene oral diaria, evidenciada por un mayor acúmulo de placa bacteriana e inflamación gingival tras ajustar el modelo por las variables confusoras (edad, sexo, nivel de educación, y el consumo de tabaco y alcohol, d) la xerostomía se presentó en el 70,5% de los sujetos con deterioro cognitivo, frente al 36,5% de los que no tenían deterioro, y se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de xerostomía y deterioro cognitivo, e) Los antihipertensivos, los inhibidores de la bomba de protones, los anticolinesterásicos y la memantina fueron asociados significativamente con la presencia de xerostomía. Este último fármaco se asoció a la presencia de xerostomía tras el ajuste por variables confusoras (edad, sexo) y fármacos con potencial efecto xerostómico.

Estos hallazgos sugieren que la salud oral está asociada al deterioro cognitivo/demencia en sus diferentes grados, siendo esta asociación bidireccional. Así, por un lado, la periodontitis puede actuar como factor de riesgo del deterioro cognitivo/demencia; y por otro, el deterioro cognitivo/demencia puede actuar como factor de riesgo de una higiene oral deficiente, además los fármacos utilizados para el tratamiento de la demencia pueden tener como efecto adverso la xerostomía, que deteriora la salud oral y su calidad de vida. Son necesarios más estudios que nos ayuden a entender esta asociación con el fin de mejorar la salud bucal y la calidad de vida de los pacientes con deterioro cognitivo y/o demencia.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS



El envejecimiento de la población, la mayor esperanza de vida y la baja tasa de natalidad se han convertido en un fenómeno epidemiológico en todo el mundo. De acuerdo con el índice de envejecimiento, la proporción de la población española con 65 años o más se han duplicado en los últimos 30 años, situándose en el séptimo lugar entre los países europeos (1). Una de las consecuencias sociosanitarias más importantes será el aumento exponencial de las enfermedades neurodegenerativas. Se estima que el número de personas con demencia se duplique cada 20 años, produciéndose 5 millones de casos nuevos cada año en el mundo, así que de 24,3 millones de personas afectadas en 2001, se prevé que esta cifra puede aumentar a 42,3 millones en 2020 y 81,1 millones en 2040 (1, 2).

Las enfermedades neurodegenerativas son conjunto de procesos crónicos y progresivos asociados a la edad que se caracterizan por pérdida neuronal en los sistemas motor sensorial y cognitivo, atrofia cerebral y acúmulo de depósitos proteicos anormales en las neuronas o en el espacio intersticial, produciendo pérdidas de memoria y otras capacidades mentales. Los distintos procesos neurodegenerativos difieren entre sí por el tipo y el defecto proteico que se deposita (3) y por la afectación preferencial de distintos sistemas funcionales (4): encontramos placas seniles, ovillos neurofibrilares, pérdidas neuronales y deficiencia en acetilcolina en la EA; cuerpos de Lewy y depleción de dopamina en la enfermedad de Parkinson; inclusiones celulares y axones motores hinchados en la esclerosis lateral amiotrófica; ácido gamma-aminobutírico disminuido o ausente en las neuronas del neocórtex en la enfermedad de Huntington. Las enfermedades neurodegenerativas son la causa más frecuente de demencia (5).

Actualmente, existe una ausencia de medidas curativas de estas enfermedades, por lo que es extremadamente urgente aumentar las medidas preventivas y controlar los posibles factores de riesgo asociados a estas patologías. Esto se debe al desconocimiento de los mecanismos patogénicos de las enfermedades neurodegenerativas, aunque se ha postulado que la “inflamación” puede estar relacionada con la patogenia de las demencias en particular (6, 7). En el área que nos compete, también se ha tratado de indagar en las infecciones orales como posible

factor etiológico de las demencias y como posible factor modificador o preventivo frente a las mismas. Existen importantes evidencias científicas que demuestran la asociación de la EP como enfermedad infecciosa e inflamatoria y la demencia (6-8). También se ha evidenciado que los pacientes con demencia presentan un peor estado de salud bucodental que dependerá de la higiene oral que presenten (9, 10), de las dificultades en la prestación del cuidado dental e incluso de la presencia de hiposalivación como consecuencia del tratamiento farmacológico empleado para la patología neurodegenerativa, entre otras (11, 12). De este modo, el propio proceso neurodegenerativo, en concreto el deterioro cognitivo y/o la demencia y su tratamiento farmacológico empleado, actuarían como un factor de riesgo de la salud oral en estos pacientes.

La implicación del dentista en el equipo que atiende a esta población sería muy importante para contribuir a una mejora en el pronóstico e incluso a la instauración de la enfermedad neurodegenerativa, y también lógicamente para prevenir las consecuencias a nivel dental. Por este motivo, indagar en la asociación de la salud oral y las demencias ha sido nuestro principal objetivo en esta Tesis Doctoral.

2.1. El deterioro cognitivo y demencia

El DCL es una fase intermedia que frecuentemente precede a la demencia y consiste en un estado de déficit comportamental que no es suficientemente grave para tener repercusiones funcionales (13). La prevalencia del deterioro cognitivo, que es considerado como un criterio diagnóstico de demencia, es del 18% en las personas mayores (14). En España, la mitad de las personas de 80 años tiene algún grado de deterioro cognitivo (15).

La demencia es un síndrome clínico plurietiológico (3) que se caracteriza por la pérdida de memoria y de múltiples funciones cognitivas que alteran las actividades de la vida diaria del sujeto (3, 4). En Europa occidental las tasas de prevalencia en individuos mayores de 60 años se sitúa en torno al 5,4% (2). El grupo *NEDICES*

(*Neurological Disorder in Central Spain*) sitúa la prevalencia de demencia en España cercana al 6% de los ancianos (16), estimándose entre 400.000 y 600.000 casos de demencia en el país (1).

El síndrome clínico de la demencia en general incluye un componente neuropsicológico que consiste en una serie de deterioros cognitivos (deterioro de la memoria, afasias, apraxias, agnosias, etc.), un elemento neuropsiquiátricos con los síntomas psicológicos asociados y trastornos de la conducta (depresión, psicosis, delirios, alucinaciones, agresividad, etc.) y en tercer lugar presentan un déficit en las actividades de la vida diaria (17). Con frecuencia la evolución es de tipo crónico, pero no necesariamente irreversible ni progresiva; la mayoría de las demencia son progresivas, cuando empeora con el tiempo interfieren paulatinamente en un mayor número de habilidades cognitivas, sin embargo no es una característica necesaria (4).

Entre las múltiples enfermedades que pueden cursar con demencia, podemos distinguir tres grandes categorías etiológicas (18):

- Demencia primaria: es la demencia que no resulta de otra enfermedad, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras demencias degenerativas primarias (enfermedad de Parkinson, enfermedad Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, etc.).
- Demencia secundaria: es la demencia que ocurre como resultado de una enfermedad física o lesión, como las demencias vasculares u otras demencias secundarias (infecciosas, metabólicas, carenciales de vitaminas, etc.).
- Demencias combinadas (o de etiología múltiple): como la EA asociada a un componente cardiovascular u otras demencias combinadas.

Los cuatro grupos de demencia primaria se han definido, de acuerdo con criterios clínicos y de investigación, como (16):

- 1) EA (incluida la EA mixta).
- 2) Demencias vasculares (demencia vascular, incluyendo enfermedad de los vasos grandes y pequeños).

- 3) Demencia frontotemporal, incluyendo la enfermedad de Pick, afasia progresiva y la demencia semántica).
- 4) Demencia Cuerpos de Lewy, incluyendo demencia de la enfermedad de Parkinson.

Los estudios recientes, realizados a nivel mundial en sujetos ≥ 65 años, muestran que la causa más frecuente de demencia es la EA, con una prevalencia de un 54%, frente al 16% de la demencia vascular y el 30% que representa otras demencias (incluyendo la demencia frontotemporal, demencia con Cuerpos de Lewy y las demencias mixtas) (19).

En la literatura científica se encuentran descritos múltiples factores de riesgo de la demencia, sin embargo no existen estudios concluyentes que los confirmen. Los estudios recientes demuestran que la tasa de conversión de pacientes con DCL a demencia tipo EA es de 10-15% (20), y esta cifra puede aumentar hasta un 50% después de tres años de seguimiento (21). Entre ellos destacamos los factores de riesgo no modificables como la edad, el sexo femenino y la genética; y los factores de riesgo modificables como el estilo de vida (hábito tabaquismo y enolismo, bajo nivel de educación), la dieta, los traumatismos craneales, el DCL (20), la hipertensión arterial, y la presencia de determinadas enfermedades como las enfermedades cardiovasculares (ECV) y aterosclerosis, las dislipidemias (la diabetes, el síndrome metabólico y problemas endocrinos, la obesidad patológica, el hipotiroidismo), las enfermedades periodontales, las enfermedades respiratorias, el bajo peso al nacer y preclamsia, la artritis reumatoide, la osteoporosis, la espondilitis anquilosante, síndrome de Down, determinadas infecciones (virus del herpes simple, deficiencias nutritivas (vitaminas B₁, B₆, B₁₂) reacciones a los medicamentos, determinadas intervenciones médicas, las sustancias tóxicas (plomo, aluminio, alcohol y drogas), los estados de anoxia, la apnea del sueño y la inactividad física, son los factores investigados en los últimos años (22).

2.2. La enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por la presencia de deterioro cognitivo y conductual de inicio insidioso y curso progresivo de aparición en la edad adulta, principalmente en la vejez (23). Es la causa principal de demencia, estimándose aproximadamente el 60% de todos los casos (17). Los estudios más recientes realizados en nuestro medio, muestran una prevalencia del 3% a la edad de 65 años que aumenta progresivamente hasta el 50% en mayores de 85 años (15); este aumento exponencial de prevalencia a partir de los 65 años representa uno de los principales problemas sociosanitarios mundiales (24). En 2009, se registraron 27 millones de casos de la enfermedad de Alzheimer en todo el mundo y se prevé una prevalencia de 86 millones en el año 2050 (25). Los estudios epidemiológicos en España estiman una tasa alarmante de EA en los próximos años pudiendo alcanzar cifras entre 400.000-500.000 afectados, sospechando, además, un porcentaje importante de pacientes no diagnosticados (26).

La etiopatogenia de la EA es desconocida al ser una enfermedad multifactorial y compleja (8). Actualmente no se sabe qué inicia el proceso de la enfermedad de Alzheimer, pero sí se conoce que el daño cerebral empieza de 10 a 20 años antes de que algún problema sea evidente. Es muy probable que las causas de esta enfermedad incluyen alguna combinación de factores genéticos, ambientales y el estilo de vida (27). Todas las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por el depósito de proteínas anómalas que dan lugar a la formación de fibrillas en diferentes localizaciones del cerebro, dando lugar así, a los diferentes tipos de enfermedades. La EA, en particular, se caracteriza histopatológicamente por la presencia de depósitos de la forma 1-42 del polipéptido β -amiloide ($A\beta_{42}$) y de la proteína tau hiperfosforilada, dando lugar a la placa amiloide y a los ovillos neurofibrilares, respectivamente (28). Estos depósitos proteicos comienzan a formarse en la zona del hipocampo (Estadio 1 de la EA) y se extienden hacia el área temporal y parietal (Estadio 2) y finalmente hacia el área insular y otras áreas de la corteza cerebral (Estadio 3). Otra de sus características es la pérdida de conexiones sinápticas (27), lo que lleva junto con el depósito anómalo de proteínas a la destrucción y muerte neuronal.

Actualmente, existen varias hipótesis en cuanto a la etiopatogenia de la EA pero solo dos son las más aceptadas en la literatura, la hipótesis amiloidea y la hipótesis del “eje tau”:

- La **hipótesis amiloidea**, sostiene que la muerte neuronal en el Alzheimer se debe al apósito anómalo de placas de amiloide densas y extracelulares en la sustancia gris cerebral, formadas fundamentalmente por la forma 1-42 del polipéptido A β (29). Además, se alteran los vasos sanguíneos y favorece la formación de radicales libres, interfiriendo así en el flujo sanguíneo, lo cual favorece su acumulación (24). Este polipéptido A β 42 se forma, entre otros procesos, a partir de la proteína precursora de amiloide (en inglés, *APP*, por *Amyloid Precursor Protein*), proteína cuya función no ha sido determinada pero se asocia con el crecimiento, supervivencia y reparación de las neuronas (30). Esta placa también está formada en menor cantidad por la apolipoproteína E (ApoE), que se une firmemente al péptido A β , lo que favorece la formación de las fibras amiloides (31).
- La **hipótesis del “eje tau”** sostiene que la proteína tau, encargada de estabilizar los microtúbulos intracelulares y contribuir en el transporte de sustancias a través de la célula, está alterada en pacientes con EA. Esta proteína se fosforila cada vez más y se acumula en forma de hileras y eventualmente en ovillos neurofibrilares dentro de las neuronas comprometiendo sus propias funciones además de interferir en las funciones neuronales (32).

También se han descrito otros mecanismos implicados en la patogenia de la EA, como son los inflamatorios de manera que la inflamación y la actuación de citoquinas podría ser un factor primario o secundario en la EA (33). De este modo, la forma 1-42 del péptido A β 42 y la proteína tau hiperfosforilada podrían estimular las células gliales e iniciar una neuroinflamación al producir citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β (interleucina), la IL-6, TNF- α (factor de necrosis tumoral α , en inglés *tumor necrosis factor*) y otros factores inflamatorios como la proteína C reactiva, desencadenando una neurodegeneración. Por otro lado, estos factores inflamatorios podrían actuar de

manera primaria desencadenando la síntesis de A β 42 y la fosforilación de la proteína tau (7, 34).

Otro factor desencadenante de la EA, en menor medida, son los genes, siendo esta enfermedad autosómica dominante en menos de un 10% de los casos (35). La EA de inicio temprano está asociada a mutaciones en genes del cromosoma 21, que desencadenan una gran acumulación de A β 42 dando lugar a las placas seniles densas. Aunque la mayoría de los casos de Alzheimer no se deben a una herencia familiar, se han investigado muchos genes que actúan como factor de riesgo en la EA, existiendo también genes protectores (36). Uno de los factores de riesgo más importantes es la presencia del alelo 4 del gen epsilon de la ApoE, que desencadena la EA esporádica en fase tardía junto con la actuación de otros factores de riesgo externos (37, 38).

La clínica de EA evoluciona durante años pasando por varias etapas no siempre bien definidas: DCL, EA inicial, moderada y avanzada. Los dominios cognitivos que con más frecuencia se dañan en la EA son la memoria, el lenguaje, la percepción, la atención, las habilidades constructivas y de orientación. La EA inicial comienza con una leve pérdida de memoria reciente, o la capacidad de realizar tareas domésticas cotidianas y en la fase avanzada, el paciente presenta un deterioro muy acusado, tendente al estado vegetativo, con problemas para deglutir, deambular o controlar esfínteres. La muerte ocurre por neumonía por aspiración, sepsis por infección urinaria, por infección de úlceras de decúbito, por inanición o por patología independiente relacionada con la edad (39).

Actualmente, el diagnóstico de la EA se basa en la aplicación de criterios clínicos, ya que hasta la fecha no se han establecido marcadores biológicos con la fiabilidad y especificidad necesarias. Los criterios generales para el diagnóstico de demencia se recogen en el manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), con los que además han clasificado a los pacientes en función de la gravedad de la demencia en leve, moderada y grave (40). Se han definido otros criterios específicos para EA, siendo los del grupo de trabajo del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders*

Association (NINDS-ADRDA) los más aplicados internacionalmente. Este grupo establecen tres grados de certeza: EA probable (cuando las características clínicas y evolutivas siguen un patrón habitual), EA posible (coexisten otros procesos asociados que pueden causar la alteración cognitiva o bien la forma de evolución es atípica) y EA segura, que será siempre tras una confirmación anatomopatológica (necropsia) (41). Para catalogar el estadio de la EA se emplea más habitualmente las escalas GDS- FAST (*Global Dementia Scale-Functional Assessment Staging*) y CDR (*Clinical Dementia Rating*). El GDS se interpreta de la siguiente manera: GDS 1, Ausencia de déficit cognitivo; GDS 2, Déficit cognitivo muy leve; GDS 3, déficit cognitivo leve; GDS 4, EA leve; GDS 5, EA moderada; GDS 6, EA moderadamente grave; GDS 7, EA grave (42). La interpretación del CDR es la siguiente: CDR 0, no tiene demencia; 0,5 y 1, demencia leve; CDR 2, demencia moderada; y CDR 3, demencia severa (42).

El tratamiento del Alzheimer se divide en tratamiento farmacológico y el tratamiento no farmacológico. Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico eficaz para la EA (5, 43):

1. Tratamiento farmacológico de la EA:

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC): como el Donepezilo, la Galantamina y la Rivastigmina. Éstos corresponden con el tratamiento tradicional y actúan inhibiendo la enzima colinesterasa impidiendo que se destruya la acetilcolina liberada, produciendo como consecuencia un aumento en la concentración y en la duración de los efectos del neurotransmisor; se utilizan en las primeras fases de la enfermedad, retrasando los síntomas de deterioro cognitivo entre 6 y 12 meses y disminuyen la gravedad y frecuencia de los trastornos del comportamiento.

Antagonistas del sistema glutamatérgico: Memantina. Se utiliza en estadios más avanzados y actúa bloqueando los receptores NMDA (de N-metil-D-aspartato) de glutamato, y presenta una eficacia e indicaciones similares a los IAC.

2. Fármacos adjuntos: son los orientados a controlar los síntomas psicológicos y conductuales (ansiedad, depresión, agitación, trastornos del sueño, etc.):

antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos o neurolépticos atípicos (*Risperidona*), antipsicóticos o neurolépticos típicos (*Haloperidol*), benzodicepinas, anticonvulsivantes y otros ansiolíticos.

3. **Tratamiento no farmacológico de la EA:** corresponde con la estimulación cognitiva, los cuidados de dependencia que conlleva la enfermedad y su intervención psicosocial.
4. **Otros tratamientos alternativos** (con escasos resultados hasta el momento): *Gingko biloba*, AINES, estrógenos.

Uno de los factores de riesgo que recientemente se han propuesto en relación a la EA son los procesos inflamatorios (6, 7, 34). Y una de las patologías crónicas responsables de esta inflamación sistémica, relacionada actualmente con la EA, es la Enfermedad Periodontal (7, 8, 44, 45). Por tanto, una mejoría en la higiene oral de los pacientes sería una medida preventiva directa para el control de la inflamación local y la EP y en consecuencia una medida preventiva en el control de los factores de riesgo de la EA.

2.3. La salud oral relacionada con la demencia y su tratamiento farmacológico

2.3.1. La salud oral de los mayores con demencia

Se ha demostrado que los pacientes con deterioro cognitivo con o sin demencia presentan un deterioro progresivo de la *salud oral*, que da lugar a un aumento de repercusiones sistémicas y una disminución de la salud general y calidad de vida (46, 47). Las personas mayores con demencia tienen una peor higiene oral, pero sólo unos pocos estudios han analizado en profundidad la asociación entre el tipo de demencia y la salud oral (9). Los estudios realizados sobre la salud bucal en pacientes ancianos con deterioro cognitivo se han llevado a cabo en poblaciones restringidas, por lo que los resultados de estos estudios no pueden generalizarse al resto de la población (48).

En general, la salud oral de los ancianos es pobre (49), sobre todo en aquellos que se encuentran dependientes y con graves deterioros cognitivos o funcionales, donde la capacidad para mantener la higiene oral depende de ambos factores (9, 10). Se ha demostrado que las personas mayores con demencia tienen más placa dental (50) y un mayor riesgo de padecer enfermedades bucodentales, como caries coronarias y radiculares (46), infecciones periodontales (51), presentan un mayor número de dientes no restaurables (52), mayor prevalencia de xerostomía, malnutrición, y lesiones en la mucosa oral (candidiasis y úlceras) que los pacientes sin demencia (53). Existen estudios que relacionan, la EP y la caries, principales razones de la pérdida de dientes, con el deterioro cognitivo (54). Según estos trabajos la pérdida de dientes podría asociarse con un aumento del riesgo de demencia (55). Con respecto al uso de prótesis dentales, los pacientes con demencia presentan con menos frecuencia prótesis removible y su estado es peor comparadas con los controles (50). Además, los pacientes con demencia avanzada presentan discinesia o movimientos involuntarios de la mandíbula, que pueden ser un efecto secundario de los antipsicóticos (haloperidol) y la medicación antidepresiva, y tiene como complicaciones bucales el desgaste, desplazamiento y fractura de los dientes, dolor orofacial, degeneración de la articulación temporomandibular, úlceras secundarias a la lengua y mordidas en las mejillas, disartria, disfagia, dificultades para masticar, ingesta inadecuada de alimentos y pérdida de peso (56). Otra consecuencia en la cavidad oral que se ha descrito en pacientes con demencia avanzada es la presencia de sialorrea, debido a la dificultad en la deglución y el cierre incorrecto de los labios, situación que puede provocar queilitis angular, irritación de la piel y mal olor (5).

En contraposición con las investigaciones anteriores, otras investigaciones no encontraron asociación entre el número de dientes y la presencia de demencia (57). Naorungroj y cols. (58) observaron que la función cognitiva está fuertemente asociada al cepillado dental pero no a la presencia de placa bacteriana y gingivitis; del mismo modo, Steinmassl y cols. (59) determinaron que los diferentes grados de deterioro cognitivo no tienen relación con los índices de higiene oral. También, Srisilapanan y cols. concluyeron que los pacientes con demencia tiene un estado de salud oral mejor

que los no dementes, y únicamente la gravedad de demencia fue la única característica que mostró una mayor experiencia de caries dental (60).

Como podemos observar, esta asociación entre el estado de salud oral pobre y el deterioro cognitivo puede ser compleja y bidireccional, de manera que un pobre estado de salud oral podría actuar como un factor de riesgo y como una consecuencia de los procesos neurodegenerativos (61). De esta forma, el deterioro cognitivo y/o demencia podrían actuar como factor de riesgo de una deficiente higiene oral en estos pacientes, y la higiene oral pobre podría aumentar el riesgo de demencia; ambas direcciones podrían estar influenciadas por otros factores como el bajo nivel sociocultural (62), una dieta inadecuada e incluso el uso de gran cantidad de fármacos (48), etc. Las evidencias contradictorias anteriormente mencionadas, son posiblemente debidas a que existen diferentes factores asociados, no bien conocidos o desconocidos que podrían actuar antes de la pérdida de la función cognitiva. Por tanto, son necesarios más estudios que determinen de qué manera la pérdida de función cognitiva afecta a la capacidad de mantener una higiene oral adecuada, y viceversa.

Los estudios no demuestran tampoco una clara diferencia entre el cuidado dental que presentan los pacientes con demencia institucionalizados o no institucionalizados, debido a la falta de estudios relacionados con la salud oral en pacientes con demencia no institucionalizados. La salud oral de los pacientes con demencia que viven en residencias de ancianos es pobre a pesar del cuidado dental realizado por sus cuidadores (59), debido posiblemente a la falta de cooperación por las instituciones (63), y a la falta de tiempo y de conocimiento por parte de los cuidadores (64). Existen evidencias que demuestran que la educación de los cuidadores mejora la salud oral de las personas mayores que sufren de demencia, ya estén o no institucionalizadas, mediante la implementación de medidas higiénicas en su rutina de cuidado diario (65).

2.3.2. Problemas de boca seca asociado al tratamiento farmacológico en pacientes con demencia

La saliva es esencial para el mantenimiento de una salud oral y general (66) y su ausencia trae como consecuencias serios efectos adversos como mayor incidencia de caries, susceptibilidad a la candidiasis oral, xerostomía, dificultades de habla, masticación y deglución, alteración de la percepción del gusto y halitosis (67). Los componentes salivares se secretan por mecanismos independientes: en primer lugar, un componente de fluido que incluye iones, producido principalmente por estimulación parasimpática y, en segundo lugar, un componente proteico liberado principalmente en respuesta a la estimulación simpática. La estimulación parasimpática produce mucha saliva con baja concentración de proteínas, mientras que la estimulación simpática produce poca saliva con alta concentración de proteínas y puede dar así una sensación de sequedad. Por tanto, la secreción de las glándulas salivales está principalmente bajo control nervioso autónomo, aunque varias hormonas también pueden modular la composición salivar (68).

La xerostomía, o sensación subjetiva de boca seca, es la manifestación clínica más común de la disfunción de las glándulas salivares, sin embargo, no todos los pacientes con un flujo salival reducido la experimentan, y también puede estar presente en pacientes con un flujo salival normal (69). Su etiología es múltiple y no bien conocida (70): iatrogénica (por la acción de medicamentos, radiación local y quimioterapia), enfermedades de las glándulas salivales relacionadas con trastornos sistémicos (agenesia glándulas, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, artritis reumatoide, fibrosis quística, lupus eritematoso sistémico, cirrosis biliar primaria, diabetes mellitus, infecciosas (VIH, VHC...), deshidratación, factores psicológicos (depresión, ansiedad, estrés). La toma de ciertos medicamentos es sin duda la principal etiología de la xerostomía, pero rara vez provocan un daño irreversible a las glándulas salivares. Se conocen más de 500 medicamentos capaces de aumentar, disminuir o alterar la composición del fluido salival, posiblemente porque imitan la acción del sistema nervioso autónomo o por la acción directa sobre procesos celulares necesarios para la salivación, y también pueden afectar indirectamente por alteración del balance de

fluidos y electrolitos o por perturbar el flujo sanguíneo hacia las glándulas salivares. Además, el efecto de boca seca producida por medicamentos se potencia cuando se combinan uno con otro (71). Existen diferentes grupos de medicamentos que se han relacionado más frecuentemente con xerostomía (ver Tabla I) (70).

Tabla I: Grupos de medicamentos asociados a xerostomía.

<p>Fármacos anticolinérgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> Antidepresivos tricíclicos Antagonistas de los receptores muscarínicos (tratamiento de la vejiga hiperactiva) Antagonistas de los receptores alfa (tratamiento de la retención urinaria) Antipsicóticos (fenotiazinas) Diuréticos Antihistamínicos
<p>Medicamentos simpaticomiméticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Antihipertensivos Antidepresivos (agonistas de serotonina o bloqueadores de reabsorción de noradrenalina y / o serotonina) Antieméticos Descongestionantes Broncodilatadores
<p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> Relajantes del músculo esquelético Agentes antimigrañosos Benzodiacepinas Hipnóticos, opioides Inhibidores de la bomba de protones, etc.

Una revisión reciente muestra que la prevalencia de xerostomía en general está entre 5-39% y la prevalencia en los ancianos está entre 17-40% (72), hasta porcentajes entre un 37-71% de los que viven en centros geriátricos u hospitales (73). Concretamente, la prevalencia de boca seca relacionada con la medicación es del 32% (74), siendo ésta la reacción adversa a nivel bucal más frecuente relacionada con la medicación (80,5%) seguida de disgeusia y estomatitis (75). Muy pocos trabajos han centrado su atención en los problemas de xerostomía e hiposalivación de la población geriátrica con demencia (76), pese al aumento exponencial en estas patologías dentro de los países desarrollados.

