



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MICROBIOTA SUBGINGIVAL EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE DIAGNÓSTICO
TEMPRANO QUE ESTAN BAJO TRATAMIENTO CON
ESTATINAS.

Tesina

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

PRESENTA:

GEMMA Yael FLORES ORTEGA

TUTORA: Dra. ADRIANA PATRICIA RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ 

ASESORA: Dra. LAURIE ANN XIMÉNEZ FYVE 



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS	1
DEDICATORIA	2
RESUMEN	3
I INTRODUCCIÓN	4
II MARCO TEÓRICO	5
2.1 Periodontitis.....	5
2.1.1 Clasificación de las enfermedades periodontales.....	5
2.1.2 Estadios.....	6
2.1.3 Grados.....	7
2.2 Diabetes Mellitus Tipo 2	8
2.2.1 Clasificación de la diabetes mellitus	8
2.2.2 Fisiopatología de la diabetes	8
2.2.3 Relación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo 2.	9
2.3 Dislipidemia.....	9
2.3.1 Relación entre diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia	10
2.3.2 Relación entre la periodontitis y la dislipidemia	11
2.3.3 Tratamiento con estatinas en pacientes con DMT2	11
2.4 Microbiota subgingival.....	12
III ANTECEDENTES	14
3.1 Técnica de Checkerboard para Hibridaciones DNA-DNA.....	14
3.2 Asociación entre periodontitis y DMT2	14
3.2.1 Microbiota subgingival en pacientes con DMT2	16
3.3 Tratamiento de dislipidemia con estatinas	17
3.4 Efecto de las estatinas en la periodontitis	18
IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
V JUSTIFICACIÓN	20
VI HIPÓTESIS	21
VII OBJETIVOS	21

7.1 General	21
7.2 Particulares.....	21
VIII MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
8.1 Diseño experimental	23
8.2 Población de estudio	23
8.3 Criterios de selección	23
8.4 Evaluación clínica general	24
8.5 Evaluación clínica periodontal	26
8.6 Evaluación microbiológica	27
8.6.1 Recolección y procesamiento de muestras.....	27
8.6.2 Especies bacterianas y condiciones de cultivo	28
8.6.3 Purificación de DNA y preparación de sondas	28
8.6.4 Hibridaciones DNA - DNA	29
8.6.5 Detección y cuantificación de microorganismos	30
8.8 Análisis estadísticos de datos.....	31
IX RESULTADOS.....	32
9.1 Evaluación clínica	32
9.1.1 Datos generales.....	32
9.1.2 Datos periodontales	33
9.2 Evaluación microbiológica	33
9.2.1 Niveles bacterianos individuales.....	33
9.2.2 Prevalencia total e individual bacteriana	36
X DISCUSIÓN.....	41
X CONCLUSIONES	45
XI REFERENCIAS.....	47
XII TABLAS.....	50
XIII FIGURAS.....	57
XIV ANEXOS	58



AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento al Laboratorio de Genética Molecular de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México, por la beca otorgada de licenciatura/ titulación del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, PAPIIT-IA203622 (2022-2023) de la Dirección General del Personal Académico, con la responsabilidad de la Dra. Adriana Patricia Rodríguez Hernández, y al Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), bajo la coordinación del Dr. Sergio Hernández. Así mismo expresar mi agradecimiento especial al área dental de CAIPaDi, bajo la supervisión de las especialistas en periodoncia e implantología, a la Mtra. Sofia Ríos Villavicencio, quien tuvo la idea original del presente proyecto y la Esp. Arely Hernández Jasso, quienes me incorporaron en calidad de colaborador el presente proyecto, y me apoyaron en la recopilación de expedientes clínicos y la obtención de muestras microbiológicas necesarias para la presente investigación. Además, deseo expresar mi agradecimiento a la Dra. Adriana Patricia Rodríguez Hernández, a la C.D. Karla Monserrat Ramírez Bautista y a la Laboratorista Leticia Cruz Fonseca, por la valiosa oportunidad de capacitarme en el laboratorio, proporcionándome la asesoría necesaria durante la ejecución del presente proyecto de investigación.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi mamá Graciela Ortega Verde y mi papá P. Darío Flores Rodríguez, pues fueron ustedes quienes me enseñaron respecto a los valores, me motivaron, impulsaron, cuidaron con cariño , desvelos, desmañanadas y sacrificio que han tenido para mí y mi hermana, las palabras se quedan en el aire, y es por ello que siento gran emoción y profundo agradecimiento de tenerlos a ustedes como mis padres, pues siempre me han enseñado el significado de ser una persona humanista en este mundo, eternamente gracias.

A mi hermana Graciela, quien en todo momento me ha escuchado, apoyado y auxiliado para seguir creciendo, ser un ejemplo para seguir y no rendirme.

A mi tía Maribel, quien nos cuida desde el cielo, una gran Dra., mujer y madre, pues fue ella un gran ejemplo a seguir en esta que es el área de la salud, por ese día en que presente mi examen para ingresar a la UNAM, así como a mis queridos primos la Dra. Nadia y Lic. Master, quienes nos cuidan y consienten.

Así mismo a cada persona que he conocido en esta máxima casa de estudios, mis amigas : Victoria, Iris, Janet, Pole, mis amigos: Guillermo, Miguel, Ismael, con quienes pase unas gratas y valiosas experiencias; a todos los pacientes que me confiaron en mi para realizarles tratamientos de calidad, seguimiento ; y por supuesto a mis profesores que me guiaron en este camino de 5 años, en especial al jefe de enseñanza Maestro Héctor de la Clínica Vallejo y todas las Dras. y Drs. que me apoyaron.

RESUMEN

Los pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son generalmente tratados con estatinas, con el propósito de abordar la dislipidemia y/o prevenir riesgos cardiovasculares. Sin embargo, existe escasa información en relación con los efectos de las estatinas sobre el estado periodontal y microbiota subgingival. **Objetivo:** Comparar la microbiota subgingival de pacientes con DMT2 de diagnóstico temprano que fueron tratados con estatinas contra los que no recibieron dicho tratamiento, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA, a tres meses de su monitoreo médico integral y periodontal. **Métodos:** 10 sujetos separados en: consumo de estatinas (Est. n=6) y sin consumo de estatinas (no-Est. n=4), provenientes del Centro de Atención Integral del Pacientes con Diabetes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, recibieron evaluación médica integral, periodontal y microbiológica subgingival de 40 sondas de DNA. **Resultados:** Los sujetos con consumo de Est. presentaron: aumento en glucosa rápida ($p<0.01$), mejora en perfil lipídico (NS), media menor en niveles de inserción (NI) ≥ 5 mm, sangrado al sondeo y supuración, cuentas menores de *Prevotella intermedia*, *Prevotella loescheii*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella nigrescens* y *Treponema denticola*, prevalencia mayor en complejos de *Actinomyces*, verde y morado (NS) y proporción menor de *Lachnoanaerobaculum saburreum* ($p<0.05$). **Conclusión:** Los pacientes con DMT2 que recibieron estatinas, presentaron reducción en parámetros de inflamación periodontal y en su perfil lipídico, no así para su estado glicémico, acompañado de un perfil microbiológico, encaminado a la restitución de la eubiosis de la biopelícula, en comparación con los sujetos que no recibieron tratamiento con estatinas.

I INTRODUCCIÓN

Las estatinas son fármacos que reducen la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la enzima 3 hidroxil-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA). En recientes estudios, se han encontrado que las estatinas no son sólo fármacos que ayudan a tratar dislipidemias o prevenir enfermedades cardiovasculares, sino que además de ello, tienen efectos pleiotrópicos, como actividad antimicrobiana, antifúngica, antiinflamatoria, así como modulación ósea, lo cual se ha visto reflejado en el control de la periodontitis. ^(1, 2)

Tanto la periodontitis como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) son enfermedades con alta prevalencia a nivel mundial. Gracias a diversos estudios epidemiológicos, se reconoce la relación estrecha entre ambas enfermedades, donde la periodontitis está reconocida como un factor de riesgo en el control glucémico y complicación de la diabetes, y en cuestión de la diabetes, esta tiene una influencia en la severidad y progresión de la periodontitis. ⁽³⁾

Es por lo que, el presente trabajo comparó la microbiota subgingival de pacientes con DMT2 de diagnóstico temprano (<5 años), con y sin tratamiento con estatinas en un periodo de tres meses, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA. Con el propósito de evaluar cómo se modifica la microbiota subgingival del paciente que tiene tratamiento con estatinas, en el Centro de Atención Integral del Paciente con Diabetes (CAIPaDi) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

II MARCO TEÓRICO

2.1 PERIODONTITIS.

La periodontitis se define como una enfermedad crónica inflamatoria de origen multifactorial, que se relaciona con la presencia de biopelícula dental disbiótica, la cual desencadena una serie de respuestas inmunológicas del huésped. ⁽⁴⁾ Los principales signos de esta enfermedad son la inflamación gingival y la pérdida de soporte de los tejidos periodontales, que se manifiestan mediante la disminución de la inserción clínica y la pérdida ósea alveolar, evaluada de manera periódica por radiografías. ⁽⁵⁾

2.1.1 Clasificación de las enfermedades periodontales

De acuerdo con la Academia Americana de Periodoncia y la Federación Europea de Periodontología, en el año 2018 se creó el actual esquema para la clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales. Siendo los aspectos más destacados de esta clasificación, el categorizar en tres formas principales las condiciones periodontales:

- Salud periodontal, enfermedades y condiciones gingivales.
- Periodontitis.
- Otras condiciones que afectan el periodonto.

Teniendo como base que se categoriza a la periodontitis por estadios y grados; si bien un caso de periodontitis es aquel donde:

- La pérdida de nivel de inserción clínica interdental es detectable en dos o más dientes adyacentes.

- La pérdida del nivel de inserción clínica es igual o mayor a tres milímetros con bolsas periodontales, a partir de los cuatro milímetros de profundidad. ^(6, 7)

2.1.2 Estadios

Los estadios pretenden clasificar la gravedad y el alcance de la enfermedad de cada paciente, basándose en la severidad, complejidad, extensión y distribución de esta.

- El estadio I representa a la periodontitis en su fase inicial, caracterizado por la pérdida radiográfica de menos del 15%, con una profundidad al sondeo de 4 milímetros, sin pérdida dentaria por periodontitis.
- El estadio II representa a la periodontitis moderada, donde hay una afección del 15 al 33 % de pérdida ósea, existe profundidad al sondeo de 5 milímetros, no hay pérdida dentaria por periodontitis.
- El estadio III representa a la periodontitis severa, la pérdida ósea radiográfica se extiende a la mitad o al tercio apical de la raíz, la profundidad al sondeo es igual o mayor a 6 milímetros, hay una pérdida dentaria menor de 4 dientes causado por la periodontitis, su complejidad en el estadio es la involucración de furca clase II o III, la pérdida ósea vertical de igual o mayor a 3 milímetros.
- El estadio IV representa a la periodontitis avanzada, donde la pérdida ósea radiográfica se extiende a la mitad o al tercio apical de la raíz, la profundidad al sondeo es igual o mayor de 6 milímetros, la pérdida dentaria por periodontitis es igual o mayor a 5 dientes, la complejidad en este estadio es la

disfunción masticatoria, trauma oclusal secundario, presencia de movilidad grado II o mayor. ^(6, 7)

2.1.3 Grados

Indican la velocidad y la progresión de la enfermedad periodontal. Para la asignación del grado se necesita de la evidencia directa de progresión, esta se obtiene mediante la interpretación que se observa en las radiografías. Por otra parte, está la evidencia indirecta de progresión: la cual se puede determinar con datos radiográficos obteniendo el porcentaje de pérdida ósea presente en el diente más afectado dividido entre la edad del paciente.

La clasificación del grado es:

- Grado A: progresión lenta de la enfermedad, que corresponde a un valor menor de 0.25mm.
- Grado B: progresión moderada de la enfermedad, abarca de 0.25 a 1 mm
- Grado C: progresión rápida de la enfermedad, mayor de 1mm.

Existen modificadores de grado, entre ellos se encuentra el tabaquismo y la diabetes mellitus (DM), los cuales son responsables de efectos variables que modifican el curso de periodontitis, donde a un paciente con diabetes, se le asigna el grado B cuando el nivel de hemoglobina glucosilada sea $\leq 6.5\%$, siendo este, el límite para considerar que el paciente se encuentra estable, y es grado C, cuando el nivel de hemoglobina glicosilada es $\geq 6.5\%$, dando a entender que el paciente no se encuentra en control. ^(6, 7)

Así mismo, se puede determinar por la respuesta de los tejidos, cuando la presencia de biopelícula dental, presenta: con bajos niveles de destrucción, o una destrucción acorde con los depósitos de biopelícula dental presentes, o con gran destrucción y falta de respuesta esperada a las terapias periodontales estándares para su control. ^(6, 7)

2.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus es un conjunto de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglicemia, que surge por una deficiencia relativa o absoluta en la secreción o acción de la hormona insulina, o incluso ambas condiciones a la vez. ⁽⁸⁾

2.2.1 Clasificación de la diabetes mellitus

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes se categoriza en cuatro grandes entidades:

1. Diabetes tipo 1
2. Diabetes tipo 2
3. Diabetes gestacional
4. Los tipos específicos de diabetes debido a otras causas ⁽⁹⁾

2.2.2 Fisiopatología de la diabetes

Un mal funcionamiento de la acción de la insulina y su secreción, da como resultado niveles altos de glucosa en sangre. Cuando hay disfunción en las células β , la secreción de insulina se ve reducida, lo que limita la capacidad del organismo para mantener niveles de glucosa fisiológicos. Por otro lado, la resistencia a la insulina contribuye al aumento de la

producción de glucosa en el hígado y a la disminución de la captación de glucosa tanto en el músculo, el hígado así como en el tejido adiposo. Aunque ambos procesos ocurren en las etapas tempranas de la patogénesis y contribuyen al desarrollo de la enfermedad, la disfunción de las células β tiende a ser más severa que la resistencia a la insulina. ⁽¹⁰⁾

2.2.3 Relación entre periodontitis y diabetes mellitus tipo 2.

Se presenta el modelo patogénico por el cual la periodontitis aumenta la severidad de la diabetes mellitus al complicar el control metabólico y viceversa. La DMT2 ejerce influencia en el inicio y la progresión de la periodontitis al desencadenar una respuesta hiper inflamatoria, altera los procesos de reparación ósea y generar productos finales de glicación avanzada. Por otro lado, la periodontitis, como foco local de infección, puede aumentar los niveles de interleucinas (IL) como IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C-reactiva (CRP) en el sistema, lo que aumenta el sistema y contribuye a la resistencia a la insulina.^(3, 11)

2.3 DISLIPIDEMIA

Para comprender que es la dislipidemia, es importante mencionar que los lípidos son moléculas estructurales las cuales participan en diversas funciones metabólicas. Dentro del grupo se encuentran las lipoproteínas, estas son una combinación macromolecular de lípidos y proteínas, su función es estructural. A su vez se dividen en cinco grupos, respecto a su densidad, movilidad y propiedades de sedimentación:

- Quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

- Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)
- Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)
- No HDL (colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad)

Si bien la dislipidemia se define como tener al menos uno de los siguientes criterios: colesterol HDL en plasma en ayunas <40 mg/dL mujeres y hombres, colesterol LDL ≥ 140 mg/dL, triglicéridos (TG) en ayuno ≥ 150 mg/dL, o autoinforme médico dislipidemia diagnosticada.

