



Nova Scientia

E-ISSN: 2007-0705

nova_scientia@delasalle.edu.mx

Universidad De La Salle Bajío

México

Rocha Navarro, Miriam; Fajardo, Martha; Sánchez-Marín, Francisco; Espinosa, Emanuel

Efecto de la atorvastatina en el tratamiento de la periodontitis crónica moderada

Nova Scientia, vol. 1, núm. 1, noviembre-abril, 2008, pp. 80-106

Universidad De La Salle Bajío

León, Guanajuato, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=203315665005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revista Electrónica Nova Scientia

Efecto de la atorvastatina en el tratamiento de la periodontitis crónica moderada

Miriam Rocha Navarro¹, Martha Fajardo², Francisco Sánchez-Marín³ y Emanuel Espinosa⁴.

¹Profesor-Investigador, Universidad De La Salle Bajío, León

²Profesor-Investigador, Instituto de Investigaciones Médicas,
Universidad de Guanajuato, León

³Profesor-Investigador, Centro de Investigaciones en Óptica, León

⁴Maestro en Ciencias, Instituto de Investigaciones Médicas

México

Miriam Lucía Rocha Navarro. E-mail: miriamrocha@yahoo.com

Martha Eugenia Fajardo Araujo. E-mail: eugeniafajardo@yahoo.com

Francisco Javier Sánchez Marín. E-mail: pacosanmarin@yahoo.com

Resumen

Introducción: Las estatinas son inhibidores de la hidroximetil-glutaril Coenzima A reductasa que han sido empleadas para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se ha reportado que tienen efectos favorables sobre el metabolismo óseo disminuyendo el riesgo de fracturas y en algunos estudios un aumento de la densidad mineral ósea. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue comparar el tratamiento periodontal más atorvastatina (ATV) sobre los parámetros periodontales y hueso alveolar versus tratamiento periodontal más placebo en pacientes con periodontitis crónica moderada (PCM).

Materiales y Métodos: Estudio controlado, doble ciego, aleatorizado, en el que participaron 38 pacientes con PCM de 35 a 65 años, a los cuales se les administró por tres meses un tratamiento con ATV (20 mg/día, n=19) o complejo B (grupo control n=19). Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento periodontal al inicio del estudio. Se tomaron muestras de sangre en ayuno para cuantificar glucosa, perfil de lípidos, fosfatasa alcalina, N-telopéptidos y 17β -estradiol. Se evaluaron los siguientes parámetros periodontales: Profundidad de las bolsas periodontales, sangrado gingival, recesión gingival, pérdida de inserción, movilidad dental, y placa dentobacteriana, además de la distancia de la cresta ósea alveolar a la unión cemento esmalte (COA-UCE). Todas las mediciones se realizaron al inicio y al final del estudio. Para el análisis de los datos se utilizó la prueba *t* para muestras dependientes y su alternativa no paramétrica para observar diferencias entre los dos grupos. La corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples fue calculada en base a los valores de *P*. Para observar diferencias entre los grupos por género y estado menopáusico se utilizó la prueba *t* para muestras independientes o su alternativa no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

Resultados: Los parámetros periodontales mejoraron en ambos grupos. No obstante, el grupo ATV mostró una disminución significativa en la movilidad dental ($\Delta = -0.17 \pm 0.11$ % vs. $\Delta = -0.06 \pm 0.11$ %, $p < 0.005$). La distancia COA-UCE disminuyó significativamente en el grupo tratado con ATV cuando se le comparó con el grupo control ($\Delta = -0.75 \pm 0.7$ mm vs. $\Delta = -0.09 \pm 0.4$ mm, $p < 0.0003$). Como se esperaba, en el grupo ATV disminuyó significativamente el colesterol y LDL ($p < 0.00002$ y $p < 0.0002$, respectivamente), así como los triglicéridos y VLDL con una $p < 0.05$, en ambos.

Conclusión: Estos hallazgos indican que la ATV causa un significativo mejoramiento en la movilidad dental y en la altura del hueso alveolar, lo cual sugiere un efecto benéfico de las estatinas sobre el tratamiento de la PCM. La ATV fue bien tolerada por tres meses.

Palabras Clave: Estatinas, atorvastatina, periodontitis crónica moderada, parámetros.

Recepción: 01-09-08

Aceptación: 10-10-08

Abstract

Effect of atorvastatin in the treatment of moderate chronic periodontitis.

Introduction: Hydroxyl methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors, so-called statins, have been widely used for hyperlipidemic patients. Although, accumulating evidence from clinical trials and basic research suggest that statin therapy also posses bone anabolic properties and inhibit bone resorption. The aim of this research was to investigate the effect of oral ATV treatment on radiological and clinical parameters of moderate chronic periodontitis (MCP) in subjects with the disease.

Method: This study was controlled, prospective, double blinded and randomized. Thirty eight subject aged between 35 to 65 years with established MPC were recruited. Patients were matched by age \pm three years, and randomized to receive ATV (20 mg/day) or placebo for three months. In addition, a periodontal mechanical treatment was performed before the medication period. Bone mineral density (BMD) was assessed with a radiographic digital image. Periodontal measurements, as well as crestal alveolar bone to the cemento-enamel-junction (CAB-CEJ) distance, and calcaneal BMD were assessed. Bone formation (BAP), bone resorption (NTX) and lipid status were measured. All measures were assessed at baseline and after three months. We compared the characteristic of patients in both groups using a *t* test for dependent samples. When variances were significantly different in both groups, the Wilcoxon matched pair test was done.

The Bonferroni correction for multiple comparisons was calculated on the *P* values. Significance was accepted with a *P* value < 0.05.

Results: Most periodontal data related to MCP improved in both groups. However, ATV treated group showed a significant greater improvement as assessed by dental mobility ($\Delta = -0.17 \pm 0.11$ % vs $\Delta = -0.06 \pm 0.11$ %, $p < 0.005$). CAB-CEJ distance diminished significantly in the group treated with ATV as compared with the control group ($\Delta = -0.75 \pm 0.7$ mm vs $\Delta = -0.09 \pm 0.4$ mm, $p < 0.0003$). Although, ATV treatment unchanged serum BAP and NTX levels compared with the control group. Cholesterol and LDL levels diminished significantly after three months in the ATV group ($p < 0.00002$ y $p < 0.0002$, respectively). Tryglicerides and VLDL levels diminished at $p < 0.05$ for both.

Conclusion: The findings suggest that the ATV caused a significantly improvement in dental mobility and CAB-CEJ distance, which suggest an beneficial effect of ATV in subjects with moderate chronic periodontitis. ATV was well tolerate for three months.

Keywords: Statins, atorvastatin, moderate chronic periodontitis, parameters.