En los últimos años, la xerostomía también se ha relacionado con enfermedades neurodegenerativas como EA o la enfermedad de Parkinson (12). Los pacientes con demencia presentan unos efectos adversos a nivel oral relacionados con la ausencia o presencia de saliva, posiblemente debidos a un nivel inadecuado de la higiene oral junto al tratamiento farmacológico prescrito para el control de sus síntomas (46). La xerostomía es probablemente el efecto secundario más común relacionado con los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EA (56), pero existen otros grupos de fármacos (ver Tabla II) (77).

Fármacos	Principales efectos adversos
Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC): <i>donezepilo, rivastigmina, galantamina</i>	Nauseas, vómitos, diarreas, sialorrea vs hiposalivación
Memantina	Nauseas, estreñimiento, dolor de cabeza, confusión.
Antipsicóticos atípicos (<i>risperidona</i> , la <i>quetiapina</i> o la <i>olanzapina</i>)	Leve sedación, hipotensión ortostática, taquicardias, estreñimiento, ICTUS, xerostomía, disgeusia, estomatitis.
Antipsicóticos típicos (<i>haloperidol, levomepromazina</i>)	Taquicardias, mareos, reacciones extrapiramidales, disquinesia tardía, Xerostomía
Inhibidores de la recaptación de serotonina (<i>fluoxetina, citalopram, paroxetina</i>)	Nauseas, vómitos, diarreas, agitación, insomnio, xerostomía.
Antidepresivos tricíclicos (<i>amitriptilina</i>)	Nauseas, estreñimiento, arritmias, ansiedad, confusión, xerostomía, etc.
Ansiolíticos (<i>loracepam, oxacepam</i>)	Sedación, confusión, palpitaciones, xerostomía

Como hemos podido observar, los pacientes con un deterioro cognitivo leve, EA y otras demencias presentan un deterioro de la salud oral relacionado con su compleja patología sistémica y los múltiples fármacos utilizados para su tratamiento. A pesar de que no existe un protocolo de actuación dental establecido en estos pacientes, es imprescindible que el odontólogo entienda la enfermedad y conozca sus consecuencias orales, así como los medicamentos usados para su manejo y sus efectos adversos orales potenciales, con la finalidad de prevenir el deterioro de la salud oral y disminuir el malestar a nivel oral del paciente (43).

2.3.3. Manejo odontológico de los mayores con demencia

En general, los pacientes con enfermedad neurodegenerativa, como la demencia, presentan una serie de peculiaridades a la hora del tratamiento dental, que deben ser tenidas en consideración. Como hemos comentado, no existen lesiones específicas en tejidos blandos o duros especialmente frecuentes en estos pacientes, aunque sí se ha evidenciado un peor estado de salud bucodental que dependerá de la higiene oral que presenten, del tipo de dieta, de la presencia de hiposalivación como consecuencia del tratamiento farmacológico de la demencia, de la susceptibilidad al trauma y de las dificultades en la prestación del cuidado dental. El dentista debe prestar especial atención a la planificación del tratamiento odontológico más adecuado en función de sus necesidades, expectativas, pronóstico y estadio de la enfermedad, y a los posibles efectos adversos e interacciones farmacológicas de la medicación con la que son tratados (ver figura I) (5). Pero quizás lo más importante en estos pacientes es registrar en la historia clínica quién, cuándo y cómo se le realiza la higiene oral diaria. En la exploración clínica debemos tomar especial atención a la presencia de numerosas caries sobre todo en lugares atípicos; presencia de placa; inflamación gingival, gingivitis y periodontitis: presencia de hiposalivación y saliva espesa compatible con xerostomía, debida sobre todo al tratamiento con IAC y a la polimedicación; candidas y úlceras, estomatitis inespecíficas y lesiones traumáticas. Como hemos comentado, los IAC teóricamente están relacionados con la producción de sialorrea, sin embargo estos pacientes presentan con más frecuencia signos y síntomas de boca seca (11). Es en estadios avanzados donde se observa más frecuentemente un babeo excesivo que provoca queilitis angular, irritación de la piel y mal olor (5).

La prevención y control de placa bacteriana debe ser una constante desde el principio, tanto por nuestra parte como por la del cuidador, que deben supervisar o realizar los cuidados de manera sistemática. Debemos prestar especial atención a los pacientes con alimentación triturada o parenteral, donde el acúmulo de placa es mayor debido a la ausencia de autoclisis (5). Para el control de la placa bacteriana y prevención de caries no está recomendado el uso de enjuagues de clorhexidina por el

riesgo de aspiración, mejor utilizar barnices de clorhexidina o flúor sobre todo en los casos de hiposalivación (78). Es por tanto, el cepillado dental y de prótesis diario el mejor método preventivo de patología oral y donde deben ir encaminado todos los esfuerzos de los responsables de los centros donde residan los mayores o de sus cuidadores cuando no estén institucionalizados.

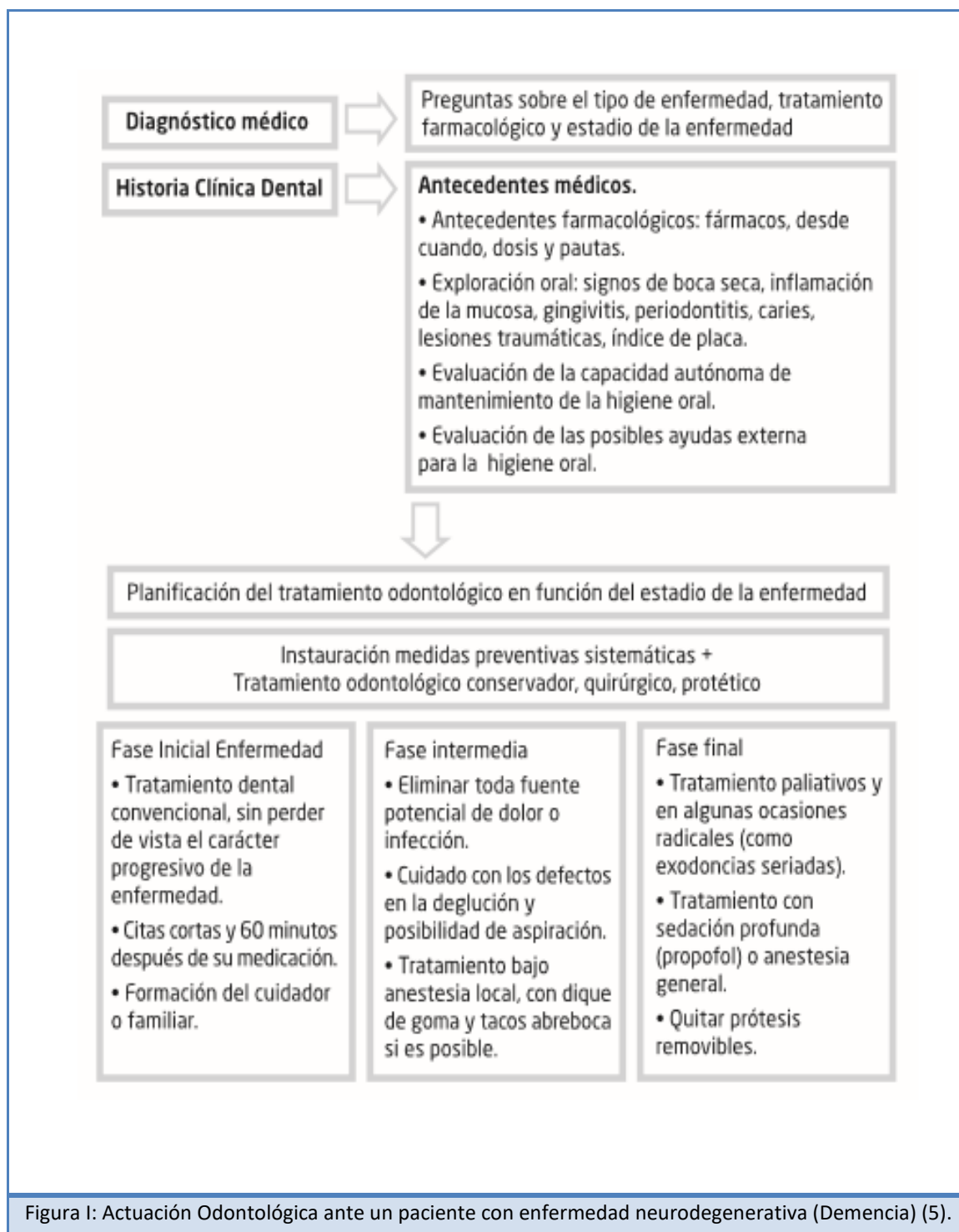


Figura I: Actuación Odontológica ante un paciente con enfermedad neurodegenerativa (Demencia) (5).

2.4. La enfermedad periodontal

La EP es un conjunto de condiciones que causan inflamación y destrucción de las encías, hueso alveolar y otras estructuras de soporte de los dientes. La EP tienen una alta prevalencia y puede afectar al 90% de los adultos a nivel mundial (79). Según la encuesta de salud bucodental en España en 2010, el 10,8% de la población adulta de entre 65-74 años presenta bolsas periodontales profundas (80). Su etiología es múltiple y compleja, implicando la presencia de diferentes patógenos, sobre todo gram negativos anaerobios, en el denominado biofilm y una variación evidente en la respuesta inmunitaria local y sistémica del huésped (81). Además, los factores genéticos y ambientales, especialmente el consumo de tabaco y alcohol, la presencia de VIH, osteoporosis, diabetes, la nutrición, el estrés, y el consumo de ciertos medicamentos contribuyen a la causa de esta enfermedad. Existen también factores de riesgo secundarios o del huésped que aumentan la probabilidad de padecer esta enfermedad, como son la enfermedad cardiovascular, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes, la enfermedad pulmonar, determinadas alteraciones músculo esqueléticas, etc. pero las relaciones causales aún no han sido establecidas (82).

La periodontitis comienza con la actuación en el surco gingival de gérmenes periodontopatógenos del tipo *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) o *Porphyromonas gingivalis* (Pg) (83), contenidos en la placa bacteriana en forma de biofilm, evolucionando clínicamente desde una simple gingivitis reversible hasta la desaparición del hueso alveolar. Estos microorganismos liberan numerosas enzimas proteolíticas, como lipopolisacáridos a partir de bacterias gram negativas, resultando en la destrucción de tejidos blandos y duros que sostienen los dientes (84). La respuesta local del huésped a la presencia de dichos patógenos se traduce en la formación de un intenso infiltrado inflamatorio en el tejido conectivo adyacente al epitelio de la bolsa periodontal, constituido por leucocitos polimorfonucleares, monocitos/macrófagos, células T y B, mediadas por una multitud de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, que son producidas la mayoría de ellas por las mismas células inflamatorias. Entre las citoquinas relacionadas con la patogenia de la

periodontitis destacamos la IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-8, TNF- α y MCP-1 (proteína quimioatrayente de monocitos, en inglés, *Monocyte Chemoattractant Protein*) (85, 86). Cientos o incluso miles de antígenos microbianos evocan tanto las respuestas inmunes mediadas por anticuerpos humorales como las inmunitarias mediadas por células. Este proceso inflamatorio se extiende desde la encía hasta los tejidos conjuntivos más profundos, dando como resultado la pérdida de tejido conectivo y hueso principalmente, a través de la activación de los osteoclastos derivados del huésped y las metaloproteinasas de la matriz extracelular (84). Y esta inflamación, culmina en los casos más agresivos, con la ulceración del epitelio de la bolsa periodontal, actuando entonces como puerta de entrada a la circulación sistémica de microorganismos orales, endotoxinas bacterianas, antígenos bacterianos y los mediadores inmunológicos proinflamatorios comentados anteriormente. Por lo tanto, la respuesta del huésped juega un papel fundamental que conduce a la autodestrucción de los tejidos de soporte dentarios, es decir se produce un mecanismo defensivo-lesivo de la respuesta del huésped. En la figura II podemos ver representada la patogenia de la EP.

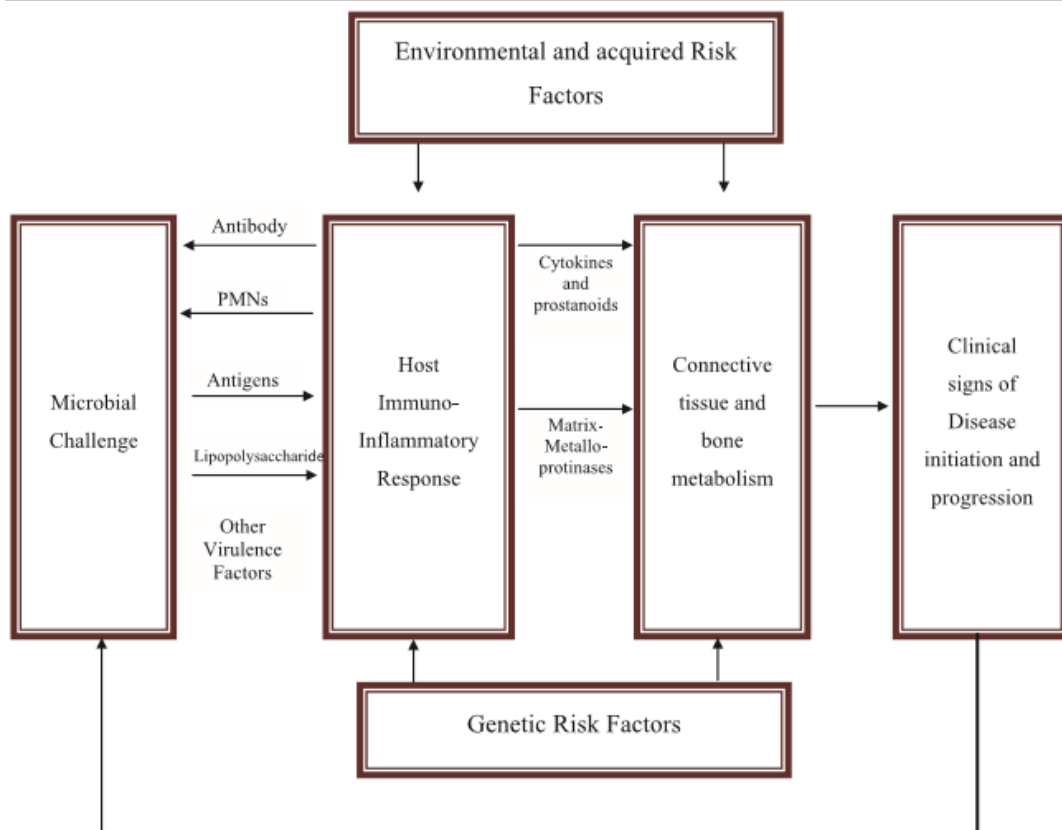


Figura II: Patogenia de la EP (87).

En definitiva, la EP es una enfermedad infecciosa e inflamatoria crónica que puede perturbar la salud sistémica general y actuar como factor de riesgo otros trastornos sistémicos. Por lo tanto, la periodontitis crónica puede ser una fuente significativa de inflamación periférica encubierta dentro de la población general (88).

2.5. La enfermedad periodontal y la patología sistémica

En los últimos años, se ha producido un aumento en los estudios que asocian la presencia de la periodontitis y su consecuente inflamación gingival con diferentes patologías sistémicas, sin obtener hasta el momento resultados concluyentes. Las líneas de investigación en esta área plantean tres escenarios posibles:

- Sin relación: la enfermedad periodontal y la enfermedad sistémica son acontecimientos o coincidencias al azar o concomitantes.
- Una asociación: la periodontitis es un marcador de enfermedad sistémica, junto con muchos otros, que muestran que el paciente está en un mayor riesgo, pero sin causalidad.
- Una relación causal que requiere intervención: la periodontitis es una causa contribuyente que inicia o agrava enfermedades sistémicas (89).

2.5.1. Asociación enfermedad periodontal y patología cardiovascular

La medicina periodontal ha centrado sus esfuerzos principalmente en la asociación con las enfermedades cardiovasculares (ECV). Éstas abarcan enfermedades que afectan el corazón y/o los vasos sanguíneos, incluyendo la presión arterial alta, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, los accidentes cerebrovasculares y el infarto agudo de miocardio. Estas enfermedades representan aproximadamente 17 millones de muertes al año y el 40% de todas las muertes en todo el mundo, siendo la aterosclerosis la etiología subyacente en la gran mayoría de los casos (90).

Existen factores bien conocidos que exacerban la formación de aterosclerosis como el tabaquismo, la hipercolesterolemia, la hipertensión, la diabetes mellitus, y otros que no sabe muy bien cómo influyen como es la periodontitis (90). Debido a que tanto la ECV como la periodontitis son afecciones inflamatorias multifactoriales con muchos factores de confusión compartidos (tabaquismo, obesidad, diabetes tipo 2), el vínculo clave entre las dos condiciones es el impacto propagador de la inflamación en la progresión de las enfermedades. Además, el epitelio subgingival inflamado y ulcerado en la periodontitis puede permitir la entrada de bacterias orales y/o componentes bacterianos en el torrente sanguíneo, lo que conduce al aumento del riesgo y la progresión de la ECV (91).

Mattila y cols. informaron por primera vez en los años 80 la relación entre la enfermedad coronaria y la periodontitis (92). Actualmente existe un amplio consenso en relación a esta asociación, estableciendo que aunque actualmente no hay evidencia de una relación causal, existe una asociación entre la enfermedad periodontal y la enfermedad vascular aterosclerótica independiente de los factores de confusión conocidos (93, 94). Se ha demostrado que la inflamación aguda y crónica sistémica tiene efectos pro-aterogénicos. Entre los mecanismos biológicamente plausibles que relacionan la periodontitis como factor de riesgo para la aterogénesis, se han descrito dos vías que pueden ocurrir simultáneamente por las que la infección periodontal puede afectar a la aterogénesis (95):

- **Vía directa**, donde las bacterias invaden las células endoteliales, las células del músculo liso, los leucocitos y las plaquetas. Se ha detectado el ADN de patógenos bacterianos en la paca de ateroma (96) y en los tejidos arteriales ocluidos (97). Las bacterias de la infección periodontal crónica se infiltran en la circulación sistémica y penetran en el endotelio vascular causando lesión. Esto a su vez desencadena la respuesta inflamatoria del huésped, provocando así la una respuesta de fase aguda, la dislipidemia y la activación del sistema inmune adaptativo. Las células plasmáticas que reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (en inglés, *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMPs) de las bacterias circulantes liberan anticuerpos que pueden reaccionar

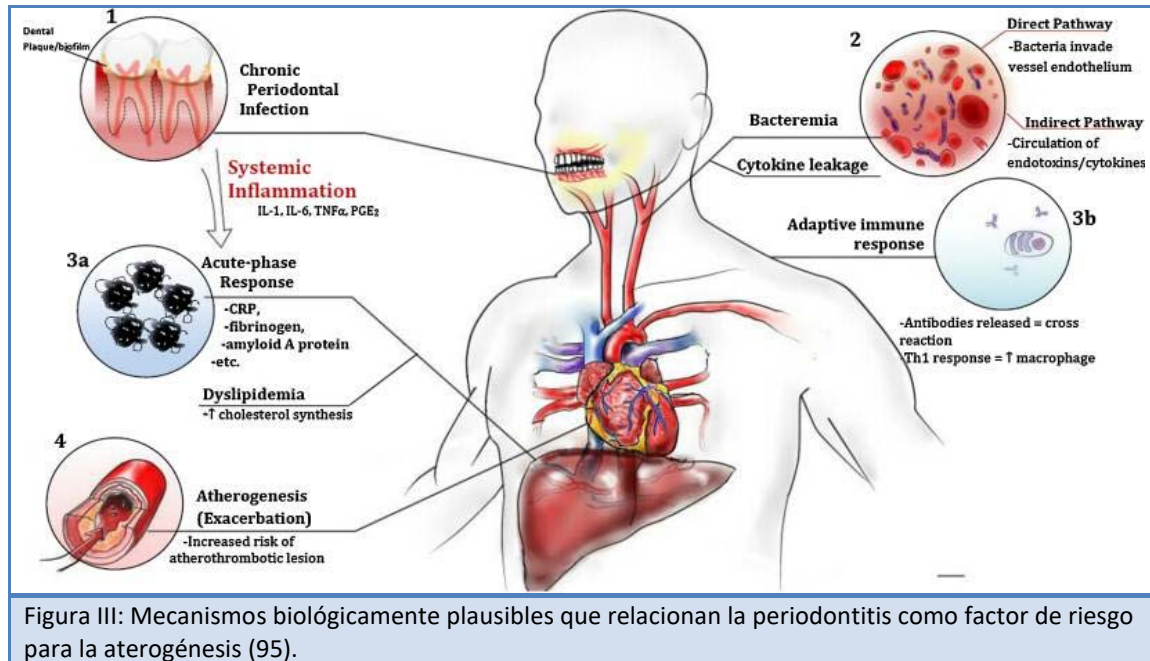
de forma cruzada con endotelio y LDL (lipoproteínas de baja densidad, en inglés *low density lipoproteins*), causando que más lípidos migren hacia las células endoteliales. Además, los anticuerpos liberados pueden desencadenar la respuesta de los linfocitos colaboradores o Th1 (en inglés *T helper cells*) y aumentar la proliferación y migración de los macrófagos (95).

- **Vía indirecta**, a través de la estimulación de la liberación de factores paracrinos que finalmente afectan la función celular. Se ha demostrado que las vesículas de membrana externa de Pg, y determinados componentes bacterianos solubles libres de Ag irritan las células endoteliales e inducen inflamación. Las endotoxinas bacterianas y/o las citoquinas proinflamatorias del periodonto ulcerado se diseminan al torrente sanguíneo. Similar a la vía directa, la circulación de estos péptidos desencadena inflamación, y entre ellos destacamos IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2 (prostaglandina E2). En respuesta, el hígado inicia una respuesta de fase aguda, liberando proteína C reactiva, fibrinógeno, proteína A y muchos otros mediadores en la circulación. Además, se produce un aumento en la síntesis de colesterol y una interrupción en el balance de lípidos. Y las quimiocinas liberadas de las bacterias se dirigen a leucocitos y linfocitos tanto del sistema inmune innato como adaptativo e inician la migración celular y su actividad. En respuesta, los anticuerpos se liberan en la circulación y hay una regulación positiva de los macrófagos (95).

Ambas vías, directas e indirectas, conducen a la aterogénesis y/o exacerbación de lesiones aterotrombóticas (ver figura III) (95, 98). De esta manera, la conexión entre EP y ECV se unifican en 3 mecanismos: la infección metastásica bacteriana, la lesión inflamatoria, y la inmunidad adaptativa (99).

Las revisiones recientes revelan evidencia moderada de los efectos positivos a largo plazo del tratamiento periodontal sobre los niveles de inflamación sistémica. Por las dos enfermedades, se hace imprescindible que los odontólogos estén informados y sean conscientes de la creciente evidencia que apunta a la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para ECV. Por lo tanto, algunas pautas clínicas generales a considerar al tratar a estos pacientes consisten en: realizar un buen diagnóstico y

tratamiento de la EP, educar al paciente sobre esta asociación y realizar la terapia periodontal y modificación del estilo de vida (91).



2.5.2. Asociación enfermedad periodontal y deterioro cognitivo/demencia

Como hemos comentado, la relación entre las EP y las enfermedades sistémicas, en concreto con las ECV, se basa en un proceso infeccioso e inflamatorio de origen multifactorial con factores de riesgo compartidos. La periodontitis, como enfermedad infecciosa e inflamatoria local, podría tener una repercusión sistémica mediante mecanismos infecciosos mediados por los microorganismos periodontales y la inflamación producida por ellos, dando lugar a un daño vascular inicial, y a sus consecuencias tanto cardiovasculares (100) como cerebrales (101).

Mientras que existen cada vez más evidencias científicas que apoyan la teoría de la periodontitis como factor de riesgo modificable frente a la enfermedad cardiovascular (95, 98), no está tan clara la asociación entre la periodontitis y la demencia o deterioro cognitivo (7, 8, 102, 103). Esta falta de evidencia puede deberse a una limitación en la interpretación de los resultados de los diferentes estudios existentes tanto de cohortes, como casos y controles o transversales. Existe una falta de consenso para definir la enfermedad periodontal, clasificar los trastornos

neurológicos, homogeneizar la selección de sujetos, en cuanto a la edad, nivelar tamaño muestral y seleccionar los factores confundentes de ambas enfermedades, lo que conlleva a una difícil comparación entre los resultados de las diferentes publicaciones (104).

Numerosos estudios publicados relacionan ambas enfermedades basándose en la existencia de una posible ruta fisiopatológica común donde la infección y la inflamación tienen un papel fundamental, de la misma manera que lo tienen en la asociación de la periodontitis con la ECV. Entre los mecanismos por los que la periodontitis puede contribuir a la demencia destacamos (ver figura IV):

- **Mecanismos directos**, donde las bacterias periodontopatógenas y sus productos bacterianos invaden directamente el tejido cerebral favoreciendo la degeneración neuronal (105). Se han hallado periodontopatógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum* y *Prevotella intermedia* en tejidos cerebrales, demostrando así la capacidad de las bacterias periodontopatógenas de invadirlos (106). Un estudio refiere que ciertas especies de *Treponema oral*, como *Treponema denticola*, se detecta en mayor medida en cerebros afectados por EA que en sujetos sanos (107).
- **Mecanismos indirectos**, donde los patógenos periodontales y/o sus productos, y la inflamación local producida por la respuesta inmune del huésped frente a éstos produce mediadores de la inflamación que acceden al sistema circulatorio y activan o agravan la inflamación general. Esto da como resultado una serie de citoquinas y agentes proinflamatorios, como IL-1, IL-6, y TNF- α . Una exposición bacteriana repetida hace que los receptores de estas citoquinas puedan saturarse y éstos llegar a la circulación sistémica. En la periodontitis, el epitelio subgingival inflamado y ulcerado puede permitir la entrada de bacterias orales y/o componentes bacterianos en el torrente sanguíneo, produciendo una bacteriemia (91). En etapas avanzadas de la periodontitis, ésta puede producir un estado de inflamación sistémica, como demuestran algunos estudios en los que pacientes periodontales tienen niveles más altos de

proteína C reactiva si se compara con sujetos sanos (9). Existen estudios que muestran un aumento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, marcadores proinflamatorios como PCR, metaloproteinasas y TNF- α en pacientes con demencia y periodontitis, en comparación con los controles. Se ha formulado la hipótesis de que el efecto beneficioso de los fármacos antiinflamatorios es evidente sólo en las fases tempranas, asintomáticas de la enfermedad (108).