Así mismo, los conceptos de hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia se emplean para indicar el incremento de los niveles de lípidos y lipoproteínas en el plasma sanguíneo. En contraste, los términos dislipidemia o dislipoproteinemia se refieren a una alteración en los niveles y composición de las lipoproteínas en el plasma. ⁽¹²⁾

Respecto a su clasificación etiológica, existen dos de ellas: la primaria, donde se incluyen las alteraciones del metabolismo de causa genética, y la secundaria, cuando la hiperlipidemia está relacionada con enfermedades o alteraciones que modifican el metabolismo lipídico y este se normaliza si la causa desaparece, es en esta clasificación donde entra la diabetes. ⁽¹³⁾

2.3.1 Relación entre diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia

La relación entre la lipotoxicidad y la secreción de insulina, establecen que los valores altos de ácidos grasos libres (AGL) y triglicéridos de forma crónica, disminuyen la secreción de insulina al estímulo con la glucosa. ⁽¹⁴⁾

Hasta un 60% de los pacientes con DMT2 tienen dislipidemia, que consiste en un aumento de TG tanto en ayunas como posprandial, un aumento de c-VLDL, e IDL, también llamados remanentes tras el catabolismo parcial de las c-VLDL (tienen más colesterol y menos triglicéridos y mayor afinidad por el receptor hepático de LDL), y un descenso del c-HDL. El patrón lipídico característico de la DMT2 consiste en un aumento de la concentración de TG, una disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y aumento en el número de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas. ⁽¹⁵⁾

2.3.2 Relación entre la periodontitis y la dislipidemia

La periodontitis y la dislipidemia son enfermedades inflamatorias crónicas con etiologías complejas. Comparten algunos factores de riesgo en común, como las respuestas relacionadas con los lipopolisacáridos (LPS), los monocitos hipersensibles, las predisposiciones genéticas y de género, el tabaquismo y el estrés, así también comparten mecanismos patológicos subyacentes comunes. ⁽¹⁶⁾

2.3.3 Tratamiento con estatinas en pacientes con DMT2

El uso de estatinas como primera elección, en pacientes con DM, que presentan dislipidemia, contribuyen a la reducción del colesterol LDL siendo este su principal objetivo terapéutico, de igual forma en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Las estatinas son los agentes hipolipemiantes más utilizados para el tratamiento de hipercolesterolemia, inhibiendo a HMG-CoA reductasa. La terapia con dicho fármaco se considera segura y tolerada. Este grupo de fármacos suprimen de forma eficaz los niveles

de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y tienen efectos pleiotrópicos, así mismo tienen una actividad antiinflamatoria sistémica, incluida la reducción local de aterosclerótica, formación de placa; mejoran las actividades antimicrobianas y fungicidas, así mismo la modulación ósea. Se ha propuesto que la terapia para la hiperlipidemia afecta positivamente las condiciones periodontales. ^(1, 2)

2.4 MICROBIOTA SUBGINGIVAL

Socransky y col., en 1990, tras desarrollar la técnica de Checkerboard para hibridaciones de DNA-DNA, permitió identificar la asociación de múltiples especies bacterianas y gracias a esto se pudo determinar que hay complejos bacterianos, ejemplificándolo con una gráfica en la cual se representa la secuencia de colonización, así como la composición de la placa dentobacteriana subgingival en condiciones de salud periodontal. Dichos complejos son los siguientes:

- El complejo amarillo, está formado por *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii* y *Streptococcus intermedius*.
- El complejo verde, está compuesto por *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* *stp. a*.
- El complejo morado consta de *Veillonella parvula* y *Actinomyces odontolyticus*.
- El complejo naranja, los cuales son colonizadores puente o secundarios: *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium periodonticum* subespecie, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* y *Parvimonas micra*, *Eubacterium nodatum*,

Campylobacter rectus, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus* y *Campylobacter gracilis*.

- El complejo rojo conformado por los llamados periodonto patógenos: *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* y *Treponema denticola*.
- Así mismo se encuentran otras especies las cuales no pertenecen a ningún complejo, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sp. b, *Selenomas noxia*, *Actinomyces viscosus*.⁽¹⁷⁾

Si bien entre los complejos existe una fuerte asociación entre sí, dentro de los complejos amarillo y de *Actinomyces*, verde y morado, se consideran los colonizadores primarios; el complejo naranja, se encuentran formado por los colonizadores puente; y por último se encuentran los colonizadores tardíos los cuales son patógenos periodontales (**figura 1**).⁽¹⁷⁾

III ANTECEDENTES

3.1 TÉCNICA DE CHECKERBOARD PARA HIBRIDACIONES DNA-DNA.

En la actualidad, la técnica de Checkerboard proporciona un análisis simultáneo y cuantitativo de hasta 28 muestras de placa dental, con relación a la presencia de 40 especies de microorganismos, donde son utilizadas sondas de ADN en estudios que evalúan la composición de la placa subgingival, las cuales se construyen utilizando el genoma completo de una especie bacteriana. Esta técnica fue desarrollada por Socransky y col. en 1994, donde se determinó que la placa dentobacteriana está compuesta por diversas especies organizadas en diferentes complejos. Las ventajas que brinda la técnica es la detección de microorganismos de desarrollo lento y fastidioso (requerimiento nutricional particular). La rapidez y precisión en la que se obtienen los resultados, así como la posibilidad de conservar las muestras por períodos prolongados, es el motivo por el cual sigue utilizándose en la actualidad. ⁽¹⁸⁾

3.2 ASOCIACIÓN ENTRE PERIODONTITIS Y DMT2

La asociación entre la diabetes mellitus y la periodontitis es bidireccional, donde la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el aumento de la prevalencia y la severidad de la periodontitis, así como para el aumento del riesgo de complicaciones crónicas degenerativas. ⁽¹⁹⁾

El número de individuos con DM ha experimentado un incremento significativo en las últimas décadas, pasando de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. Se prevé que esta cifra pueda duplicarse en los próximos 20 años. Además, la Organización Mundial de la

Salud (OMS) ha proyectado que la diabetes podría convertirse en la séptima causa de mortalidad para el año 2030. ⁽²⁰⁾

En México, de acuerdo con los datos de la Federación Internacional de Diabetes, en el año 2021, se reportó que 14.1 millones de personas entre 20 y 79 años presentan diabetes, ocupando el séptimo lugar a nivel mundial; se estima que para el año 2045 sean 21.2 millones de personas afectadas con esta enfermedad. ⁽⁹⁾

De acuerdo con el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB), en el año 2018 en México, el 59% de la población atendida en el sector salud pública del país (IMMS, ISSTE) presentó por lo menos algún síntoma de periodontitis. ⁽²¹⁾

La periodontitis muestra una mayor prevalencia en pacientes diagnosticados con DMT2, con múltiples factores que pueden influir en su progresión, un ejemplo de esto es el control metabólico de la glucosa donde, a nivel sistémico se elevan los mediadores proinflamatorios que facilitan la resistencia a la insulina por la activación de una respuesta inflamatoria a las bacterias subgingivales, dando como resultado la destrucción del periodonto, por una respuesta inflamatoria monocítica exagerada, inducida por los productos finales de glicación avanzada (AGE). En aquellos pacientes que presentan un control deficiente o nulo de glucosa, se observa una disminución en los mecanismos de defensa, lo que aumenta su susceptibilidad a padecer infecciones, como es el caso de la periodontitis. ^(22, 23)

3.2.1 Microbiota subgingival en pacientes con DMT2

La microbiota oral se convierte en un marcador de salud a través de su actividad sistémica, donde la disbiosis bacteriana causa un estado inflamatorio local en boca, así mismo contribuye a una inflamación crónica a nivel sistémico. ⁽²⁴⁾

La presencia y proliferación de la enfermedad periodontal se vinculan con el microbiota de especies bacterianas específicas, incluyendo, pero no limitándose a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Prevotella* sp., *T. denticola* y *T. forsythia*; donde los mecanismos que establecen una conexión entre la periodontitis y la DM, se encuentran en presencia en el surco gingival, así como sus componentes antigénicos, como lipopolisacáridos, enzimas y toxinas. Dichos elementos desencadenan una respuesta inflamatoria a nivel local y generan mediadores proinflamatorios, tales como interleucinas, en particular la IL-1 β e IL-6, prostaglandinas (PG), en especial la PGE2, TNF- α , ligando de receptor activador para el factor nuclear NF κ B (RANKL), CRP y enzimas metaloproteinasas de la matriz (MMP) como la MMP-8, MMP-9 y MMP-13. ^(17, 25)

En investigaciones más actuales, se ha informado sobre la detección de niveles elevados de microorganismos potencialmente patógenos, como *P. nigrescens*, junto con la presencia de niveles elevados de microorganismos asociados a la salud periodontal, tales como son *Streptococcus sanguinis*, *S. oralis* y *S. intermedius*. ⁽²⁶⁾

En 2012, Casarín y col., observaron variaciones significativas en la diversidad de microorganismos en el entorno subgingival entre sujetos que padecen DMT2 sin controlar y aquellos con periodontitis en comparación con individuos no diabéticos. Donde los sujetos

con diabetes presentaron mayores proporciones de bacterias pertenecientes a los géneros *Aggregatibacter*, *Neisseria*, *Gemella*, *Eikenella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Capnocytophaga*, *Fusobacterium*, *Veillonella* y *Streptococcus*, mientras que mostraron menores proporciones de los géneros *Porphyromonas*, *Filifactor*, *Lachnoanaerobaculum*, *Synergistetes*, *Tannerella* y *Treponema*.⁽²⁷⁾

Rodríguez y colaboradores., en 2019, realizaron un estudio donde se describió la microbiota en pacientes mexicanos con diagnóstico temprano, con DMT2 y periodontitis crónica, obteniendo como resultado que el complejo rojo es de menor proporción que el complejo amarillo y naranja, así como una mayor proporción de especies putativas como son: *C. gracilis*, *S. constellatus*, *P. micra* y *P. nigrescens*.⁽²⁸⁾

El análisis microbiológico en individuos con DMT2, sugiere que existe una prevalencia elevada de especies putativas, una baja incidencia de especies patógenas en periodontitis.
(28, 29)

3.3 TRATAMIENTO DE DISLIPIDEMIA CON ESTATINAS

Las estatinas son el fármaco de primera elección para el tratamiento de pacientes con dislipidemia, además de reducir los niveles de colesterol, actualmente se recomienda para el tratamiento en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Donde la HMG-CoA se encarga de catalizar el paso limitante en la biosíntesis del colesterol.⁽³⁰⁾

Las estatinas son compuestos derivados de productos microbianos que actúan como inhibidores competitivos de la enzima 3 HMG-CoA reductasa. Este mecanismo de acción

previene la conversión de HMG-CoA en mevalonato, lo que resulta en sus efectos hipolipemiantes. ⁽³¹⁾

Según la capacidad de reducción que tienen sobre el colesterol LDL en la sangre, las estatinas pueden categorizarse en tres grupos según su potencia o intensidad. Se considera que una estatina tiene baja potencia si logra una reducción de menos del 30% en el colesterol LDL, se clasifica como moderada si su reducción oscila entre el 30% y el 50%, y se cataloga como alta intensidad cuando logra, en promedio, una disminución de más del 50% en el colesterol LDL. ^(32, 33)

3.4 EFECTO DE LAS ESTATINAS EN LA PERIODONTITIS

Las estatinas son medicamentos hipolipemiantes empleados para tratar la hipercolesterolemia y prevenir enfermedades cardiovasculares. Estos fármacos disminuyen la síntesis de colesterol al inhibir competitivamente la actividad de la enzima HMG-CoA. ⁽³⁴⁾

Pueden atenuar la inflamación periodontal al disminuir la IL-1 β y aumentar los niveles de IL-10 en el líquido crevicular gingival de pacientes con periodontitis. ⁽³⁵⁾ Tienen la capacidad de reducir los indicadores inflamatorios presentes en la sangre, como la CRP. La acción mediada por las estatinas que disminuye las concentraciones de CRP en los tejidos vasculares podría derivar de la inhibición de la IL-6. Además, tienen un impacto en la formación ósea, incrementando la expresión de la proteína morfogenética ósea-2, lo que también influye en los procesos inflamatorios y la angiogénesis. ⁽³⁶⁾

Zhou y cols. en 2015 sugieren que se encuentra vinculada la DMT2, la dislipidemia y la periodontitis, las cuales se relacionan con el aumento de citocinas proinflamatorias. Las

estatinas contribuyen al control del colesterol y presenta efectos pleiotrópicos en las enfermedades periodontales. ⁽¹⁹⁾

Marta Kamińska y cols. en 2018 demostraron que además de su capacidad para disminuir los niveles de colesterol, las estatinas poseen propiedades inmunomoduladoras y bactericidas, tuvieron una efectiva inhibición en el crecimiento de *P. gingivalis* y lograron una reducción significativa en la carga bacteriana de *F. nucleatum*, *A. naeslundii*, *T. forsythia* y *S. gordonii*.⁽³⁷⁾

IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Un gran porcentaje de los pacientes con DMT2 que presentan periodontitis, reciben tratamiento con estatinas puesto que presentan alteraciones lipídicas, de acuerdo con la AHA y la ADA por lo que se les receta dicho fármaco. A pesar de no ser un tratamiento específico para la periodontitis, puede influir sobre la baja en los mecanismos inflamatorios, así como presentar una actividad antimicrobiana. En la actualidad escasa información que describe el efecto que tienen las estatinas sobre la microbiota subgingival adicional a que existe controversia sobre el efecto que pueden generar en la periodontitis.