Introducción

A finales de la década de los 90's los trabajos experimentales de Mundy y col. ⁽¹⁾ sugirieron que las estatinas poseen efectos pleiotrópicos, es decir, características alternas que las estatinas tienen sobre hueso y sobre la relajación vascular, promoviendo la nueva formación de vasos sanguíneos. ⁽²⁾

Las estatinas son fármacos empleados ampliamente para el tratamiento de las dislipidemias. Actúan inhibiendo competitivamente la vía del mevalonato, específicamente a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril- coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa) que cataliza la síntesis de mevalonato que es precursor del colesterol, el cual contiene precursores isoprenoides. Éstos inhiben la expresión de las proteínas morfogénicas de hueso (BMPs), principalmente la proteína morfogénica de hueso 2 (BMP-2) ^(3,4), por lo tanto, al inhibir la formación de estos compuestos se estimula la expresión de la BMP-2 por parte de las estatinas.

Así mismo se ha reportado que las estatinas *in vitro* inhiben la resorción ósea, y este efecto está directamente relacionado con la enzima de la HMG-CoA reductasa. ⁽⁵⁾ Otra posible vía de acción es semejante a la vía que utilizan los bisfosfonatos que contienen nitrógeno, los cuales actúan sobre la vía del mevalonato dando lugar a la inhibición de la actividad osteoclástica y la apoptosis de osteoblastos. ⁽⁶⁾

En experimentos realizados *in vitro*, en condrocitos de cartílago de rata, en células MC3T3-E1, osteoblastos, células endoteliales, y de médula ósea, se ha observado que la estimulación con estatinas incrementa la expresión de marcadores de formación ósea y la supresión de los marcadores de resorción, además de promover la diferenciación de osteoblastos. ⁽⁷⁻⁹⁾ Sin embargo, no todas las estatinas promueven la activación de la BMP-2 como se reportó en un modelo de células humanas de osteosarcoma. ⁽¹⁰⁾

En estudios *in vivo* realizados en trasplantes de tibia de rata, Onho y col. ⁽¹¹⁾ reportaron que el tratamiento con dosis altas de cerivastatina pueden promover la cura de fracturas, ya que indujo de manera efectiva la unión del trasplante. Así mismo, en otro estudio en ratas hembra de un año de edad a las cuales se les administró 10 mg/kg de simvastatina por tres meses se observó un incremento en la masa ósea, ⁽¹²⁾ de igual forma en implantes de titanio en tibia de rata se reportó que la administración de simvastatina por 30 días inducía un crecimiento óseo alrededor de los implantes en el grupo tratado en comparación del grupo control. ⁽¹³⁾ También se demostró

que la administración subcutánea en la bóveda craneal de ratones incrementa la formación ósea, y el volumen óseo de hueso esponjoso cuando se administra por vía oral a ratas.⁽¹⁴⁾

En un meta análisis realizado por Bauer y col. se encontró que las mujeres que tomaban medicación para tratar la hiperlipidemia tenían un riesgo bajo para presentar fractura de cadera y columna.⁽¹⁵⁾

En varios estudios retrospectivos realizados en humanos se ha sugerido el efecto benéfico de las estatinas sobre hueso. De Leo y col.⁽¹⁶⁾ reportaron que las mujeres posmenopáusicas en tratamiento con terapia de reemplazo hormonal (TRH) y estatinas mostraron una mayor densidad mineral ósea (DMO) que las mujeres que únicamente eran tratadas con TRH, debido a los efectos anabólicos y antiresorptivos de las estatinas. Varios autores han reportado una relación entre el uso de las estatinas y la reducción del riesgo de fracturas por el incremento en la DMO.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ En contraste, otros autores no han encontrado una relación benéfica para la prevención de fracturas en los usuarios de simvastatina.⁽²¹⁾

Chan y col.⁽²²⁾ en un estudio prospectivo en sujetos tratados con 20mg/día de simvastatina por 4 semanas, reportaron que las concentraciones séricas de osteocalcina se incrementaron significativamente, comprobando que la simvastatina causa un efecto benéfico para el hueso que pudiese ser útil para el tratamiento de la osteoporosis.

Berthold y col.⁽²³⁾ observaron que en mujeres posmenopáusicas tratadas con 20 mg/día de atorvastatina (ATV) por 8 semanas, la administración a corto plazo tiene efectos benéficos sobre la formación ósea, ya que notaron diferencias significativas en los marcadores de formación y reabsorción ósea.

El objetivo de este estudio fue conocer el efecto de la ATV sobre los parámetros periodontales y radiográficos de la PCM de 38 pacientes tratados aleatoriamente con ATV o placebo durante tres meses.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se llevo a cabo un estudio longitudinal, aleatorizado, doble ciego, controlado, en pacientes con PCM. Se determinó el tamaño de la muestra de 38 pacientes, de acuerdo al estudio de

Kuzuya y col. ⁽²⁴⁾ Estos se reclutaron mediante invitación al Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Guanajuato y a la Facultad de Odontología de la Universidad de la Salle Bajío.

Grupos de estudio

Los grupos se formaron por una aleatorización (con tablas) a doble ciego. Se parearon por edad y sexo (19 tratados y 19 controles). Los pacientes en el grupo de tratamiento recibieron ATV (20mg/día, vía oral) por 3 meses. Los pacientes en el grupo control recibieron complejo B como placebo (mononitrato de tiamina 100 mg/ clorhidrato de piroxidina 5 mg/cianocobalamina 50 µg, vía oral), siguiendo las mismas indicaciones que el grupo de estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes con una edad de 35 a 65 años, que presentaran PCM de acuerdo a los criterios del Annals of Periodontology del 2000, sin TRH, bisfosfonatos, estatinas, glucocorticoides o fármacos inmunosupresores 6 meses previos a su reclutamiento. Además, que no presentaran hábitos como alcoholismo y tabaquismo, embarazo o en periodo de lactancia, no estar en tratamiento con antiácidos y suplementos de calcio y sin evidencias clínicas de insuficiencia hepática y osteoporosis.

Criterios de exclusión

Pacientes que no presentaran una adherencia al tratamiento del 80%, hipersensibilidad al medicamento e inadecuada higiene bucal.

Abandonos

Pacientes que no desearon continuar con el estudio por razones diferentes a efectos indeseables del tratamiento.

Consideraciones éticas

El protocolo de investigación se revisó y aprobó por el Comité Ético de la Universidad de La Salle Bajío, A. C. Todos los pacientes fueron informados de la naturaleza, objetivos y los posibles riesgos que implicó la realización de este estudio por medio de formas de consentimiento informado que debieron de firmar de enterado y aceptado.

Grupos de tratamiento

Una vez que se asignaron los individuos a cada uno de los dos grupos, en la primera cita se les realizó una historia clínica completa, además de instruirlos en los cuidados bucales que debieron de llevar a cabo a lo largo del tratamiento como cepillado dental como mínimo 3 veces por día (técnica de Bass) y uso de hilo dental.