Tanto los patógenos periodontales, los productos bacterianos, y los mediadores inflamatorios son capaces de comprometer la barrera hematoencefálica y entrar en las regiones cerebrales, desencadenando una cascada de reacciones que inducen la destrucción tisular: pueden activar las células microgliales produciendo una neuroinflamación y la muerte neuronal, facilitar la deposición de A β 42 formando las placas neuríticas, y pueden fosforilar la proteína tau originando ovillos neurofibrilares característicos en la EA. El polipéptido A β 42 también puede desencadenar la activación de las células microgliales que producen reactantes en fase aguda, prostaglandinas y citosinas, algunas citotóxicas estimulando la producción de A β 42 y ovillos neurofibrilares. Además, la IL-1 juega un papel importante en el procesamiento de la APP y desencadenar el depósito anómalo de A β 42, y también influye en el aumento de otros mediadores inflamatorios como IL-6, TNF- α . Todos estos cambios producen una disfunción sináptica y conducen a la muerte neuronal (87, 104).

Además de los mecanismos bacterianos e inflamatorios también se ha reportado la implicación de los mecanismos vasculares en la EA. Determinadas especies periodontopatógenas aumentan la expresión de proteínas de agregación plaquetaria favoreciendo la formación de placas de ateroma, y del mismo modo la inflamación sistémica propiciada por patógenos periodontales desencadena una disfunción endotelial. De esta manera la periodontitis podría considerarse un factor de riesgo de la demencia (59, 104).

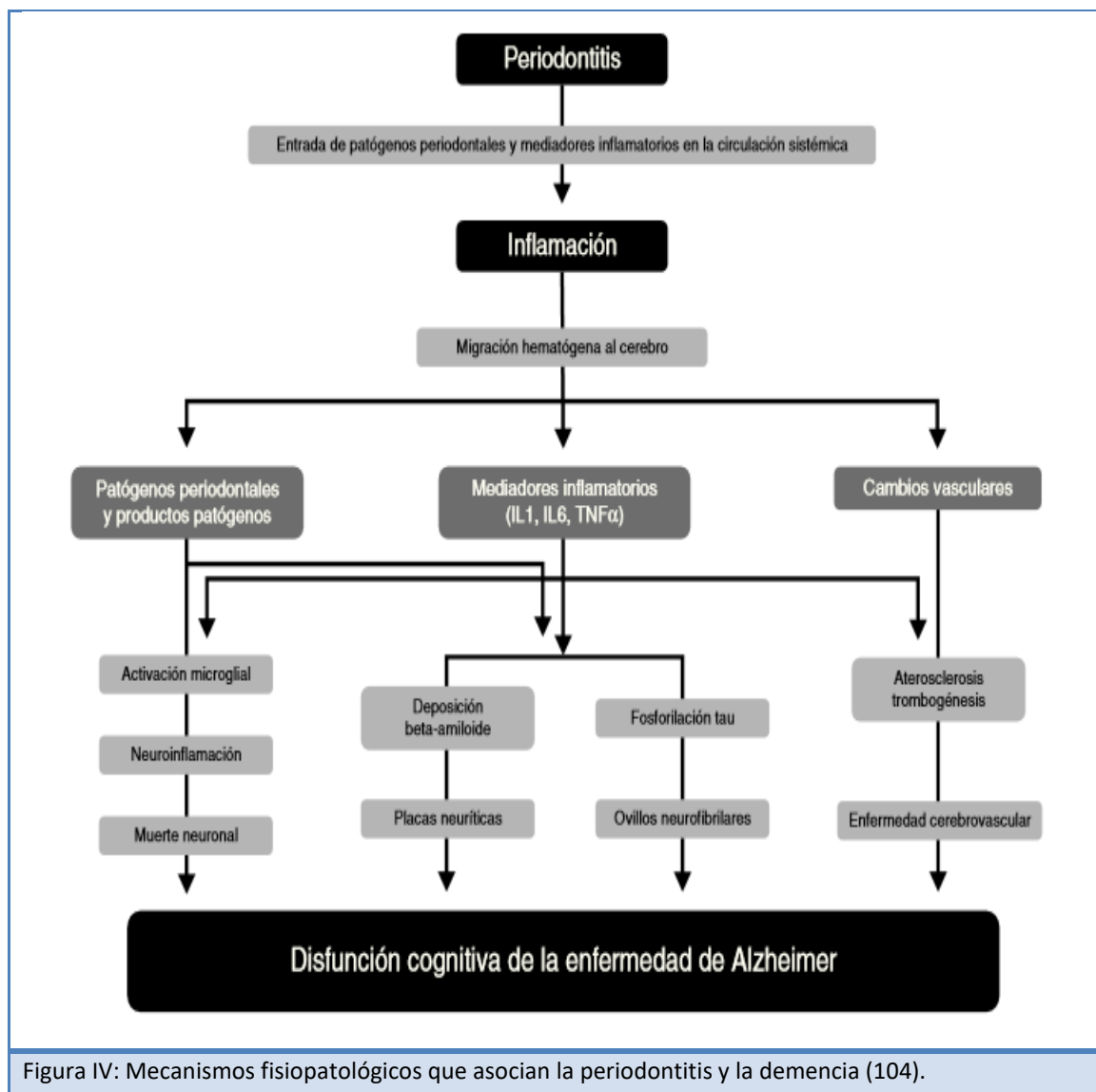


Figura IV: Mecanismos fisiopatológicos que asocian la periodontitis y la demencia (104).

Para terminar cabe recordar la relación bidireccional entre la periodontitis y la demencia (109), donde se ha postulado anteriormente que la demencia podría considerarse un factor de riesgo para la periodontitis (9, 50) debido a la dificultad del paciente o sus cuidadores de realizar una correcta higiene oral. Sin embargo, como se ha comentado en el apartado de ‘Salud oral en los mayores con demencia’ algunos autores no relacionan una higiene oral deficiente únicamente con el hecho de padecer deterioro cognitivo y/o demencia (58, 59).

Los estudios científicos muestran una relación positiva entre la asociación de periodontitis y demencia, sin embargo, se desconoce cómo se produce esta asociación, en qué grado se produce y si existe una relación causal entre ellas (104).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS



La hipótesis general planteada en esta Tesis Doctoral señala que la relación existente entre Salud Oral y Deterioro Cognitivo tiene una doble dirección. Por un lado, la salud oral y en particular la enfermedad periodontal se comporta como factor de riesgo frente al deterioro cognitivo (Artículo I), pero al mismo tiempo, el deterioro cognitivo se comporta como factor de riesgo frente a la disminución de la higiene oral en los mayores (Artículo II). Finalmente nuestra hipótesis de trabajo presupone que el tratamiento farmacológico empleado en ocasiones en estos mayores presenta efectos adversos que pueden alterar la salud oral del sujeto (Artículo III).

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS



GENERAL

El objetivo general de esta Tesis Doctoral es analizar la asociación existente entre la Salud Oral de los mayores y Deterioro Cognitivo y/o la Demencia.

ESPECÍFICOS

1. Conocer el estado periodontal de nuestra población de estudio, tanto de los mayores con deterioro cognitivo como de los cognitivamente sanos (**Artículo I**).
2. Determinar si la periodontitis medida clínicamente está asociada al diagnóstico de deterioro cognitivo (**Artículo I**).
3. Conocer la asociación entre los distintos grados de deterioro cognitivo y demencia en una población mayor y su capacidad para mantener una higiene oral adecuada (**Artículo II**).
4. Determinar la prevalencia de xerostomía en nuestra población de estudio (**Artículo III**).
5. Analizar la posible etiología farmacológica de la xerostomía en nuestra población de estudio (**Artículo III**).

RESUMEN
INTRODUCCIÓN
HIPÓTESIS
OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS



5.1. Diseño, tamaño muestral y ámbito del estudio

Los objetivos de esta tesis doctoral se han llevado a cabo con una única muestra de personas mayores y con un diseño experimental de Caso-Control. Se dividió en sujetos con deterioro cognitivo o demencia (casos) y en sujetos mayores cognitivamente sanos (controles). Para cada uno de los tres estudios, la muestra ha sufrido pequeñas modificaciones que comentaremos al final de este capítulo. A continuación exponemos los aspectos generales de la selección de la muestra que coincide con los tres trabajos que forman parte de esta Tesis Doctoral.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la variable “pérdida de inserción” como variable central del estudio. El cálculo se realizó para detectar una diferencia del 20% en la prevalencia de pérdida de inserción moderada o severa entre casos y controles, con una potencia del 80% y un error alfa del 5%, resultando en un número total de 182 individuos por grupo, con una ratio 1:1 entre caso y control. Sin embargo, la muestra final ascendió a 409 sujetos, con una ratio diferente (180 casos y 229 controles) e incluyendo unos u otros sujetos en función de los criterios de inclusión de cada uno de los estudios realizados.

Todos los participantes y familiares fueron puntualmente informados de las características del estudio y firmaron un consentimiento informado que quedó almacenado por los investigadores del equipo (ver anexo I). Este estudio pasó por las pertinentes Comisiones de Ética tanto de la Universidad de Granada como de los hospitales donde se trabajó.

El grupo casos, formado por sujetos diagnosticados de DCL o demencia, fueron seleccionados de dos Servicios de Neurología diferentes, la Unidad de Neurología Cognitivo-Conductual del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante los años 2011 y 2012 y del Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada durante los años 2012 y 2013. Todos los sujetos han sido diagnosticados por especialistas en Neurología en los distintos hospitales públicos de Granada, y han pasado un censo denominado “Proceso Asistencial Demencias”, donde existe un protocolo tanto de diagnóstico como de

seguimiento estandarizado. Por otro lado, el grupo control, compuesto por sujetos sin deterioro cognitivo, han sido recogidos en el Centro de Atención Primaria de la Caleta de Granada. En los tres centros mencionados se atiende a sujetos de edad, sexo y características socioeconómicas similares, con el objeto de homogeneizar los grupos en cuanto a edad, sexo y nivel de estudios dentro de la misma área geográfica.

5.2. Selección de la muestra. Criterios de inclusión/exclusión

Los sujetos que han sido incluidos en el **grupo casos** tenían un diagnóstico firme de DCL y/o demencia y una categorización en función de la gravedad del proceso, así como un diagnóstico etiológico señalando si se trataba de una EA u otra patología. Todos los casos fueron evaluados desde un punto de vista clínico mediante una anamnesis orientada, una exploración general/neurológica, una evaluación neuropsicológica detallada y una exploración complementaria incluyendo como mínimo un estudio analítico y una prueba de neuroimagen estructural (una Tomografía Axial Computarizada craneal, TAC o una Resonancia Magnética del Encéfalo, RM). Se consideraron por tanto, los siguientes criterios de inclusión para el grupo casos:

1. Pacientes con una edad mayor de 65 años.
2. Pacientes con un diagnóstico firme de DCL o demencia de cualquier etiología o gravedad.
3. Pacientes con al menos 3 dientes en los que no estuviera indicado su exodoncia. Se incluyeron los cordales, en primer lugar porque son dientes que preservan sus estructuras periodontales al igual que los demás, y en segundo, porque nos dan a conocer el estado de salud oral en pacientes mayores, donde el número de piezas dentarias es menor. Este criterio de inclusión sólo fue necesario para el estudio 1; en el estudio 2 y 3, se incluyeron en la muestra también sujetos desdentados.
4. Pacientes que han consentido participar en el estudio voluntariamente y con posibilidad de realizarles, entre otras exploraciones, una analítica sanguínea y una exploración oral, incluyendo la exploración periodontal exhaustiva.

En el **grupo control**, se incluyeron de manera consecutiva hasta alcanzar el tamaño muestral requerido, aquellos pacientes que demandaban asistencia médica (ni dental, ni neurológica) en el Centro de Salud participante y que consintieran participar en el estudio. Estos sujetos fueron evaluados igualmente desde un punto de vista clínico mediante anamnesis orientada y exploración general. La evaluación neuropsicológica para descartar un posible deterioro cognitivo, y de esta forma, ser incluido dentro del grupo control, se realizó mediante el *Fototest*, test cognitivo breve especialmente indicado para la detección de sujetos con deterioro cognitivo o demencias en atención primaria. Este test ha sido validado en población española y tiene la ventaja de no requerir el uso de papel y lápiz y no estar influenciado por el nivel educativo (110). Este grupo cumplía los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes de edad (mayores de 65 años), sexo y nivel de educación similar al grupo casos.
2. Pacientes sin quejas subjetivas de pérdida de memoria ni presencia de deterioro cognitivo, obtener una puntuación superior a 30 en el *Fototest*.
3. Pacientes dentados con al menos 3 dientes en los que no estuviera indicado su exodoncia, excepto en los estudios 2 y 3, donde sí se incluyeron mayores desdentados.
4. Pacientes que consintieron participar en el estudio voluntariamente y con posibilidad de realizarles entre otras exploraciones, una analítica sanguínea y una exploración oral, incluyendo la exploración periodontal exhaustiva.

Era motivo de **exclusión tanto del grupo de casos como de los controles** los sujetos con las siguientes características:

1. Sujetos con menos de 3 dientes que no preserven sus estructuras periodontales, excepto para el estudio 2 y 3.
2. Sujetos con enfermedades tipo depresión, con graves alteraciones de su sistema inmunitario (sujetos oncológicos, sujetos en tratamiento con quimioterapia, sujetos con enfermedades autoinmunes, etc.), con trastornos de la personalidad, esquizofrenia o con consumo de drogas, y sujetos con patologías agudas o crónicas no controladas.

3. Sujetos tratados de su patología periodontal en los últimos 6 meses (para el estudio 1) o sujetos que recibieron antibioterapia para infecciones orales en la última semana.
4. Sujetos cuyo deterioro cognitivo u otro deterioro funcional les impida una mínima colaboración para el examen médico, neuropsicológico y odontológico. Se anotó con especial atención en ambos grupos aquellos sujetos con alteraciones cardiovasculares o metabólicas como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, antecedentes de patología isquémica y diabetes.

5.3. Evaluación clínica y neuropsicológica

5.3.1. Grupo casos

El diagnóstico de demencia para el grupo casos, llevado a cabo en las dos unidades de Neurología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, se basa en la anamnesis orientada, la exploración general y neurológica, las escalas psicométricas adaptadas a la población española y pruebas complementarias.

De cada sujeto se han tomado los datos según la *Ley Orgánica de Protección de Carácter Personal 15/99*, de manera que en la historia clínica sólo se han reflejado el número de referencia establecido previamente de cada uno de ellos, la fecha de exploración, las iniciales de cada sujeto, el número de la historia clínica de la base de datos del Servicio Andaluz de Salud, y la unidad de donde procede la muestra. En el consentimiento informado (ver anexo I) es donde únicamente el paciente o el familiar del mismo muestran su nombre completo sin ningún dato médico del mismo, proporcionando la aceptación de participación en el estudio.

El estudio de estos sujetos y su **diagnóstico sindrómico y etiológico** de demencia se realizó exhaustivamente por los neurólogos principalmente, psicólogos y enfermeras, y se basó en los siguientes puntos clave (110):

1. La historia clínica sugestiva de deterioro cognitivo y/o demencia. Ésta ha sido realizada por el neurólogo y en ella se incluyeron los antecedentes familiares, personales y farmacológicos, la forma de inicio y evolución de los síntomas, y finalmente la exploración física y neurológica básica (ver anexo II).
2. La confirmación del deterioro cognitivo por un informador fiable se ha llevado a cabo por el neurólogo y/o la enfermera, dependiendo del protocolo interno de cada unidad donde se han tomado las muestras. De las diferentes escalas protocolizadas que existen para evaluar la intensidad de la alteración cognitiva, se utilizaron la Escala de *Barthel* (111, 112), Escala de *Lawton y Brodie* (versión 8 clásica y modificada) (113), Escala de demencia de *Blessed* modificada (114), Cuestionario de actividades funcionales o *Pfeiffer* (115, 116) y Escala de actividades avanzadas.
3. Demostración de la alteración cognitiva mediante test apropiados a la edad y nivel de escolaridad del paciente llevada a cabo por el neurólogo y/o psicólogo (117). En los Servicios de Neurología de los Hospitales participantes en este estudio se utilizaron principalmente el *Fototest* (118) y el *Eurotest* (119). El primero, ha sido seleccionado además para cribar los sujetos controles, y asegurarnos que no presentaban deterioro cognitivo alguno. El Test de las fotos es un test de cribado cognitivo breve que facilita la detección y el seguimiento de sujetos con deterioro cognitivo y/o demencia, que tiene la ventaja sobre otros disponibles de poder ser aplicado a sujetos analfabetos y no estar influenciado en sus resultados ni utilidad por el nivel educativo. Su interpretación para el diagnóstico de demencia es la siguiente: menor o igual a 24 puntos, demencia claramente positiva; entre 25 y 29 puntos, demencia dudosa; y mayor o igual a 30 puntos, demencia claramente negativa. Su interpretación para el diagnóstico de deterioro cognitivo es la siguiente: menor o igual a 26 puntos, deterioro cognitivo claramente positivo; entre 27 y 35, deterioro cognitivo dudoso; y mayor o igual a 35, deterioro cognitivo claramente negativo (118).
4. Los criterios diagnósticos de demencia seguidos por el neurólogo han sido los criterios de la cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders), con los que además han clasificado a los pacientes en función de la gravedad de la demencia en leve, moderada y grave (120, 121). En concreto, el diagnóstico de EA se ha basado en los criterios NINDS-ADRDA (40, 41). El estadio de la gravedad para catalogar la EA se realizó mediante las escalas GDS- FAST (42) y CDR (122).

5. Este estudio se completó por las exploraciones complementarias recomendadas por el Grupo de Estudio de Neurología de la conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología (123): analítica sanguínea, prueba de neuroimagen estructural (TAC de cráneo o una RM del encéfalo); opcionalmente, y en función de las circunstancias se utilizaba otras pruebas adicionales (neuroimagen funcional, electroencefalograma, radiografía de tórax, etc.).

Tras obtener un diagnóstico posible de los sujetos incluidos en el grupo casos, éstos se dividieron en tres grupos atendiendo al diagnóstico sindrómico: sujetos sin deterioro cognitivo, sujetos con DCL sin demencia y sujetos con demencia. También se obtuvo el estadiaje clínico medido según los criterios DSM-IV para establecer la gravedad de demencia (leve / moderada / grave) y la puntuación de las escalas GDS y CDR para la EA. Además, se recogió el tipo de demencia según su etiología probable (demencia tipo EA / demencia tipo EA con componente vascular / demencia tipo EA asociada a otras enfermedades / demencia frontotemporal / demencia frontotemporal asociada a otras enfermedades / demencia por Cuerpos de Lewy / demencia multifactorial).

5.3.2. Grupo control

En el grupo control, se incluyeron de manera consecutiva hasta alcanzar el tamaño muestral requerido, aquellos pacientes que demandaban asistencia médica (ni dental, ni neurológica) en el Centros de Atención Primaria de La Caleta en Granada y que consintieron participar en el estudio, y realizarles, entre otras exploraciones, una analítica sanguínea.

Estos sujetos se han evaluados igualmente al grupo casos desde un punto de vista clínico mediante una anamnesis orientada y una exploración general. La

evaluación neuropsicológica para descartar un posible deterioro cognitivo y de esta forma ser incluido dentro del grupo control, se realizó mediante el *Fototest* (ver anexo III), test cognitivo breve especialmente indicado para la detección de sujetos con deterioro cognitivo o demencias en atención primaria (118). Los sujetos de este grupo debían cumplir unas condiciones indispensables para incluirlos en el grupo control, además de los criterios de inclusión comentados en el apartado anterior: que no existan quejas subjetivas de pérdida de memoria y que la puntuación del *Fototest* sea superior a 30, lo que indica que no presentan deterioro cognitivo. Todos los sujetos incluidos en este grupo presentaron características similares al grupo casos en cuanto al sexo y nivel de educación. Además de la exploración neuropsicológica, se anotaron las variables sociodemográficas; clínicas y médicas; y farmacológicas comentadas para el grupo casos.

5.4. Evaluación clínica odontológica-periodontal. Variables estudiadas

El examen odontológico lo realizaron principalmente dos exploradores odontólogos (y dos colaboradores) previamente entrenados y calibrados, uno para el grupo casos y otro para los controles. El explorador del grupo casos no conocía el diagnóstico neurológico en el momento del examen oral, sin embargo, el explorador del grupo control debía cribar previamente al sujeto para saber si cumplía los criterios de inclusión.

De manera genérica se siguieron las recomendaciones de la OMS para la recogida de datos sobre salud oral (124) y los criterios publicados por Beck y Löe (125) para la recogida de datos periodontales. El examen oral y periodontal se realizó con el paciente sentado y con la ayuda de un espejo intraoral, una sonda de exploración y una sonda periodontal milimetrada tipo “Universidad Carolina del Norte”.

1. **Historia Clínica Dental** (ver anexo II): en ella se registraron básicamente los siguientes datos:
 - a. Hábitos de higiene: se registró el número de veces que el sujeto cepilla sus dientes y/o prótesis dentales al día, o por el contrario si sólo se enjuagaba.

- b. Nivel de independencia para la higiene oral: se obtuvo la capacidad del sujeto para realizar una higiene bucodental solo, con ayuda o totalmente dependiente de otra persona.
 - c. Prótesis que presenta y su estado: si presenta o no algún tipo de prótesis, si era superior o inferior, parcial o completa, y removible o parcialmente removible. El estado de la prótesis se catalogó como bueno, regular o malo según el criterio clínico del explorador.
 - d. Síntomas de boca seca: anotamos si el paciente tenía o no síntomas de boca seca durante las últimas 2 semanas, facilitado por el propio paciente o un informador fiable.
 - e. Visitas al dentista: se anotó si se realizaron dentro de los últimos 6 meses o no.
 - f. Si había recibido algún tratamiento periodontal en los últimos 6 meses.
- 2. Exploración bucodental**: se realizó con la ayuda de un espejo dental, sonda de exploración y sonda periodontal tipo Universidad Carolina del Norte milimetrada. Para recogida de datos periodontales se distinguieron a los sujetos en función del número de dientes: aquellos con menos de 12 dientes se exploraron todos ellos y se recogieron las medidas de todos, y en sujetos con 12 dientes o más se exploraron al menos 2 dientes de cada sextante. Se determinaron las siguientes variables:
- a. Número de dientes presentes: para el estudio 1 se excluyeron del estudio aquellos sujetos desdentados totales o que los dientes que presenten esté indicado su exodoncia por el grave deterioro de su corona. Para el resto de dientes se anotaban el número de dientes presentes que no estuviera indicada su exodoncia.
 - b. Número de dientes perdidos: se consideró esta variable como *proxy* de la enfermedad periodontal (126).
 - c. Índice de caries (CAOD): Tiene en cuenta sólo dientes permanentes. Se determina sumando los dientes cariados (C), ausentes (A) por caries y obturados (O) y dividiendo por el número de dientes estudiados.

- d. Signos de boca seca: se recopiló la información subjetiva del explorador atendiendo a los signos clínicos de boca seca, como suelo de boca seco, adherencia del espejo a la mucosa yugal, labios secos, etc.
- e. Índice de placa bacteriana: se utilizó para ello el Índice de Løe y Silness simplificado (127). Se trata de un método visual de placa bacteriana, sin sustancias reveladoras, registrado en las cuatro caras del diente (mesial, vestibular, distal y palatino), y seleccionando los dientes en función de lo comentado anteriormente y promediando la puntuación en función de la cantidad de placa visualizada: 0, no hay placa; 1: no hay placa a simple vista o hay placa cuando se realiza el pasaje de la sonda por el área dentogingival; 2, hay placa bacteriana a simple vista; 3, hay placa bacteriana a simple vista rodeando el diente, incluso por espacios interdenciales, pudiendo haber cálculo. Su fórmula es la siguiente: suma del valor de placa bacteriana de los sitios explorados entre el total de los sitios explorados, por lo que los valores de su rango van de 0 a 3.
- f. Índice de hemorragia gingival: se utilizó el Índice de Ainamo y Bay (128): Se exploró observando si antes de 30 segundos algunos de los surcos gingivales explorados con la sonda sangraban espontáneamente. Se anota 1 si sangra y 0 si no sangra, evaluando todas las superficies del diente (mesial, vestibular, distal y palatino). Se calcula mediante la siguiente fórmula: número de superficies que sangran/ número de superficies exploradas x 100. Su valor va de 0 a 100%.
- g. Profundidad de bolsa al sondaje: es la distancia que hay desde la base de la bolsa periodontal al margen gingival. La selección de los dientes a explorar se realizó según los criterios comentados anteriormente. En el caso de haber 12 dientes o más en boca, se seleccionaron al menos 2 dientes de cada sextante; y si el sujeto tenía menos de 12 dientes en boca, se exploraron todos los dientes, como ya hemos indicado anteriormente. Se sondaron 6 sitios en cada diente (mesio-bucal, bucal, disto-bucal, disto-lingual, lingual, mesio-lingual); y en el caso de no ser posible, al menos 3 sitios en cada uno (mesio-bucal, disto-bucal, lingual o bucal). Se expresó el promedio del

tamaño de bolsa de los dientes explorados calculado mediante la suma de las profundidades de sondaje de los sitios explorados entre el total de los sitios explorados.

- h. Porcentaje de sitios con pérdida de inserción epitelial > a 3mm (PI): Puesto que la demencia es un proceso que se desarrolla a lo largo de un periodo de tiempo más o menos largo, seleccionamos esta variable de pérdida de inserción epitelial que nos dará una idea histórica de la destrucción periodontal (129). La selección de los dientes a explorar se hizo según los criterios comentados anteriormente. Se calculó hallando la suma del número de sitios con pérdida de inserción ≥ 3 mm (medida de profundidad de sondaje más la recesión, que es la distancia entre el límite amelocementario y el borde gingival) entre el número de sitios explorados y multiplicado por 100. Su valor es de 0 a 100%. El grado de periodontitis se definió (125) como el porcentaje de sitios con PI > 3 mm en: 0% = no hay periodontitis; 0-32% = periodontitis leve; 33-66% = periodontitis moderada; 67-100% = periodontitis grave.

5.5. Análisis estadístico

Se utilizó el programa *SPSS (IBM Inc, Chicago, IL)* versión 15.0 (artículo I) y versión 17.0 (artículos II y III). Se realizó un análisis descriptivo junto a un análisis bivalente de las variables sociodemográficas, hábitos de higiene, variables de salud y la variable dependiente en cada estudio (deterioro cognitivo en los artículos I y II, presencia de xerostomía en el artículo III). Se usó el test apropiado en cada caso: *t de student* para comparación de dos medias, *ANOVA* para comparación de más de dos medias, *chi cuadrado* para comparación de proporciones y test no paramétricos cuando fue necesario. Se realizaron análisis multivariantes para ajustar dichas asociaciones. Se llevaron a cabo modelos de regresión logística en los tres artículos (como variables dependientes el número de dientes y pérdida de inserción en el artículo I, realización de cepillado en el artículo II y presencia de xerostomía en el artículo III). Además, se realizaron modelos de regresión lineal en el artículo II para las

variables dependientes: índice de placa e índice gingival. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

5.6. Resumen de los diferentes aspectos metodológicos de los tres artículos presentados

En la siguiente tabla se muestra el resumen de la metodología llevada a cabo en cada uno de los artículos que componen esta Tesis.