V JUSTIFICACIÓN

Actualmente existen pocos estudios respecto al efecto que tienen las estatinas sobre la periodontitis y escasos reportes sobre las modificaciones en la modificación de la microbiota subgingival. Por otro lado, el tratamiento con estatinas en pacientes con DMT2 es muy común debido a la alta prevalencia de dislipidemias, principalmente para disminuir el riesgo de presentar riesgo cardiovascular. De ahí la importancia de comparar la microbiota de pacientes con DMT2 que se encuentran bajo tratamiento con estatinas contra pacientes con DMT2 que no reciben tratamiento con estatinas.

VI HIPÓTESIS

El perfil microbiológico de sujetos que padecen DMT2 y periodontitis presentará modificaciones subgingivales y periodontales al recibir tratamiento con estatinas, a tres meses de su monitoreo médico y periodontal en CAIPaDi del INCMNSZ.

VII OBJETIVOS

7.1 GENERAL

Comparar la microbiota subgingival de pacientes con DMT2 de diagnóstico temprano (<5 años) tratados con estatinas contra los que no recibieron el tratamiento, por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA, a tres meses de su monitoreo médico y periodontal en CAIPaDi del INCMNSZ.

7.2 PARTICULARES.

- Describir las características clínicas médicas y de tratamiento farmacológico de pacientes con DMT2 (<5 años), para clasificarlos en sujetos con consumo de estatinas de por lo menos 3 meses y sujetos sin consumo de estatinas.
- Describir las características metabólicas de pacientes con DMT2 (<5 años), que incluye niveles de HbA1c, perfil lipídico completo de muestras de sangre plasmática, que se encuentran bajo tratamiento con estatinas contra los que no recibieron el tratamiento.
- Describir las características nutricionales y de ejercicio, que se encuentran bajo tratamiento con estatinas contra los que no recibieron el tratamiento.

- Comparar las características clínicas periodontales de pacientes con DMT2 (<5 años), que se encuentran bajo tratamiento con estatinas (3 meses) contra los que no se han tratado con estatinas.
- Comparar las cuentas, prevalencia y proporción de 40 especies subgingivales mediante la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA-DNA de pacientes con DMT2 (<5 años), que se encuentran bajo tratamiento con estatinas contra los que no recibieron el tratamiento.

VIII MATERIALES Y MÉTODOS

8.1 DISEÑO EXPERIMENTAL

Estudio longitudinal donde se evaluó la composición microbiológica subgingival para con los niveles, la prevalencia y proporción por medio de la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA-DNA, en el cual se le dio seguimiento en pacientes con DMT2 de reciente diagnóstico (<5 años), a quienes se evaluó clínica y microbiológicamente sin consumo de estatinas y con consumo de este fármaco. Los sujetos que participaron en este estudio fueron seleccionados del INCMNSZ en el área de CAIPaDi, donde iniciaron su tratamiento integral para la DMT2, según los protocolos establecidos en la institución. El presente proyecto fue sometido al Comité de Investigación y Ética del INCMNSZ y cuenta con la aprobación final y enmienda en el Oficio (**Anexo1**).

8.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los pacientes que se evaluaron en el presente estudio fueron sujetos de CAIPaDi del INCMNSZ, con DMT2 \leq 5 años, a quienes se les explicó sobre el propósito del estudio y a si mismo recibieron una copia de un consentimiento informado (**Anexo 2**) antes de iniciar el procedimiento clínico.

8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes de CAIPaDi entre 18 - 70 años, con diagnóstico temprano de DMT2 (1 mes a 5 años), mexicanos de nacimiento y de ascendencia de ambos padres y cuatro abuelos. Con un mínimo de 20 dientes propios en boca. Los criterios de selección para los sujetos

que tuvieran tratamiento con estatinas entre 3 y 4 meses y con seguimiento de 3 meses de su monitoreo médico integral en CAIPaDi.

Los criterios de exclusión comprendieron mujeres embarazadas o en lactancia, que presenten condiciones sistémicas además de DMT2 y dislipidemias, que pudieran influir sobre el curso o severidad de la enfermedad periodontal tales como: hemofilia, enfermedades autoinmunes o inmunológicas, infecciones latentes, así como la presencia de complicaciones de la DTM2 como pérdida de la visión, amputaciones, enfermedad renal terminal o infarto al miocardio. Se excluyen, así mismo, pacientes que presenten oxigenación >90%, temperatura corporal < 37° C, esto con el fin de evitar riesgos en la salud general del paciente y el clínico especialista que lo atendió, o que hayan padecido COVID-19 en los últimos 6 meses. Así mismo, se excluyeron a los sujetos que tomaron antibióticos en el último mes antes del muestreo microbiológico durante su visita a CAIPaDi.

8.4 EVALUACIÓN CLÍNICA GENERAL

Se realizaron cuatro sesiones en las que se brindó tratamiento integral para la diabetes en CAIPaDi del INCMNSZ, como se describe a continuación: en la primera visita (tiempo 0): se explicó al paciente en qué consistía el estudio, toda la información se le dio en un consentimiento informado (**Anexo 2**) que leyó y firmó. Se realizó una historia clínica general y dental (**Anexo 3**), que abarcó parámetros generales, farmacológicos, metabólicos, características nutricionales, así como actividad física. A todos los pacientes en el tiempo 0 se les prescribió desde el área de endocrinología tratamiento para control de la glucosa

(hipoglucemiantes o insulina) de requerirlo y/ o tratamiento con estatinas, en caso de requerirlo.

Dentro de los parámetros generales evaluados se encontraron los siguientes: ingreso mensual (índice el monto ganado en un mes por el sujeto en pesos mexicanos), dependientes económicos (todas a aquellas personas que dependen de manera económica), edad (años), género: (0 masculino/ 1 femenino).

Entre los parámetros farmacológicos se encuentran los siguientes: control farmacológico: dosis medicamento actual (dosis de medicamento que toma actualmente para el control de la diabetes); insulina (0-no toma insulina para el control de la diabetes, 1- si toma para el control de la diabetes), tratamiento estatinas (nombre de la estatina), tratamiento estatinas (0 ausencia, 1 <1 año, 2 de 1 a 3 años, 3 de >3 años a <5años y 4 >5 años).

Los parámetros metabólicos valorados fueron: presión arterial sistólica (mm/ Hg), presión arterial diastólica (mm/Hg), pulso (latidos por minuto), temperatura (°C), oxigenación (spO₂), peso (Kg), estatura (cm), Índice de Masa Corporal IMC (peso kg)/ estatura (m) ^2), IMCOMS indica el IMC de la OMS clasificado en: infrapeso: IMC<18.5, normal: IMC de 18.5 a 24.99, sobrepeso: IMC de 25.0 a 29.99, obesidad tipo I: IMC de 30.0 a 34.99, obesidad tipo II: IMC de 35.0 a 39.99, obesidad tipo III: IMC>=40.0), glucosa rápida en sangre (mg/dl), hemoglobina glicosilada (%), triglicéridos (mg/100), colesterol (mg/100), HDL (mg/100), LDL (mg/100), índice aterogénico (IA (LDL/HDL)), riesgo aterogénico (0- índice aterogénico LDL/ HDL de nulo estándar 1.0 a 5.0; 1 índice aterogénico LDL/HDL de

alto a muy alto estándar 5.1 a 12.4), riesgo de neuropatía periférica (1 leve $>60 \mu s$, 2 moderada de 40 a 59 μs , 3 alto de 0 a 39 μs), riesgo de neuropatía cardíaca (0 $<$ 50%, 1 alto $>$ 50%), No-HDL (colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad mg/dl).

Las características nutricionales son: consumo de carbohidratos (%), consumo de proteínas (%), consumo de grasas (%), consumo energético (Kcal), área de grasa visceral (VFA kg), masa libre de grasa (LBM kg).

Los parámetros de actividad física fueron: ejercicio aeróbico días (cantidad en días por semana), ejercicio aeróbico horas (cantidad en minutos por día), actividad física (número de pasos por día).

8.5 EVALUACIÓN CLÍNICA PERIODONTAL

A cada paciente se le tomó una serie radiográfica dental, para clasificarlo de acuerdo con su estado de salud periodontal. El personal clínico calibrado del área dental en CAIPaDi llevo a cabo el sondaje periodontal en seis sitios de las caras de cada diente presente (mesio vestibular, vestibular, disto vestibular, mesio palatino, palatino y disto palatino), a excepción de terceros molares ni restos radiculares que se hayan indicado para su extracción. El sondaje periodontal se realizó para evaluar la presencia de placa supra gingival (PLA), enrojecimiento (ENR), sangrado al sondaje (SAS), y supuración (SUP) los cuales se determinaron con medidas dicotómicas, 0 ausencia y 1 presencia; nivel de inserción periodontal (NI) y profundidad de bolsa (PB); todo dato obtenido se registró en un periodontograma digital con el fin de investigación clínica y microbiológica (**Anexo 4**). La PB y NI se registró dos veces para obtener un promedio entre ambas mediciones y así

utilizarlo en el análisis de datos, para ello se utilizó una sonda periodontal “Carolina del Norte” (PCPUNC15) de 15 mm de longitud, la cual tiene marcas en intervalos de 1 mm y marcas distintivas en los intervalos de 5 mm). Los parámetros clínicos periodontales fueron evaluados en las visitas 1 y 4, tiempos 0 y 1 en los que se recolectaron las muestras de placa dentobacteriana subgingival. Las muestras fueron guardadas para después analizarlas mediante la técnica de Checkerboard para hibridaciones DNA – DNA. Además de la toma de muestras de placa dentobacteriana, la cual se registró en una ficha de recolección de datos (**Anexo 5**), la cual incluyó la recolección de datos de estudios de laboratorio en CAIPaDi del INCMNSZ.

8.6 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA

8.6.1 Recolección y procesamiento de muestras

Para la recolección de la muestra, el clínico obtuvo las muestras de placa subgingival de cada sujeto de estudio; primero eliminó la placa supragingival, secó y aisló el área con rollos de algodón, posterior a ello obtuvo la muestra con curetas Gracey 11/12 de marca Hu-Friedy estériles; posterior a ello la muestra se colocó en un tubo de microcentrifugación de 1.5 ml, el cual contenía 150 μ l de buffer TE con un pH de 7.6 (10mM Tris-HCl, 1mM EDTA), dependiendo del número de dientes presentes en cada sujeto es el total de muestras obtenidas; al tener todas las muestras de placa se le agregó 100 μ l de Na OH (0.5M. Sigma-Aldrich) a cada tubo.

La evaluación microbiológica se realizó mediante la técnica de “Checkerboard” para hibridaciones DNA – DNA. El DNA de cada muestra se dispuso en uno de los canales abierto

de un Minislot-30 (Immunelectrics Inc., Boston, MA, USA), concentrado en una membrana de nylon de carga positiva de 15 x 15 cm (Roche Diagnostics, Basel, Suiza) y fijado a la membrana mediante entrecruzamiento con luz ultravioleta seguido por incubación a 120°C durante 20 min. Dos canales de estándares microbiológicos los que fueron colocados en cada membrana. Dichos estándares consisten en mezclas ajustadas a 10⁵ y 10⁶ células de cultivos puros de todas las cepas bacterianas que fueron analizadas (**tabla 1**).

8.6.2 Especies bacterianas y condiciones de cultivo

La lista de las 40 cepas bacterianas usadas en este estudio para preparar sondas de DNA se encuentran en la **tabla 1**. Todas las cepas fueron adquiridas como cultivos liofilizados del American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, USA). Las cepas liofilizadas fueron rehidratadas en caldo de *Mycoplasma* (Becton Dickinson, Microbiology Systems, BBL™, Sparks, MD, USA) y cultivadas en un medio enriquecido que contuvo agar base para *Mycoplasma* (Becton Dickinson), 5µl/ml hemina (Sigma-Aldrich), 0.3µg/ml menadione (Sigma-Aldrich) y 5% sangre de carnero desfibrinada (Laboratorios Microlab, México, D.F.) a 35°C de 3 a 7 días. Únicamente *N. mucosa* se cultivó bajo condiciones anaeróbicas, el resto fueron cultivadas dentro de una cámara de anaerobiosis con ambiente de 80% N₂, 10% CO₂ y 10% H₂.