Medición de parámetros periodontales

A los pacientes incluidos en el estudio se les midieron los parámetros periodontales antes y después del tratamiento, todas éstos fueron determinados por el mismo investigador cegado, las mediciones incluyeron: Profundidad de las bolsas periodontales, sangrado gingival, movilidad dental, pérdida de inserción, PDB y recesión gingival.

La profundidad de las bolsas periodontales se midió usando una sonda Michigan “O”, introduciendo ésta mediante presión firme y suave hasta el fondo de la bolsa. A fin de determinar el curso de la bolsa sobre la superficie dentaria, se hicieron varias mediciones, principalmente en la parte distal, media y proximal de cada diente, en ambas caras (bucal y lingual). Las medidas se registraron en milímetros de profundidad.

El sangrado gingival se determinó como ausente o presente, siendo asignado como 0= ausente y 1= presente, esperando 30 segundos después del sondeo para ver si se presentaba.

La recesión gingival se midió de la parte media vestibular y palatina y/o lingual de la distancia de la UCE al margen gingival libre.

Para evaluar la movilidad el diente se sujetó firmemente entre los mangos de dos instrumentos metálicos y se ejerció una pequeña fuerza para moverlo en diferentes direcciones. La movilidad se graduó según la facilidad y la extensión del movimiento. Grado 1= movilidad ligeramente mayor que la fisiológica, grado 2= moderadamente mayor que la fisiológica y grado 3= movilidad severa bucolingual, combinada con desplazamiento vertical.⁽²⁵⁾

Medición de parámetros radiográficos

Para observar los cambios en la cresta ósea alveolar (COA) antes y después del tratamiento con ATV, se utilizaron radiografías digitales periapicales de todos los dientes presentes, usando la técnica de paralelismo con colimadores para estandarizar la posición de los dientes. Las imágenes digitales se tomaron con un generador de rayos X dental convencional (X-

mind System, Satelec S. A., Barcelona, España). También se utilizó un sensor digital de rayos X (CDR Sensor, Schick Technologies inc., Long Island, NY.), y un fantasma de aluminio como referencia para niveles de gris. Este consiste en una rampa de 5mm de ancho, 20mm de largo y 7 a 19mm de alto. El fantasma fue calibrado en un laboratorio de investigaciones (NASA Ames Laboratory, Moffet Fields, CA. EUA.), con un densitómetro de 1000W (model QRD, Hologic, Inc., Bedford, MA.). El fantasma mostró un perfil de atenuación lineal.

El sensor digital fue conectado a una computadora personal por medio de una interfase. Las imágenes digitales fueron de 900 x 640 píxeles y 256 niveles de gris. Se calibraron las dimensiones de los píxeles de las imágenes con la imagen de una regla. La dimensión horizontal de cada píxel fue aproximadamente 2% más larga que la dimensión vertical. Cuando se requirió se corrigió para este factor. Se usaron las dimensiones del fantasma de las imágenes correspondientes para corregir el efecto paralelo.

Las imágenes digitales dentales fueron analizadas con un programa de cómputo C++ desarrollado para medir distancias, y cuando fue necesario se incrementó el contraste de las imágenes dentales usando un algoritmo lineal para evitar cambios inexplicables de los datos visuales originales. La ganancia del hueso alveolar fue evaluada midiendo la distancia entre la COA y la UCE del órgano dentario.

Seguimiento clínico

Los pacientes fueron citados cada dos semanas. Durante cada una de estas visitas se evaluó la placa dental usando tabletas pigmentadoras para detección de PDB para verificar que la técnica de cepillado se haya realizado adecuadamente, así como la técnica de uso de hilo dental. La adherencia a la medicación se determinó por el conteo de las tabletas restantes en el empaque.

Pruebas de laboratorio

Se colectaron muestras de sangre en la mañana después de un ayuno prolongado (mínimo 8 horas) y el suero obtenido fue almacenado a -20°C para medir 17β -estradiol y a -70°C para los ensayos de fosfatasa alcalina específica para hueso (FAEH) y la unión entrelazada de colágeno tipo I N-telopéptidos (NTX). La glucosa en sangre se midió con el método de glucosa-oxidasa-peroxidasa (Biosystem, S.A. Costa Brava, Barcelona, España), para descartar diabetes mellitus en los pacientes. Además, se cuantificó el perfil de lípidos (Spin React, S.A., Santa Coloma, Girona, España). Los marcadores bioquímicos de recambio óseo utilizados para observar los cambios

óseos sistémicos antes y después del tratamiento con ATV fue la FAEH (Bone-specific Alkaline Phosphatase-BAP, Quidel Corporation 10165 McKellar Court, San Diego, CA) que es un marcador de formación ósea y el marcador de resorción ósea NTX. También se determinó el 17 β -estradiol para conocer el estado hormonal de los pacientes del sexo femenino por la técnica de IRMA (Coat-A-Count Estradiol, Diagnosis Products Corporation 5210 Pacific Concourse Drive Los Ángeles, CA). Todas las determinaciones de laboratorio se realizaron al inicio y final del periodo de medicación.

Análisis estadístico

El paquete estadístico utilizado fue Statistica de Stat Soft (Tulsa, Arz, EUA). Se utilizó la prueba *t* para muestras dependientes para comparar los resultados antes y después del tratamiento o prueba de Wilcoxon en caso de que la distribución no fuera normal. Para comparar las diferencias entre los grupos se utilizó una prueba *t* dependiente o su alternativa no paramétrica, Wilcoxon para pares pareados. Se aplicó la corrección de Bonferroni a las comparaciones obtenidas. Además se analizó por separado los hombres y las mujeres para descartar el efecto de los niveles de estradiol circulante en los parámetros de recambio óseo, periodontales y radiográficos. Así mismo se analizaron por separado a las mujeres pre y posmenopáusicas para eliminar el efecto de los niveles circulantes de estradiol. Para observar las diferencias entre los grupos por género y estado menopáusico, se utilizó la prueba *t* para muestras independientes o su alternativa no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró $p < 0.05$ como significativa estadísticamente.

Resultados

Por medio de los anuncios públicos colocados en las dos instituciones de salud mencionadas, acudieron 51 pacientes para participar en el estudio. Sin embargo, 2 de ellos presentaban altos niveles de glucosa y no fueron incluidos. Cuarenta y nueve pacientes fueron reclutados, no obstante, 3 pacientes fueron excluidos por no eliminar al menos el 80% de PDB y 8 abandonaron el estudio por razones diferentes a efectos adversos atribuibles al medicamento. El resto de los pacientes concluyeron satisfactoriamente el tratamiento. El grupo tratado y control se formaron por aleatorización con tablas, se parearon por edad ($n = 19$ por grupo). En cada grupo se incluyeron 16 mujeres (12 premenopáusicas y 4 posmenopáusicas) y 3 hombres.