Tabla III. Resumen de los diferentes aspectos metodológicos de los tres artículos presentados.				
Artículo	Diseño del estudio	Sujetos examinados	Principales variables independientes analizadas	Principales variables dependiente analizadas
Artículo 1: Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study	Caso-Control	<ul style="list-style-type: none"> > 50 años Dentados 180 con deterioro cognitivo y 229 sanos 	<ul style="list-style-type: none"> Edad, sexo, nivel de estudios, tabaco, alcohol. Hábitos de higiene, pérdida de dientes, índice de placa y sangrado, profundidad al sondaje, PI. 	Deterioro cognitivo
Artículo 2: Oral hygiene in the elderly with different degrees of cognitive impairment and dementia	Caso-Control	<ul style="list-style-type: none"> >65 años Dentados y desdentados 240 con deterioro cognitivo y 324 sanos 	<ul style="list-style-type: none"> Edad, sexo, nivel de estudios, tabaco, alcohol. Deterioro cognitivo 	<ul style="list-style-type: none"> Cepillado dental Índice de placa Índice de sangrado
Artículo 3: Drugs-induced xerostomía in older adults with and without cognitive impairment or dementia: an observational study	Caso-Control	<ul style="list-style-type: none"> >65 años Dentados y desdentados 200 con deterioro cognitivo y 156 sanos. 	<ul style="list-style-type: none"> Edad, sexo, nivel de estudios, tabaco, alcohol. Polifarmacoterapia, fármacos consumidos. Deterioro cognitivo 	<ul style="list-style-type: none"> Xerostomía

RESUMEN
INTRODUCCIÓN
HIPÓTESIS
OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS



6.1. Resultados de los objetivos 1 y 2 (Artículo I)

En este estudio la muestra final fue de 409 adultos dentados, de los cuales 180 fueron casos (presentaban deterioro cognitivo) y 229 fueron controles. La media de edad para los casos fue de 77 años y el 67% eran mujeres, y para los controles de 78,5 años y el 56% eran mujeres. De los 180 sujetos con deterioro cognitivo, 21 presentaron deterioro cognitivo pero sin demencia, 123 demencia leve o moderada y 36 demencia grave. Hubo una mayor probabilidad, estadísticamente significativa, de ser caso en los sujetos con hiperlipidemia (OR=1,92; $p=0,004$) y en aquellos que únicamente se enjuagaban la boca como método de higiene oral frente a los que se cepillaban 2 o más veces al día (OR=11,37; $p<0,001$).

El estado de salud oral en los casos fue peor que en los controles. En el análisis bivariante, los sujetos con menos dientes presentes y con mayores índices de placa presentaron una probabilidad 1,76 y 15,70 mayor de ser caso. Tras ajustar por posibles variables confusoras (edad, sexo, nivel de estudios, higiene oral, hiperlipidemia y pérdida de inserción epitelial) la asociación entre pérdida de dientes y DCL desaparecía.

A nivel periodontal, el 10% de los casos presentaron ausencia o enfermedad periodontal leve, el 21,7% periodontitis moderada y el 68,3% periodontitis severa, con claras diferencias estadísticamente significativas frente a los controles en el análisis bivariante. Además, tanto el sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa como la pérdida de inserción se asociaron significativamente a la presencia de deterioro cognitivo. La pérdida de inserción epitelial, variable clínica de evolución crónica a lo largo de años y de posible instauración previo al comienzo de los síntomas de demencia, se asoció al diagnóstico de deterioro cognitivo, tras ajustar por las variables anteriormente comentadas (cambiando la variable de ajuste “pérdida de inserción” por la variable de ajuste “pérdida de dientes”). Tener una periodontitis moderada o severa frente a no tener periodontitis o tener una periodontitis leve aumenta la probabilidad de ser caso en 2,64 (IC 95%: 1,18-5,92) y 2,31 (IC 95%: 1,15-4,66) respectivamente.

Las variables periodontales que exigen un largo proceso temporal para que aparezcan (ausencia/presencia de dientes y pérdida de inserción epitelial) no guardan relación con el gradiente de enfermedad, es decir, no depende del momento donde aparezca el deterioro cognitivo, sino que tanto en estadios iniciales de la enfermedad como en los más tardíos (demencia grave) las consecuencias periodontales son similares. Esto podría demostrar, que la causa es anterior al efecto. Sin embargo, el índice de sangrado, variable influenciada por el nivel de cuidado de higiene concreto en cada estadio de la enfermedad, sí aparece claramente asociado al gradiente de la enfermedad, empeorando conforme avanza el deterioro cognitivo/demencia ($p=0,001$). Del mismo modo, ocurre con la higiene oral del paciente, la cual empeora cuanto mayor es el estadio de la enfermedad ($p < 0,001$).

Is Periodontitis a Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia? A Case-Control Study

José A. Gil-Montoya,* Ines Sanchez-Lara,* Cristobal Carnero-Pardo,† Francisco Fornieles,‡ Juan Montes,§ Rosa Vilchez,† J. S. Burgos,|| M. A. Gonzalez-Moles,* Rocío Barrios,* and Manuel Bravo*

Background: Dementia is a multi-etiological syndrome characterized by multiple cognitive deficits but not always by the presence of cognitive impairment. Cognitive impairment is associated with multiple non-modifiable risk factors but few modifiable factors. Epidemiologic studies have shown an association between periodontitis, a potentially modifiable risk factor, and cognitive impairment. The objective of this study is to determine whether clinical periodontitis is associated with the diagnosis of cognitive impairment/dementia after controlling for known risk factors, including age, sex, and education level.

Methods: A case-control study was conducted in Granada, Spain, in two groups of dentate individuals aged >50 years: 1) cases with a firm diagnosis of mild cognitive impairment or dementia of any type or severity and 2) controls with no subjective memory loss complaints and a score >30 in the Photo-test cognitive test (screening test for cognitive impairment). Periodontitis was evaluated by measuring tooth loss, plaque and bleeding indexes, probing depths, and clinical attachment loss (AL).

Results: The study included 409 dentate adults, 180 with cognitive impairment and 229 without. A moderate and statistically significant association was observed between AL and cognitive impairment after controlling for age, sex, education level, oral hygiene habits, and hyperlipidemia ($P = 0.049$). No significant association was found between tooth loss and cognitive impairment.

Conclusion: Periodontitis appears to be associated with cognitive impairment after controlling for confounders such as age, sex, and education level. *J Periodontol* 2015;86:244-253.

KEY WORDS

Dementia; mild cognitive impairment; periodontal attachment loss; periodontitis.

Dementia is a multi-etiological syndrome characterized by the acquired involvement of multiple cognitive/behavioral domains that compromise the sufferer's functional capacity.¹ It primarily affects the elderly, although it can commence at any age.¹ Mild cognitive impairment is an intermediate state, appearing frequently before the development of dementia, in which the cognitive and behavioral impairment is not sufficiently severe to have functional repercussions.² The main cause of dementia is Alzheimer disease (AD), a neurodegenerative process of multifactorial and complex etiology associated with multiple risk and protective factors; its prevalence increases exponentially with age from 65 years on, and it represents one of the main socio-health problems faced by the developed world.³ It is estimated that there will be 35.6 million individuals with dementia worldwide in 2010 and that this number will double every 20 years, reaching >115 million by 2050.¹ The magnitude of the challenge and the absence of curative treatments make the development of preventive measures a matter of extreme urgency. Although many risk factors are non-modifiable (e.g., age, sex, and genetic risk factors), others are susceptible to modification through individual choices, e.g., certain dietary and lifestyle factors, or through medical intervention, as in the case of

* School of Dentistry, Granada University, Granada, Spain.

† Neurology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.

‡ Primary Healthcare Center "La Caleta," Granada, Spain.

§ Neurology Department, "San Cecilio" University Hospital, Granada, Spain.

|| BioPharma Division, Neuron Bio, Granada, Spain.

hypertension and diabetes, among other relevant diseases.^{4,5}

Inflammation, blood vessel damage, and oxidative stress play an important role in the etiopathogeny of AD,⁶ leading to the hypothesis that periodontitis may be associated with cognitive impairment and dementia.⁷ Periodontitis is a local infectious/inflammatory process with potential systemic effects, and the mechanisms mediated by periodontopathogenic microorganisms and the inflammation they activate may explain the initial vascular damage and repercussions at both the cardiovascular⁸ and cerebral⁹ levels. There is increasing evidence that periodontitis may be a modifiable risk factor for cardiovascular disease,¹⁰⁻¹³ but its association with dementia or cognitive impairment is less clear. Some studies using samples from wide epidemiologic surveys have reported associations between oral health status and cognitive function,¹⁴ between the presence of antibodies against periodontopathogens and some cognitive functions,^{15,16} and between increased cognitive impairment and greater tooth loss.^{17,18} Other authors have reported an association of cognitive decline or AD with the presence of ϵ allele 4 of the apolipoprotein E gene,¹⁹ an increase in tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the presence of antibodies against periodontopathogens.²⁰ In a recent postmortem analysis, Poole et al.²¹ detected lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in cerebral tissue from patients with AD, suggesting the possible role of inflammation of dental origin in the etiopathogeny of this disease.

The hypothesis of the present study is that periodontal disease is associated with dementia and/or mild cognitive impairment. The study objective is to determine whether clinical periodontitis is associated with the diagnosis of cognitive impairment/dementia after adjustment for known risk factors, such as age, sex, oral hygiene habits, and education level.

MATERIALS AND METHODS

STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)²² Statement recommendations were followed in the design and reporting of this study.

Design, Site, and Sample Size

This case-control study was conducted in Granada, Spain, between January 2011 and December 2012. Cases were recruited from the Neurology Departments of two hospitals (Virgen de las Nieves University Hospital and San Cecilio University Hospital, Granada, Spain), and controls were recruited from among non-dental patients treated in a primary care center (La Caleta, Granada, Spain). The sample size was calculated to detect a 20% difference in the

prevalence of moderate or severe clinical attachment loss (AL; i.e., patients with $\geq 33\%$ of sites with >3 mm of AL) between cases and controls, with 80% power and 5% α error, yielding a total sample size of 182 per group (1:1 ratio). However, the final effective sample size was larger ($n = 409$) and the case-to-control ratio was slightly altered (180 cases to 229 controls) after application of the study eligibility criteria. Sample selection consisted of 160 males and 249 females, aged 51 to 98 years old; mean ages were: 77.0 years in cases and 78.5 years in controls. All participants gave their written informed consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee of the University of Granada.

Sample selection. All cases were selected from among patients treated in a behavioral and cognitive neurology department, who were assessed by a neurologist expert in dementia (CC-P, JM, or RV) with a guided anamnesis, general/neurologic examination, and extensive neuropsychologic assessment, using a standard battery of tests that included orientation, attention, language, verbal/visual memory, executive capacity, and praxis. All patients also underwent behavioral (neuropsychiatric inventory scale²³) and functional (Barthel index,²⁴ Lawton and Brodie scale²⁵) assessment and global staging (global deterioration scale²⁶ and clinical dementia rating scale²⁷). The study was completed with the complementary examinations recommended by the Spanish Society of Neurology, including an analytical study (blood count, general biochemistry, thyroid hormones, vitamin B12, folic acid, and lues serology) and structural neuroimaging (cranial computed tomography or brain magnetic resonance imaging). The diagnosis criteria adopted were from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV for dementia, from the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association²⁸ for AD and from the Spanish Society of Neurology Behavioral and Dementia Study Group for cognitive impairment.²⁹

Controls were recruited from among individuals visiting the primary healthcare center for reasons other than a dental or neurologic problem. Before their enrollment, they were clinically assessed with a guided anamnesis and general examination and underwent the Phototest, a brief cognitive test designed to screen for cognitive impairment/dementia in the primary health care setting.³⁰ This test has been validated in the Spanish population, does not require pen or paper for its completion, is not influenced by education level, and can be applied in illiterate individuals (who comprise an appreciable proportion of this elderly population). The Phototest has also demonstrated greater effectiveness at

a lower cost compared with the Mini-Mental State Examination in the present authors' setting.³¹

For both study groups (cases and controls), the inclusion criteria were as follows: 1) be dentate and 2) aged >50 years. The exclusion criteria were as follows: 1) the presence of depressive illness, schizophrenia, or personality disorder; 2) acute or chronic disease not under medical treatment; 3) consumption of drugs of abuse; and 4) receipt of periodontal treatment in the previous 6 months. An additional inclusion criterion for the cases group was a firm diagnosis of mild cognitive impairment or dementia of any type or severity, and additional inclusion criteria for the control group were the absence of subjective memory complaints and a Phototest score of >30 points.³⁰

Clinical examination. The neurologic examination of the cases was performed by one neurologist in each hospital, applying the above-reported diagnostic criteria. Data were also gathered on the following: 1) age; 2) sex; 3) education level; 4) tobacco and alcohol consumption; 5) hyperlipidemia; 6) hyperglycemia; and 7) family, personal, medical, and pharmacologic histories related to cognitive impairment, i.e., potential confounders. After the neurologic examination, cases were classified as having mild cognitive deficit without dementia or mild, moderate, or severe dementia according to the abovementioned criteria.

A complete clinical oral examination was performed by four dentists (IS-L and three collaborators). The present study focuses on four clinical variables: 1) plaque index (PI); 2) bleeding index (BI); 3) AL; and 4) probing depth (PD). The intraexaminer and interexaminer (versus dentist with experience in epidemiologic studies [JAG-M]) agreement was tested before the study, repeating the examination in eight to 10 patients per dentist and calculating the intraclass correlation coefficient (ICC) for the study variables. The ICC was adequate, ranging from 0.63 to 0.93 depending on the variable, dentist, and type (interexaminer or intraexaminer).³² The periodontal examination was performed with the patient in seated position, using a mirror and periodontal probe.[¶] The following variables were recorded: 1) total number of teeth present (including third molars); 2) Löe and Silness index;³³ 3) AL (sum of PD and distance between the cemento-enamel junction and the gingival margin); 4) PD (from the gingival margin to the base of the periodontal pocket); and 5) bleeding on probing (BOP).³⁴ The number of teeth lost was considered a proxy of periodontal disease. At least three sites were examined in at least two teeth per sextant or in all teeth when <12 were present. The degree of periodontitis was defined³⁵ by the percentage of sites with AL >3 mm as follows: 0% = absent; 0% to 32% = mild; 33% to 66% = moderate;

and 67% to 100% = severe. Data were also gathered on the patients' oral hygiene habits and visits to the dentist.

Statistical Analyses

A statistical package[#] was used for the data analyses, applying the tests indicated in the table footnotes. After descriptive and comparative analyses of the study variables, multiple logistic regression analysis was applied, considering the number of teeth present (as proxy variable) and the AL, adjusting the analysis for known potential confounders and for oral hygiene habits.

RESULTS

The study finally included 409 dentate adults, 180 with cognitive impairment (cases) and 229 without (controls). The main reason for non-participation was a lack of time. The mean age of cases and controls was 77.0 and 78.5 years, respectively; 67.2% of cases and 55.9% of controls were female (Table 1). Of the 180 cases, 21 had mild cognitive impairment (without dementia), 123 mild or moderate dementia, and 36 severe dementia; 70% of the patients with dementia were diagnosed with AD. No significant differences were found between cases and controls in age, education level, or consumption of alcohol or tobacco. A significant association was observed between hyperlipidemia and membership in the case group (odds ratio [OR] = 1.92; $P = 0.004$). Participants whose sole oral hygiene habit was a mouthwash had a 11.37-fold higher risk of cognitive impairment compared with those who brushed their teeth twice or more a day (95% confidence interval [CI] = 5.46 to 23.68; $P < 0.001$).

In general, the oral health status of the cases was worse than that of the controls. The risk of cognitive impairment was 1.76-fold greater in participants with fewer teeth and 15.7-fold greater in those with higher versus lower PIs (Table 2). No or only mild periodontal disease was diagnosed in 10% of the cases, moderate periodontitis in 21.7%, and severe periodontitis in 68.3%, with significant differences versus controls. BOP, PD, and AL were significantly associated with the diagnosis of cognitive impairment in the bivariate analyses (Table 2). The risk of cognitive impairment was more than three-fold higher in patients with severe periodontitis versus those with no or mild periodontitis; OR = 3.04; 95% CI = 1.69 to 5.46).

Table 3 exhibits the associations found between the periodontal variables studied and the different degrees of cognitive impairment/dementia. The variables requiring a prolonged period to appear

¶ UNC periodontal probe, Hu-Friedly, Chicago, IL.

SPSS v.15.0, IBM, Chicago, IL.

Table 1.
Bivariate Association Between Cognitive Impairment (cases) and Studied Variables (N = 409)

Variable	Controls (n = 229)	Cases (n = 180)	Crude OR (95% CI)	P
Age (years), mean ± SD	78.5 ± 7.9	77.0 ± 7.8		0.06*
Age (years), n (%)				0.18†
51 to 69	33 (14.4)	24 (13.3)	1.00	
70 to 79	94 (41.0)	87 (48.3)	1.27 (0.70 to 2.32)	
80 to 89	82 (35.8)	62 (34.4)	1.04 (0.56 to 1.93)	
90 to 98	20 (8.7)	7 (3.9)	0.48 (0.18 to 1.32)	
Sex, n (%)				0.03‡
Male	101 (44.1)	59 (32.8)	1.00	
Female	128 (55.9)	121 (67.2)	1.62 (1.08 to 2.43)	
Education level, n (%)				0.35†
High (n = 22) or secondary (n = 20)	28 (12.2)	14 (7.9)	1.00	
Primary	51 (22.3)	35 (19.7)	1.37 (0.63 to 2.97)	
Primary incomplete	104 (45.4)	85 (47.8)	1.63 (0.81 to 3.30)	
None	46 (20.1)	44 (24.7)	1.91 (0.89 to 4.10)	
Missing	—	2		
Tobacco, n (%)				0.11‡
No	206 (90.0)	165 (94.8)	1.00	
<20 (n = 25) or ≥20 (n = 7) cigarettes/day	23 (10.0)	9 (5.2)	0.49 (0.22 to 1.08)	
Missing	—	6		
Alcohol, n (%)				0.81†
No	195 (85.2)	146 (83.4)	1.00	
1 to 6 times/week	24 (10.5)	19 (10.9)	1.06 (0.56 to 2.00)	
≥1 times/day	10 (4.4)	10 (5.7)	1.34 (0.54 to 3.29)	
Missing	—	5		
Hyperlipidemia, n (%)				0.004‡
No	154 (75.1)	110 (61.1)	1.00	
Yes	51 (24.9)	70 (38.9)	1.92 (1.24 to 2.97)	
Missing	24	—		
Hyperglycemia, n (%)				0.16‡
No	161 (78.9)	130 (72.2)	1.00	
Yes	43 (21.1)	50 (27.8)	1.44 (0.90 to 2.30)	
Missing	25	—		
Oral hygiene habits, n (%)				<0.001†
≥2 times/day	119 (52.0)	33 (18.3)	1.00	
1 time/day	82 (35.8)	76 (42.2)	3.34 (2.03 to 5.49)	
Only mouthwash	13 (5.7)	41 (22.8)	11.37 (5.46 to 23.68)	
No	15 (6.6)	30 (16.7)	7.21 (3.48 to 14.96)	

OR = odds ratio; CI = confidence interval.

* Student *t* test.

† χ^2 test.

‡ χ^2 test corrected for continuity.

(absence/presence of teeth and AL) showed no significant relationship with the degree of disease, i.e., did not depend on the timing of cognitive impairment onset, with similar periodontal conditions being observed in both early (mild cognitive impairment) and late (severe dementia) stages of the disease. Thus, the most severe stages of periodontal

disease were not associated with greater cognitive impairment. These data may indicate that the cause precedes the effect. However, the oral hygiene habits and BI were significantly associated with the gradient of cognitive impairment, observing worse values with greater severity of cognitive impairment/dementia ($P = 0.001$).

Table 2.**Bivariate Association Between Cognitive Impairment (cases) and Dental Variables (N = 409)**

Variable	Controls (n = 229)	Cases (n = 180)	Crude OR (95% CI)	P
Number of teeth present, mean ± SD	17.4 ± 8.0	15.3 ± 8.0		0.008*
Number of teeth present, n (%)				0.04†
20 to 32	90 (39.3)	63 (35.0)	1.00	
10 to 19	96 (41.9)	64 (35.6)	0.95 (0.61 to 1.50)	
1 to 9	43 (18.8)	53 (29.4)	1.76 (1.05 to 2.95)	
Periodontally explored teeth, mean ± SD	14.3 ± 7.2	10.4 ± 5.7		<0.001*
PI, mean ± SD	1.55 ± 0.89	2.37 ± 0.65		<0.001*
PI, n (%)				<0.001†
0.00 to 1.00	75 (32.8)	14 (7.8)	1.00	
1.01 to 2.00	81 (35.4)	29 (16.1)	1.92 (0.94 to 3.90)	
2.01 to 2.50	44 (19.2)	52 (28.9)	6.33 (3.15 to 12.72)	
2.51 to 3.00	29 (12.7)	85 (47.2)	15.70 (7.72 to 31.92)	
BI (%), mean ± SD	50.6 ± 34.2	63.0 ± 31.1		<0.001*
BI (%), n (%)				<0.001*
0.0 to 25.0	62 (27.1)	21 (11.7)	1.00	
25.1 to 50.0	47 (20.5)	37 (20.6)	2.32 (1.21 to 4.48)	
50.1 to 90.0	74 (32.3)	67 (37.2)	2.67 (1.47 to 4.85)	
90.1 to 100	46 (20.1)	55 (30.6)	3.53 (1.88 to 6.63)	
PD (mm), mean ± SD	2.6 ± 1.5	3.0 ± 0.7		<0.001*
AL (mm), mean ± SD	4.5 ± 1.8	4.9 ± 1.6		0.06*
AL (percentage >3 mm), mean ± SD	65.3 ± 35.2	75.0 ± 28.8		0.002*
AL (percentage >3 mm), n (%)				<0.001†
0.0 to 32.9 (absent/mild)	56 (24.5)	18 (10.0)	1.00	
33.0 to 66.9 (moderate)	47 (20.5)	39 (21.7)	2.58 (1.31 to 5.09)	
67.0 to 100 (severe)	126 (55.0)	123 (68.3)	3.04 (1.69 to 5.46)	

* Student *t* test.† χ^2 test.

Table 4 displays the sequential models for associations of the number of teeth present and AL with cognitive impairment, adjusted for potential confounders and forcing the entry of age and sex, known confounders that also showed significant differences between the groups (Table 1). The significant association of cognitive impairment with the number of teeth present in the bivariate analysis disappeared after adjustment for age, sex, AL, oral hygiene habits, and the presence of hyperlipidemia. However, AL, which develops over years, possibly before the development of dementia symptoms, remained significantly associated with the diagnosis of cognitive impairment with or without dementia after adjustment for the above confounders (replacing AL with the number of teeth present) (Table 4), including oral hygiene habits. The highest risk (OR) was for participants with severe periodontitis versus those with

mild or no periodontitis; the consecutive inclusion of potential confounders in the model reduced the ORs, but they remained statistically significant.

DISCUSSION

In this case-control study, a moderate and statistically significant association is observed between AL and cognitive impairment after adjustment for age, sex, education level, oral hygiene habits, and the presence of hyperlipidemia. However, no significant association was found between the number of teeth present and cognitive impairment.

This significant association between periodontitis and cognitive impairment has been demonstrated previously,¹⁴⁻²⁰ but the direction of this association has yet to be established. Although the present study design prevents the establishment of a cause-effect relation, the nature of this association can be further

Table 3.**Association Between Dental Variables and Levels (gradient) of Cognitive Impairment (n = 180 cases)**

Variable	Mild Cognitive Impairment [A] (n = 21)	Mild Dementia [B] (n = 62)	Moderate Dementia [C] (n = 61)	Severe Dementia [D] (n = 36)	Global Comparison P	Paired Comparison
Number of present teeth	17.2 ± 7.8	15.5 ± 8.0	15.1 ± 8.1	14.0 ± 7.9	0.53*	—
PI	2.26 ± 0.49	2.27 ± 0.76	2.40 ± 0.57	2.5 ± 0.62	0.18*	—
BI (%)	45.4 ± 20.9	62.0 ± 29.5	61.5 ± 34.2	77.6 ± 27.3	0.001*	A ≠ C; D ≠ A,B,C [§]
Oral hygiene habits, n (%)					<0.001 [†]	A,B ≠ C,D [¶]
≥2 times/day	7 (33.3)	16 (25.8)	8 (13.1)	2 (5.6)		
1 time/day	11 (52.4)	29 (46.8)	23 (37.7)	13 (36.1)		
Only mouthwash	3 (14.3)	13 (21.0)	18 (29.5)	7 (19.4)		
No	0 (0.0)	4 (6.5)	12 (19.7)	14 (38.9)		
PD (mm)	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.6	3.1 ± 0.6	3.0 ± 0.9	0.47*	—
AL (mm)	4.6 ± 1.0	4.8 ± 1.4	5.1 ± 2.0	4.7 ± 1.3	0.42*	—
AL (percentage >3 mm)	75.2 ± 19.8	76.6 ± 27.4	73.3 ± 33.8	75.0 ± 27.1	0.94*	—
Severe (67.0% to 100% > 3 mm)	66.7%	67.7%	70.5%	66.7%	0.98 [‡]	—

* Analysis of variance.

† Kruskal-Wallis test.

‡ χ^2 test.§ Student-Newman-Keuls method; ≠ indicates $P < 0.05$ for paired comparison.¶ Mann-Whitney U test; ≠ indicates $P < 0.05$ for paired comparison.

explored by applying the causality criteria proposed by Bradford Hill,³⁶ i.e., “strength of association,” “consistency,” “specificity,” “temporality,” “biological gradient,” “plausibility,” “coherence,” “experiment,” and “analogy.” The present results meet the first criterion, strength of association, as shown in Table 4. The criterion of consistency is fulfilled, given the significant association found by numerous authors using varied study designs.^{14-17,20,37-39} Secondary analyses of data from national health or nutrition surveys^{14,15,37} have also demonstrated an association between poor oral health status and cognitive function, using different exposure measurements, case definitions, and outcome measures, but without including a control group. Most authors^{17,19,38} have associated periodontitis and tooth loss with cognitive impairment, offering a moderate quality of scientific evidence, and have concluded that these risk factors preceded the loss of cognitive function, meeting the criterion of temporality. In the present study, this association is strongest with the AL, an indicator of the lifetime experience of periodontal disease, in all patients with cognitive impairment/dementia, independent of its severity (Table 3). Furthermore, AL is a chronic and gradual process, unlike gingival bleeding, that may be influenced by deterioration in the capacity to maintain correct oral

hygiene with increasing severity of cognitive disease. In fact, the present results evidence a significant worsening of oral hygiene habits with more advanced cognitive disease. Therefore, it is reasonable to assume that the AL precedes the cognitive impairment, although the lack of association between the other periodontal variables and the level of cognitive impairment may be attributable to the presence of unknown confounders or the reduced number of participants in each subgroup. However, unlike in previous publications,^{17,19,38} although a significant difference between the number of teeth present and cognitive impairment was obtained in bivariate analyses, the significance was lost when potential confounders in the logistic regression analysis were controlled for. One explanation may be that, for many years, the only treatment option for caries and/or periodontal disease in the Spanish public health system was tooth extraction, meaning that the number of teeth present/tooth loss may not be a good proxy of periodontal disease in this study population of individuals aged >50 years.