8.6.3 Purificación de DNA y preparación de sondas

El crecimiento después de tres a siete días de cultivo fue recolectado en tubos para micro centrifugación de 1.5 ml con 1 ml de amortiguador TE pH 7.6. Las células fueron lavadas dos veces por medio de centrifugación en el mismo amortiguador a 3,500 rpm

durante 10 minutos. Sucesivamente fueron re suspendidas mediante sonicación durante 15 segundos y lisadas a 37° C durante una hora ya sea con 10% SDS (Sigma-Aldrich) y proteinasa K (20mg/ml, Sigma-Aldrich) para las especies Gram negativas, o con una mezcla enzimática de 15mg/ml de lisozima (Sigma-Aldrich) y 5mg/ml de achromopeptidasa (Sigma-Aldrich) en amortiguador TE (pH 8.0) para las especies Gram positivas. El DNA fue aislado y purificado utilizando una técnica estándar (Smith, Socransky et al. 1989). La concentración de DNA fue determinada mediante mediciones espectrofotométricas de la absorbancia a 260 nm. La pureza de las preparaciones la cual fue valorada mediante el cálculo de la relación entre las mediciones de las absorbancias a 260nm y 280nm. Las sondas de DNA genómico fueron preparadas para las 40 especies bacterianas mediante el marcaje con digoxigenina (Roche) de 1µg de DNA purificado utilizando la técnica de primers aleatorios (random primer technique (Feinberg and Vogelstein 1983).

8.6.4 Hibridaciones DNA - DNA

Las membranas fueron prehibridizadas a 42° C durante una hora en una solución de prehibridación con 50% de formamida (Sigma-Aldrich), 5x citrato salino estándar (SSC) (1x SSC: 150mM NaCl, 15mM citrato de sodio, pH 7.0. Sigma-Aldrich), 1% de caseína (SigmaAldrich), 5x solución Denhardt, 25mM fosfato de sodio (pH 6.5. Sigma-Aldrich) y 0.5mg/ml de RNA de levadura (Roche). La membrana con el DNA de la muestra fijada fue colocada 28 en un miniblottter – 45 (Immunitics) con los canales de la muestra rotados 90° con relación a los canales de hibridación. Las sondas de DNA fueron diluidas a una concentración de 20 ng/ml aproximadamente en solución de hibridación (45% formamida, 5x SSC, 1x solución Denhardt, 20mM fosfato de sodio (pH 6.5), 0.2mg/ml de RNA de

levadura, 1% caseína y 10% sulfato de dextrano, Sigma-Aldrich), colocadas en canales de hibridación individuales del Miniblotter-45 e hibridizadas durante 16 horas a 42°C con el aparato sellado dentro de una bolsa de plástico para evitar evaporación de las sondas de DNA. La concentración de cada sonda fue ajustada mediante pruebas preliminares de ensayo y error para que todas las sondas detecten un rango de células entre 10^4 y 10^7 . Las membranas fueron lavadas dos veces a alta astringencia durante 20 minutos cada vez a 68°C en buffer de fosfato (0.1x SSC y 0.1% SDS) utilizando un baño con circulación

8.6.5 Detección y cuantificación de microorganismos

Las membranas fueron bloqueadas mediante su incubación durante una hora en amortiguador bloqueador de 1% caseína en amortiguador de maleato (100 mM ácido maléico, 150mM NaCl, pH 7.5. Sigma-Aldrich). Los híbridos fueron detectados incubando las membranas en una dilución de 1:50,000 de anticuerpo contra digoxigenina conjugado a fosfatasa alcalina (Roche). Después de ser lavadas, fueron incubadas en un agente quimioluminiscente de detección (CDP-Star, Roche) a 37°C durante una hora y las señales fueron detectadas mediante la exposición de las membranas a películas autoradiográficas dentro de cassettes, a temperatura ambiente durante 35 minutos. Las películas fueron reveladas siguiendo el procedimiento estándar. Sucesivo a esto fueron escaneadas y analizadas con el software Quantity 29 One™. BioRad, con el cual se determinaron las cuentas bacterianas absolutas de cada especie en cada muestra, en base a los estándares a 10^5 y 10^6 células.

8.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE DATOS

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los parámetros generales, farmacológicos y metabólicos, así como de las características nutricionales y de actividad física. Todos los parámetros y características de los sujetos se describieron con la Media (M), \pm el Error Estándar de la Media (EEM), y un rango mínimo (Min.) y máximo (Máx.).

Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas ANOVA en Software SPSS Statistics 21, con valores de significancia de $p < 0.005$, $p < 0.01$ y $p < 0.001$, e Intervalo de Confianza al 95%, comparando a los 10 sujetos agrupados en 4 sin consumo de estatinas (no-Est.) y 6 con consumo de estatinas (Est.), desde su visita inicial hasta los 3 meses con su visita de seguimiento.

IX RESULTADOS

9.1 EVALUACIÓN CLÍNICA

9.1.1 Datos generales

Un total de 10 pacientes de estudio fueron incluidos para su evaluación clínica y microbiológica, mismos que se clasificaron en sin consumo de estatinas (n=4) y con consumo de estatinas (n=6). De los análisis estadísticos realizados con prueba de ANOVA, las características generales, farmacológicas, nutricionales y de actividad física, así como microbiológicas de sujetos con DMT2 se presentan con la $M \pm EEM$, y su Rango mín. y máx. de los grupos de sujetos comparados entre los que no consumieron no-Est. vs. los que si consumieron Est. (n= 4 vs. n= 6, **ver tabla 2**).

La población evaluada se presentó homogénea con el 49.25 % de los pacientes del género femenino; con una edad mínima de 39 años y máxima de 57 años; con un diagnóstico temprano de DMT2 <5 años (100%).

Los sujetos que no consumieron estatinas con respecto a los ingresos mensuales, su media fue mayor en comparación con los sujetos con consumo de estatinas (no-Est. $M=4750$ vs. Est. $M= 2833$, NS). De igual manera los sujetos que no consumieron estatinas, 100 % padecieron COVID-19 en los últimos 12 meses; este parámetro presentó valor mayor en comparación con los sujetos con consumo de estatinas (no-Est. $M= 100\%$ vs. Est. $M= 33\%$, $p<0.05$).

El parámetro de glucosa rápida en sangre presentó una media mayor en los sujetos que fueron prescritos con estatinas, con diferencias significativas (no-Est, $M= 109.25$ mg/

dL vs. Est. M= 155 mg/ dL, $p<0.01$). El resto de los parámetros generales no presentó diferencias significativas (**ver tabla 2**).

9.1.2 Datos periodontales

Los sujetos evaluados (N= 10) se clasificaron de acuerdo con su condición periodontal, resultando con periodontitis generalizada, estadio II y III y grado B y C (**ver tabla 3**).

Los parámetros periodontales no presentaron diferencias significativas entre grupos de estudio, sin embargo, presentaron un valor mayor en los sujetos que no consumieron estatinas en los parámetros de: NI ≥ 5 mm (no-Est., M= 12.0 mm vs. Est. M= 2.75 mm, NS), en los NI 3-4 mm (No-Est. M=13.83 mm vs. Est. M=20.50 mm, NS), en SAS (no-Est., M= 43.90 % vs. Est. M=25.26 %, NS) y en SUP (no-Est., M= 0.33 % vs. Est. M= 0 %, NS).

9.2 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA

9.2.1 Niveles bacterianos individuales

En la **figura 2** se observan los niveles totales de las 40 especies evaluadas, por consumo de estatinas, presentando un valor mayor en el grupo de sujetos que no consumieron estatinas, contra los que consumieron estatinas (no-Est., M= 104.53 vs. Est., M= 89.94, NS), sin diferencias significativas (**tabla 4**).

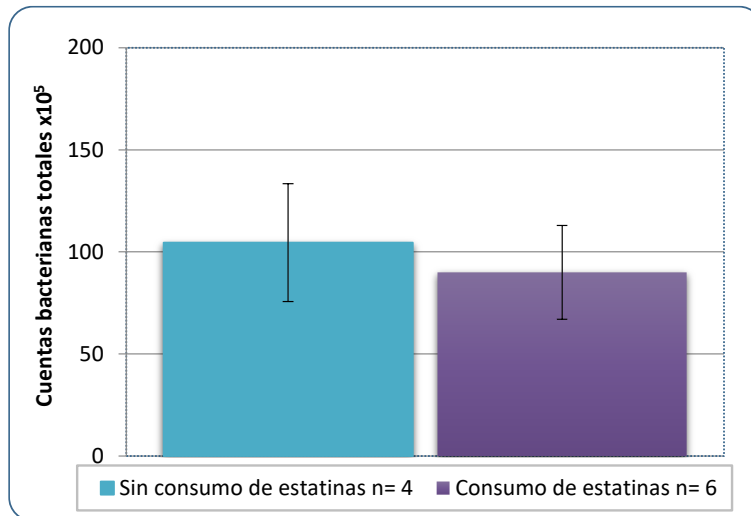


Figura 2. Cuentas totales bacterianas x 10⁵ de las 40 especies individuales en las muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio, sin consumo de estatinas (n= 4) contra con consumo de estatinas (n= 6) durante 3-4 meses. No se presentaron diferencias significativas con prueba ANOVA, IC 95%.

En la **figura 3** se presentan los niveles de las 40 especies evaluadas, presentando el promedio de forma individual. Al comparar a los sujetos que no se encontraron bajo tratamiento con estatinas contra los que sí, se observó que las cuentas individuales no presentaron diferencias significativas, sin embargo, es posible observar que las bacterias que presentaron menores valores fueron con consumo de estatinas, particularmente especies patógenas putativas y patógenas reconocidas tales como: *Porphyromonas endodontalis* (no-Est., M= 5.36 vs. Est., M= 3.98, NS), *P. intermedia* (no-Est., M= 2.87 vs. Est., M= 1.40, NS), *P. loescheii* (no-Est., M= 2.80 vs. Est., M= 2.45, NS), *P. melaninogenica* (no-Est., M= 2.08 vs. Est., M= 1.36, NS), *P. nigrescens* (no-Est., M= 6.47 vs. Est, M= 4.33, NS) y *T. denticola* (no-Est., M= 3.68 vs .Est., M= 1.61, NS) **ver tabla 4.**

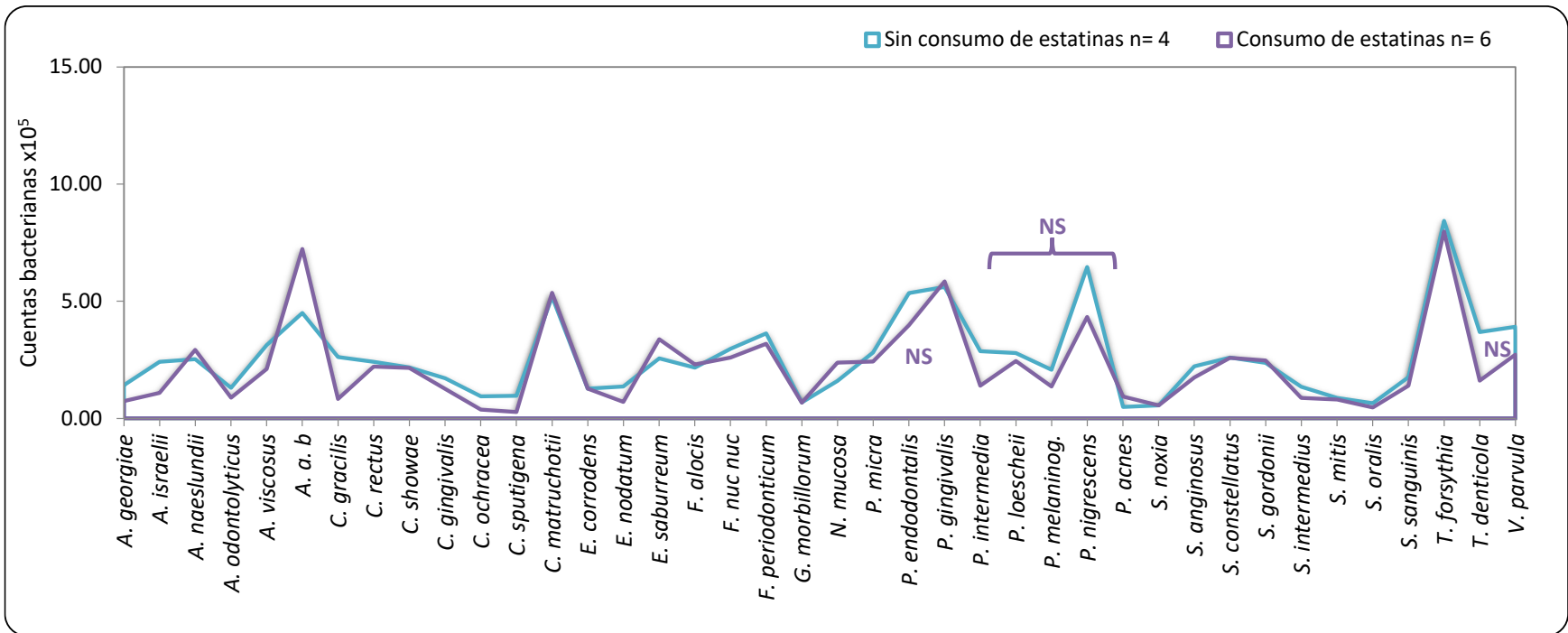


Figura 3. Niveles (cuentas bacterianas x 10⁵) de las 40 especies individuales en las muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio que no se encuentran bajo tratamiento con estatinas (n= 4) contra los que si están bajo tratamiento con estatinas (n= 6). No se presentaron diferencias significativas con prueba ANOVA, IC 95%.