La **tabla I** nos muestra las características antropométricas, parámetros de laboratorio, periodontales, radiográficos, de recambio óseo y hormonal. En estos datos se puede observar que no hay diferencias entre los niveles basales en los parámetros de ambos grupos, excepto en los valores de LDL ($p<0.03$) y estradiol ($p<0.03$) que fue menor al inicio del estudio en el grupo control. Sin embargo, con la corrección de Bonferroni estas significancias se pierden.

Tabla I.- Características generales de los pacientes por grupo de tratamiento al inicio del estudio.

	Atorvastatina N=19 media±D.E.	Control N=19 media±D.E.	t/z*	P	Pc
Edad (Años)	48.3±8.2	48.1±7.4	.07	.94*	
IMC (kg/m ²)	27.6±4.6	26.9±2.6	.62	.54	
Glucosa (mg/dl)	90.9±11.5	88.4±7.2	.88	.38	
Triglicéridos (mg/dl)	155.4±63.2	158±86.4	.26	.79*	
Colesterol(mg/dl)	208±40.8	186.8±45.6	1.55	.12*	
HDL (mg/dl)	45.7±10.7	43.0±9.6	.88	.38	
LDL (mg/dl)	131.1±33.8	110±38.6	2.30	.03	.48
VLDL (mg/dl)	31.2±12.7	33.7±21.6	.44	.66*	
Recesión (mm)	1.69±1.03	1.44±1.61	.63	.53*	
Pérdida de inserción (mm)	4.02±2.38	3.30±2.45	.59	.55*	
Movilidad (%)†	.25±.19	.24±.19	.46	.65*	
Sangrado (%)†	.46±.19	.58±.29	-1.5	.15	
Profundidad bolsas (mm)	3.51±.64	3.37±.40	.82	.41*	
PDB (%)†	1±0	1±0	-	-	
Distancia COA-UCE (mm)	2.85±1.50	2.71±1.43	.32	.75*	
DMO calcáneo (mm de Al)	21.5±7.7	20.3±7.6	.41	.68	
FA (UI/L)	14.9±5.2	14.6±10.2	.93	.35*	
N-telopéptidos (UI/L)	12.6±6.1	13.4±8.1	.15	.88*	
Estradiol (UI/L)	70.2±52.7	151.4±133.5	2.17	.03*	.48

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

Distancia de la COA-UCE: Distancia de la cresta ósea alveolar a la unión cemento esmalte.

DMO: densidad mineral ósea del hueso calcáneo.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

La **tabla II** muestra los datos de los pacientes del grupo tratado con ATV antes y después del tratamiento de 3 meses. Posterior al tratamiento se observa una disminución significativa de triglicéridos, colesterol, LDL y VLDL. En cuanto a los parámetros periodontales hay una disminución muy significativa en la recesión gingival ($p<0.0036$), pérdida de inserción ($p<0.0024$), movilidad ($p<0.00002$), sangrado ($p<0.0004$), profundidad de las bolsas periodontales ($p<0.0004$), PDB ($p<0.0004$) y la distancia de la COA a la UCE ($p<0.001$).

Tabla II.- Características generales del grupo con atorvastatina al inicio y al final del estudio.

	Basal N=19 media±D.E.	Final N=19 media±D.E.	t/z*	P	Pc
IMC (kg/m ²)	27.6±4.6	27.8±4.7	-1.34	.19	
Glucosa (mg/dl)	90.9±11.5	96.7±22.2	2.23	.02*	.08
Triglicéridos (mg/dl)	155.8±63.2	120±37.7	2.60	.01	.04
Colesterol (mg/dl)	208±40.8	149.5±21.8	3.82	.0001*	.0004
HDL (mg/dl)	45.7±10.7	45.2±6.9	.21	.83	
LDL (mg/dl)	131.1±33.8	82.9±22.8	6.62	.000003	.00001
VLDL (mg/dl)	31.2±12.7	24±7.6	2.61	.01	.04
Recesión (mm)	1.69±1.03	1.10±.85	3.29	.0009*	.0036
Perdida de inserción (mm)	4.02±2.38	2.43±1.47	3.40	.0006*	.0024
Movilidad (%)†	.25±.19	.08±.08	6.41	.000005	.00002
Sangrado (%)†	.46±.19	.05±.06	3.82	.0001*	.0004
Profundidad bolsa (mm)	3.51±.64	1.72±.21	3.82	.0001*	.0004
PDB (%)†	1±0	.045±.058	3.82	.0001*	.0004
Distancia COA-UCE (mm)	2.85±1.50	2.10±1.14	3.58	.0003*	.001
DMO calcáneo (mm de Al)	21.5±7.5	26.3±6.9	-2.31	.03	.12
FA (UI/L)	14.9±5.2	13.3±5.1	1.64	.09*	
N-telopéptidos (UI/L)	12.63±6.07	14.3±6	.75	.46*	
Estradiol (UI/L)	70.2±52.7	77.7±75.6	.10	.91*	

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

Distancia de la COA-UCE: Distancia de la cresta ósea alveolar a la unión cemento esmalte.

DMO: densidad mineral ósea del hueso calcáneo.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

En el grupo control se observó a los 3 meses de tratamiento un incremento significativo en los niveles de glucosa ($p<0.03$) (**tabla III**), no hubo cambios en el perfil de lípidos. Mientras que también los parámetros periodontales mejoraron significativamente.

Tabla III.- Características generales del grupo control al inicio y al final del estudio.

	Basal N=19 media±D.E.	Final N=19 media±D.E.	t/z*	P	Pc
IMC (kg/m ²)	26.9±2.6	27.2±2.5	-2.50	.02	.16
Glucosa (mg/dl)	88.4±7.2	95.4±6.9	-3.30	.004	.03
Triglicéridos (mg/dl)	158±86.4	184.9±106.3	1.29	.20*	
Colesterol (mg/dl)	186.8±45.6	192.2±36.7	-.57	.57	
HDL (mg/dl)	43.0±9.6	43.6±11.9	-.23	.81	
LDL (mg/dl)	110±38.6	111.8±32.6	-.19	.85	
VLDL (mg/dl)	33.71±21.57	37.3±21.2	.72	.47*	
Recesión (mm)	1.44±1.16	.90±.91	3.05	.002*	.02
Perdida de inserción (mm)	3.30±2.45	2.04±1.68	3.18	.001*	.008
Movilidad (%)†	.24±.19	.18±.18	3.18	.001*	.008
Sangrado (%)†	.58±.29	.08±.11	3.82	.0001*	.0008
Profundidad bolsas (mm)	3.37±.40	1.90±.54	3.82	.0001*	.0008
PDB (%)†	1±0	.062±.061	3.82	.0001*	.0008
Distancia COA-UCE (mm)	2.71±1.43	2.80±1.52	-1.0	.33	
DMO calcáneo (mm de Al)	20.3±7.6	22.1±8.3	-.85	.41	
FA (UI/L)	14.6±10.2	13.7±6.9	.16	.87*	
N-telopéptidos (UI/L)	13.4±8.1	13.7±8.4	.34	.74*	
Estradiol (UI/L)	151.4±133.5	157.9±116.8	.11	.91*	

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

Distancia de la COA-UCE: Distancia de la cresta ósea alveolar a la unión cemento esmalte.