In addition to the acknowledged role of inflammatory processes in these associations, researchers have also implicated the presence of periodontopathic virulence factors,²¹ the action of the herpes virus,⁴⁰ the copresence of certain phenotypes, and the indirect

Table 4. Adjusted Associations (OR and 95% CI) of AL and Number of Teeth Present on Cognitive Impairment, by Consecutive Multiple Logistic Regression Models in 409 Individuals

Model*	n†	No. of Teeth Present (REF = 20 to 32)			AL Percentage >3 mm (REF = 0 to 32% [absent/mild])		
		10 to 19	1 to 9	Wald F (P)	33% to 66% (moderate)	67% to 100% (severe)	Wald F (P)
1: PT, AL, age, sex	409‡	0.89 (0.56 to 1.43)	1.62 (0.92 to 2.84)	0.10	2.47 (1.23 to 4.96)	2.97 (1.61 to 5.48)	0.002
2: PT, AL, age, sex, studies	407	0.90 (0.55 to 1.46)	1.61 (0.92 to 2.83)	0.11	2.55 (1.26 to 5.16)	2.97 (1.60 to 5.50)	0.003
3: PT, AL, age, sex, studies, OHH	407	0.86 (0.50 to 1.46)	1.39 (0.75 to 2.58)	0.30	2.68 (1.24 to 5.77)	2.30 (1.18 to 4.49)	0.03
4: PT, AL, age, sex, studies, OHH, HL	383	0.76 (0.44 to 1.32)	1.25 (0.67 to 2.36)	0.27	2.64 (1.18 to 5.92)	2.31 (1.15 to 4.66)	0.04

REF = reference category; PT = present teeth; OHH = oral hygiene habits; HL = hyperlipidemia.

* All variables included as indicator dummy variables (for categories of each variable, see Tables 1 and 2).

† Effective sample size after excluding missing values.

‡ For n distribution, see Table 2.

action of periodontal pathogens acting at the vascular level and facilitating atherosclerosis.⁴¹ In general, there is a clear “analogy” with processes in atherosclerotic cardiovascular disease, as noted by some authors.⁴¹ However, regardless of the cause, periodontal disease may represent a source of systemic inflammation.⁷ In the present study, in which an association between periodontitis and cognitive impairment has been evidenced, there is no “specificity” of cause, although it has been possible to show a dose–response relationship, supporting the hypothesis that periodontitis may be a risk factor for cognitive impairment. At least in the present population, the risk of cognitive impairment (i.e., being a case) increased with a smaller number of teeth, higher PI, higher BI, or greater percentage of AL.

The available scientific evidence allows the cause–effect relation to be interpreted as having “biologic plausibility” and “coherence.” Although not fully clarified, vascular dysfunction⁴² and inflammation⁴³ appear to play a crucial role in the development of dementias in general and AD in particular.⁴⁴ The most widely accepted hypothesis is that neurovascular damage is a primary occurrence, and subsequent events, including β -amyloid deposition, exacerbate the vascular damage, leading to neurodegenerative processes and cognitive decline.⁴³ The role of local/systemic inflammation of periodontal origin in the pathogenesis of AD is also not completely clear, although there is considerable scientific evidence that it may be implicated in the vascular damage. One example is the presence at the systemic level of inflammation factors derived from local inflammation in moderate-to-severe periodontal disease, including interleukin-1 β , interleukin-6, TNF- α , and C-reactive protein, among others, which have also been implicated in brain inflammation and subsequent neurodegeneration.⁴⁵ An association has also been demonstrated between some serum antibodies to common periodontal organisms and cognitive impairment,^{15,16,20} and some interventional studies have reported an improvement in endothelial function after periodontal treatment.⁴⁶

The present case-control study, which includes controls with age and education level similar to those of the cases, provides robust results on the association between the clinical periodontal parameters studied and the presence of cognitive impairment/dementia. Given that periodontitis might possibly be a modifiable risk factor, it would be of major interest to verify these data with interventional studies, both when acute periodontitis is established and in a preventive approach with follow-ups of cohorts (“experimentation”).

The main concern in cross-sectional studies is to control for potential confounders, including tobacco use, age, sex, body composition, and history of hyperlipidemia, hypertension, or nutritional deficits,¹⁴ as reported by authors exploring the association between periodontitis and atherosclerotic vascular disease.⁴¹ Multivariate statistical techniques have assisted this process, but there has been no demonstration to date of these associations in populations of non-smokers, individuals without hyperlipidemia, or younger people. In the present study, AL was significantly associated with cognitive impairment after adjusting for some of these confounders, including age, sex, education level, and hyperlipidemia. The possibility was also considered that this association was attributable to the expected worsening of oral hygiene habits with greater cognitive impairment, which would increase the amount of bacterial plaque and debris, producing inflammation and gingival bleeding. However, it is not believed that this effect would have been relevant in relation to the AL, the main clinical finding, because there would have been no impediment to correct oral hygiene during the period of chronic local inflammation in which there would theoretically be systemic involvement (years before the development of cognitive impairment). In fact, deficient oral hygiene was already evidenced during the initial stages of cognitive impairment without dementia, with 67% of participants taking a mouthwash or brushing their teeth only once a day. This conclusion is strengthened by the multivariate analysis results, in which the association remained significant after adjusting for the “oral hygiene habits” variable.

No information was gathered on the history (duration) of tobacco and alcohol use, hypertension, or body composition, and only the presence or absence of hyperlipidemia was recorded, with no quantitative data on lipid levels. An additional limitation of this study is that the examiner was masked to the status of the cases but not to that of the controls, because these had to undertake a cognitive function test (Phototest). Conversely, all examiners were adequately trained and calibrated to reduce the interobserver variability. In the periodontal diagnosis, not all teeth were examined in patients with >12 present, for the convenience of the patients, and it has been suggested that partial-mouth periodontal examinations may underestimate the prevalence and severity of the disease, which may not be evenly distributed in the mouth.⁴⁷ Nevertheless, this potential incorrect classification bias is in the direction of the null hypothesis and does not contribute to a Type I error. Finally, the absence of a single and established set of criteria for periodontitis severity means that comparison of the prevalence data with those obtained in other studies should be approached with care. Study

strengths are the inclusion of a control group to facilitate the evaluation of possible causal relations and the use of four markers related to different manifestations of periodontal disease, covering the presence and extent of the disease, as recommended by some authors.⁴⁸

Application to the present findings of the causality criteria proposed by Bradford Hill suggests that periodontitis may not only be associated with the presence of cognitive impairment but may also precede it, therefore representing a potentially modifiable risk factor for cognitive decline or dementia. However, additional follow-up studies and clinical trials are required to confirm this hypothesis. In the meantime, special attention should be paid by dentists to the oral hygiene of adults at risk for developing cognitive impairment, with regular examinations and the application of preventive treatments.

CONCLUSION

Periodontitis appears to be associated with cognitive impairment after controlling for age, sex, education level, and oral hygiene habits.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was partially funded by Neuron Bio Company. The authors report no conflicts of interest related to this study.

REFERENCES

1. Prince M, Jackson J. *World Alzheimer Report*. London: Alzheimer's Disease International; 2009:14-18.
2. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2011;364:2227-2234.
3. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377:1019-1031.
4. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819-828.
5. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-344.
6. Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: Implications for early detection and therapy. *FASEB J* 2011;25:5-13.
7. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzick-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement* 2008;4:242-250.
8. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis* 2011;17:450-461.
9. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: Review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:384.
10. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013;84(Suppl. 4):S51-S69.

11. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:2079-2086.
12. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2007;78:2289-2302.
13. Holtfreter B, Empen K, Gläser S, et al. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: A cross-sectional study. *PLoS One* 2013;8:e84603.
14. Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RG. Oral health and cognitive function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med* 2008;70:936-941.
15. Noble JM, Borrell LN, Papapanou PN, Elkind MS, Scarmeas N, Wright CB. Periodontitis is associated with cognitive impairment among older adults: Analysis of NHANES-III. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1206-1211.
16. Sparks Stein P, Steffen MJ, Smith C, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:196-203.
17. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:713-718.
18. Shimazaki Y, Soh I, Saito T, et al. Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res* 2001;80:340-345.
19. 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: 1314-1322, quiz 1381-1382.
20. Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009;216:92-97.
21. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis* 2013;36:665-677.
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61: 344-349.
23. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998;46: 210-215.
24. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The barthel index. *Md State Med J* 1965;14:61-65.
25. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
26. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
27. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43: 2412-2414.
28. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
29. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J; Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease (in Spanish). *Neurología* 2002;17:17-32.
30. Carnero Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel Navarro L, et al. Diagnostic accuracy of the Phototest for cognitive impairment and dementia (in Spanish). *Neurología* 2007;22:860-869.
31. Carnero-Pardo C, Espejo-Martínez B, López-Alcalde S, et al. Effectiveness and costs of Phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol* 2011; 11:92.
32. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33: 159-174.
33. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22: 121-135.
34. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229-235.
35. Beck JD, Løe H. Epidemiological principles in studying periodontal diseases. *Periodontol 2000* 1993;2:34-45.
36. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
37. Stewart R, Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1410-1414.
38. Grabe HJ, Schwahn C, Völzke H, et al. Tooth loss and cognitive impairment. *J Clin Periodontol* 2009;36:550-557.
39. Yu YH, Kuo HK. Association between cognitive function and periodontal disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1693-1697.
40. Ball MJ, Lukiw WJ, Kammerman EM, Hill JM. Intracerebral propagation of Alzheimer's disease: Strengthening evidence of a herpes simplex virus etiology. *Alzheimers Dement* 2013;9:169-175.
41. Kerschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!" — Epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010;89:879-902.
42. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2011;8:26.
43. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: Results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1207:155-162.
44. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2014;15:6-15.
45. Kamer AR, Morse DE, Holm-Pedersen P, Mortensen EL, Avlund K. Periodontal inflammation in relation to

- cognitive function in an older adult Danish population. *J Alzheimers Dis* 2012;28:613-624.
46. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-920.
47. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA. Accuracy of NHANES periodontal examination protocols. *J Dent Res* 2010;89:1208-1213.
48. Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD, et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. *J Hypertens* 2010;28:2386-2393.
- Correspondence: Dr. José Antonio Gil-Montoya, School of Dentistry, Granada University, c/Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada, Spain. Fax: 34-958243796; e-mail: jagil@ugr.es.
- Submitted June 9, 2014; accepted for publication September 4, 2014.

6.2. Resultados del objetivo 3 (Artículo II)

La muestra consistió en un total de 564 sujetos: 324 controles, 27 sujetos con DCL sin demencia, 80 con demencia leve, 67 con demencia moderada y 66 con demencia grave. La edad media de los casos ($78,3 \pm 7,6$ años) difería levemente de los controles ($79,8 \pm 8,3$ años). Del total de la muestra el 27,5% eran desdentados totales con un leve porcentaje mayor en los controles que en los casos (29,3% en los controles y 25,0% en los casos).

El 17,0% de los controles declaraban que no se cepillaban los dientes o prótesis o que únicamente lo hacían con enjuagues. Este porcentaje se invertía en los casos más graves con demencias moderadas o severas, con un porcentaje declarado por ellos mismos o sus cuidadores del 60,1%. La media del índice de placa (aspecto que valora la cantidad de placa acumulada por no cepillarse los dientes o prótesis), era mayor cuanto más grave era el deterioro cognitivo, existiendo claras diferencias significativas con los controles (1,55 en los controles, 2,26 en los casos con DCL/demencia leve y 2,45 en los casos con demencia moderado/grave). En el sangrado de encías (principal consecuencia de un aumento en el índice de placa) hubo diferencias estadísticamente significativas entre los casos moderados/graves de demencia y el grupo de controles o tener demencia leve.

En el análisis multivariante observamos que, tanto si tomamos como variable resultado la higiene oral llevada a cabo al día (modelo 1), como si tomamos las consecuencias directas de esa higiene sobre los dientes y encías (modelo 2 y 3), cuanto mayor fue el deterioro cognitivo la probabilidad de una higiene oral más deficiente fue mayor con respecto a los controles (OR: 10,6 cuando la demencia es moderada/severa y OR: 2,1 cuando la demencia es leve o tenemos DCL), el índice de placa más alto (β : 0,92 cuando la demencia es moderada/severa y β : 0,74 cuando la demencia es leve) y el sangrado al sondaje más extenso con respecto a los controles sanos (β : 17,3 cuando la demencia es moderada/severa y β : 8,3 cuando la demencia es leve), tras ajustar por posibles variables de confusión como la edad, el sexo, los estudios y el consumo de tabaco y alcohol. Se observa un empeoramiento considerable en las medidas

estudiadas conforme avanza la enfermedad, lo que nos da idea del proceso evolutivo que ocurre a medida que aumenta el deterioro y disminuye la capacidad autónoma del paciente, sin embargo, en estadios iniciales de deterioro cognitivo/demencia ya se observa una higiene oral deficiente. El sexo, el nivel de estudios y los hábitos se asociaron también a estas variables dependientes de manera significativa: ser hombre con una peor higiene y peor índice de sangrado, no tener estudios con una peor higiene y peor índice de placa, fumar con una peor higiene y beber con un peor índice de placa.

Oral Hygiene in the Elderly with Different Degrees of Cognitive Impairment and Dementia

José Antonio Gil-Montoya, DDS, PhD,* Inés Sánchez-Lara, PhD Student,* Cristobal Carnero-Pardo, MD, PhD,[†] Francisco Fornieles-Rubio, MD, PhD,[‡] Juan Montes, MD, PhD,[§] Rocío Barrios, DDS, PhD,* Miguel Angel Gonzalez-Moles, MD, PhD,* and Manuel Bravo, MD, DDS, PhD*

The control of bacterial dental plaque through daily oral hygiene is essential to prevent oral diseases such as caries or periodontal disease, especially in at-risk populations, including the elderly with mild cognitive impairment and dementia. The aim of this study was to determine the association between different levels of cognitive impairment and dementia in an elderly population and their capacity to maintain adequate oral hygiene. A case-control study (elderly with versus without mild cognitive impairment or dementia) was performed in Granada, Spain. Outcome variables were tooth/prosthesis-brushing frequency/day, bacterial plaque index, and gingival bleeding index. Statistical models were adjusted by age, sex, educational level, and tobacco and alcohol habits. The study included 240 cases and 324 controls. The final model, adjusted by age, sex, educational level, and tobacco and alcohol consumption, showed a significant association between degree of cognitive impairment and daily oral hygiene, accumulation of bacterial plaque, and gingival bleeding. In summary, deficient daily oral hygiene, evidenced by greater bacterial dental plaque accumulation and gingival inflammation, is independently associated with cognitive impairment, even at its earliest stage. *J Am Geriatr Soc* 2016.

Key words: oral health; oral hygiene; cognitive impairment; dementia

From the *Institute of Bio-health Research of Granada, School of Dentistry; [†]Neurology Department, Virgen de las Nieves University Hospital; [‡]Granada-Metropolitan Buccodental Health Clinical Management Unit; and [§]Neurology Department, "San Cecilio" University Hospital, Granada, Spain.

Address correspondence to Dr. José Antonio Gil Montoya, Facultad de Odontología, Universidad de Granada, c/Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada, Spain. E-mail: jagil@ugr.es

DOI: 10.1111/jgs.14697

Bacterial plaque plays a major role in the development of caries and periodontal disease.¹ Also known as oral biofilm, it is a sticky, colorless film that constantly forms on teeth/dental prosthesis and is ubiquitous in human beings.² It comprises thousands of bacteria of more than 50 different species and requires an extracellular matrix that permits microorganism maturation and aggregation. Oral biofilm re-appears several hours after its removal by tooth-brushing. The main cause of caries and periodontal disease is the continuous presence between teeth of this bacterial plaque.³ The presence of bacterial plaque in teeth/prostheses has also been associated with other oral diseases, including candidiasis, peri-implantitis, and osteomyelitis, among others.³

There has been a marked increase in studies associating the presence of oral biofilm and consequent gingival inflammation with various systemic diseases via three main mechanisms: the spread of infection to adjacent tissues and spaces, the hematogenous dissemination of oral biofilm bacteria, and/or inflammatory mechanisms.⁴ There is considerable scientific evidence that periodontal disease is a risk factor for cardiovascular disease,⁵ diabetes,⁶ and dementia.⁷ It has also been associated by some authors with low newborn weight, chronic obstructive pulmonary disease, the metabolic syndrome, and rheumatoid arthritis,⁸ among others. Oral hygiene (teeth, prostheses, and soft oral tissues) constitutes the primary preventive measure against these oral diseases¹ and associated systemic diseases, such as aspiration pneumonia.⁹ However, the mechanical (brushing) or chemical (mouth-washing) control of oral bacterial plaque requires physical and mental capacities that can be limited in some sub-populations, including the elderly.¹⁰ The oral health status of the elderly is often poor,¹¹ especially among those with severe cognitive or functional impairments that theoretically compromise their ability to maintain oral hygiene practices without assistance.^{12,13} However, controversial results have been published. Thus, a study of middle-aged adults by Naorungroj et al.¹⁴ found that declines in two cognitive measures were modestly associated with lack of tooth brushing but not with other dental behaviors or with

clinical gingivitis or periodontitis. Likewise, a study of the institutionalized elderly by Steinmassl et al.¹⁵ concluded that tooth hygiene indices were not related to the degree of cognitive impairment as measured by the Shulman clock-drawing test. Hence, further exploration is required on the manner in which the loss of functional or cognitive capacities affects the maintenance of acceptable oral health levels and on the factors associated with a possible decline in oral hygiene practices. These data would support the development and implementation of plaque control prevention programs for the dependent and independent elderly, especially in those with suspected or diagnosed cognitive impairment or dementia. The objective of the present study was to determine the association between mild cognitive impairment or dementia and the capacity to maintain adequate oral hygiene in an elderly population.

MATERIALS AND METHODS

An observational case-control study was conducted in Granada (Southern Spain). Cases were elderly individuals selected from the Neurology Departments of two hospitals

and diagnosed with mild cognitive impairment (MCI), using criteria for MCI of the Neurology and Behavioral and Dementia Study Group of the Spanish Neurology Society,¹⁶ or with dementia, applying criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM-IVR¹⁷ and National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association for Alzheimer's Disease.¹⁸ Controls were elderly individuals without cognitive impairment seeking non-dental medical care in primary care centers. The sample included dentate and edentate prosthesis-wearing participants. The sample size estimation, participant selection, and study variables are reported in detail elsewhere.¹⁹ Cases were initially classified as having mild cognitive impairment without dementia or mild, moderate, or severe dementia, based on the aforementioned criteria.

Controls were selected from different primary care centers after ruling out possible undiagnosed cognitive impairment by administering the Phototest. This test is a short cognitive instrument that evaluates naming, verbal fluency, and episodic memory and is specifically designed for application in illiterate individuals or those with a low

Table 1. Bivariate Association of Sociodemographic, Health Behavior Variables and Edentulism with Cognitive Impairment (n = 564)

Variable	Controls (A) (n = 324)	Mild Cognitive Impairment/Mild Dementia (B) (n = 107)	Moderate/severe Dementia (C) (n = 133)	Global Comparison P-value	Paired Comparison ^g
Age (years), mean ± SD	79.8 ± 8.3	76.1 ± 7.4	80.0 ± 7.5	<i>P</i> < .001 ^d	B ≠ A,C ^h
Age (years), n (%)					
51–69	40 (12.3)	13 (12.1)	12 (9.0)		
70–79	112 (34.6)	63 (58.9)	47 (35.3)		
80–89	130 (40.1)	29 (27.1)	61 (45.9)		
90–98	42 (13.0)	2 (1.9)	13 (9.8)		
Sex, n (%)					
Male	135 (41.7)	43 (40.2)	39 (29.3)	<i>P</i> = .044 ^e	A≠C ⁱ
Female	189 (58.3)	64 (59.8)	94 (70.7)		
Schooling, n (%)					
Higher/Secondary	39 (12.0)	8 (7.5)	11 (8.3)	<i>P</i> = .193 ^f	
Primary	62 (19.1)	27 (25.2)	24 (18.0)		
Primary not completed ^a	127 (39.2)	53 (49.5)	57 (42.9)		
None	96 (29.6)	19 (17.8)	41 (30.8)		
Tobacco, n (%)					
Yes	33 (10.2)	7 (6.5)	4 (3.0)	<i>P</i> = .030 ^e	A≠C ⁱ
No ^b	291 (89.8)	100 (93.5)	129 (97.0)		
Alcohol, n (%)					
≥Once/day	13 (4.0)	9 (8.4)	3 (2.3)	<i>P</i> = .020 ^f	B≠A,C ^j
Occasionally	35 (10.8)	17 (15.9)	13 (9.8)		
No ^c	276 (85.2)	81 (75.7)	117 (88.0)		
Edentulous	95 (29.3)	24 (22.4)	36 (27.1)	<i>P</i> = .381 ^f	

^aIncludes two patients with unknown schooling level.

^bIncludes six patients with unknown tobacco consumption.

^cIncludes five patients with unknown alcohol consumption.

^dANOVA.

^eChi-square test.

^fKruskal-Wallis test.

^gThe symbol "≠" indicates *P* < .05.

^hStudent-Newman-Keuls test.

ⁱChi-square test with Yates' continuity correction/ Mann-Whitney test.

educational level. It has been widely utilized in our setting, where it has demonstrated a higher diagnostic accuracy and effectiveness in comparison to the Mini-Mental test at a lower cost.²⁰ Exclusion criteria for both groups were: (1) the presence of depressive illness, schizophrenia, or personality disorder; (2) acute or chronic disease not under medical treatment; (3) consumption of drugs of abuse; and (4) receipt of periodontal treatment in the previous 6 months. All subjects gave their written informed consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee of the University of Granada.

All participants underwent an in-depth oral examination in the office of the neurologist, evaluating the total number of teeth present and the presence of dental caries and calculating the plaque index, clinical attachment loss, probing depth, and bleeding on probing (BOP) in at least three sites in at least two teeth per sextant or in all teeth when <12 were present. At the same examination, a questionnaire was completed on: sociodemographic and medical-pharmacological data, alcohol and tobacco habits, the presence/absence of dental prosthesis, oral hygiene practices, and dental visits.¹⁹ Oral hygiene deficiency is immediately evidenced by the accumulation of bacterial plaque in teeth or prostheses, which was assessed with the L oe and Silness Plaque index,²¹ and by gingival bleeding due to failure to remove bacterial plaque for a given time period, which was scored with the Ainamo and Bay Bleeding Index.²² The examination and questionnaire were performed by a single dentist with the participant seated and with the presence of caregiver and/or family member to

help elicit information from the participant and fill any gaps in their knowledge.

SPSS version 17.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for the statistical analysis. Bivariate associations between the covariates (sociodemographic, health behavior, and oral health variables) and study group (mild cognitive impairment/mild dementia, moderate/severe dementia, and controls) were carried out using the appropriate test according to the type of variable (see table footnotes). For the statistical analysis, the mild cognitive impairment and mild dementia categories were grouped together as "early dementia" and the moderate and severe dementia categories were also collapsed. The aim was to increase the sample sizes, thereby achieving greater statistical power, and to reduce potentially incorrect classifications. Logistic regression models were used to evaluate the adjusted effect of study group on brushing, and linear regression models evaluated this effect on Plaque Index and Bleeding Index. $P < .05$ was considered significant.

RESULTS

The sample included 564 participants: 27 with mild cognitive impairment without dementia, 80 with mild, 67 with moderate, and 66 with severe dementia (cases); and 324 controls. The mean (\pm SD) age was 78.25 ± 7.6 years for cases and 79.8 ± 8.3 years for controls, a non-significant difference. Table 1 lists the data on sociodemographic variables and habits. In the global sample, 27.5% were

Table 2. Bivariate Association Between Oral Health Hygiene Variables and Cognitive Impairment (n = 564^a)

Variable	Controls (n = 324) (A)	Mild Cognitive impairment/Mild Dementia (B) (n = 107)	Moderate/Severe Dementia (C) (n = 133)	Global Comparison <i>P</i> -value	Paired Comparison ^b
Oral Hygiene, n (%)					
No	30 (9.3)	6 (5.6)	45 (33.8)	$P < .001^c$	$A \neq B \neq C^d$
Mouthwash alone	25 (7.7)	19 (17.8)	35 (26.3)		
Brush once/day	118 (36.4)	48 (44.9)	38 (28.6)		
Brush \geq twice/day	151 (46.6)	34 (31.8)	15 (11.3)		
Plaque Index, mean \pm SD	1.55 ± 0.89	2.26 ± 0.70	2.45 ± 0.59	$P < .001^e$	$A \neq B, C^f$
Plaque Index, n (%)					
0.00–1.00	75 (32.8)	10 (12.0)	4 (4.1)		
1.01–2.00	81 (35.4)	13 (15.7)	16 (16.5)		
2.01–2.50	44 (19.2)	25 (30.1)	27 (27.8)		
2.51–3.00	29 (12.7)	35 (42.2)	50 (51.5)		
Bleeding index (%), mean \pm SD	50.6 ± 34.2	57.8 ± 28.4	67.5 ± 32.6	$P < .001^e$	$C \neq A, B^f$
Bleeding index (%), n (%)					
0.0–25.0	62 (27.1)	10 (12.0)	11 (11.3)		
25.1–50.0	47 (20.5)	23 (27.7)	14 (14.4)		
50.1–90.0	74 (32.3)	34 (41.0)	33 (34.0)		
90.1–100	46 (20.1)	16 (19.3)	39 (40.2)		

^aThe sample sizes (total n = 409, with 229, 83 and 97 for groups A, B and C, respectively) for clinical variables (plaque and bleeding) exclude edentulous patients.

^bThe symbol " \neq " indicates $P < .05$.

^cKruskal-Wallis test.

^dMann-Whitney test.

^eANOVA.

^fStudent-Newman-Keuls test.

completely edentulous. No tooth or prosthesis brushing (or use of mouthwash alone) was reported by 17% of controls but by 60.1% of cases with moderate or severe dementia, according to reports by the participants or their caregivers (Table 2).

The plaque index was higher (worse) with more severe cognitive impairment and significantly differed between the controls and the patients with “early” or moderate/severe dementia. The bleeding index was higher (worse) with more severe cognitive impairment, although the difference was only statistically significant between participants with moderate/severe dementia and controls (Table 2). The relationship of plaque and bleeding index with MCI was also studied, yielding the same results as for the collapsed variable (early dementia).

Multivariate analysis results (Table 3) show that, regardless of the outcome variable (daily oral hygiene in model 1 or its effects on teeth and gingiva in models 2 and 3), more severe cognitive impairment increased the likelihood of a more deficient oral hygiene, higher plaque index, and bleeding on probing in more sites versus controls without cognitive impairment, even after adjusting for age, sex, schooling level, and tobacco and alcohol consumption. The most marked differences were observed when comparing between participants with moderate or

severe dementia and healthy controls, but significant differences with controls were also recorded for those in earlier stages of dementia. A low schooling level, being male, and a smoking habit were also associated with the failure to brush teeth/prostheses.