9.2.2 Prevalencia total e individual bacteriana

En la **figura 4**, se observa la prevalencia de las 40 especies individuales en los dos grupos de comparación, donde no se presentaron diferencias significativas, sin embargo, se observó un aumento de los valores en la prevalencia total de los sujetos con tratamiento de estatinas (no-Est., M= 41.29 vs. Est., M= 47.60, NS) (**tabla 5**).

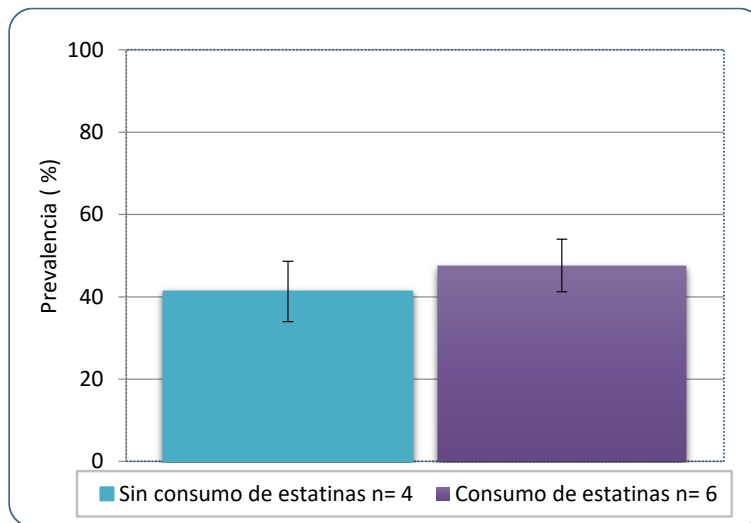


Figura 4. Prevalencia (% sitios colonizados) de las 40 especies individuales en muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio sin consumo de estatinas (n= 4) contra con consumo de estatinas (n= 6) durante 3-4 meses. No se presentaron diferencias significativas con prueba ANOVA, IC 95%, la prevalencia fue calculada para cada especie en cada muestra de placa).

Adicionalmente, en la **figura 5** se observó el aumento de los valores en la prevalencia de los sujetos con tratamiento de estatinas, de especies como: *A. israelii* (no-Est., M= 41.07 vs. Est., M= 61.31, NS), *A. odontolyticus* (no-Est., M= 26.79 vs. Est., M= 40.48, NS), *A. viscosus* (no-Est., M= 65.18 vs. Est., M= 72.02, NS), *C. gracilis* (no-Est., M= 16.07 vs. Est., M= 37.50, NS), *Streptococcus anginosus* (no-Est., M= 45.54 vs. Est., Media= 67.86, NS), *S. intermedius* (no-Est., Media= 28.57 vs. Est., M= 45.83, NS), *S. mitis* (no-Est., M= 16.96 vs. Est., M= 29.17, NS), *S. oralis* (no-Est., M= 25.00 vs. Est., M= 41.67, NS), *T. forsythia* (no-Est., M= 48.21 vs. Est., M= 67.86, NS) y *T. denticola* (no-Est., M= 28.57 vs. Est., M= 45.83, NS) (**tabla 5**).

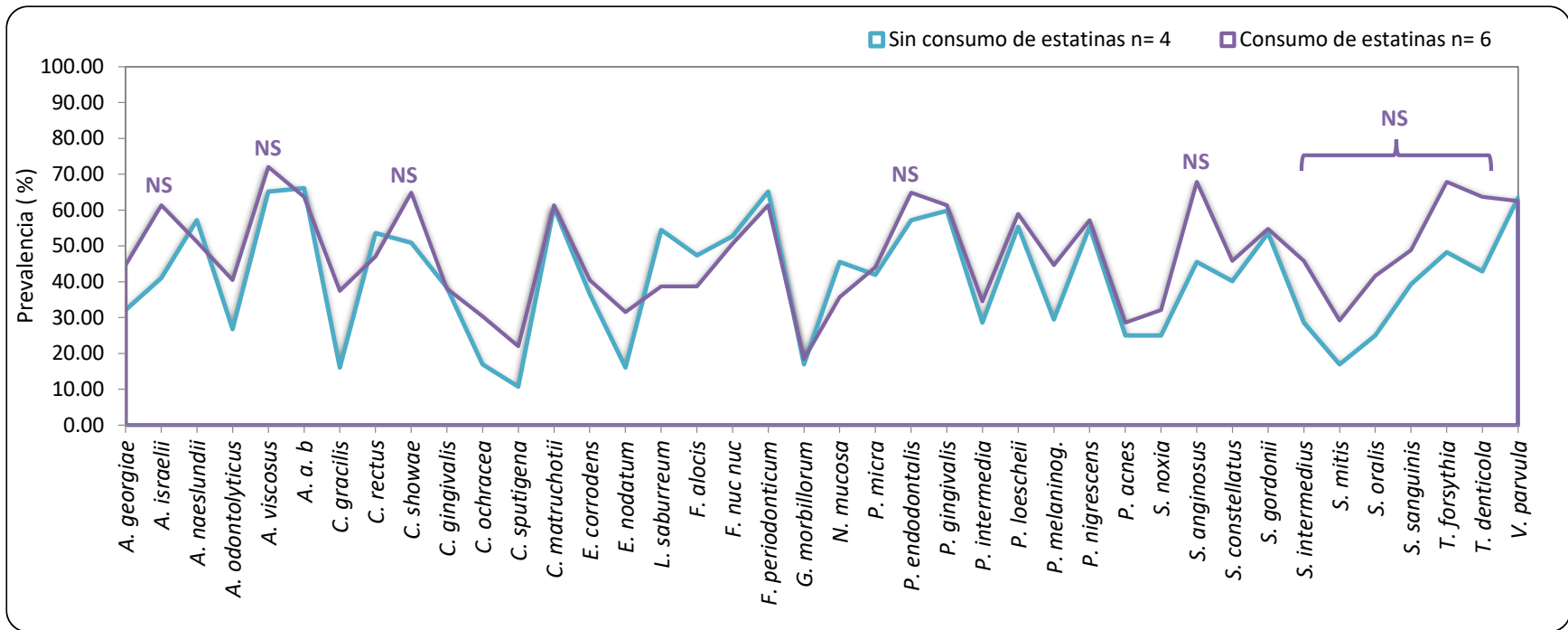


Figura 5. Prevalencia (% sitios colonizados) de las 40 especies individuales en muestras de placa dentobacteriana subgingival de los pacientes, sin consumo de estatinas (n= 4) contra con consumo de estatinas (n= 6) durante 3-4 meses. No se presentaron diferencias significativas con prueba ANOVA, IC 95%, **A. a. b.:** *A. actinomycetemcomitans* stp. b.

9.2.3 Proporción bacteriana individual

En la **figura 6** se presenta la proporción promedio de las 40 especies bacterianas. Es posible observar valores mayores con diferencias significativas en los sujetos que no están bajo tratamiento con estatinas, para la especie *L. saburreum* (no-Est., M= 6.16 vs. Est., M= 1.78, $p<0.05$). El resto de las especies no presentaron diferencias significativas, sin embargo, se observó disminución en los valores de las especies patógenas putativas: *A. actinomycetemcomitans* stp. b (no-Est., M=5.49 vs. Est., M=3.64, NS), *C. rectus* (no-Est., M= 4.78 vs. Est., M=2.08, NS), *P. endodontalis* (no-Est., M=10.33 vs. Est., M=4.69, NS), de los sujetos que no estuvieron bajo tratamiento con estatinas contra los que si (**tabla 6**).

9.2.4 Proporción bacteriana por complejos de la placa subgingival

En la **figura 7** se observa la comparación de la proporción entre complejos bacterianos. No se observan diferencias significativas, sin embargo, se puede observar que los valores aumentaron en los sujetos con consumo de estatinas de los complejos de *Actinomices* sp., (no-Est.,M= 8.07 vs. Est., M=10.4, NS), morado (no-Est.,M= 3.80 vs. Est., M=4.59, NS), verde (no-Est.,M=2.21 vs. Est., M=4.22, NS), naranja (no-Est.,M=23.80 vs. Est., M=24.80, NS), por otra parte el valor de los complejos amarillo (no-Est.,M=7.12 vs. Est., M=6.07, NS), otros (no-Est.,M=32.75 vs. Est., M=24.00, NS), y no agrupados (no-Est.,M=5.94 vs. Est., M=4.26, NS) disminuyó en el grupo de sujetos con consumo de estatinas contra los que no consumieron (**tabla 7**).

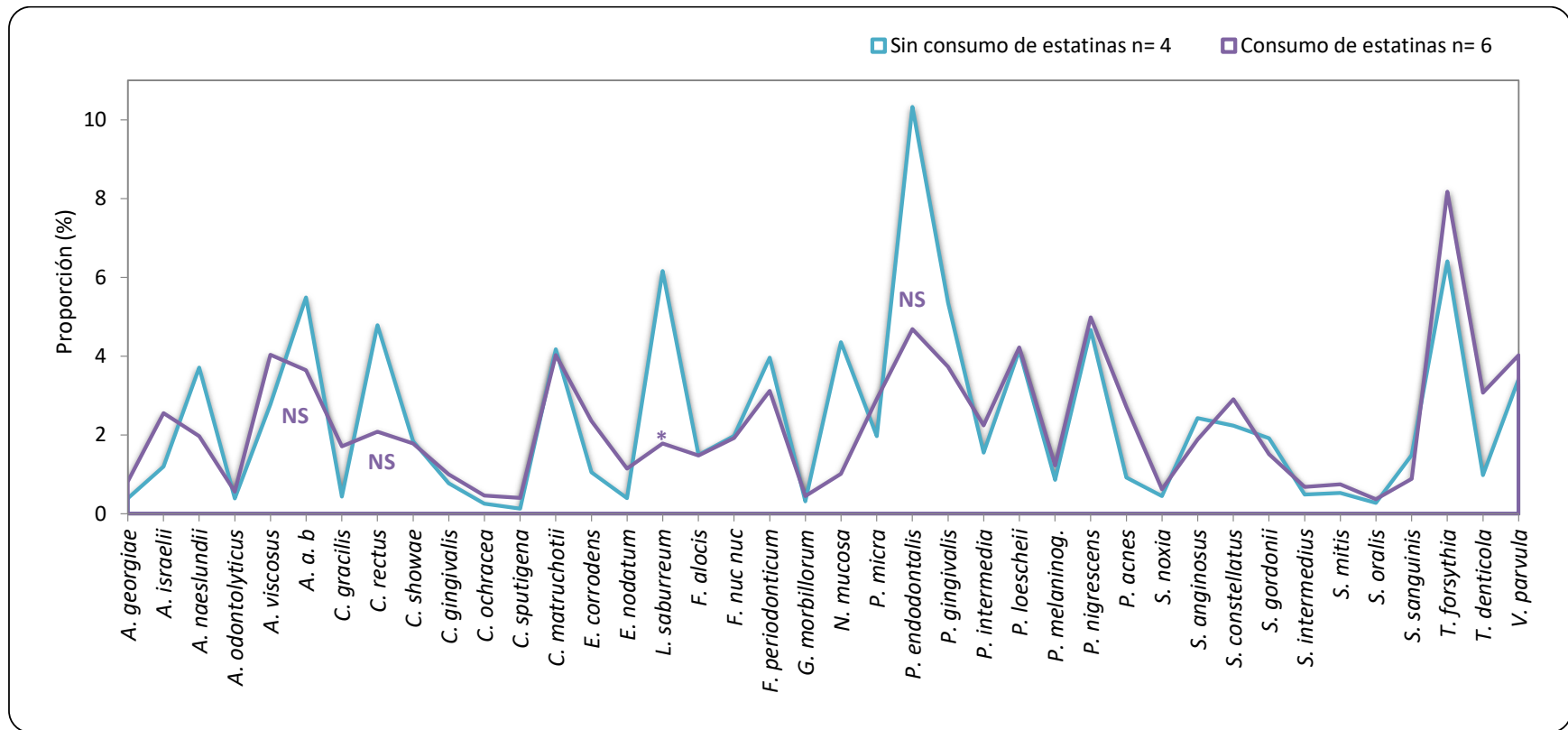
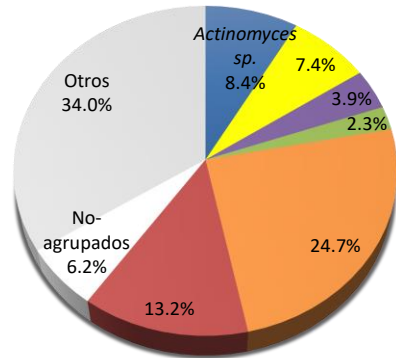


Figura 6 Proporción (% de cuentas bacterianas totales) de las 40 especies individuales en muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos de estudio sujetos sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6). Las proporciones totales fueron calculadas determinando los niveles para cada especie en cada muestra de placa, promediados entre las muestras de los sujetos del estudio. NS: Si diferencias significativas $p < 0.05$ * con prueba ANOVA, IC 95%. **A. a. b.:** *A. actinomycetemcomitans* stp. b.

Sin consumo de estatinas n= 4



Con consumo de estatinas n= 6

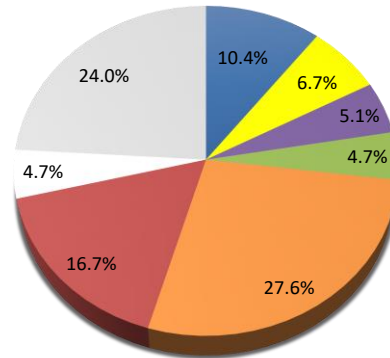


Figura 7 Proporción (% de cuentas bacterianas totales) de los complejos bacterianos en muestras de placa dentobacteriana subgingival de los sujetos sin consumo de estatinas (n=4) y con consumo de estatinas (n=6). Las proporciones totales fueron calculadas determinando los niveles para cada complejo en cada muestra de placa, promediados entre las muestras de los sujetos del estudio. No se presentaron diferencias significativas con prueba ANOVA, IC 95%.