DMO: densidad mineral ósea del hueso calcáneo.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

Para estudiar el efecto de la ATV analizamos los cambios (valor final - valor inicial) entre los grupos (**tabla IV**). Como se esperaba los niveles circulantes de colesterol y LDL disminuyeron significativamente en el grupo con ATV, además en los parámetros periodontales se observó una disminución en la movilidad ($p<0.045$) y la distancia de la COA a la UCE ($p<0.0027$).

Tabla IV.- Análisis de los cambios de las medias entre los grupos de tratamientos.

	Atorvastatina N=19 media±D.E.	Control N=19 media±D.E.	t/z*	p	Pc
IMC (kg/m ²)	.2±.7	.3±.5	.46	.65	
Glucosa (mg/dl)	5.8±26.7	7.0±9.3	1.43	.15*	
Triglicéridos (mg/dl)	-35.9±59.9	26.9±80.9	2.55	.02	.18
Colesterol (mg/dl)	-58.5±37.6	5.4±41.2	.73	.000019	.00017
HDL (mg/dl)	-1.0±10.1	.6±11.1	.85	.40*	
LDL (mg/dl)	-48.1±31.7	1.9±42.8	4.56	.0002	.002
VLDL (mg/dl)	-7.2±11.9	3.6±17.2	2.20	.04	.36
Recesión (mm)	-.58±.55	-.54±.54	.52	.60*	
Pérdida de inserción (mm)	-1.58±1.22	-1.26±.99	.65	.51*	
Movilidad (%)†	-.17±.11	-.06±.11	2.76	.005*	.045
Sangrado (%)†	-.41±.16	-.50±.25	-1.4	.18	

Profundidad bolsas (mm)	-1.79±.57	-1.47±.36	2.32	.03	.27
PDB (%)†	-.95±.05	-.93±.06	.57	.57*	
Distancia COA-UCE (mm)	-.75±.69	.09±.39	3.58	.0003*	.0027
DMO calcáneo (mm de Al)	5.07±9.1	1.8±9.1	-1.03	.31	
FA (UI/L)	-1.6±3.6	-.8±7.2	.45	.66	
N-telopéptidos (UI/L)	-2.0±6.2	1.3±8.1	.28	.77	
Estradiol (UI/L)					

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

Distancia de la COA-UCE: Distancia de la cresta ósea alveolar a la unión cemento esmalte.

DMO: densidad mineral ósea del hueso calcáneo.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

La comparación de los cambios en género en el grupo tratado con atorvastatina y en el grupo control se muestran en las **tablas V y VI**. No se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en el grupo ATV. Sin embargo en el grupo control, los triglicéridos y las VLDL disminuyeron significativamente en los hombres (Pc= 0.02 y Pc=0.01, respectivamente).

Tabla V.- Comparación de los cambios observados por género con ATV

	Femenino N=16 media±D.E.	Masculino N=3 media±D. E.	t/z*	p	Pc
IMC (kg/m ²)	-.3±.7	.07±.3	-.88	.39	
Glucosa (mg/dl)	-5.3±28.1	-8.0±18.3	.18	.85	
Triglicéridos (mg/dl)	26.7±60.0	82.7±27.3	-1.79	.09	
Colesterol (mg/dl)	55.9±37.1	76.0±37.9	-.97	.34	
HDL (mg/dl)	1.7±10.4	-2.5±6.9	.64	.52	
LDL (mg/dl)	46.3±32.4	62.0±26.7	-.89	.38	
VLDL (mg/dl)	5.4±12.0	16.5±5.5	-1.79	.09	
Recesión (mm)	.56±.5	.80±.6	-.80	.46	
Pérdida de inserción (mm)	1.5±1.2	2.9±2.32	-1.73	.10	
Movilidad (%)†	.16±.12	.20±.10	-.56	.58	
Sangrado (%)†	.40±.16	.55±.21	-1.53	.13	
Profundidad bolsas (mm)	1.7±.5	2.3±.5	-2.18	.04	.36
PDB (%)†	.96±.05	.95±.08	.38	.70	
Distancia COA-UCE (mm)	.71±.73	.96±.4	1.47	.15	
FA (UI/L)	2.08±3.54	-.73±2.69	-.65	.52	
N-telopéptidos (UI/L)	-1.0±6.1	-4.2±7.4	.89	.38	

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica U de Mann- Whitney.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

Tabla VI.- Comparación de los cambios observados por género en el grupo control

	Femenino N=16 media±D.E.	Masculino N=3 media±D. E.	t/z*	p	Pc
IMC (kg/m ²)	-3±5	-3±1	-.01	.99	
Glucosa (mg/dl)	-6.6±9.0	-6.0±13.1	-.10	.92	
Triglicéridos (mg/dl)	-3.5±61.4	-146.2±60.4	3.72	.002	.02
Colesterol (mg/dl)	-2.5±39.2	-18.5±51.7	.62	.54	
HDL (mg/dl)	-.99±9.1	1.4±21.1	-.35	.73	
LDL (mg/dl)	-2.4±44.6	9.4±26.9	-.44	.66	
VLDL (mg/dl)	.94±12.9	-29.3±12.1	3.75	.001	.01
Recesión (mm)	.49±.4	.67±1.1	.26	.79*	
Pérdida de inserción (mm)	1.2±.81	1.22±2.1	.37	.71*	
Movilidad (%)†	.04±.05	.18±.3	-.37	.71*	
Sangrado (%)†	.51±.23	.51±.42	-.02	.98	
Profundidad bolsas (mm)	1.51±.53	1.76±.09	-.80	.43	
PDB (%)†	.93±.07	.97±.04	-.99	.33	
Distancia COA-UCE (mm)	-.13±.38	.15±.36	1.47	.09	
FA (UI/L)	1.9±7.1	-5.2±4.7	-1.19	.24	
N-telopéptidos (UI/L)	-.1±9.6	-1.6±2.8	.26	.79	

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica U de Mann- Whitney.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

Los cambios en el estado menopáusico de los pacientes ATV y control se muestran en las **tablas VII y VIII**. En el grupo tratado con ATV no se observan cambios significativos entre las mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. No obstante en el grupo control, el estradiol presentó niveles mayores en las mujeres premenopáusicas (Pc= 0.02).