DISCUSSION

In this study of an elderly population, oral hygiene levels were lower in patients with mild cognitive impairment or dementia of any severity than in controls with no cognitive impairment. The bacterial plaque index score in teeth and prostheses was also higher in participants with early (mild cognitive impairment or mild dementia) or more advanced dementia than in controls, while the gingival bleeding index score was higher in those with moderate or severe dementia than in those with earlier stages of the disease. Greater cognitive impairment can be expected to alter an individual’s capacity to maintain oral hygiene practices. Indeed, tooth and prosthesis-brushing was found to be reduced from the initial stages of cognitive impairment (mild cognitive impairment or mild dementia), regardless of the age, sex, or schooling level of participants or their consumption of tobacco or alcohol. The lack of tooth-brushing leads to plaque accumulation at the margin of

Table 3. Multivariate Regression Models^a for Oral Hygiene (n = 564), Plaque Index and Bleeding Index (n = 564)

Variable	n ^b Total	n ^c Dentate	Model (Dependent Variable)		
			No Brushing ^d OR ^e (95% CI) ^f	Plaque Index β (95% CI)	Bleeding Index β (95% CI)
Group			<i>P</i> < .001	<i>P</i> < .001	<i>P</i> < .001
Moderate/severe dementia	133	97	10.6 (6.3, 17.7)	0.92 (0.76, 1.07)	17.3 (9.5, 25.0)
Cog. impairment/mild dementia	107	83	2.1 (1.1, 3.7)	0.74 (0.55, 0.93)	8.3 (0.6, 15.9)
Control	324	229	1.0	0.00	0.0
Age (years)			<i>P</i> = .086	<i>P</i> = .004	<i>P</i> = .416
90–98	57	27	2.9 (1.1, 7.4)	0.57 (0.24, 0.91)	−0.8 (−15.5, 13.9)
80–89	220	144	1.8 (0.8, 3.8)	0.16 (−0.09, 0.40)	−8.1 (−19.5, 3.2)
70–79	222	181	1.3 (0.6, 2.8)	0.07 (−0.17, 0.31)	−5.6 (−16.6, 5.5)
51–69 (reference)	65	57	1.0	0.00	0.0
Sex			<i>P</i> = .002	<i>P</i> = .262	<i>P</i> = .033
Male	217	160	2.1 (1.3, 3.3)	0.10 (−0.07, 0.26)	7.8 (0.6, 15.0)
Female (reference)	347	249	1.0	0.00	0.0
Schooling			<i>P</i> = .006	<i>P</i> = .002	<i>P</i> = .114
None	156	90	3.1 (1.3, 7.3)	0.16 (−0.07, 0.40)	10.8 (−1.2, 22.8)
Primary not completed ^a	237	191	1.4 (0.6, 3.3)	−0.09 (−0.33, 0.14)	5.7 (−5.8, 17.2)
Primary	113	86	1.3 (0.5, 3.2)	−0.22 (−0.47, 0.03)	0.7 (−11.6, 12.9)
Higher/Secondary (reference)	58	42	1.0	0.00	0.0
Tobacco			<i>P</i> = .013	<i>P</i> = .606	<i>P</i> = .926
Yes	44	32	2.8 (1.2, 6.4)	0.09 (−0.24, 0.41)	0.7 (−13.8, 15.2)
No (reference)	520	377	1.0	0.00	0.0
Alcohol, n (%)			<i>P</i> = .227	<i>P</i> = .004	<i>P</i> = .265
≥Once/day	25	20	1.8 (0.7, 5.0)	0.56 (0.23, 0.88)	−9.9 (−26.6, 6.7)
Occasionally	65	43	0.7 (0.3, 1.4)	0.11 (−0.13, 0.35)	−7.5 (−18.6, 3.5)
No (reference)	474	346	1.0	0.00	0.0

^aAll variables in the first column were forced to obtain adjusted estimation of the effect of Group Variable. Binary multiple logistic regression was used for “No Brushing” and multiple linear regression for Plaque Index and Bleeding Index.

^bSample sizes for analysis of oral hygiene.

^cSample sizes to analyze plaque and bleeding.

^dCategories “No” plus “Mouthwash alone” versus “Brushing once/day” plus “Brushing ≥twice/day”.

^eOdds ratio.

^fConfidence interval.

teeth and gingiva, which is in turn the cause and trigger of gingival inflammation. Therefore, patients with mild or more advanced cognitive impairment are at greater risk of periodontal disease and caries, among other oral diseases. Causes of this progressive reduction in oral hygiene are multi-factorial, including impairment of executive function, cognitive impairment, functional impairment, and the long-term use of tobacco or alcohol. It has also been reported that the lack of time, knowledge, and/or motivation of caregivers can compromise the oral status of individuals who depend on them for assistance with oral health practices.²³

The present results are not in full agreement with the findings of previous studies with similar objectives. In the large Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort Naorungroj et al.¹⁴ observed that impaired cognitive function was strongly associated with tooth-brushing in the adjusted model but not with the presence of plaque or gingivitis. Besides the distinct outcome and predictor variables considered, this difference may be attributable to the younger age and lesser impairment of the participants in the ARIC cohort. As noted in the Introduction, a recent study by Steinmassl et al.¹⁵ found no relationship between the degree of cognitive impairment and oral hygiene indexes; however, comparison with the present results is hampered by their use of Schulman's Clock-drawing test, which provides only a partial evaluation of cognitive impairment.

The results of our study may indirectly evidence a lack of assistance from caregivers to maintain oral hygiene. Participants mostly lived in the community, where relatives played an essential role in their care. Authors have pointed to a lack of cooperation by the institutionalized elderly as a major obstacle to oral hygiene, especially in those with cognitive impairment,²³ referring to their incapacity to perform the task and their failure to follow advice in this respect. Other researchers have implicated the shortage of time of caregivers and their lack of training on hygiene and oral health.²⁴ However, few data are available on caregiver-related obstacles to oral hygiene in non-institutionalized patients with dementia. Oral hygiene measures should be reinforced in both the institutionalized elderly and those living in the community.¹⁵ The value of daily tooth-brushing with electric or manual toothbrushes for plaque control in the elderly is well-documented²⁵ and the use of fluorides (mainly in toothpaste) has been described as the most effective and efficient method to prevent caries.²⁶ There is currently no consensus on the protocols for assistance by third parties in geriatric centers or at home.²⁷⁻²⁹

In contrast to other studies,¹⁴ the *education* variable was not a confounder. Schooling level was associated with both tooth/prosthesis-brushing and the plaque index but not with higher or lower cognitive impairment. In other words, the lower oral hygiene levels and higher bacterial plaque and bleeding index scores in the elderly with cognitive impairment/dementia were not influenced by their schooling level but rather by other causes that require further examination. Similar observations were made with regard to the sex of participants and their smoking habit. Thus, although teeth were brushed less frequently by males *versus* females and by smokers *versus* non-smokers, this

did not always translate into greater plaque accumulation or gingival bleeding. In general, there appeared to be an at-risk profile for deficient oral hygiene that was not necessarily related to cognitive impairment: being a male, a smoker, and having a low schooling level.

Elevated bleeding index scores were observed from the initial stages of cognitive decline, indicating local inflammatory activity that can initiate the physiopathology of periodontal disease, with its local and systemic consequences.³⁰ Thus, Stewart et al.³¹ found that gingival inflammation was strongly associated with cognitive impairment and was a possible predictive factor for its presence. The control of gingivitis, measured by the bleeding index, is important to avoid periodontal disease progression and, according to the present results, is even more relevant in more advanced stages of dementia, when adequate oral hygiene is highly dependent on third parties.

Study limitations include the inability to establish a causal relationship, due to the study design, although it can be plausibly argued that the association between progressive cognitive impairment and oral hygiene deficiencies is bi-directional.¹⁹ In addition, although information was obtained on their medical and pharmacological history, other confounding health-related factors may have played a role in the associations found. For instance, no data were gathered on the true participation of third parties in maintaining the oral health of the elderly and its effect on plaque accumulation or gingival bleeding. Our results may have been influenced by the degree to which caregivers assisted participants with their oral healthcare. Further research is warranted on the role of caregivers in maintaining the oral health of the elderly with cognitive impairment. Study strengths include the in-depth measurement of both predictor and outcome variables and the large sample size.

In summary, oral hygiene, bacterial plaque, and gingival inflammation were worse with greater cognitive impairment in this elderly population, regardless of their age, sex, educational level, and tobacco and alcohol habits. Implementation of special preventive oral hygiene and health measures after the first observation of cognitive impairment symptoms would help to avoid poor oral health status in this high-risk population, although further studies are required to verify these findings.

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Author Contributions: JAG, ISL: Study conception and design; ISL, CCP, FFR, JM: Acquisition of data; JAG, ISL, RB, MGM, MB: Analysis and interpretation of data; JAG, ISL, RB: Drafting of manuscript; JAG, CCP, JM: Critical review.

Financial Disclosure: This research were partially supported by Neuron Bio company (Granada, Spain), facilitating the clinical data gathering from their study "Development of a new diagnostic tool for Alzheimer Disease".

Sponsor's Role: The funders had no input into the design, analysis, or interpretation of data, or preparation of the paper.

REFERENCES

1. Jakubovics NS, Kolenbrander PE. The road to ruin: The formation of disease-associated oral biofilms. *Oral Dis* 2010;16:729–739.
2. Boyle P, Koehlin A, Autier P. Mouthwash use and the prevention of plaque, gingivitis and caries. *Oral Dis* 2014;20:1–68.
3. Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: Trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures. *Periodontol* 2000. 2011;55:87–103.
4. Li X, Kollrveit KM, Tronstad L et al. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:547–558.
5. Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE. Oral infections and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:315–321.
6. Mealey BL, Ocampo GL. Diabetes mellitus and periodontal disease. *Periodontol* 2000;2007:127–153.
7. Stewart R, Sabbah W, Tsakos G et al. Oral health and cognitive function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med* 2008;70:936–941.
8. Pizzo G, Guglia R, Lo Russo L et al. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010;21:496–502.
9. Muller F. Oral hygiene reduces the mortality from aspiration pneumonia in frail elders. *J Dent Res* 2015;94(3 Suppl):14S–16S.
10. Simons D, Brailsford S, Kidd EA et al. Relationship between oral hygiene practices and oral status in dentate elderly people living in residential homes. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001;29:464–470.
11. Murray Thomson W. Epidemiology of oral health conditions in older people. *Gerodontology* 2014;31(Suppl 1):9–16.
12. Syrjala AM, Ylostalo P, Ruoppi P et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology* 2012;29:36–42.
13. Ellefsen B, Holm-Pedersen P, Morse DE et al. Caries prevalence in older persons with and without dementia. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:59–67.
14. Naorungroj S, Slade GD, Beck JD et al. Cognitive decline and oral health in middle-aged adults in the ARIC study. *J Dent Res* 2013;92:795–801.
15. Steinmassl PA, Steinmassl O, Kraus G et al. Is cognitive status related to oral hygiene level and appropriate for determining need for oral hygiene assistance? *J Periodontol* 2016;87:41–47.
16. Robles A, Del Ser T, Alom J et al. Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2002;17:17–32.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed., text revision) DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939–944.
19. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol* 2015;86:244–253.
20. Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S et al. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol* 2011;11:92.
21. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964;22:121–135.
22. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25:229–235.
23. Willumsen T, Karlens L, Naess R et al. Are the barriers to good oral hygiene in nursing homes within the nurses or the patients? *Gerodontology* 2012;29:e748–e755.
24. Young BC, Murray CA, Thomson J. Care home staff knowledge of oral care compared to best practice: A West of Scotland pilot study. *Br Dent J* 2008;205:E15; discussion 450–451.
25. Nobre CV, Gomes AM, Gomes AP et al. Assessment of the efficacy of the utilisation of conventional and electric toothbrushes by the elderly. *Gerodontology* 2014; doi: 10.1111/j.1741-2358.2012.00635.x.
26. Ghezzi EM. Developing pathways for oral care in elders: Evidence-based interventions for dental caries prevention in dentate elders. *Gerodontology* 2014;31(Suppl 1):31–36.
27. Komulainen K, Ylostalo P, Syrjala AM et al. Oral health intervention among community-dwelling older people: A randomised 2-year intervention study. *Gerodontology* 2015;32:62–72.
28. Zenthofer A, Cabrera T, Rammelsberg P et al. Improving oral health of institutionalized older people with diagnosed dementia. *Aging Ment Health* 2016;20:303–308.
29. Zenthofer A, Dieke R, Dieke A et al. Improving oral hygiene in the long-term care of the elderly – a RCT. *Community Dent Oral Epidemiol* 2013;41:261–268.
30. Otomo-Corgel J, Pucher JJ, Rethman MP et al. State of the science: Chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Based Dent Pract* 2012;12(3 Suppl):20–28.
31. Stewart R, Weyant RJ, Garcia ME et al. Adverse oral health and cognitive decline: The health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:177–184.

6.3. Resultados de los objetivos 4 y 5 (Artículo III)

La muestra en este trabajo fue de 356 sujetos, 200 de ellos con deterioro cognitivo leve o demencia y 156 sujetos sin deterioro cognitivo. La xerostomía estuvo presente en el 55,6% de los sujetos, el 60,0% mujeres. La edad media, en el total de la muestra, fue de 77,3 años. Hubo asociación estadísticamente significativa entre la presencia de xerostomía y deterioro cognitivo ($p < 0,001$); el 70,5% de los sujetos con deterioro cognitivo presentaron xerostomía, frente al 36,5% con xerostomía que no tenían deterioro. La xerostomía también se asoció de manera significativa con la toma de fármacos, siendo los sujetos polimedcados los que presentaban con mayor frecuencia dicha afección ($p = 0,002$). No hubo diferencias significativas entre las variables sociodemográficas (edad, sexo, estudios), hábitos (tabaco, alcohol) y la presencia de xerostomía.

Se exploraron los posibles factores asociados a la xerostomía en los pacientes con deterioro cognitivo-demencia en un análisis bivariante. Los sujetos que tomaban neurolépticos y ansiolíticos presentaban con mayor frecuencia de sensación de boca seca que los sujetos que no lo tomaban, sin ser diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,068$ y $p = 0,056$ respectivamente). Tuvieron una mayor presencia de xerostomía, de manera significativa, los sujetos que tomaban antihipertensivos ($p = 0,040$), inhibidores de la bomba de protones ($p = 0,016$), anticolinesterásicos ($p = 0,035$) y memantina ($p = 0,011$). Este último fármaco fue el único asociado a la presencia de xerostomía tras el ajuste por variables confusoras (edad, sexo) y fármacos con potencial efecto xerostómico: los sujetos que tomaban memantina tuvieron una probabilidad 3,1 mayor de presentar xerostomía (IC 95%: 1,1-8,7).



Prevalence of Drug-Induced Xerostomia in Older Adults with Cognitive Impairment or Dementia: An Observational Study

José Antonio Gil-Montoya^{1,5} · Rocío Barrios¹ · Inés Sánchez-Lara¹ · Cristobal Carnero-Pardo² · Francisco Fornieles-Rubio³ · Juan Montes⁴ · Miguel Angel Gonzalez-Moles¹ · Manuel Bravo¹

© Springer International Publishing Switzerland 2016

Abstract

Background Older adults, especially those with cognitive impairment or dementia, frequently consume drugs with potential xerostomic effects that impair their quality of life and oral health.

Objectives The objective of this study was to determine the prevalence and analyze the possible pharmacological etiology of xerostomia in older people with or without cognitive impairment.

Methods Individuals with cognitive impairment were recruited from patients diagnosed using standardized criteria in two neurology departments in Southern Spain. A comparison group was recruited from healthcare centers in the same city after ruling out cognitive impairment. Data on oral health, xerostomia, and drug consumption were recorded in both groups. Dry mouth was evaluated using a 1-item questionnaire and recording clinical signs of oral dryness. All drugs consumed by the participants were recorded, including memantine, anticholinesterases, antipsychotics, antidepressants, and anxiolytics.

Results The final sample comprised 200 individuals with mild cognitive impairment or dementia and 156 without. Xerostomia was present in 70.5 % of participants with cognitive impairment versus 36.5 % of those without, regardless of the drug consumed. Memantine consumption was the only variable significantly related to xerostomia in the multivariate model (OR 3.1; 95 % CI 1.1–8.7), and this relationship persisted after adjusting for possible confounders and forcing the inclusion of drugs with xerostomic potential.

Conclusions More than 70 % of participants diagnosed with cognitive impairment or dementia had xerostomia. Anticholinesterases and memantine were both associated with the presence of xerostomia. In the case of memantine, this association was independent of the consumption of the other drugs considered.

Key Points

Individuals with cognitive impairment or dementia may consume drugs with potential xerostomic effects.

In this study, more than half of older individuals had xerostomia and clinical signs of dry mouth.

In this study, memantine and anticholinesterases were associated with the presence of xerostomia.

✉ José Antonio Gil-Montoya
jagil@ugr.es

¹ Bio-Health Research Institute of Granada, School of Dentistry, Granada, Spain

² Neurology Department, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain

³ Unit of Clinical Management Oro-Dental Health Granada-Metropolitan, Granada, Spain

⁴ Neurology Department, “San Cecilio” University Hospital, Granada, Spain

⁵ Facultad de Odontología, Universidad de Granada, c/ Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada, Spain

1 Introduction

It was estimated that more than 35 million persons worldwide had dementia in 2010, and this number is expected to double every 20 years [1]. Cognitive

impairment represents an important component of the diagnostic criteria for dementia, which has an estimated prevalence of around 18 % among older people [2]. In Spain, almost half of over-80-year-olds are considered to have some degree of cognitive impairment [3]. Patients diagnosed with cognitive impairment, with or without dementia, have been reported to have progressive oral health impairment, with major consequences for their quality of life and with possible systemic repercussions [4, 5]. In general, they have an inadequate level of oral hygiene, and the drugs prescribed to control their symptoms can have adverse oral effects related to the presence/absence of saliva [5]. Two types of drug have obtained widespread approval to treat the symptoms of Alzheimer's disease (AD) by regulating brain neurotransmitter levels: cholinesterase inhibitors and the *N*-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist memantine, which is only recommended for moderate to severe AD [6]. Cholinesterase inhibitors exert muscarinic agonist (cholinergic) action, of which adverse effects include accelerated gastrointestinal and uterine motility, bradycardia, and even salivary and gastric hypersecretion. Surprisingly, patients administered with these drugs more frequently report oral dryness than sialorrhea [7]. In theory, the NMDA receptor antagonist, which modulates glutamate signal transmission, does not affect salivary secretion [8]. Finally, drugs used to control symptoms of dementia patients (antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, and anticonvulsants) have been associated with the partial absence of saliva [9].

The total or partial lack of saliva has a marked negative effect on oral-dental health [10]. Xerostomia (subjective dry mouth sensation) and low salivary flow rate are highly frequent among older people, with reported prevalences of 17–40 % in those living in the community [11] and 37–71 % in those residing in a geriatric center or hospital [12, 13]. The two terms are sometimes used interchangeably, but one disorder can be present without the other [14]. The coexistence of xerostomia and hyposalivation (as in most cases) is frequently associated with multiple cervical caries, bacterial plaque accumulation, recurrent oral candidiasis, atrophic mucosa, painful or burning mouth, halitosis, and a permanent and uncomfortable dry mouth sensation [15]. Very few studies have investigated xerostomia or hyposalivation in geriatric populations with dementia [16], despite the exponential increase in the former diseases in developed countries. Xerostomia is associated with diabetes mellitus, rheumatic disease, Sjögren syndrome, and even AD or Parkinson's disease, among others, and is frequently caused by the consumption of certain drugs [10, 17].

There is clinical evidence of a high percentage of xerostomia and dry mouth among older people receiving medication for dementia, but the adverse effects of these

drugs remain controversial, and further research is required [5]. A better understanding of the potential oral complications of these drugs is needed to reduce the risk of caries and periodontal disease in the patients. The objectives of the present study were to determine the prevalence of xerostomia in a clinical sample of older people with or without cognitive impairment and to analyze the possible pharmacological etiology of this condition.

2 Methods

This investigation was designed as an observational study with comparison group and forms part of a wider study, the design and participants of which are reported in detail elsewhere [18]. Briefly, it included older dentate individuals diagnosed with cognitive impairment, with or without dementia, and healthy older dentate individuals requesting non-dental medical care at a primary healthcare center in Granada, Spain. The present sample also included edentulous individuals, who had been excluded from the original study. The cognitive impairment group was recruited from the Neurology Departments of two hospitals according to standardized criteria, including an extended CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) assessment and NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) diagnostic criteria for AD [19, 20]. The healthy group was recruited from different primary healthcare centers of the same city after a screening test to rule out possible undiagnosed cognitive impairment (Pho-totest [21]). Exclusion criteria for both groups were (1) depressive illness, schizophrenia, or personality disorder; (2) untreated acute or chronic disease; (3) consumption of drugs of abuse; and (4) receipt of periodontal treatment in the previous 6 months. All participants gave their written informed consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee of the University of Granada.

Data were gathered on sociodemographic and medical-pharmaceutical variables and on tobacco and alcohol consumption, and participants underwent an in-depth oral examination, evaluating dental and gingival health status, dental prosthesis status, oral hygiene habits, and visits to the dentist [18]. Drugs consumed during the previous 2 weeks or longer were recorded and classified according to therapeutic group and potential xerostomic effects as follows: antihypertensive drugs of any group (e.g., diuretics, ACE inhibitors, aldosterone receptor antagonists, and β -blockers), anticholinergics, antihistamines, anxiolytics, proton-pump inhibitors, antidepressants, anticonvulsants, neuroleptics, and other drugs with no confirmed xerostomic

effect. Information was collected on the drugs prescribed for cognitive impairment and dementia, including anticholinesterases and memantine. Xerostomia was diagnosed according to clinical examination and response to the question: “During the past 2 weeks, have you at any time felt your mouth to be dry?” [13, 17]. When a participant evidenced difficulty in answering this question due to severe cognitive impairment, caregivers helped to determine this response. Clinical signs of dry mouth were recorded in all participants, including depapillated and/or dry mucosa; mirror sticking to the buccal mucosa; scant, thick, and filamentous saliva; or dry floor of mouth. The number of drugs consumed by each participant was recorded, considering the receipt of six or more drugs as polypharmacy and the receipt of less than six drugs as non-polypharmacy [22].

SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. After descriptive analysis, bivariate associations were evaluated between the covariates (sociodemographic variables, habits, polypharmacy, dry mouth signs) and xerostomia (dichotomized as yes/sometimes vs no), using the appropriate test according to the type of variable, as specified in table footnotes. A p value of <0.05 was considered significant. A logistic regression model was constructed with the presence of xerostomia as a dependent variable, after a diagnosis of the model. Besides adjusting for age and sex, studied drugs known to have potential xerostomic adverse effects were forced into the model. Missing data for categorical variables were replaced by the most frequent category values.

3 Results

The final sample included 356 individuals, 200 with mild cognitive impairment or dementia (65 % female) and 156 with no cognitive impairment (Table 1). Xerostomia was present in 198 participants (55.6 %), of whom 65.2 % were female. The mean age was 77.3 years (SD 7.3 years); 70.2 % had no or incomplete primary schooling; 87.6 % were non-smokers, and 84.6 % did not consume alcohol. Xerostomia was present in 70.5 % of participants with cognitive impairment versus 36.5 % of participants with no impairment, being most frequent in those with mild or moderate dementia. Polymedication was recorded in 39 participants (11 %), and 26 of these had xerostomia ($p = 0.002$); 38 of the 39 polymedicated participants belonged to the cognitive impairment group (data not shown). There was no statistically significant association between any sociodemographic variable or noxious habit and the presence of xerostomia.

Table 2 exhibits the results of bivariate analyses between drug consumption and xerostomia. A significantly

higher frequency of xerostomia was found in participants who consumed antihypertensives and proton-pump inhibitors. A dry mouth sensation was also more frequently reported by consumers of drugs commonly used for cognitive impairment or dementia: antidepressants ($p = 0.696$), neuroleptics ($p = 0.068$), anxiolytics ($p = 0.056$), anticholinesterases ($p = 0.035$), and memantine ($p = 0.011$); the association was only statistically significant for anticholinesterases and memantine.

Diagnosis of the multivariate model indicated that it was adequate (results not shown). In this model (Table 3), memantine consumption was the sole variable significantly associated with the presence of xerostomia. Participants receiving memantine were significantly more likely to have xerostomia (OR 3.1; 95 % CI 1.1–8.7), even after adjusting for potential confounders and forcing into the model the receipt of anticholinesterases, anxiolytics, antihypertensives, or proton-pump inhibitors; that is, studied drugs with recognized xerostomic adverse effects.

4 Discussion

The main finding of this study was that memantine, which has not been considered to have xerostomic potential, was independently associated with the presence of xerostomia. Other drugs used for the symptomatic treatment of dementia were also found to exert xerostomic effects, including anticholinergic, anxiolytic, antihypertensive, or proton-pump inhibitor drugs, although they did not all enter the multivariate model. Finally, a higher prevalence of dry mouth was found in the patients with polypharmacy, which was in turn associated with cognitive impairment.