X DISCUSIÓN

El consumo de estatinas se ha prescrito como parte de un tratamiento integral de la DM, la guía de actualización de la DMT2 y la Asociación Americana de Diabetes (ADA), consideran a las estatinas como medicamentos prescritos tanto para el control de la dislipidemia, como para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes, así como para prevenir factores de riesgo, como son los ateromas, la hipertensión, infarto agudo al miocardio, accidentes cerebrovasculares, enfermedad coronaria cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, ⁽³⁸⁾ así mismo, diversos autores mencionan el efecto que tienen las estatinas para el control de la progresión y severidad de la periodontitis. ⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Los pacientes recibidos en CAIPaDi, que requieren la prescripción de estatinas, como es la Rosuvastatina, son seleccionados de tal manera que deben llevar control adicional de la glucosa, con hipoglucemiantes, derivado de que el consumo de estatinas pueda aumentar en valores mínimos, los niveles de glucosa en sujetos con DM, así como la resistencia insulínica en pacientes con prediabetes como lo indica Álvarez y col, ⁽⁴²⁾ así mismo, se sugiere que la composición de la dieta sea baja en grasas trans y saturadas, aumentado así el consumo de grasas insaturadas, el consumo diario de fibra, poniendo en práctica una dieta mediterránea, a la cual se le ha asociado una leve reducción de los niveles de triglicéridos, c-LDL, el aumento de c-HDL. ⁽⁴³⁾ En el presente estudio, los sujetos tratados con estatinas presentaron niveles mayores de glucosa rápida, sin embargo, todos ellos recibieron tratamiento adicional con insulina, en comparación con los que no fueron

tratados con estatinas. Por otro lado, los niveles en los parámetros del perfil lipídico total se mantuvieron sin diferencias significativas, lo cual sugiere la mejora en su tratamiento para la dislipidemia.

El consumo de estatinas, además de reducir el nivel de LDL y casos de enfermedad cardiovascular, presentan efectos pleiotrópicos, uno de ellos es el efecto antiinflamatorio donde hay una reducción en citocinas reguladores de la inflamación como son las IL-1, IL-6 y el TNF- α , propiciando así la reducción de la profundidad de bolsa y generando una ganancia en la inserción clínica, de acuerdo con diversos autores. ^(34, 36, 40, 44) En el estudio de AR Pradeep y col., determinaron la eficacia de la Rosuvastatina en gel al 1.2% de manera local, como tratamiento complementario del raspado y alisado radicular, obteniendo como resultado que la rosuvastatina mejoró los parámetros clínicos en sangrado al sondeo, inserción clínica y profundidad de bolsa, en los pacientes que se aplicó dicho tratamiento, sin presentar reacción adversa alguna, en comparación con los sujetos que recibieron un placebo. ⁽⁴⁵⁾ En los parámetros clínicos periodontales de los sujetos evaluados, se observó que el número de sitios con NI \geq 5 mm, fue menor en los pacientes de tratamiento con estatinas. Adicionalmente, se pudo observar que los NI de 3 - 4 mm fueron mayores en los sujetos con consumo de estatinas. Dichos resultados pueden sugerir la efectividad del consumo de estatinas, ya que contribuyen en la mejora de los parámetros clínicos periodontales que determinan pérdida de la inserción clínica. ^(2, 41, 46) En el presente estudio, los parámetros de SAS y SUP fueron menores en sujetos que consumieron estatinas en comparación con los sujetos que no consumieron, reduciendo las características clínicas

inflamatorias de la periodontitis, como lo menciona el actual esquema para la clasificación de las condiciones y enfermedades periodontales. ^(6, 7)

Las especies microbianas subgingivales tienen un papel importante en la etiología de la periodontitis, Socransky y col., mencionan que las especies *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola*, se encuentran en menor proporción y el complejo de *Actinomyces* en mayor proporción, en sujetos sanos periodontales, en comparación con sujetos con periodontitis, ⁽¹⁷⁾ así mismo, Ximénez-Fyvie y col., en su estudio donde evalúa a la población mexicana, menciona que se caracteriza por presentar incrementos significativos en los niveles, prevalencia y proporción de especies compatibles con salud periodontal (*Actinomyces* sp.), en sujetos sanos, en comparación de sujetos con periodontitis. ⁽²⁹⁾ En el presente estudio, las bacterias que pertenecen a los complejos de *Actinomyces* (*A. israelii*, *A. viscosus*), amarillo (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. oralis*), y morado (*A. odontolyticus*), consideradas especies compatibles con salud periodontal incrementaron en sujetos que consumieron estatinas, lo cual sugiere el comienzo del equilibrio ecológico de la microbiota subgingival.

Por otro lado, se ha demostrado que existe una íntima relación entre la DMT2 y la periodontitis, y particularmente en el aspecto microbiológico. En el estudio de Rodríguez y col., se obtuvo como resultado que la microbiota subgingival de los pacientes con DMT2 y periodontitis generalizada presenta un mayor número de cuentas bacterianas totales y de patógenos putativos tales como *C. gracilis*, *P. micra*, *P. nigrescens*, *S. noxia*, *S. constellatus*, así como especies compatibles con salud periodontal como *S. anginosus*, *S. gordonii*, *S.*

intermedius, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis* y *V. parvula*, en comparación de sujetos con DMT2 con periodontitis y sin periodontitis. ⁽²⁸⁾ Concordante con lo anterior, los sujetos con DMT2 <5 años del presente estudio, presentaron 29 de las 40 especies evaluadas con cuentas promedio menores, en sujetos bajo tratamiento con estatinas. En especies patógenas putativas que pertenecen a los complejos naranja (*P. intermedia*, *P. nigrescens*), el de “otros” (*P. loescheii*, *P. melaninogenica*) y patógenas reconocidas del complejo rojo (*T. denticola*) disminuyeron, sugiriendo la baja en la carga de patógenos periodontales en la microbiota subgingival de sujetos con DMT2 que consumieron estatinas.

Las estatinas además de disminuir los niveles de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares, muestran actividad antimicrobiana sobre especies periodontopatógenas tales como *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, y menor efecto sobre especies no patogénicas como *S. gordonii* y *A. naeslundii*, con base en el estudio realizado por Kaminska, M. y col., donde utilizaron placas de 96 pozos para la suspensión cultivos mono planctónicos y biopelículas multi bacterianas de las bacterias *P. gingivalis*, *S. gordonii*, *A. naeslundii*, *T. forsythia* y *F. nucleatum* donde agregaron a su vez, solución de 0,25 µg/ml de atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina, la simvastatina tuvo mejor actividad antibacteriana contra *P. gingivalis*, por otra parte, la especie patógena putativa *F. nucleatum* fue la más resistente a dicha estatina. ⁽³⁷⁾ Así mismo, en el estudio *in vitro* realizado por Emani, S. y col., determinaron la actividad antimicrobiana de la simvastatina (en forma de polvo) sobre las bacterias como *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis*, las cuales fueron sensibles en una dosis de concentración mínima inhibitoria de 1 µg/ ml de simvastatina para *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* en 2 µg/ml. ⁽⁴⁷⁾

A los sujetos del presente estudio, se les prescribió Rosuvastatina, donde se pudo observar un incremento en los niveles de los complejos bacterianos compatibles con salud como *Actinomyces*, morado y verde, sugiriendo aumento de especies compatibles con salud periodontal de la biopelícula subgingival.

Si bien la población total evaluada fue de 10 sujetos y el tiempo de estudio fue corto para obtener diferencias significativas, ya que la ADA menciona 6 meses para poder observar resultados contundentes, en el presente estudio se presentaron modificaciones en la microbiota que sugieren tendencia a la eubiosis de la biopelícula.

X CONCLUSIONES

Los pacientes recibidos en CAIPaDi con DMT2 (<5 años) que requieren la prescripción de estatinas, recibieron como tratamiento farmacológico la Rosuvastatina, así como insulina, en comparación con los sujetos que no fueron tratados con ninguno de los fármacos previamente mencionados, lo cual puede indicar que requieren atención para la dislipidemia, y para reducir el posible aumento de glucosa en sangre, derivado del consumo de las estatinas.

Dentro de los parámetros metabólicos, la glucosa rápida en sangre de los pacientes con tratamiento de estatinas, presentaron aumento con respecto a los sujetos sin consumo de estatinas, sin embargo, el perfil lipídico mejoró, sugiriendo el efecto de la rosuvastatina sobre la dislipidemia y prevención del riesgo de enfermedades cardiovasculares de sujetos con DMT2.

Se debe tomar en cuenta que el manejo del paciente con diabetes debe ser integral, por lo que los sujetos con consumo de estatinas deben complementar su tratamiento con un cambio de estilo de alimentación para mantener así un buen control nutricional, como lo llevan los pacientes de CAIPaDi.

Los sujetos con DMT2 de diagnóstico temprano del presente estudio, bajo tratamiento con estatinas, presentaron un cambio positivo en la inflamación periodontal a tres meses de su monitoreo médico y periodontal en CAIPaDi, las características clínicas periodontales como nivel de inserción, profundidad de bolsa , sangrado al sondeo y supuración disminuyeron, sugiriendo que tiene un efecto benéfico sobre los parámetros de inflamación que caracterizan a la periodontitis.

Aquellos sujetos que se encontraron bajo tratamiento de estatinas, presentaron disminución en los niveles, prevalencia y proporción de especies patógenas putativas y reconocidas, e incrementaron las cuentas, prevalencia y proporción de especies compatibles con salud periodontal, lo cual puede indicar una mejora en el equilibrio de la microbiota subgingival, derivado del consumo de la rosuvastatina, que indica que el perfil microbiológico encaminado a la restitución de la eubiosis de la biopelícula, en comparación con los sujetos que no recibieron tratamiento con estatinas.

XI REFERENCIAS

1. Kwon MJ, Byun SH, Kim JH, Kim JH, Kim SH, Kim NY, et al. Longitudinal follow-up study of the association between statin use and chronic periodontitis using national health screening cohort of Korean population. *Sci Rep.* 2022;12(1):5504.
2. Di Spirito F, Schiavo L, Pilone V, Lanza A. Periodontal and Peri-Implant Diseases and Systemically Administered Statins: A Systematic Review. 2021;9(9).
3. Wu CZ, Yuan YH, Liu HH, Li SS, Zhang BW, Chen W, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):204.
4. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J.* 2021;71(6):462-76.
5. Bascones-Martinez A, Matesanz-Perez P, Escribano-Bermejo M, González-Moles M, Bascones-Ilundain J, Meurman JH. Periodontal disease and diabetes-Review of the Literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16(6):e722-9.
6. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology.* 2018;89 Suppl 1:S1-s8.
7. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology.* 2018;89 Suppl 1:S237-s48.
8. Skyler JS. Diabetes mellitus: pathogenesis and treatment strategies. *J Med Chem.* 2004;47(17):4113-7.
9. IDF. IDF Diabetes Atlas 2021 [cited 2023 26/09/2023]. Available from: www.diabetesatlas.org.
10. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. 2020;21(17).
11. Løe H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(1):329-34.
12. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2021;33:3-9.
13. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. 2022;43(4):611-53.
14. Durruty P, García de los Ríos M. [Glucotoxicity and lipotoxicity: factors in the pathogenesis and evolution of type 2 diabetes]. *Rev Med Chil.* 2001;129(6):671-9.
15. Matías-Pérez D, Pérez-Campos E, García-Montalvo IA. [A GENETIC VIEW OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA]. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2421-6.
16. Abraham S, Premnath A, Arunima PR, Kassim RM. Critical Appraisal of Bidirectional Relationship between Periodontitis and Hyperlipidemia. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2019;9(2):112-8.
17. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000.* 2005;38:135-87.
18. do Nascimento C, Issa JPM, Watanabe E, Ito IY, NACIMENTO C, ISSA M, et al. DNA Checkerboard Method for Bacterial Pathogen Identification in Oral Diseases. *Int J Morphol.* 2006;24(4):619-24.

19. Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol.* 2015;60(4):667-74.
20. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
21. Buyoli L, Kathia R, Adriana M. Resultados del sistema de vigilancia epidemiológicas de patologías bucales SIVESPAB 2018 2018 [cited 2023]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia>.
22. Baeza M, Morales A. Effect of periodontal treatment in patients with periodontitis and diabetes: systematic review and meta-analysis. 2020;28:e20190248.
23. Kocher T, König J, Borgnakke WS, Pink C, Meisel P. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge. *Periodontol* 2000. 2018;78(1):59-97.
24. Thomas C, Minty M, Vinel A, Canceill T, Loubières P, Burcelin R, et al. Oral Microbiota: A Major Player in the Diagnosis of Systemic Diseases. 2021;11(8).
25. Britos MR, Sin S, Ortega SM. Porphyromonas gingivalis en fluido gingival de pacientes diabéticos tipo 2, y su relación con el control glucémico. *Revista de la Asociación Dental Mexicana.* 2022;79(2):85-91.
26. Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral microbiology and immunology.* 2007;22(3):175-81.
27. Casarin RC, Barbagallo A, Meulman T, Santos VR, Sallum EA, Nociti FH, et al. Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2013;48(1):30-6.
28. Rodríguez-Hernández AP, Márquez-Corona ML, Pontigo-Loyola AP, Medina-Solís CE. Subgingival Microbiota of Mexicans with Type 2 Diabetes with Different Periodontal and Metabolic Conditions. 2019;16(17).
29. Ximenez-Fyvie LA, Almaguer-Flores A, Jacobo-Soto V, Lara-Cordoba M, Sanchez-Vargas LO, Alcántara-Maruri E. Description of the subgingival microbiota of periodontally untreated Mexican subjects: chronic periodontitis and periodontal health. *Journal of periodontology.* 2006;77(3):460-71.
30. Fernández-Aguilar O, García-Ulloa AC, Torres-Viloria A, Zacarías-Castillo R. Aspectos terapéuticos de las estatinas y su participación multiorgánica. *Rev Endocrinol Nutr.* 2008;16:120-7.
31. Carrillo-Esper R, Sosa-García JO. Estatinas en el período perioperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2010;33(S1):172-4.
32. Morera CAV. Fármacos hipolipemiantes. *Revista médica de Costa Rica y centroamerica.* 2013;70(607):529-37.
33. Quesada CMS, Fallas DAC. Más allá del riesgo cardiovascular: Rol de la-Simvastatina en enfermedades neurodegenerativas. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.* 2018;8(5):1-11.
34. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Control Release.* 2015;215:12-24.