Tabla VII.- Cambios por estado menopáusico en el grupo con atorvastatina

	Premenopáusicas N=12 media±D.E.	Posmenopáusicas N=4 media±D. E.	t/z*	p
IMC (kg/m ²)	-0.2±0.2	-0.3±0.8	-.18	.85*
Glucosa (mg/dl)	-11.7±14.0	-3.1±31.1	-.6	.54*
Triglicéridos (mg/dl)	64.5±42.0	14.1±61.1	-1.51	.15
Colesterol (mg/dl)	75.2±31.6	49.4±37.7	1.22	.24
HDL (mg/dl)	-1.4±10.0	1.9±10.8	-.53	.59
LDL (mg/dl)	68.3±42.7	40.4±28.0	1.28	.22
VLDL (mg/dl)	12.9±8.4	2.8±12.2	1.51	.15
Recesión (mm)	0.8±0.7	0.5±10.3	.95	.35
Pérdida de inserción (mm)	1.4±1.2	1.5±1.2	-.26	.79
Movilidad (%)†	0.14±0.1	0.16±0.1	-.30	.76
Sangrado (%)†	0.44±0.2	0.38±0.2	.66	.51
Profundidad bolsas (mm)	1.47±0.4	1.72±0.5	-.85	.40
PDB (%)†	0.93±0.05	0.96±0.05	.18	.85*
Distancia COA-UCE (mm)	0.48±0.3	0.78±0.8	-.7	.49
FA (UI/L)	1.4±4.3	2.3±3.4	-.41	.68

N-telopéptidos (UI/L)	1.7±5.7	-1.9±6.3	1.03	.32
Estradiol (pg/ml)	93.3±64.4	46.1±25.2	1.55	.14

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica U de Mann- Whitney.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

Tabla VIII.- Cambios por estado menopáusico en el grupo control

	Premenopáusicas N=12 media±D.E.	Posmenopáusicas N=4 media±D. E.	t/z*	P	Pc
IMC (kg/m ²)	-0.4±0.6	0.4±0.6	1.66	.11	
Glucosa (mg/dl)	-11.8±10.4	-4.4±7.8	-1.60	.12	
Triglicéridos (mg/dl)	1.4±70.6	-5.4±60.3	.20	.84	
Colesterol (mg/dl)	27.7±30.9	-15.1±36.1	2.00	.04*	.4
HDL (mg/dl)	-6.2±6.5	1.2±9.3	-1.61	.12	
LDL (mg/dl)	29.2±38.6	-15.6±41.3	2.07	.055	
VLDL (mg/dl)	7.1±14.0	-1.6±12.1	1.29	.21	
Recesión (mm)	0.32±0.5	0.56±0.4	-.94	.34*	
Pérdida de inserción (mm)	0.59±0.8	1.44±0.7	-2.10	.035*	.35
Movilidad (%)†	0.04±0.06	0.04±0.02	.26	.79	
Sangrado (%)†	0.74±0.1	0.41±0.2	-2.74	.006*	.06*
Profundidad bolsas (mm)	1.59±0.9	1.47±0.4	.42	.67	
PDB (%)†	0.9±0.08	0.9±0.06	-.14	.88	
Distancia COA-UCE (mm)	-0.37±0.6	-0.03±0.2	-1.8	.09	
FA (UI/L)	5.5±12.0	0.8±3.4	1.28	.21	
N-telopéptidos (UI/L)	5.2±10.6	-2.3±8.6	1.54	.14	
Estradiol (pg/ml)	195.2±95.2	35.3±21.3	3.05	.002	.02

D. E: Desviación estándar.

* prueba no paramétrica U de Mann- Whitney.

Pc: Corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

IMC: índice de masa corporal.

PDB: placa dentobacteriana.

FA: fosfatasa alcalina.

† Como porcentaje de dientes con movilidad, sangrado y placa dentobacteriana dividido entre el total de dientes presentes en cada paciente.

Discusión

En la literatura existen muchos reportes sobre el posible efecto de las estatinas *in vivo* sobre el metabolismo óseo en animales. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Debido a ello, numerosos trabajos se han dedicado a averiguar si esta relación se presenta en humanos, en estudios caso-control se ha reportado una disminución en el riesgo de fractura al ser administrada atorvastatina ⁽²⁶⁾ y solo en pocos estudios se observa un aumento de la DMO. ⁽²⁷⁾

La PCM es una enfermedad que se caracteriza por la pérdida de hueso en el área mandibular y maxilar, esto debido a la respuesta inflamatoria, entrada de productos bacterianos y la liberación de enzimas hidrolíticas, dando como resultado movilidad y pérdida dental por el daño causado al hueso subyacente.⁽²⁸⁾

Las características basales (IMC, perfil de lípidos, parámetros periodontales, Rx, marcadores óseos y estradiol), fueron similares en ambos grupos, lo que nos indicó que ambos grupos eran homogéneos al inicio del estudio.

Como se esperaba la atorvastatina disminuyó significativamente los niveles circulantes de colesterol y LDL, los cuales son los blancos principales sobre los que actúa. En nuestro grupo de estudio observamos una disminución del 27.5% .

En el grupo control en el análisis de basal contra final, se encontró un aumento en los niveles de glucosa en ayuno, este efecto pudiera ser atribuible al escaso cuidado cotidiano en la salud general de los participantes de este estudio, como es de esperarse no se obtuvo un cambio en el perfil de lípidos.

En el análisis de ambos grupos de antes y después del tratamiento, tanto tratados como controles se puede observar una disminución significativa de los parámetros periodontales, siendo esto consistente con lo reportado anteriormente por nuestro grupo de investigación.^(29, 30) El grupo tratado con atorvastatina mostró una mejoría significativa en comparación con el grupo control en lo referente a movilidad y a la distancia de la COA a la UCE lo que significa recuperación ósea. Esto es importante debido a que la movilidad dental es proporcional a la cantidad de hueso que forma la COA, ya que ésta le da el soporte al órgano dental, por lo tanto si se logra una recuperación ósea se disminuye la movilidad. Este es el primer estudio en el que se hace un reporte de los efectos de las estatinas sobre el hueso de la cavidad bucal en humanos. Hasta el momento los trabajos que se han realizado son en ratas en los cuales se forma una estructura ósea alrededor de implantes de titanio⁽¹³⁾ o un sellado mas rápido de implantes de tibia de rata⁽¹¹⁾, además del crecimiento óseo en la mandíbula de rata cuando se les extrae los molares.⁽³¹⁾

Recientemente se ha reportado que posterior a la aplicación de atorvastatina a ratas ovariectomizadas se observa un incremento de la DMO de la mandíbula en la región molar, causando un incremento del hueso trabecular en el área.^(31,32)

En este estudio no se observó una mejora significativa de la DMO de los pacientes tratados con atorvastatina a una dosis de 20 mg/día a los tres meses de tratamiento al compararlo contra el grupo control. En congruencia con este resultado, varios estudios que han utilizado la misma dosis o diferentes dosis han reportado no encontrar un cambio en la DMO en diferentes huesos de la región lumbar o de la cadera ⁽³³⁾, mientras que en otros, sí han reportado un cambio de la DMO a los dos años en antebrazo. ^(33,34)