To the best of our knowledge, this is the first study to address the adverse oral effects of specific medication for cognitive impairment and/or dementia. However, our study is not free of limitations, including the controversial method used to evaluate dry mouth [23]. Most studies reviewed use a single question to evaluate the presence of xerostomia, which may produce a poor classification of individuals and may overestimate its prevalence [13, 17]. Another approach is to use the 11-item ‘Xerostomy inventory’, which allows the severity of the condition to be determined [14]. The use of a questionnaire to evaluate dry mouth is widely accepted but may fail to differentiate between xerostomia that is subjectively perceived and that which results from hyposalivation [13]. For the present investigation, we selected the simplest method for collecting these data because of the characteristics of our study population, including their cognitive impairment and age. We also acknowledge that the decision to consider the intake of more than five drugs as polypharmacy is arbitrary, although this threshold has been selected by other

Table 1 Descriptive and bivariate analysis between xerostomia and sociodemographic variables, polypharmacy, dry mouth signs, and tobacco and alcohol consumption ($n = 356$)

Variable	All n (% $\hat{\uparrow}$)	Xerostomia ^a n (% \leftrightarrow)	No xerostomia n (% \leftrightarrow)	p value
All	356 (100.0)	198 (55.6)	158 (44.4)	
Sex				0.052 ^b
Male	141 (39.6)	69 (48.9)	72 (51.1)	
Female	215 (60.4)	129 (60.0)	86 (40.0)	
Age (years)				0.795 ^c
<75	114 (32.0)	68 (59.6)	46 (40.4)	
75–85	201 (56.5)	110 (54.7)	91 (45.3)	
>85	41 (11.5)	20 (48.8)	21 (51.2)	
Mean \pm SD	77.3 \pm 7.3	76.9 \pm 7.2	77.8 \pm 7.3	0.258 ^d
Cognitive impairment/dementia				<0.001 ^c
No impairment (controls)	156 (43.8)	57 (36.5)	99 (63.5)	
LBD (Lewy body dementia)	25 (7.0)	20 (80.0)	5 (20.0)	
Mild dementia	73 (20.5)	50 (68.5)	23 (31.5)	
Moderate dementia	66 (18.5)	45 (68.2)	21 (31.8)	
Severe dementia	36 (10.1)	26 (72.2)	10 (27.8)	
Polypharmacy				0.002 ^c
No drugs	48 (13.5)	16 (33.3)	32 (66.7)	
Non-polypharmacy (1–5 drugs)	269 (75.6)	156 (58.0)	113 (42.0)	
Polypharmacy (>5 drugs)	39 (11.0) ^e	26 (66.7)	13 (33.3)	
Clinical signs of dry mouth				0.001 ^b
No	169 (47.5)	41 (24.3)	128 (75.7)	
Yes ^f	187 (52.5)	157 (84.0)	30 (16.0)	
Schooling				0.224 ^g
None/incomplete primary	250 (70.2)	141 (56.4)	109 (43.6)	
Primary	72 (20.2)	43 (59.7)	29 (40.3)	
Secondary	16 (4.5)	5 (31.3)	11 (68.7)	
University	15 (4.2)	7 (46.7)	8 (53.3)	
Missing	3 (0.8)	2 (1.0)	1 (0.6)	
Smoking				0.701 ^c
Ex-smoker	16 (4.5)	8 (50.0)	8 (50.0)	
No	312 (87.6)	172 (55.1)	140 (44.9)	
≤ 1 pack/day	18 (5.1)	10 (55.6)	8 (44.4)	
>1 pack/day	5 (1.4)	4 (80.0)	1 (20.0)	
Missing	5 (1.4)	4 (80.0)	1 (20.0)	
Alcohol				0.476 ^c
Ex-consumer	3 (0.8)	1 (33.3)	2 (66.7)	
No	301 (84.6)	165 (54.8)	136 (45.2)	
Occasionally	36 (10.1)	20 (55.6)	16 (44.4)	
1 or more times/day	12 (3.4)	9 (75.0)	3 (25.0)	
Missing	4 (1.1)	3 (75.0)	1 (25.0)	

% $\hat{\uparrow}$ the column gives the percentage distribution of variables, % \leftrightarrow the row gives the percentage distribution of variables

^a Responses ‘Yes’ and ‘Sometimes’

^b Chi-square test with continuity correction

^c Chi-square test

^d Student’s t test

^e 38 of these 39 participants had cognitive impairment

^f See methods section

^g Mann–Whitney test

Table 2 Descriptive and bivariate analysis between drugs consumed and xerostomia ($n = 356$)

Variable	All n (% \updownarrow)	Xerostomia n (% \leftrightarrow)	No xerostomia n (% \leftrightarrow)	p value ^a
All	356 (100)	198 (55.6)	158 (44.4)	
Antihypertensive				0.040
Yes	151 (42.4)	94 (62.3)	57 (37.7)	
No	205 (57.6)	104 (50.7)	101 (49.3)	
Proton-pump inhibitors				0.016
Yes	115 (32.3)	75 (65.2)	40 (34.8)	
No	241 (67.7)	123 (51.0)	118 (49.0)	
Statins				0.167
Yes	69 (19.4)	44 (63.8)	25 (36.2)	
No	287 (80.6)	154 (53.7)	133 (46.3)	
Antidiabetics				0.514
Yes	72 (20.2)	43 (59.7)	29 (40.3)	
No	284 (79.8)	155 (54.6)	129 (45.4)	
Thyroid hormones				0.452
Yes	20 (6.6)	9 (45.0)	11 (55.0)	
No	336 (93.4)	189 (56.3)	147 (43.8)	
Anticoagulants				0.096
Yes	34 (9.6)	24 (70.6)	10 (29.4)	
No	322 (90.4)	174 (54.0)	148 (46.0)	
Antiplatelets				0.909
Yes	81 (22.8)	46 (56.8)	35 (43.2)	
No	275 (77.2)	152 (55.3)	123 (44.7)	
NSAIDs				1.000
Yes	24 (6.7)	13 (54.2)	11 (45.8)	
No	332 (93.3)	185 (55.7)	147 (44.3)	
Analgesics				0.854
Yes	68 (19.1)	39 (57.4)	29 (42.6)	
No	288 (80.9)	159 (55.2)	129 (44.8)	
Antidepressants				0.696
Yes	166 (46.6)	90 (54.2)	76 (45.8)	
No	190 (53.4)	108 (56.8)	82 (43.2)	
Anticonvulsants				0.497
Yes	25 (7.0)	16 (64.0)	9 (36.0)	
No	331 (93.0)	182 (55.0)	149 (45.0)	
Neuroleptics				0.068
Yes	53 (14.9)	36 (67.9)	17 (32.1)	
No	303 (85.1)	162 (53.5)	141 (46.5)	
Anxiolytics				0.056
Yes	117 (32.9)	74 (63.2)	43 (36.8)	
No	239 (67.1)	124 (51.9)	115 (48.1)	
Anticholinesterases				0.035
Yes	87 (24.4)	57 (65.5)	30 (34.5)	
No	257 (72.2)	133 (51.8)	124 (48.2)	
Missing	12 (3.4)	8 (66.7)	4 (33.3)	
Memantine				0.011
Yes	29 (8.1)	23 (79.3)	6 (20.7)	
No	314 (88.2)	166 (52.9)	148 (47.1)	
Missing	13 (3.7)	9 (69.2)	4 (30.8)	

% \updownarrow the column gives the percentage distribution of variables, % \leftrightarrow the row gives the percentage distribution of variables, *NSAIDs* non-steroidal anti-inflammatory drugs

^a Chi-square test with continuity correction

Table 3 Logistic regression model with xerostomia as dependent variable ($n = 356$)

Variable	Xerostomia OR (95 % CI)	<i>p</i> value
Sex		0.101
Male	1.0	
Female	1.5 (0.9-2.3)	
Age (years)		0.207
<75	1.0	
75–85	0.7 (0.4–1.1)	
>85	0.5 (0.3–1.2)	
Antihypertensive		0.077
No	1.0	
Yes	1.5 (1.0–2.4)	
Proton-pump inhibitors		0.082
No	1.0	
Yes	1.6 (0.9–1.6)	
Antidepressants		0.406
No	1.0	
Yes	0.8 (0.5–1.3)	
Anticonvulsants		0.959
No	1.0	
Yes	1.0 (0.4–2.5)	
Neuroleptics		0.392
No	1.0	
Yes	1.3 (0.7–2.7)	
Anxiolytics		0.293
No	1.0	
Yes	1.3 (0.8–2.1)	
Anticholinesterases		0.381
No	1.0	
Yes	1.3 (0.7–2.2)	
Memantine		0.028
No	1.0	
Yes	3.1 (1.1–8.7)	

CI confidence interval, *OR* odds ratio

researchers in this field [22]. This is a challenging issue, because analysis of multiple combinations of drugs would require an extremely large patient sample [24]. Furthermore, the cross-sectional design of the study prevents the drawing of firm conclusions on the causes of xerostomia, and the lack of follow-up means that the effect and consequences of exposure over time and the duration of the symptoms (data not gathered) are not known. There may also be some information bias, given that caregivers had to report on symptoms in the most severely impaired participants.

The present results differ from some previously published findings on drug-related xerostomia. It has frequently been reported that xerostomia is not produced by

memantine or anticholinesterases [25], although Jacobsen and Comas-Diaz found that donepezil had xerostomic effects [26]. The action mechanism for drug-related dry mouth differs according to the pharmaceutical in question, but many of them exert anticholinergic action on muscarinic acetylcholine receptors [27]. However, memantine and anticholinesterases have no anticholinergic activity against salivary gland muscarinic receptors and, in theory, should not produce xerostomia [9]. As noted above, memantine is an uncompetitive NMDA receptor antagonist approved for the treatment of moderate to severe AD, either alone or in combination with cholinesterase inhibitors [28]. The most frequently reported adverse effects of memantine are headache, diarrhea, and dyskinesia but not dry mouth or xerostomia [29]. The adverse gastrointestinal effects of anticholinesterasic drugs include nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, or anorexia but not dry mouth or xerostomia, with occasional reports of glandular hypersecretion [30]. Paradoxically, dry mouth symptoms were described by 79 % of the present participants who consumed memantine and 65 % of those who consumed anticholinesterases. Explanations for this finding include our evaluation of xerostomia rather than reduced salivary flow rate (many drugs may therefore result in a subjective dry mouth sensation without a substantial reduction in the salivary flow rate [31]), psychogenic reasons that possibly explain complaints of dry mouth in patients with anxiety or depression, or diseases such as Parkinson's disease or AD in the absence of drug therapy or evidence of reduced salivary flow [27], and finally, polypharmacy that may also be a cause of xerostomia [32]. Thus, 11 % of the present participants consumed six or more drugs, and the majority of these received memantine or anticholinesterases and showed a high prevalence of xerostomia. However, given the collinearity with the other drugs included in the multivariate model, it was not possible to analyze them in combination.

In this study, more than 70 % of older people diagnosed with cognitive impairment or dementia also had xerostomia and signs of dry mouth. In the recent investigation by Viljakainen et al. in Finland [13], 55.6 % of participants had xerostomia, although there was a lower proportion of older participants with cognitive impairment or dementia than in the present study. As in our sample, some antihypertensive, proton-pump inhibitor, and anticholinesterasic drugs were associated with the emergence of dry mouth symptoms. Studies of hospitalized older patients with numerous concomitant diseases have reported a xerostomia prevalence similar to the present finding [12]. No comparative data are available on xerostomia prevalence among patients receiving memantine or anticholinesterases, although comparisons can be made with the remaining drug groups used to treat dementia

symptoms. We highlight the high percentage of participants with dry mouth who were receiving antidepressants (55 %) and/or anxiolytics (63 %). Xerostomia rates of up to 71 % have been reported in patients using tricyclic antidepressants or monoamine oxidase inhibitors [33], while lower rates have been found in those receiving selective serotonin re-uptake inhibitors [27].

These findings evidence the need for caution in the prescription of drugs for cognitive impairment, given their high xerostomic potential and the possible clinical and quality of life repercussions in the absence of preventive measures. The dental management of patients with dry mouth has been widely reviewed by other authors [34, 35], but our results emphasize the role of prescribing physicians and the importance of the pharmacological clinical history in reducing or avoiding the use of these drug groups by older people, when feasible. It is important for clinicians to be aware of the possible oral adverse effects of these drugs and to recommend oral health measures or a visit to a dental professional to reduce the risk of caries and periodontal disease [15]. Wider epidemiological studies are required to study the adverse effects of these drugs, using data capture and analysis at individual preparation level [24].

5 Conclusions

In summary, more than half of this population of older individuals had xerostomia and clinical signs of dry mouth, which were present in 70.5 % of those diagnosed with cognitive impairment or dementia. Anticholinesterases and memantine were associated with the presence of xerostomia. In the case of memantine, this association was independent of the consumption of the other drugs considered.

Compliance with Ethical Standards

Funding No funding was received for the preparation of this manuscript.

Conflict of interest Dr Gil-Montoya, Dr Barrios, Dr Sánchez-Lara, Dr Carnero-Pardo, Dr Fornieles-Rubio, Dr Montes, Dr Gonzalez-Moles, and Dr Bravo confirm no conflict of interest.

Ethical aspects All participants gave their written informed consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee of the University of Granada.

References

- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63–75 e2.
- Rait G, Fletcher A, Smeeth L, Brayne C, Stirling S, Nunes M, et al. Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age Ageing*. 2005;34(3):242–8.
- Bufill E, Bartes A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Zapater E, et al. Prevalence of cognitive deterioration in people over 80-years-old: COGMANLEU study. *Neurologia*. 2009;24(2):102–7.
- Shimazaki Y, Soh I, Saito T, Yamashita Y, Koga T, Miyazaki H, et al. Influence of dentition status on physical disability, mental impairment, and mortality in institutionalized elderly people. *J Dent Res*. 2001;80(1):340–5.
- Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ. Caries incidence and increments in community-living older adults with and without dementia. *Gerodontology*. 2002;19(2):80–94.
- Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD001191.
- Foltn P. Ageing, dementia and oral health. *Aust Dent J*. 2015;60(Suppl 1):86–94.
- Kossioni AE, Kossionis GE, Polychronopoulou A. Self-reported oral complaints in older mentally ill patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(2):358–64.
- Turner LN, Balasubramaniam R, Hersh EV, Stoopler ET. Drug therapy in Alzheimer disease: an update for the oral health care provider. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(4):467–76.
- Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(Suppl):15s–20s.
- Liu B, Dion MR, Jurasic MM, Gibson G, Jones JA. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(1):52–60.
- Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;92(6):641–9.
- Viljakainen S, Nykanen I, Ahonen R, Komulainen K, Suominen AL, Hartikainen S et al. Xerostomia among older home care clients. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016;44(3):232–8
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent*. 2000;60(1):12–20.
- Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL. American Dental Association Council on Scientific A. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(8):867–73.
- Warren JJ, Chalmers JM, Levy SM, Blanco VL, Ettinger RL. Oral health of persons with and without dementia attending a geriatric clinic. *Spec Care Dentist*. 1997;17(2):47–53.
- Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol*. 2015;60(2):242–55.
- Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *J Periodontol*. 2015;86(2):244–53.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–44.
- Robles A, Del Ser T, Alom J, Pena-Casanova J. Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de N. [Proposal of criteria for clinical diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease]. *Neurologia*. 2002;17(1):17–32.

21. Carnero Pardo C, Saez-Zea C, Montiel Navarro L, Del Sazo P, Feria Vilar I, Perez Navarro MJ, et al. Diagnostic accuracy of the Phototest for cognitive impairment and dementia. *Neurologia*. 2007;22(10):860–9.
22. Jyrkka J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5): 514–22.
23. Young BC, Murray CA, Thomson J. Care home staff knowledge of oral care compared to best practice: a West of Scotland pilot study. *Br Dent J*. 2008;205(8):E15 (**discussion 450-1**).
24. Thomson WM. Issues in the epidemiological investigation of dry mouth. *Gerodontology*. 2005;22(2):65–76.
25. Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM, Yagiela JA. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(9):1240–51.
26. Jacobsen FM, Comas-Diaz L. Donepezil for psychotropic-induced memory loss. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(10):698–704.
27. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*. 2003;9(4):165–76.
28. McKeage K. Memantine: a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2009;23(10):881–97.
29. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutierrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013;27(6):469–78.
30. Buckley JS, Salpeter SR. A risk-benefit assessment of dementia medications: systematic review of the evidence. *Drugs Aging*. 2015;32(6):453–67.
31. Villa A, Wolff A, Aframian D, Vissink A, Ekstrom J, Proctor G, et al. World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clin Oral Investig*. 2015;19(7): 1563–80.
32. Murray Thomson W, Chalmers JM, John Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology*. 2006;23(4): 205–13.
33. Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. *Arch Oral Biol*. 1995;40(11):983–9.
34. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD009603.
35. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:CD008934.

RESUMEN
INTRODUCCIÓN
HIPÓTESIS
OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS



Los resultados principales de esta Tesis Doctoral por agrupación de artículos, tratan de aportar ciertas evidencias científicas a algunas de las dudas que nos planteamos cuando tratamos de analizar la asociación entre la Salud Oral y las Demencias. Algunas de estas dudas las hemos expresado en forma de objetivo o preguntas de investigación en el presente documento y que trataremos de explicar y discutir a continuación.

En general podemos afirmar que la salud oral de los mayores estudiados se relaciona de una manera estrecha con el hecho de sufrir deterioro cognitivo leve o una demencia ya instaurada. Además, hemos podido evidenciar como esa asociación efectivamente tiene una doble dirección. Por un lado hemos observado como la principal patología oral asociada a enfermedades sistémicas, la enfermedad periodontal, se comporta con un factor de riesgo frente al deterioro cognitivo en sus diferentes grados (dirección causal principal en la línea de investigación de nuestro grupo). Por otro lado, hemos observado también como desde los estadios más iniciales de la demencia (deterioro cognitivo leve), el nivel de higiene oral de los mayores del grupo caso era claramente deficitario en relación a los mayores del grupo control y peor aun cuando avanzaba la enfermedad (dirección causal opuesta a la anterior). En esta dirección causal, es decir, cuando el deterioro cognitivo se analiza como posible causante y no consecuencia de cierta patología oral, hemos evidenciado como además de la polifarmacoterapia habitual en estos pacientes y de ciertos fármacos clásicamente relacionados con la presencia de boca seca, la memantina (fármaco no catalogado como xerostomizante) también se asocia a xerostomía, uno de los grandes caballos de batalla en el tratamiento odontológico de los mayores.

En definitiva, al menos en estos tres aspectos estudiados en esta Tesis Doctoral, la asociación existe y en ambos sentidos. Sin embargo, nuestro trabajo no está exento de limitaciones. Las limitaciones importantes de este trabajo derivan fundamentalmente del diseño caso-control utilizado, donde la relación causal no puede determinarse en su totalidad, ni en una dirección ni en la otra. La preocupación permanente en este tipo de estudios, al igual que ocurre en la asociación entre la periodontitis y la enfermedad vascular arteriosclerótica, es la presencia de variables

confusoras, como puede ser el tabaco, la edad, el sexo, los antecedentes de hiperlipidemia, la hipertensión o los déficit nutritivos, y pese a que estaban recogidos todos esos datos el análisis de dichas variables como posibles confusoras era complejo, lo que nos puede llevar a sobreestimar la asociación. Las técnicas estadísticas multivariantes paliar en parte este riesgo, pero no existen hasta el momento estudios donde demuestren estas asociaciones en poblaciones de no fumadores, o sin hiperlipidemia o en edades más jóvenes. Por ejemplo, en el trabajo 1 (artículo I), hemos conseguido demostrar la asociación entre la pérdida de inserción y el índice de sangrado con el deterioro cognitivo, controlando por algunas de esas variables confusoras como la edad, sexo, educación e hiperlipidemia. Sin embargo, los datos recogidos sobre tabaco o alcohol se han recogido sin tener en cuenta el tiempo de exposición, y la hiperlipidemia como sí/no, sin tener en cuenta el nivel cuantitativo de lípidos. Otra limitación importante en estudios de este tipo es la ausencia de ciego del observador para no influir en la recogida de variables subjetivas periodontales. En nuestro caso, sí existió ciego del observador para los casos y no para los controles, puesto que estos últimos debían pasar previamente un test de deterioro cognitivo para ser catalogado como control. Todos los encuestadores fueron suficientemente formados y calibrados para disminuir la variabilidad interobservador. No obstante, el hecho de tener un grupo control facilita el planteamiento y demostración de posibles relaciones causales. Otra limitación que ha influido especialmente en el trabajo 2 (artículo II), ha sido el no conocer de manera certera la ayuda de terceros en la higiene oral de los mayores, lo que puede influir en la estimación de los datos de efecto de la higiene oral sobre el acúmulo de placa o el sangrado gingival. En el trabajo 3 (artículo III), el tomar varios fármacos xerostómicos a la vez complica las interpretaciones de los resultados y dado el carácter transversal del estudio pueden existir dificultades para identificar la causa real de xerostomía. Sin embargo, la profundidad en la medición tanto de las variables predictoras como variables resultados, así como el tamaño de muestra, hacen que estos tres trabajos presenten grandes fortalezas que soportan sus conclusiones.

Las implicaciones clínicas de nuestros trabajos es algo importante a destacar. En el trabajo 1 (artículo I), se aporta cierta evidencia científica a la tan discutida

medicina periodontal. En nuestra opinión, pese a encontrar una robusta asociación entre la pérdida de inserción y el tener o no deterioro cognitivo, esto nos lleva a reafirmarnos en nuestra hipótesis, pero necesita ser testada en estudios de seguimiento o ensayos clínicos antes de recomendar de manera categórica el tratamiento o la prevención periodontal para evitar el deterioro cognitivo. Además, en nuestro caso, a diferencia de otros trabajos, no observamos diferencias significativas entre la presencia de deterioro cognitivo con el número de dientes; otros estudios utilizan la pérdida de dientes como una variable *proxy* de enfermedad periodontal, con lo que no confirmamos los grandes estudios epidemiológicos que relacionan el edentulismo con el deterioro cognitivo.

En el trabajo 2 (artículo II), además de demostrar cómo el déficit de la higiene oral es importante desde los primeros momentos de la demencia, los resultados encontrados en nuestro caso reflejan indirectamente un hecho preocupante: la falta de asistencia o ayuda por parte de los cuidadores para cepillar los dientes o prótesis y la necesidad de hacerlo desde los inicios del proceso de demencia. Los mayores explorados vivían en su mayoría en su domicilio familiar, donde la ayuda del familiar jugaba un papel básico. En algunos estudios revisados, la principal barrera para no realizar la higiene oral en mayores institucionalizados era la falta de colaboración del usuario, especialmente los pacientes con deterioro cognitivo (63). Pero existen otras como la falta de tiempo de los cuidadores de las residencias o la falta de formación en aspectos de higiene y salud oral (64), aunque poco se sabe de las barreras encontradas entre los cuidadores y pacientes no institucionalizados con demencias. Lo que parece claro es la necesidad de reforzar las medidas de higiene oral tanto en los mayores institucionalizados como los que viven en el domicilio familiar (59). Existen suficientes evidencias científicas que apoyan el cepillado de dientes diario bien sea con cepillos eléctricos o manuales para el control de la placa en personas mayores (130) y el uso de fluoruros, básicamente en pasta de dientes, como el método más eficaz y eficiente para la prevención de la caries dental (131). La sistemática para realizarlo por terceros en centros geriátricos o en los propios domicilios, es algo más discutible y de donde, de momento, no existen grandes consensos (132-134).

Finalmente, en el trabajo 3 (artículo III) se reafirma el potencial xerostómico de algunos de los fármacos que suelen tomar los pacientes con demencia, pero especialmente el de la memantina, fármaco anticolinesterásico no asociado a la xerostomía. Pese a que serían necesarios más estudios que confirmen si además de la xerostomía existe una hiposalivación con el uso de la memantina, estos resultados deben llamar la atención al personal médico y cuidador de los mayores para que tomen las medidas preventivas y paliativas frente a esta problemática. La importancia de estos hallazgos radica en que queda constatada la necesidad de controlar los fármacos utilizados en esta población por su gran potencial xerostómico y las consecuencias clínicas y de calidad de vida que suponen si no se toman medidas preventivas. El manejo odontológico del paciente con boca seca ha sido ampliamente revisado por otros autores (66, 135). Pero es importante incidir en esta ocasión en el papel del médico responsable de la prescripción y en la importancia de la historia clínica farmacológica, para poder evitar o reducir cuando sea posible el uso de estos grupos farmacológicos en mayores. Para ello, el clínico debe conocer en profundidad los posibles efectos adversos orales de los fármacos que prescribe y recomendar medidas preventivas de salud oral básica para la prevención de caries y enfermedad periodontal (136), o en su defecto, remitir al paciente a los servicios odontológicos pertinentes.

RESUMEN
INTRODUCCIÓN
HIPÓTESIS
OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS



Las conclusiones extraídas de los tres trabajos que conforman esta tesis doctoral y que dan respuesta a los objetivos planteados son:

CONCLUSIÓN GENERAL

OBJETIVO GENERAL: “Analizar la asociación existente entre la salud oral de los mayores y el deterioro cognitivo”.

CONCLUSIÓN GENERAL: Hemos observado una asociación entre la salud oral de los mayores explorados y el deterioro cognitivo en sus diferentes grados, siendo esta asociación bidireccional.

CONCLUSIONES ESPECÍFICAS

1. OBJETIVO: “Conocer el estado periodontal de nuestra población de estudio, tanto de los mayores con deterioro cognitivo como de los cognitivamente sanos” **(Artículo I)**.

CONCLUSIÓN: Según la definición de periodontitis utilizada, los mayores con deterioro cognitivo presentaban peor salud periodontal que los cognitivamente sanos. El 10% de los casos (mayores con deterioro cognitivo) presentaron ausencia o enfermedad periodontal leve, el 21,7% periodontitis moderada y el 68,3% periodontitis severa.

2. OBJETIVO: “Determinar si la periodontitis medida clínicamente está asociada al diagnóstico de deterioro cognitivo” **(Artículo I)**.

CONCLUSIÓN: La periodontitis valorada mediante el sangrado al sondaje, la profundidad de bolsa y la pérdida de inserción aparece asociada al deterioro cognitivo una vez ajustada por variables confundentes como la edad, sexo y nivel de educación.

3. OBJETIVO: “Conocer la asociación entre los distintos grados de deterioro cognitivo y la demencia en una población mayor y su capacidad para mantener una higiene oral adecuada” **(Artículo II)**.

CONCLUSIÓN: La higiene oral diaria, evidenciada por un mayor acúmulo de placa bacteriana dental e inflamación gingival, se asocia de manera independiente al deterioro cognitivo, incluso desde los comienzos de la enfermedad.

4. OBJETIVO: “Determinar la prevalencia de xerostomía en nuestra población de estudio” (**Artículo III**).

CONCLUSIÓN: El 55,6% de la muestra global estudiada presentó xerostomía. Los sujetos con deterioro cognitivo presentaron con mayor frecuencia xerostomía frente a los controles, y esa asociación fue estadísticamente significativa.

5. OBJETIVO: “Analizar la posible etiología farmacológica de la xerostomía en nuestra población de estudio” (**Artículo III**).

CONCLUSIÓN: La toma de anticolinesterásicos y de memantina se asoció a la presencia de xerostomía. En el caso de la memantina, la asociación existía independientemente del resto de fármacos que tomaran.

RESUMEN
INTRODUCCIÓN
HIPÓTESIS
OBJETIVOS
MATERIAL Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFÍA
ANEXOS



1. De Pedro-Cuesta J, Virues-Ortega J, Vega S, Seijo-Martinez M, Saz P, Rodriguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009;9:55.
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366(9503):2112-7.
3. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med.* 2004;10 Suppl:S10-7.
4. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron.* 2009;62(1):42-52.
5. Silvestre F, Gil-Montoya J, Fornieles-Rubio F, Sánchez-Lara I. Manejo odontológico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. In: S.A. PGE, editor. *Manual de manejo odontológico en el paciente discapacitado psíquico.* Valencia. 2011. p. 89-101.
6. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009;73(10):768-74.
7. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement.* 2008;4(4):242-50.
8. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4(5):865-76.
9. Syrjala AM, Ylostalo P, Ruoppi P, Komulainen K, Hartikainen S, Sulkava R, et al. Dementia and oral health among subjects aged 75 years or older. *Gerodontology.* 2012;29(1):36-42.
10. Ellefsen B, Holm-Pedersen P, Morse DE, Schroll M, Andersen BB, Waldemar G. Caries prevalence in older persons with and without dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(1):59-67.
11. Foltyn P. Ageing, dementia and oral health. *Aust Dent J.* 2015;60 Suppl 1:86-94.
12. Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol.* 2015;60(2):242-55.

13. Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2227-34.
14. Rait G, Fletcher A, Smeeth L, Brayne C, Stirling S, Nunes M, et al. Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age Ageing*. 2005;34(3):242-8.
15. Bufill E, Bartes A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Zapater E, et al. [Prevalence of cognitive deterioration in people over 80-years-old: COGMANLLEU study]. *Neurologia*. 2009;24(2):102-7.
16. Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega QS, Diaz-Guzman J, Rivera-Navarro J, Molina JA, et al. [The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings]. *Rev Neurol*. 2008;46(7):416-23.
17. Grand JH, Caspar S, Macdonald SW. Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J Multidiscip Healthc*. 2011;4:125-47.
18. Stroke NIoNDa. Demencias: Esperanza en la investigación", NINDS. Publicación de NIH 06-2252s; 2010.
19. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3(3):186-91.
20. Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet*. 2002;360(9349):1963-5.
21. Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, et al. Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology*. 2007;68(4):288-91.
22. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-28.
23. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. [Early diagnosis of Alzheimer's disease: the prodromal and preclinical phase]. *Rev Neurol*. 2010;51(8):471-80.
24. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377(9770):1019-31.
25. Prince M, Jackson J. World Alzheimer Report. London, England: Alzheimer's Disease International. 2009:14-8.

26. Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, Lopez-Pousa S, Lopez-Arrieta JM, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(2):601-15.
27. (ADEAR) AsDERC. Alzheimer's Disease Fact Sheet. National Institute on Aging National Institutes of Health. ; 2016.
28. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(4):329-44.
29. Ohnishi S, Takano K. Amyloid fibrils from the viewpoint of protein folding. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(5):511-24.
30. Priller C, Bauer T, Mitteregger G, Krebs B, Kretschmar HA, Herms J. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *J Neurosci.* 2006;26(27):7212-21.
31. Biológico IQ. Neurología: Anomalías estructurales en la enfermedad de Alzheimer [citado 12 de Dic de 2016]. Disponible en: <http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadprofesional/ep006.htm#app>.
32. Ittner LM, Ke YD, Gotz J. Phosphorylated Tau interacts with c-Jun N-terminal kinase-interacting protein 1 (JIP1) in Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2009;284(31):20909-16.
33. Greig NH, Mattson MP, Perry T, Chan SL, Giordano T, Sambamurti K, et al. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1035:290-315.
34. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation, autotoxicity and Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2001;22(6):799-809.
35. Hoenicka J. [Genes in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol.* 2006;42(5):302-5.
36. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008;65(3):329-34.

37. 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.
38. Packard CJ, Westendorp RG, Stott DJ, Caslake MJ, Murray HM, Shepherd J, et al. Association between apolipoprotein E4 and cognitive decline in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(11):1777-85.
39. Henry RG, Smith BJ. Managing older patients who have neurologic disease: Alzheimer disease and cerebrovascular accident. *Dent Clin North Am.* 2009;53(2):269-94, ix.
40. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol.* 1994;51(12):1198-204.
41. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34(7):939-44.
42. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9.
43. Turner LN, Balasubramaniam R, Hersh EV, Stoopler ET. Drug therapy in Alzheimer disease: an update for the oral health care provider. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106(4):467-76.
44. Cerajewska TL, Davies M, West NX. Periodontitis: a potential risk factor for Alzheimer's disease. *Br Dent J.* 2015;218(1):29-34.
45. Singhrao SK, Harding A, Simmons T, Robinson S, Kesavalu L, Crean S. Oral inflammation, tooth loss, risk factors, and association with progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):723-37.
46. Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ. Caries incidence and increments in community-living older adults with and without dementia. *Gerodontology.* 2002;19(2):80-94.

47. Locker D, Matear D, Stephens M, Jokovic A. Oral health-related quality of life of a population of medically compromised elderly people. *Community Dent Health*. 2002;19(2):90-7.
48. Syrjala AM, Ylostalo P, Sulkava R, Knuuttila M. Relationship between cognitive impairment and oral health: results of the Health 2000 Health Examination Survey in Finland. *Acta Odontol Scand*. 2007;65(2):103-8.
49. Murray Thomson W. Epidemiology of oral health conditions in older people. *Gerodontology*. 2014;31 Suppl 1:9-16.
50. Chalmers JM, Carter KD, Spencer AJ. Oral diseases and conditions in community-living older adults with and without dementia. *Spec Care Dentist*. 2003;23(1):7-17.
51. De Souza Rolim T, Fabri GM, Nitrini R, Anghinah R, Teixeira MJ, de Siqueira JT, et al. Oral infections and orofacial pain in Alzheimer's disease: a case-control study. *J Alzheimers Dis*. 2014;38(4):823-9.
52. Takata Y, Ansai T, Awano S, Sonoki K, Fukuhara M, Wakisaka M, et al. Activities of daily living and chewing ability in an 80-year-old population. *Oral Dis*. 2004;10(6):365-8.
53. Subirà C, Precioso JL, Ramon JM, Valverde A, Gerodontología GEde. Prevalencia de la patología oral entre los españoles de 65 o más años. *Archivos de Odontoestomatología*. 2004;20(8):512-20.
54. Kaye EK, Valencia A, Baba N, Spiro A, 3rd, Dietrich T, Garcia RI. Tooth loss and periodontal disease predict poor cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):713-8.
55. 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 Diamicon Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Eur Psychiatry*. 2013;28(1):49-52.
56. Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM, Yagiela JA. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(9):1240-51.

57. Starr JM, Hall RJ, Macintyre S, Deary IJ, Whalley LJ. Predictors and correlates of edentulism in the healthy old people in Edinburgh (HOPE) study. *Gerodontology*. 2008;25(4):199-204.
58. Naorungroj S, Slade GD, Beck JD, Mosley TH, Gottesman RF, Alonso A, et al. Cognitive decline and oral health in middle-aged adults in the ARIC study. *J Dent Res*. 2013;92(9):795-801.
59. Steinmassl PA, Steinmassl O, Kraus G, Dumfahrt H, Grunert I. Is Cognitive Status Related to Oral Hygiene Level and Appropriate for Determining Need for Oral Hygiene Assistance? *J Periodontol*. 2016;87(1):41-7.
60. Srisilapanan P, Jai-Ua C. Oral health status of dementia patients in Chiang Mai Neurological Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(3):351-7.
61. Stewart R, Hirani V. Dental health and cognitive impairment in an English national survey population. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(9):1410-4.
62. Stewart R, Sabbah W, Tsakos G, D'Aiuto F, Watt RG. Oral health and cognitive function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Psychosom Med*. 2008;70(8):936-41.
63. Willumsen T, Karlsen L, Naess R, Bjorntvedt S. Are the barriers to good oral hygiene in nursing homes within the nurses or the patients? *Gerodontology*. 2012;29(2):e748-55.
64. Young BC, Murray CA, Thomson J. Care home staff knowledge of oral care compared to best practice: a West of Scotland pilot study. *Br Dent J*. 2008;205(8):E15; discussion 450-1.
65. Zenthofer A, Meyer-Kuhling I, Hufeland AL, Schroder J, Cabrera T, Baumgart D, et al. Carers' education improves oral health of older people suffering from dementia - results of an intervention study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1755-62.
66. Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD008934.
67. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil*. 2007;34(10):711-23.

68. Carlson GW. The salivary glands. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):261-73, xii.
69. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(1):61-9; quiz 118-9.
70. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis.* 2003;9(4):165-76.
71. Javier JD. Clinical aspects and treatment of xerostomia. *Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* 2005;33(1):14-20.
72. Liu B, Dion MR, Jurasic MM, Gibson G, Jones JA. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(1):52-60.
73. Viljakainen S, Nykanen I, Ahonen R, Komulainen K, Suominen AL, Hartikainen S, et al. Xerostomia among older home care clients. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016;44(3):232-8.
74. Nederfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population--relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(3):211-6.
75. Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist.* 1994;14(3):96-102.
76. Warren JJ, Chalmers JM, Levy SM, Blanco VL, Ettinger RL. Oral health of persons with and without dementia attending a geriatric clinic. *Spec Care Dentist.* 1997;17(2):47-53.
77. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD001191.
78. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, Ohroi T, Arai H, et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology.* 2001;47(5):271-6.
79. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 2002;29:7-10.
80. Llodra J. Encuesta de salud oral en España 2010. *RCOE.* 2012;17:13-41.

81. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, et al. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res.* 2004;83(2):156-60.
82. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-20.
83. Filoche S, Wong L, Sissons CH. Oral biofilms: emerging concepts in microbial ecology. *J Dent Res.* 2010;89(1):8-18.
84. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:60-84.
85. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2007;78(12):2289-302.
86. Teles R, Sakellari D, Teles F, Konstantinidis A, Kent R, Socransky S, et al. Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *J Periodontol.* 2010;81(1):89-98.
87. Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S, Chidambar YS. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N Am J Med Sci.* 2015;7(6):241-6.
88. D'Aiuto F, Graziani F, Tete S, Gabriele M, Tonetti MS. Periodontitis: from local infection to systemic diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18(3 Suppl):1-11.
89. Ameet MM, Avneesh HT, Babita RP, Pramod PM. The relationship between periodontitis and systemic diseases - hype or hope? *J Clin Diagn Res.* 2013;7(4):758-62.
90. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, West MJ, Yamazaki K. Infection or inflammation: the link between periodontal and cardiovascular diseases. *Future Cardiol.* 2009;5(1):5-9.
91. Tonetti MS, Van Dyke TE, working group 1 of the joint EFPAAPw. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S24-9.

92. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989;298(6676):779-81.
93. Pickett F. To the editor: Re: "The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease". *J Periodontol*. 2010;81(2):180-2; author reply 2-5.
94. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(20):2520-44.
95. Nguyen CM, Kim JW, Quan VH, Nguyen BH, Tran SD. Periodontal associations in cardiovascular diseases: The latest evidence and understanding. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2015;5(3):203-6.
96. Ishihara K, Nabuchi A, Ito R, Miyachi K, Kuramitsu HK, Okuda K. Correlation between detection rates of periodontopathic bacterial DNA in coronary stenotic artery plaque [corrected] and in dental plaque samples. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1313-5.
97. Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, et al. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(1):64-8.
98. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S51-69.
99. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol*. 2013;84(4 Suppl):S1-7.
100. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis*. 2011;17(5):450-61.
101. Noble JM, Scarmeas N, Papapanou PN. Poor oral health as a chronic, potentially modifiable dementia risk factor: review of the literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(10):384.
102. Marchesi VT. Alzheimer's dementia begins as a disease of small blood vessels, damaged by oxidative-induced inflammation and dysregulated amyloid metabolism: implications for early detection and therapy. *Faseb J*. 2011;25(1):5-13.

103. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2008;13(4):437-49.
104. Pazos P, Leira Y, Dominguez C, Pias-Peleteiro JM, Blanco J, Aldrey JM. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. *Neurologia.* 2016.
105. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(4):547-58.
106. Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):665-77.
107. Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol.* 2002;17(2):113-8.
108. Rai B, Kaur J, Anand SC. Possible relationship between periodontitis and dementia in a North Indian old age population: a pilot study. *Gerodontology.* 2012;29(2):e200-5.
109. Stein P, Scheff S, Dawson D. Alzheimer's disease and periodontal disease: mechanisms underlying a potential bidirectional relationship. *Grand Rounds Oral Systemic Med* 2006;1:14-24.
110. Ayuso T, Ederra M, Manubens J, Nuin M, Villar D, Zubicoa J. Abordaje de la demencia. Guía de actuación en la coordinación de Atención Primaria-Neurología 2007.
111. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
112. Baztan J, Pérez del Molino J, Alarcón T, San Cristobal E, Izquierdo G, Manzarbeitia J. Índice de Barthel: Instrumento válido para la valoración funcional de pacientes con enfermedad cerebrovasacular. *Rev Esp Geriatr Gerodontol.* 1993;28:32-40.
113. Lawton M, Broody E. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of dail living. *Gerodontologist* 1969;9(3):179-86.

114. Blessed G, Tomlinson B, Roth M. The association between quantitative measures of Dementia and of senile Change in the cerebral gray matter of elderly subjects. *British Journal of Psychiatry* 1968;114:797-811.
115. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433-41.
116. Martínez de la Iglesia J, Duenas Herrero R, Onis Vilches M, Aguado Taberne C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin.* 2001;117(4):129-34.
117. Lendínez-Gonzalez A, Carnero Pardo C, Iribar Ibabe C, Zunzunegui Pastor MV, González Maldonado R. Análisis de los items que componen la "Batería Abreviada Granada de Evaluación Neuropsicológica. *Geriatría: Revista Iberoamericana de Pfeiffer Geriatría y Gerontología* 2000;16(4):31-44.
118. Carnero-Pardo C, Montoro-Rios MT. [The photo test]. *Rev Neurol.* 2004;39(9):801-6.
119. Carnero-Pardo C, Montoro-Rios M. Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia: EUROTTEST. *Revista de Neurología.* 2004;38(3):201-9.
120. Aliño JLL-I, Miyar MV. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: American Psychiatric Pub; 2008.
121. Mayes R, Horwitz AV. DSM-III and the revolution in the classification of mental illness. *J Hist Behav Sci.* 2005;41(3):249-67.
122. MANN D. An atlas of Alzheimer's disease. The encyclopedia of visual medicine series. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2001;70(6):821.
123. SEMFYC Gdtddd. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona ediciones2005.
124. WHO. Oral Health Surveys: Basic Methods. Geneva 1997.
125. Beck JD, Loe H. Epidemiological principles in studying periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 1993;2:34-45.
126. Elter JR, Champagne CM, Offenbacher S, Beck JD. Relationship of periodontal disease and tooth loss to prevalence of coronary heart disease. *J Periodontol.* 2004;75(6):782-90.

127. Silness J, Loe H. Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-35.
128. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975;25(4):229-35.
129. Arbes SJ, Jr., Slade GD, Beck JD. Association between extent of periodontal attachment loss and self-reported history of heart attack: an analysis of NHANES III data. *J Dent Res.* 1999;78(12):1777-82.
130. Nobre CV, Gomes AM, Gomes AP, Gomes AA, Nascimento AP. Assessment of the efficacy of the utilisation of conventional and electric toothbrushes by the elderly. *Gerodontology.* 2014.
131. Ghezzi EM. Developing pathways for oral care in elders: evidence-based interventions for dental caries prevention in dentate elders. *Gerodontology.* 2014;31 Suppl 1:31-6.
132. Komulainen K, Ylostalo P, Syrjala AM, Ruoppi P, Knuuttila M, Sulkava R, et al. Oral health intervention among community-dwelling older people: a randomised 2-year intervention study. *Gerodontology.* 2015;32(1):62-72.
133. Zenthofer A, Cabrera T, Rammelsberg P, Hassel AJ. Improving oral health of institutionalized older people with diagnosed dementia. *Aging & mental health.* 2016;20(3):303-8.
134. Zenthofer A, Dieke R, Dieke A, Wege KC, Rammelsberg P, Hassel AJ. Improving oral hygiene in the long-term care of the elderly--a RCT. *Community dentistry and oral epidemiology.* 2013;41(3):261-8.
135. Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009603.
136. Plemons JM, Al-Hashimi I, Marek CL, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(8):867-73.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS





Universidad de Granada
Facultad de Odontología



NEURON
BPh



ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DEMENCIAS CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

El proyecto de investigación para el que se le pide colaboración, trata de indagar en las relaciones existentes entre la **enfermedad periodontal (piorrea) y el desarrollo de demencias** de distinto tipo. Es un estudio en el que únicamente se le hará una revisión y toma de muestra de sus encías, una serie de pruebas para conocer si existe algún tipo de deterioro cognitivo y un análisis de sangre.

Importancia:

Conocer si existe y de qué tipo es la asociación entre enfermedad periodontal y demencia, nos ayudará a prevenir ésta última en algunos casos, siempre que tratemos la enfermedad periodontal previamente.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La participación es totalmente voluntaria.
- El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

No existe riesgo alguno para el participante en este estudio, más allá del pequeño hematoma que puede surgir en algunos pacientes tras la extracción de sangre. La exploración oral y la toma de muestra de las encías son totalmente inocuas (esta última se hace con una punta de papel absorbente).

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada en el teléfono: 958243796 o en el correo electrónico: jagil@ugr.es



ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DEMENCIAS
HISTORIA CLÍNICA



A. Información General-Antecedentes personales y familiares:

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN:		FECHA DE EXPLORACIÓN:	
Iniciales NOMBRE Y APELLIDOS:		Nº Historia:	DNI:
FECHA DE NACIMIENTO:	EDAD EN AÑOS:	SEXO: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>	
ESTUDIOS Completados: Ninguno <input type="checkbox"/> Primarios incompleto <input type="checkbox"/> Primarios <input type="checkbox"/> Secundarios <input type="checkbox"/> Superiores <input type="checkbox"/>		ALFABETIZACIÓN: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Profesión:		RESIDENCIA/CENTRO:	
HÁBITOS: Tabaquismo No fuma <input type="checkbox"/> Menos 1 paq/día <input type="checkbox"/> Más 1 paq/día <input type="checkbox"/>		Enolismo Nunca <input type="checkbox"/> Eventual <input type="checkbox"/> 1 o más veces al día <input type="checkbox"/>	
ENFERMEDAD ACTUAL/ FACTORES DE RIESGO Obesidad <input type="checkbox"/> Hiperlipidemia <input type="checkbox"/> Hiperglucemia <input type="checkbox"/> Pat Vascul ar Cerebral <input type="checkbox"/> Pat Vascul ar Cardíaca <input type="checkbox"/> Pat Vascul ar Periférica <input type="checkbox"/>		ENF NEUROLÓGICAS/ FACTORES DE RIESGO Epilepsia <input type="checkbox"/> Traumatismo craneo-encefálico <input type="checkbox"/> Otras (Esclerosis Múltiple, etc) <input type="checkbox"/>	
ENF GENERALES/ FACTORES DE RIESGO Endocrino-metabólicas <input type="checkbox"/> Infecciones (Iúes, VIH, etc) <input type="checkbox"/> Respiratorias (Apnea del sueño, etc) <input type="checkbox"/> Otras		ENF PSIQUIÁTRICAS/ FACTORES DE RIESGO Depresión <input type="checkbox"/> Psicosis <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/>	
IATROGENIA / FACTORES DE RIESGO Anestesia General <input type="checkbox"/> Fcos con efecto cognitivo <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/>		ANTECEDENTES FAMILIARES DE DETERIORO COGNITIVO: Sí <input type="checkbox"/> ¿Quién? _____ No <input type="checkbox"/> ANTECEDENTES FAMILIARES DE Alt NEUROLÓGICAS: Sí <input type="checkbox"/> ¿Quién? _____ No <input type="checkbox"/>	
ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS: Estatinas <input type="checkbox"/> , Antidepresivos <input type="checkbox"/> , Benzodiacepinas <input type="checkbox"/> , Anticonvulsivantes <input type="checkbox"/> , Neurolépticos <input type="checkbox"/> Otros _____			

B. Exploración clínica básica y Analítica Sanguínea:

TENSION ARTERIAL		GLUCEMIA		PESO		ALTURA		IMC	
Fecha:									
COLESTEROL TOTAL		HDL		LDL		TRIGLICÉRIDOS		HbA1c	
Fecha									
OTROS DATOS DE LA ANALÍTICA									

C. Evaluación cognitiva:

TEST DE LAS FOTOS: _____						EUROTEST: _____				FVS: _____			
	Orien	Aten	Apr*	Rec*	Recon	Disc*	Den*	Comp	Fluid*	Seměj	Calc	P. Mot	P. Const*
Punt													
Max	11	15	30	10	20	10	15	10	--	10	10	12	10
P50			13	3	17		12		15	7	8	10	
P10		7	9	1	13		9		10	5	5	7	
P5		6	7	0	12		8		9	5	4	7	

D. Evaluación funcional:

INFORMADOR: Pareja <input type="checkbox"/>			Hijo/a <input type="checkbox"/>		Otro <input type="checkbox"/>		Edad.....										
ESCALA DE BARTHEL: _____ (Aseo personal: Independiente <input type="checkbox"/> Necesita Ayuda <input type="checkbox"/> Dependiente <input type="checkbox"/> (Autónomo 100 pt; Dependencia Leve >60 pt; Dep moderada 40-50 pt; Dep grave 20-30 pt; Dep Total <20 pt)																	
ESCALA DE LAWTON Y BRODY: <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>TOTAL</td> <td>Versión 8</td> <td>Versión 4</td> </tr> <tr> <td>Clásica</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Modificada</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						TOTAL	Versión 8	Versión 4	Clásica			Modificada			BLESSED modificada: _____ ACT FUNCIONALES (Pfeffer): _____ ACTIVIDADES AVANZADAS: _____		
TOTAL	Versión 8	Versión 4															
Clásica																	
Modificada																	

E. Diagnóstico:

Dx Sindrónico: <input type="checkbox"/> No deterioro cognitivo <input type="checkbox"/> Deterioro cognitivo leve sin demencia <input type="checkbox"/> Demencia		Dx Etiológico: <input type="checkbox"/> Enf. Alzheimer <input type="checkbox"/> Otras Diagnóstico:	
DSM-IV (Gravedad demencia) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Grave		CDR: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0.5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	
		GDS: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	

F. Examen odontológico:

DIENTES:	Desdentado total	<input type="checkbox"/>	Algunos dientes	<input type="checkbox"/>	Casi todos los dientes	<input type="checkbox"/>	Nº de dientes	<input type="checkbox"/>
¿SE CEPILLA LOS DIENTES/PRÓTESIS?	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Cuantas veces	<input type="checkbox"/>	Solo enjuagues	<input type="checkbox"/>
¿ULTIMA VISITA AL DENTISTA?	Menos de 6 meses	<input type="checkbox"/>	Mas de 6 meses	<input type="checkbox"/>				
¿HIGIENE BUCAL?	Solo	<input type="checkbox"/>	Con ayuda	<input type="checkbox"/>	Totalmente dependiente	<input type="checkbox"/>		
¿HIGIENE BUCAL QUE PRESENTA?	Muy Buena	<input type="checkbox"/>	Buena	<input type="checkbox"/>	Mala	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>
PROTESIS:	Prótesis completa	<input type="checkbox"/>	Prótesis parcial	<input type="checkbox"/>	No prótesis (no la usa)	<input type="checkbox"/>		
ESTADO DE LA PROTESIS:	Bueno	<input type="checkbox"/>	Regular	<input type="checkbox"/>	Malo	<input type="checkbox"/>		
¿NOTA LA BOCA SECA?:	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	A veces	<input type="checkbox"/>		
¿EXISTEN SIGNOS DE BOCA SECA	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Cuales	<input type="text"/>		

G. Análisis de las citoquinas:

a.- Gingival

	Diente	IL-1 α	IL-3	IL-6	TNF- α	EGF	G-CSF	IL-1 β	PCR		
Bolsa 1											
Bolsa 2											
Valor medio por paciente	-----										

b.- Plasmática

	IL-1 α	IL-3	IL-6	TNF- α	EGF	G-CSF	IL-1 β	PCR		
Valor										

Si existen 6 o menos dientes, se explorarán todos. Si hay más de 6, se seleccionarán 1 por sextante.



18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	27
CAOD. 0: Ausente o Gran destrucción 1: Caries 2: Obturado															

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	27
Índice de Placa. 0, no hay placa; 1, placa al pasar la sonda; 2, placa a simple vista; 3, abundante placa alrededor del diente incluso con sarro															

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	27
Profundidad de bolsa: anotad al menos 3 sitios por diente (mesio-bucal, disto-bucal, lingual o bucal)															
Sangrado al sondaje: 0, no sangra; 1, sangra															
Pérdida de Inserción Epitelial: anotad al menos 3 sitios por diente (mesio-bucal, disto-bucal, lingual o bucal)															



48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
CAOD. 0: Ausente o Gran destrucción 1: Caries 2: Obturado															

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Índice de Placa. 0, no hay placa; 1, placa al pasar la sonda; 2, placa a simple vista; 3, abundante placa alrededor del diente incluso con sarro															

48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Profundidad de bolsa: anotad al menos 3 sitios por diente (mesio-bucal, disto-bucal, lingual o bucal)															
Sangrado al sondaje: 0, no sangra; 1, sangra															
Pérdida de Inserción Epitelial: anotad al menos 3 sitios por diente (mesio-bucal, disto-bucal, lingual o bucal)															

RESULTADOS	
	Puntuación
CAOD	
Índice de Placa medio del paciente	
Profundidad de bolsa media del paciente	
Sangrado gingival	
Pérdida de Inserción epitelial media del paciente	

<p>Recogida de SALIVA no estimulada:</p> <p>SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
--



Universidad de Granada
Facultad de Odontología



NEURON
BPh



ENFERMEDAD PERIODONTAL Y DEMENCIAS
TEST DE LAS FOTOS



NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN:		FECHA DE EXPLORACIÓN:				
Iniciales NOMBRE Y APELLIDOS:		Nº Historia:		DNI:		
<p>1.- Denominación (Den) Enséñele la lámina con las fotos y pídale que las nombre; dé 1 punto por cada respuesta correcta; en caso de error o no respuesta, indíquele el nombre correcto y no le dé ningún punto. (Una vez concluya esta tarea, retire la lámina y apártela de la vista del sujeto)</p> <p>2.- Fluidez Verbal (FH / FM) a.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres que recuerde" (comience siempre por el sexo contrario) (No dé ejemplos, conceda 30 segundos y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé 1 punto por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, Dolores-Lola, etc)) b.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres (mismo sexo) que recuerde" (termine preguntando por el mismo sexo) (No de ejemplos, conceda 30 segundos y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé 1 punto por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, etc))</p> <p>3.- Recuerdo a.- Recuerdo Libre (RL): "Recuerda qué fotos había en la lámina que le enseñé antes". (Máximo 20 segundos); dé 2 puntos por cada respuesta correcta. b.- Recuerdo Facilitado (RF): Ofrecerle como pista y ayuda la "categoría" de las imágenes que NO haya recordado espontáneamente anteriormente, diciéndole por ejemplo: "También había una fruta, ¿la recuerda?". Dé 1 punto por cada respuesta correcta.</p>						
Categoría	Fotos	Den	RL*	RF	Fluidez Hombres (FH)	Fluidez Mujeres (FM)
Juego	Cartas					
Vehículo	Coche					
Fruta	Pera					
Inst. Musical	Trompeta					
Prenda vestir	Zapatos					
Cubierto	Cuchara					
Sub-Totales						
Total Test de las Fotos (Den+RL+RF+FH+FM)						
* 2 puntos por respuesta correcta						
Modificado de: Camero Pardo, C. y M. Montoro Rios (2004). Evaluación preliminar de un nuevo test de cribado de demencia (EUROTEST). Revista de Neurología 2004; 38 (3): 201-209.						





Tesis Doctoral

M^a Inés Sánchez Lara

Facultad de Odontología

Universidad de Granada, 2017