35. Albert Fàbregas L, González-Clemente JM. [Primary prevention of cardiovascular disease with statin in type 2 diabetes mellitus: Is it time to change our strategy?]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(8):358-9.
36. Ting M, Whitaker EJ, Albandar JM. Systematic review of the in vitro effects of statins on oral and perioral microorganisms. 2016;124(1):4-10.
37. Kamińska M, Aliko A, Hellvard A, Bielecka E, Binder V, Marczyk A, et al. Effects of statins on multispecies oral biofilm identify simvastatin as a drug candidate targeting *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of periodontology*. 2019;90(6):637-46.
38. Loiola PE. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2 2016 [cited 2023 7/11/2023]. Available from: <https://www.redgdps.org/>.
39. Li SS, Guo YS, Wang F, Zhao YG, Dan JH, Tang WR. [Statins in periodontitis therapy]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology*. 2017;52(2):91-5.
40. Tahamtan S, Shirban F, Bagherniya M, Johnston TP, Sahebkar A. The effects of statins on dental and oral health: a review of preclinical and clinical studies. *Journal of translational medicine*. 2020;18(1):155.
41. Haas AN, Furlaneto F, Gaio EJ, Gomes SC, Palioto DB, Castilho RM, et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Brazilian oral research*. 2021;35(Supp 2):e095.
42. Alvarez-Jimenez L, Morales-Palomo F, Moreno-Cabañas A, Ortega JF, Mora-Rodríguez R. Effects of statin therapy on glycemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *European journal of pharmacology*. 2023;947:175672.
43. Bailén Almorox R. [Cardiovascular disease primary prevention with a Mediterranean diet]. *Revista clinica espanola*. 2013;213(7):355-6.
44. Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, Teles Pde B, Carvalho Rde S, Martins RS, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis--a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;79(6):877-85.
45. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of periodontology*. 2015;86(6):738-45.
46. Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. 2018;53(3):267-87.
47. Emani S, Gunjiganur GV, Mehta DS. Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. *Contemporary clinical dentistry*. 2014;5(3):377-82.
48. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL, Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of clinical periodontology*. 1998;25(2):134-44.

XII TABLAS

Tabla1. Cepas de referencia empleadas para la elaboración de sondas de DNA.

Especie	ATCC	Complejo	Especie	ATCC	Complejo
<i>Actinomyces georgiae</i>	49285	Actinomyces	<i>Neisseria mucosa</i>	19696	Other
<i>Actinomyces israelii</i>	12102	Actinomyces	<i>Parvimonas micra</i>	33270	Naranja
<i>Actinomyces naeslundii</i>	12104	Actinomyces	<i>Porphyromonas endodontalis</i>	35406	Otro
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	17929	Morado	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	33277	Rojo
<i>Actinomyces viscosus</i>	43146	Actinomyces	<i>Prevotella intermedia</i>	25611	Naranja
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	*	No agrupado	<i>Prevotella melaninogenica</i>	25845	Otro
<i>Campylobacter gracilis</i>	33236	Naranja	<i>Prevotella nigrescens</i>	33563	Naranja
<i>Campylobacter rectus</i>	33238	Naranja	<i>Propionibacterium acnes</i>	6919	Otro
<i>Campylobacter showae</i>	51146	Naranja	<i>Selenomonas artemidis</i>	43528	Otro
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	33624	Verde	<i>Selenomonas noxia</i>	43541	No agrupado
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	27872	Verde	<i>Streptococcus anginosus</i>	33397	Amarillo
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	33612	Verde	<i>Streptococcus constellatus</i>	27823	Naranja
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	14266	Otro	<i>Streptococcus gordonii</i>	10558	Amarillo
<i>Eikenella corrodens</i>	23834	Verde	<i>Streptococcus intermedius</i>	27335	Amarillo
<i>Eubacterium saburreum</i>	33271	Otro	<i>Streptococcus mitis</i>	49456	Amarillo
<i>Eubacterium sulci</i>	35585	Otro	<i>Streptococcus oralis</i>	35037	Amarillo
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	**	Naranja	<i>Streptococcus sanguinis</i>	10556	Amarillo
<i>Fusobacterium periodonticum</i>	33693	Naranja	<i>Tannerella forsythia</i>	43037	Rojo
<i>Gemella morbillorum</i>	27824	Otro	<i>Treponema denticola</i>	35405	Rojo
<i>Leptotrichia buccalis</i>	14201	Otro	<i>Veillonella parvula</i>	10790	Morado

*DNA de los serotipos a (43717) y b (43718) será combinado para generar una sonda de DNA. **DNA de las subespecies nucleatum (25586), polymorphum (10953) y vincentii (49256) será combinado para generar una sonda de DNA. **ATCC:** número de referencia del American Type Culture Collection. **stp.:** serotipo. **Complejo:** agrupación en 8 complejos de acuerdo con la descripción de complejos bacterianos en la placa subgingival con las siguientes excepciones: *C. matruchotii*, *E. saburreum*, *E. sulci*, *G. morbillorum*, *L. buccalis*, *N. mucosa*, *P. endodontalis*, *P. melaninogenica*, *P. acnes* and *S. artemidis* agrupadas en "Otros". (17, 48)

Tabla 2 Datos generales de los pacientes evaluados sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6).

Estadísticos descriptivos	Sin consumo de estatinas n= 4				Con consumo de estatinas n=6				ANOVA SIG.
	Media	EEM	Mín.	Máx.	Media	EEM	Mín.	Máx.	
Ingresos mensuales (\$)	4750.00	2809.95	0	11000.00	2833.33	1796.60	0	9000.00	0.5608
Dependientes económicos	3.25	1.70	0	8.00	1.17	0.48	0	3.00	0.1946
Edad (años)	49.25	5.11	39.00	59.00	49.83	2.24	40.00	55.00	0.9084
Género (1=femenino,%)	50.00	28.87	0	100.00	50.00	22.36	0	100.00	100.0000
COVID (%)	100	0	0	1	33	21	0	100	0.0353
Diabetes (%)	100	0	0	1.00	100	0	0	1.00	-
Control farmacológico diabetes (%)	100	0	0	1.00	100	0	0	1.00	-
Dosis medicamento actual	2.25	0.25	2.00	3.00	1.33	0.33	1.00	2.00	0.0738
Tx. con estatinas (meses)	-	-	-	-	2.50	0.34	1.00	3.00	-
Tx. con estatinas(0-4 meses)	0	0	0	0	100	0	100	100	-
Insulina (%)	0	0	0	0	33	21	0	100	0.2415
Presión Arterial Sistólica (mm Hg)	109.33	4.33	102.00	117.00	114.17	3.79	103.00	125.00	0.4633
Presión Arterial Diastólica(mm Hg)	63.00	9.29	46.00	78.00	74.67	1.82	68.00	80.00	0.1224
Pulso (latidos/ min.)	68.00	7.36	56.00	89.00	76.67	1.56	72.00	83.00	0.1956
Temperatura (° C)	36.40	0.14	36.00	36.60	36.37	0.21	36.00	37.30	0.9096
Oxigenación (%)	94.00	0.71	93.00	96.00	93.33	0.80	92.00	97.00	0.5776
Peso (Kg)	84.75	5.95	71.30	97.20	72.37	4.35	59.20	86.10	0.1234
Estatura (cm)	161.75	3.38	153.00	168.00	161.50	2.85	152.00	168.00	0.9566
IMC (Kg/m2)	32.30	1.64	28.50	35.89	27.85	2.20	21.70	33.90	0.1822
IMCOMS	4.00	0.41	3.00	5.00	3.33	0.49	2.00	5.00	0.3670
Glucosa rápida en sangre (mg/ dL)	109.25	10.78	90.00	140.00	155.00	7.97	132.00	179.00	0.0082
Hemoglobinaglicosilada (HbA1c)	6.48	0.60	5.40	8.10	7.68	0.62	5.50	9.50	0.2219
Triglicéridos (mg/100)	120.75	41.98	60.00	245.00	212.50	44.85	85.00	408.00	0.1967
Colesterol (mg/100ml)	148.25	17.30	105.00	180.00	151.00	12.94	116.00	205.00	0.8999
HDL (mg/dl)	45.00	3.76	36.00	54.00	42.17	1.68	37.00	49.00	0.4591
LDL (mg/dl)	86.75	14.84	48.00	115.00	86.50	10.81	55.00	123.00	0.9892
IA (LDL/HDL)	1.89	0.27	1.33	2.60	2.05	0.29	1.12	3.15	0.7111
Riesgo aterogénico (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Riesgo de nesuropatía autonómica	1	0	1	1	1	0	1	1	-
Riesgo de neuropatía autonómica	0	0	0	0	0	0	0	0	-
No HDL (mg/dl)	103.25	14.60	69.00	129.00	108.00	13.54	73.00	166.00	0.8224
Consumo de carbohidratos (%)	48.75	2.53	43.00	55.00	47.33	3.04	39.00	55.00	0.7500
Consumo de proteínas (%)	22.25	2.02	19.00	28.00	20.00	0.93	16.00	23.00	0.2871
Consumo de grasas (%)	29.00	1.08	26.00	31.00	32.67	3.16	24.00	41.00	0.3906
Consumo energético (Kcal)	1421.50	39.63	1349.00	1502.00	1278.17	122.86	811.00	1750.00	0.3872
VFA (%)	185.25	16.21	148.00	224.00	162.17	26.19	83.00	223.00	0.5299
LBM (%)	53.18	3.87	43.40	62.00	47.77	2.32	42.30	57.60	0.2353
Ejercicio aeróbico (días/semana)	4.25	1.11	2.00	7.00	4.17	0.87	0	6.00	0.9540
Ejercicio aeróbico (min/día)	45.00	8.66	30.00	60.00	78.33	25.61	0	150.00	0.3384
Actividad física (pasos/día)	2464.00	2384.29	0.00	9616.00	2014.17	1208.13	0	6545.00	0.8569

IMC: Índice de Masa Corporal, **IMCOMS:** Índice de Masa Corporal de la OMS **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad, **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad, **IA:** índice aterogénico, **RNAP:** Riesgo de neuropatía autonómica periférica, **RNAC:** Riesgo de neuropatía autonómica cardíaca, **VFA:** grasa visceral, **LBM:** masa libre de grasa, **Tx:** tratamiento, **EEM:** Error estándar de la media, **Mín:** Mínimo, **Máx:** Máximo, **ANOVA SIG:** Significancia con prueba de ANOVA, IC95%. Color verde: $p < 0.05$, Color naranja: $p < 0.01$.

Tabla 3 Datos periodontales de los pacientes evaluados sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6).

Características periodontales	Sin consumo de estatinas n=4				Con consumo de estatinas				ANOVA SIG.
	Media	EEM	Mín.	Máx.	Media	EEM	Mín.	Máx.	
Estadio (1-4)	2.33	0.21	2.00	3.00	2.75	0.25	2.00	3.00	0.2415
Grado (1-3)	2.67	0.21	2.00	3.00	2.25	0.25	2.00	3.00	0.2415
Extensión (loc: 1/ gen: 2)	2.00	0	2.00	2.00	2.00	0	2.00	2.00	-
Dientes faltantes (Número)	2.83	1.19	0	8.00	1.00	0.41	0.00	2.00	0.2646
NI (media)	1.68	0.65	0.56	4.88	1.12	0.37	0.59	2.21	0.5400
NI ≥5 (mm)	12.00	10.46	0	64.00	2.75	1.11	1.00	6.00	0.5003
NI 3-4 (mm)	13.83	3.22	4.00	24.00	20.50	13.76	1.00	61.00	0.5813
NI <3 (mm)	22.50	3.96	8.00	35.00	19.25	11.07	4.00	52.00	0.7548
NI 1-2 (mm)	103.67	18.60	20.00	150.00	119.25	22.67	54.00	151.00	0.6099
PB (mm)	2.92	0.17	2.42	3.65	2.69	0.34	2.26	3.70	0.5319
PLA (0/1)	90.51	4.85	70.83	100.00	88.65	5.98	74.36	100.00	0.8151
ENR (0/1)	89.26	4.31	72.62	100.00	71.27	13.44	35.80	100.00	0.1693
SAS (0/1)	43.90	12.32	12.96	85.71	25.26	9.29	0.64	44.64	0.3063
SUP (0/1)	0.33	0.33	0	2.00	0	0	0	0	0.4468

Loc: localizada, **Gen:** generalizada, **NI:** Nivel de inserción, **PB:** Profundidad de bolsa, **PLA:** Placa, **ENR:** Enrojecimiento, **SAS:** sangrado, **SUP:** Supuración, **EEM:** Error estándar de la media, **Mín:** Mínimo, **Máx:** Máximo, **ANOVA SIG:** Significancia con prueba de ANOVA, IC95%.

Tabla 4 Niveles promedio (cuentas bacterianas x 10⁵ ± EEM) de los pacientes evaluados sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6).