No se obtuvo diferencia en cuanto a los marcadores de recambio óseo (fosfatasa alcalina y N-telopéptidos). Es importante indicar que no siempre se han encontrado diferencias en estos marcadores ya que se han utilizado diferentes dosis, tipos de estatinas y duración de tratamiento. En estudios transversales algunos autores han reportado disminución de los marcadores óseos en pacientes tratados con 40 mg/día sin observarse cambio alguno en la DMO, ⁽³³⁾ mientras que en otro estudio realizado por el mismo grupo utilizando el mismo fármaco a la misma dosis, a la semana 52 no observaron diferencia en los marcadores bioquímicos óseos en el grupo tratado contra el grupo control, no observándose diferencia en la DMO en la zona lumbar y en la cadera, mientras que en antebrazo si se encontró un aumento en la DMO a los dos años. ^(33,34) Montagnani y col. ⁽³⁵⁾ utilizando la misma dosis, fármaco y duración del tratamiento también en mujeres posmenopáusicas reportó que si hay diferencias significativas a los 12 meses en la DMO de la zona lumbar y el cuello del fémur. Otro estudio en el cual se utilizó simvastatina a la misma dosis que en nuestro estudio, se observó una diferencia significativa en los pacientes tratados con ésta a los 8 meses y a los 24 meses en la DMO de la columna vertebral y el cuello del fémur, los cuales mostraron un trabeculado óseo más compacto en su microarquitectura en comparación con pacientes tratados con una dieta para disminuir los niveles de colesterol. ⁽³⁶⁾

Aún en pacientes tratados con una dosis mayor a la utilizada por nosotros en el mismo periodo, se concluyó que no tenían un efecto significativo en los marcadores de recambio óseo, ⁽³⁷⁾ siendo nuestros resultados congruentes con los reportados por otros autores.

La comparación de los grupos por género no mostró diferencias significativas en el grupo con ATV, sin embargo en el grupo control se observó que los valores disminuyeron significativamente colesterol y VLDL. Estos resultados podrían ser el resultado del reforzamiento clínico en la salud que se realizó en los pacientes.

El análisis del estado menopáusico de las mujeres tratadas con ATV no mostró diferencias entre los grupos. No obstante en el grupo control, las mujeres premenopáusicas presentaron

niveles significativos en estradiol comparado con las mujeres postmenopáusicas. Sin embargo esta diferencia no afecta nuestros resultados ya que ésta ocurrió en el grupo control y las pacientes estaban pareadas por ésta variable.

Conclusión

El tratamiento periodontal más atorvastatina ofrece una mejora significativa en la PCM en cuanto al nivel óseo de la COA ya que se logró una disminución de la movilidad y de la distancia de la COA a la UCE, siendo ambos puntos importantes para evitar la pérdida dental.

En cuanto a los marcadores de recambio óseo, los resultados obtenidos en este estudio están de acuerdo a los reportados por otros investigadores que no reportan cambios en éstos a los tres meses de tratamiento, para investigaciones futuras sería interesante ampliar el periodo de tratamiento para evaluar si es un factor para que se presenten cambios en estos marcadores y tal vez poder observar un efecto más significativo en los parámetros periodontales.

Es importante mencionar que en general fue un medicamento bien tolerado por los pacientes durante el periodo de medicación, ya que ninguno de ellos presentó reacciones adversas al medicamento.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo otorgado en la I y II Convocatorias de Apoyo a la Investigación de la UNIVERSIDAD DE LA SALLE BAJÍO y CONCYTEG convenio No. 05-15-K117-108.

Referencias

- 1.- Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286:1946-1949.
- 2.- Futterman LG, Lemberg L. Statin pleiotropy: fact or fiction?. Am J Crit Care 2004; 13:244-249.
- 3.- Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review. Osteoporos Int 2003; 14:273-282.
- 4.- Lopez-Coviella I, Berse B, Krauss R, Thies RS, Blusztajn JK. Induction and maintenance of the neuronal cholinergic phenotype in the central nervous system by BMP-9. Science 2000; 288:313-316.

- 5.- Staal A, Frith JC, French MH, Swartz J, Gungor T, Harrity TW, Tamasi J, Rogers MJ, Feyen JH. The ability of statins to inhibit bone resorption is directly related to their inhibitory effect on HMG-CoA reductase activity. *J Bone Miner Res* 2003; 18:88-96.
- 6.- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarashia PJ, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:133-138.
- 7.- Hatano H, Maruo A, Bolander ME, Sarkar G. Statins stimulates bone morphogenetic protein-2, aggrecan, and type 2 collagen gene expression and proteoglycan synthesis in rat chondrocytes. *Orthop Sci* 2003; 8:842-848.
- 8.- Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem* 2004; 92:458-471.
- 9.- Viereck V, Grundker C, Blaschke S, Frosch KH, Schoppet M, Emons G, Hofbauer LC. Atorvastatin stimulates the production of osteoprotegerin by human osteoblasts. *J Cell Biochem* 2006; 96:1244-1253.
- 10.- Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res* 2000; 271:688-692.
- 11.- Onho T, Shigetomi M, Ihara K, Matsunaga T, Hashimoto T, Kawano H, Sugiyama T, Kawai S. Skeletal reconstruction by vascularized allogeneic bone transplantation: effects of statins in rats. *Transplantation* 2003; 76:869-871.
- 12.- Oxlund H, Dalstra M, Andreassen TT. Statin given perorally to adult rats increases cancellous bone mass and compressive strength. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:299-304.
- 13.- Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15:346-350.
- 14.- Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286:1946-1949.
- 15.- Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, van der Klift M, Pols HA. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164:146-152.

- 16.- De Leo V, Morgante G, la Marca A, Lanzetta D, Cobellis L, Petraglia F. Combinations of statins and hormone replacement therapy in postmenopausal women is associated with increased bone mineral density. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:329-332.
- 17.- Funkhouser HL, Adera T, Adler RA. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on bone mineral density. *J Clin Densitom* 2002; 5:151-158.
- 18.- Edwards CJ. Statins and bone morphogenetic proteins: new pathways in bone formation. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31:245-247.
- 19.- Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, Sanders KM, Nicholson GC. Statin use, bone mineral density, and fracture risk: Geelong Osteoporosis Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:537-540.
- 20.- Coons Jc. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors in osteoporosis management. *Ann Pharmacother* 2002; 36:326-330.
- 21.- Van Staa TP, Wegman S, de Vries F, Leufkens B, Cooper C. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001; 285:1850-1855.
- 22.- Chan MH, Mak TW, Chiu RW, Chow CC, Chan IH, Lam CW. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for Hypercholesterolaemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4556-4559.
- 23.- Berthold HK, Unverdorben S, Zitterman A, Degenhardt R, Baumeister B, Unverdorben M, Krone W, Vetter H, Gouni-Berthold I. Age dependent effects of atorvastatin on biochemical bone turnover markers: a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15:459-467.
- 24.- Kusuya M, Suzuki Y, Asai T, Koike T, Kanda S, Nakamura A, Satake S, Umegaki H, Iguchi A. Atorvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, reduces bone resorption in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51:1677-8.
- 25.- Shafer WG, Levy BM. Tratado de patología bucal. Editorial Interamericana. Cuarta edición. México D.F. 1986; 820-827.
- 26.- Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, Goodman MJ, Gurwitz JH, LaCroix AZ, Platt R. inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk factor of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355:2185-2188.
- 27.- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355:2218-2219.

- 28.- Krejci CB, Bissada NF. Women's health issues and their relationship to periodontitis. *J Am Dent Assoc* 2002;133:323-329.
- 29.- Rocha M, Nava LE, Vazquez de la Torre C, Sanches-Marin F, Garay-Sevilla ME, Malacara JM. Periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Periodontology* 2001;72:204-209.
- 30.- Rocha M, Malacara JM, Sanches-Marin F, Vazquez de la Torre C, Fajardo ME. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Periodontology* 2004; 75:1579-1585.
- 31.- Kawane T, Terashima S, Kurahashi I, Yanawaga T, Yoshida H, Horiuchi N. Atorvastatin enhances bone density in ovariectomized rats given 17beta-estradiol or human parathyroid hormone (1-34). *Endocrine* 2004; 24:121-129.
- 32.- Hunziker J, Wronski TJ, Miller SC. Mandibular bone formation rates in aged ovariectomized rats treated with anti-resorptive agents alone and in combination with intermittent parathyroid hormone. *J Dent Res* 2000; 79:1431-1438.
- 33.- Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Statins decrease bone turnover in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:581-589.
- 34.- Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1 year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004; 19:737-744.
- 35.- Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, Lucani B, Gennari C. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1 year longitudinal study. *Bone* 2003; 32:427-433.
- 36.- Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latani RA, Sinzinger H, Marchesi S, Mannarino E. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Metabolism* 2004; 53:744-748.
- 37.- Braatvedt GD, Bagg W, Gamble G, Davidson J, Reid IR. The effect of atorvastatin on markers of bone turnover in patients with type 2 diabetes. *Bone* 2004; 35:766-770.

ANEXO 1

UNIVERSIDAD DE LA SALLE BAJÍO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente:

Sr. (a): _____

Acepto participar en el estudio titulado: **“Efecto de la atorvastatina en el tratamiento de la periodontitis crónica moderada.”**, el cual se llevará a cabo en la Universidad de la Salle Bajío, Instituto de Investigaciones Médicas y en el Centro de Investigaciones en Óptica (toma de radiografías). La duración del estudio es de 3 meses, con citas periódicas quincenales para recibir una dotación de medicamento (atorvastatina y/o placebo), una valoración sistémica y periodontal, acondicionamiento dental (raspado y alisado radicular, pulido dental general, técnica de cepillado e hilo dental).

Se me informó oportunamente del desarrollo del estudio y de que consta de la administración vía oral de un tratamiento para ayudar a prevenir el avance gradual y progresivo de la periodontitis (Lipitor, cápsulas de 20 mg/día durante 3 meses). Cada 15 días, mostraré el empaque de presentación del medicamento, para que se me otorgue la nueva dotación, el cual no ofrece riesgo alguno para mi salud.

Así mismo me comprometo a seguir las indicaciones y recomendaciones que se me encomienden por el periodo de 3 meses, a condición de ser informado de los resultados obtenidos para el beneficio de mi salud.

Atentamente: _____
Firma del paciente

Responsable: _____
Dr. Emanuel J Espinosa

León Guanajuato, a _____ de _____ de 2007.

ANEXO 2

UNIVERSIDAD DE LA SALLE BAJÍO

HISTORIA CLINICA

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

FECHA: _____

Nombre: _____

No. de expediente: _____ Edad: _____

Dirección: _____ Colonia: _____

Teléfono: _____ Ciudad: _____

Ocupación: _____ Turno: _____

Recibe radiación por algún tipo de cáncer Si _____ No _____ *

Usa tratamiento de hormonas para la menopausia Si _____ No _____ *

Tratamiento antiinflamatorio, uso de esteroides Si _____ No _____ *

Fuma? Si _____ No _____ *

Bebe? Si _____ No _____ *

Esta usted enfermo del hígado Si _____ No _____ *

Esta embarazada o lactando? Si _____ No _____ *

Diabetes Si _____ No _____ *

Ha sido transplantado Si _____ No _____ *

Se encuentra en tratamiento con algún antibiótico Si _____ No _____ *

¿Cuál (es)? _____

Observaciones _____

*si a alguna de estas preguntas responde afirmativamente se da por terminada la entrevista.

Cada cuando se cepilla los dientes: _____

¿Tiene sangrado al cepillado espontáneo? _____

Falta de dientes: motivo: _____

¿Ha tenido abscesos o aftas? _____

¿Toma algún medicamento frecuentemente? Si _____ No _____

¿Cuál(es)? _____

Años de estudio _____

Ingreso familiar mensual _____

Estilo de vida

1.-Ejercicio físico regular (mínimo 2 veces por semana) Si _____ No _____

2.-Tipo de ejercicio: Aeróbico _____ Anaeróbico _____ Mixto _____

3.-Bebidas alcohólicas por semana _____

4.-Toma café (mínimo 2 veces por semana) Si _____ No _____

Observaciones _____

ANTROPOMETRÍA

Peso _____ Talla _____
IMC _____ Kg/m² Presión arterial _____

VALORACIÓN DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

¿Ha estado tomando su medicamento como se le indicó?

Si _____ No _____ Por qué? _____

¿Ha sentido alguna molestia o reacción secundaria al estarlo tomando?

Si _____ No _____

¿Cuál (es)? _____

¿Me puede mostrar su empaque de cápsulas vacía de la quincena anterior?

Si _____ No _____ ¿Por qué? _____

Nombre: _____

[illegible][illegible][illegible][illegible]

CLINICA DE ODONTOLOGIA
Universidad del Bajío

ANEXO NO. 4

CONTROL DE PLACA Y SARRO

PACIENTE _____ No. DE EXPEDIENTE _____

FECHA _____

SARRO
Ausente

1 Supragingival
2 Infragingival

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

PLACA DENTOBACTERIANA
0 SIN PLACA
1 CON PLACA

	NO	SI	CANT.
Tabaquismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Alcoholismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Higiene Oral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
ALIMENTOS IRRITANTES			

Suma Horizontal y Divide
Entre Número de Dientes

9															
7															
6															
5															
4															
3															
2															
1															
CITA	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															

SEM	ALUMNO	CITA	SUMA	DIEN- TES	%	FECHA	FIRMA AUTORIZADA	NOTAS
		1						
		2						
		3						
		4						
		5						
		6						
		7						
		8						