Cuentas bacterianas (X 10 ⁵)	Sin consumo de estatinas n=4				Consumo de estatinas n=6				ANOVA SIG.
	Media	EEM	Mín.	Máx.	Media	EEM	Mín.	Máx.	
<i>A. georgiae</i>	1.42	0.47	0.02	2.67	0.74	0.38	0.00	1.53	0.3308
<i>A. israelii</i>	2.42	0.83	0.17	5.53	1.09	0.46	0.15	2.34	0.2618
<i>A. naeslundii</i>	2.53	0.87	0.05	5.42	2.92	0.89	0.89	4.69	0.7723
<i>A. odontolyticus</i>	1.31	0.77	0.00	4.95	0.89	0.54	0.02	2.46	0.6979
<i>A. viscosus</i>	3.13	0.73	0.60	5.46	2.11	0.82	0.76	4.31	0.3907
<i>A. a. b.</i>	4.50	2.07	0.23	14.05	7.24	3.24	0.87	15.71	0.4752
<i>C. gracilis</i>	2.62	1.05	0.13	7.06	0.83	0.54	0.00	2.33	0.2296
<i>C. rectus</i>	2.42	0.89	0.00	5.19	2.21	0.70	1.05	4.26	0.8689
<i>C. showae</i>	2.18	0.75	0.37	5.23	2.16	0.65	0.54	3.47	0.9833
<i>C. gingivalis</i>	1.72	0.87	0.00	5.45	1.26	0.39	0.47	2.27	0.6956
<i>C. ochracea</i>	0.95	0.53	0.00	3.42	0.38	0.19	0.00	0.90	0.4272
<i>C. sputigena</i>	0.96	0.32	0.00	2.07	0.28	0.11	0.06	0.52	0.1303
<i>C. matrucotii</i>	5.19	1.80	0.76	12.28	5.37	2.47	0.93	12.36	0.9549
<i>E. corrodens</i>	1.27	0.41	0.04	2.29	1.27	0.33	0.71	2.19	0.9997
<i>E. nodatum</i>	1.37	0.54	0.00	3.36	0.71	0.39	0.11	1.80	0.3999
<i>E. saburreum</i>	2.57	1.30	0.23	7.90	3.38	1.07	0.73	5.35	0.6691
<i>F. alacis</i>	2.17	0.86	0.00	5.24	2.30	0.88	0.20	4.23	0.9191
<i>F. nuc nuc</i>	2.98	0.92	0.00	6.05	2.59	0.36	2.22	3.67	0.7547
<i>F. periodonticum</i>	3.63	0.99	0.16	6.80	3.19	0.80	0.90	4.44	0.7621
<i>G. morbillorum</i>	0.69	0.25	0.00	1.40	0.67	0.41	0.00	1.87	0.9785
<i>N. mucosa</i>	1.60	0.86	0.00	5.42	2.39	1.24	0.23	4.63	0.6016
<i>P. micra</i>	2.81	0.95	0.27	6.42	2.43	0.36	1.66	3.40	0.7613
<i>P. endodontalis</i>	5.36	1.66	0.15	11.99	3.98	1.94	0.70	8.85	0.6091
<i>P. gingivalis</i>	5.61	2.22	0.41	15.75	5.84	3.34	0.47	15.58	0.9534
<i>P. intermedia</i>	2.87	1.03	0.11	7.30	1.40	0.59	0.39	2.59	0.3156
<i>P. loescheii</i>	2.80	0.90	0.76	6.39	2.45	0.32	1.89	3.37	0.7742
<i>P. melaninog.</i>	2.08	0.59	0.24	3.77	1.36	0.48	0.56	2.61	0.4145
<i>P. nigrescens</i>	6.47	4.05	0.17	26.22	4.33	1.25	1.61	7.59	0.6897
<i>P. acnes</i>	0.49	0.14	0.00	1.03	0.93	0.62	0.06	2.77	0.4192
<i>S. noxia</i>	0.56	0.31	0.00	2.00	0.56	0.16	0.35	1.02	0.9984
<i>S. anginosus</i>	2.23	0.81	0.16	5.85	1.75	1.14	0.06	4.94	0.7332
<i>S. constellatus</i>	2.60	0.66	0.00	4.10	2.59	0.83	0.76	4.00	0.9883
<i>S. gordonii</i>	2.38	0.79	0.00	4.88	2.48	1.14	0.26	4.75	0.9410
<i>S. intermedius</i>	1.35	0.39	0.12	2.46	0.88	0.39	0.44	2.06	0.4414
<i>S. mitis</i>	0.88	0.46	0.00	2.88	0.81	0.41	0.00	1.61	0.9155
<i>S. oralis</i>	0.65	0.39	0.00	2.52	0.47	0.30	0.00	1.30	0.7550
<i>S. sanguinis</i>	1.76	0.61	0.09	3.45	1.40	0.95	0.00	4.14	0.7421
<i>T. forsythia</i>	8.44	2.67	0.17	15.85	7.98	5.13	0.39	22.95	0.9331
<i>T. denticola</i>	3.68	1.03	0.59	7.30	1.61	0.80	0.28	3.84	0.1867
<i>V. parvula</i>	3.92	1.11	0.17	7.27	2.73	0.62	1.09	4.09	0.4435
Niveles totales _1 cuentas	104.53	28.90	17.88	190.29	89.94	23.01	53.51	150.23	0.7278

Media: % de sitios con cuentas totales x10⁵ de cada especie bacteriana, **EEM**: Error estándar de la media, **Mín**: Mínimo, **Máx**: Máximo, **ANOVA SIG**: Significancia con prueba de ANOVA, IC95%, **A. a. b.**: *A. actinomycetemcomitans* stp. b.

Tabla 5. Prevalencia promedio (% de sitios colonizados \pm EEM) de los pacientes evaluados sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6).

Prevalencia	Sin consumo de estatinas n = 4				Consumo de estatinas n = 6				ANOVA SIG.
	Media	EEM	Mín.	Máx.	Media	EEM	Mín.	Máx.	
<i>A. georgiae</i>	32.14	0.17	0	0.68	44.64	0.12	0.07	0.71	0.5562
<i>A. israelii</i>	41.07	0.16	0.07	0.75	61.31	0.12	0.14	0.96	0.3434
<i>A. naeslundii</i>	57.14	0.11	0.29	0.82	51.19	0.14	0.07	0.89	0.7621
<i>A. odontolyticus</i>	26.79	0.17	0.07	0.79	40.48	0.15	0	0.96	0.5710
<i>A. viscosus</i>	65.18	0.14	0.32	0.89	72.02	0.07	0.43	0.96	0.6372
<i>A. a. b</i>	66.07	0.14	0.39	0.93	63.69	0.10	0.21	0.96	0.8888
<i>C. gracilis</i>	16.07	0.09	0.00	0.39	37.50	0.10	0.07	0.64	0.1789
<i>C. rectus</i>	53.57	0.10	0.32	0.71	47.02	0.11	0	0.71	0.6906
<i>C. showae</i>	50.89	0.13	0.14	0.75	64.88	0.15	0.11	0.96	0.5258
<i>C. gingivalis</i>	38.39	0.10	0.21	0.64	38.10	0.11	0	0.68	0.9855
<i>C. ochracea</i>	16.96	0.07	0.00	0.32	30.36	0.11	0	0.68	0.3909
<i>C. sputigena</i>	10.71	0.04	0.04	0.21	22.02	0.06	0	0.39	0.1878
<i>C. matruchotii</i>	60.71	0.14	0.36	0.96	61.31	0.13	0.18	0.96	0.9767
<i>E. corrodens</i>	36.61	0.03	0.29	0.43	40.48	0.11	0.07	0.71	0.7839
<i>E. nodatum</i>	16.07	0.07	0.04	0.32	31.55	0.08	0	0.50	0.2140
<i>L. saburreum</i>	54.46	0.13	0.18	0.75	38.69	0.11	0.07	0.71	0.3799
<i>F. alocis</i>	47.32	0.15	0.07	0.71	38.69	0.13	0	0.79	0.6758
<i>F. nuc nuc</i>	52.68	0.07	0.32	0.68	50.60	0.12	0	0.75	0.9019
<i>F. periodonticum</i>	65.18	0.14	0.25	0.93	61.31	0.12	0.11	1.00	0.8432
<i>G. morbillorum</i>	16.96	0.07	0	0.32	18.45	0.08	0	0.54	0.8961
<i>N. mucosa</i>	45.54	0.19	0.11	0.82	35.71	0.13	0	0.71	0.6693
<i>P. micra</i>	41.96	0.07	0.25	0.57	44.05	0.11	0.11	0.71	0.8906
<i>P. endodontalis</i>	57.14	0.18	0.18	1.00	64.88	0.12	0.11	0.93	0.7165
<i>P. gingivalis</i>	59.82	0.19	0.21	1.00	61.31	0.12	0.18	0.96	0.9453
<i>P. intermedia</i>	28.57	0.11	0.11	0.57	34.52	0.10	0.04	0.79	0.7093
<i>P. loescheii</i>	55.36	0.06	0.46	0.71	58.93	0.11	0.25	1.00	0.8111
<i>P. melaninog.</i>	29.46	0.06	0.18	0.43	44.64	0.07	0.14	0.57	0.1519
<i>P. nigrescens</i>	55.36	0.16	0.29	1.00	57.14	0.13	0.11	0.96	0.9319
<i>P. acnes</i>	25.00	0.10	0.07	0.54	28.57	0.09	0	0.68	0.8067
<i>S. noxia</i>	25.00	0.07	0.14	0.46	32.14	0.12	0	0.86	0.6759
<i>S. anginosus</i>	45.54	0.22	0.07	0.93	67.86	0.11	0.21	0.96	0.3394
<i>S. constellatus</i>	40.18	0.10	0.18	0.61	45.83	0.13	0	0.82	0.7580
<i>S. gordonii</i>	53.57	0.20	0.07	0.89	54.76	0.15	0	0.96	0.9619
<i>S. intermedius</i>	28.57	0.05	0.21	0.43	45.83	0.10	0.07	0.71	0.2146
<i>S. mitis</i>	16.96	0.07	0	0.32	29.17	0.15	0	0.93	0.5431
<i>S. oralis</i>	25.00	0.13	0	0.54	41.67	0.16	0	0.96	0.4689
<i>S. sanguinis</i>	39.29	0.20	0	0.89	48.81	0.11	0.14	0.71	0.6681
<i>T. forsythia</i>	48.21	0.17	0.11	0.86	67.86	0.12	0.11	0.96	0.3604
<i>T. denticola</i>	42.86	0.10	0.18	0.64	63.69	0.11	0.18	0.96	0.2095
<i>V. parvula</i>	63.39	0.10	0.43	0.89	62.50	0.12	0.18	0.96	0.9583
Prevalencia total	41.29	7.35	25.45	55.27	47.60	6.38	20.89	63.48	0.5405

Media: % de sitios con cuentas totales x10⁵ de cada especie bacteriana. **EEM:** Error estándar de la media, **Mín:** Mínimo, **Máx:** Máximo, **ANOVA SIG:** Significancia con prueba de ANOVA, IC95%, **A. a. b.:** *A. actinomycetemcomitans* stp. b

Tabla 6. Proporción promedio (porcentaje del total de las cuentas de las sondas DNA) de las 40 especies bacterianas evaluadas de los pacientes sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6).

Proporción	Sin consumo de estatinas n = 4				Consumo de estatinas n = 6				ANOVA SIG.
	Media	EEM	Mín.	Máx.	Media	EEM	Mín.	Máx.	
<i>A. georgiae</i>	0.39	0.22	0	0.90	0.81	0.30	0.05	2.04	.3363
<i>A. israelii</i>	1.20	0.59	0.17	2.83	2.55	0.86	0.65	5.87	.2827
<i>A. naeslundii</i>	3.71	0.97	1.32	5.38	1.97	0.62	0.21	3.73	.1500
<i>A. odontolyticus</i>	0.39	0.25	0.02	1.13	0.56	0.31	0	2.06	.7049
<i>A. viscosus</i>	2.77	0.99	1.40	5.71	4.04	0.95	1.35	7.74	.3990
<i>A. a. b</i>	5.49	1.82	0.91	9.58	3.64	1.18	0.81	7.78	.3963
<i>C. gracilis</i>	0.43	0.22	0	0.87	1.71	0.67	0.41	4.83	.1724
<i>C. rectus</i>	4.79	3.47	0.79	15.15	2.08	0.88	0.00	5.71	.3870
<i>C. showae</i>	1.84	0.87	0.24	4.25	1.78	0.56	0.37	3.81	.9564
<i>C. gingivalis</i>	0.77	0.24	0.42	1.47	1.00	0.59	0	3.85	.7773
<i>C. ochracea</i>	0.26	0.13	0	0.57	0.46	0.21	0	1.39	.4910
<i>C. sputigena</i>	0.13	0.05	0.02	0.26	0.40	0.10	0	0.68	.0647
<i>C. matruchotii</i>	4.17	1.43	0.88	7.85	4.03	1.39	0.33	10.29	.9467
<i>E. corrodens</i>	1.05	0.36	0.28	1.97	2.36	1.70	0.03	10.77	.5608
<i>E. nodatum</i>	0.39	0.27	0.09	1.19	1.14	0.38	0	2.25	.1911
<i>E. saburreum</i>	6.16	2.09	0.40	9.26	1.78	0.64	0.24	4.21	.0447
<i>F. alocis</i>	1.49	0.50	0.05	2.23	1.48	0.34	0	2.14	.9791
<i>F. nuc nuc</i>	1.97	0.32	1.21	2.79	1.92	0.42	0	2.82	.9293
<i>F. periodonticum</i>	3.96	2.06	0.56	9.74	3.12	0.86	0.86	5.99	.6773
<i>G. morbillorum</i>	0.31	0.20	0	0.90	0.45	0.19	0	1.22	.6458
<i>N. mucosa</i>	4.35	2.48	0.08	9.82	1.01	0.59	0	3.81	.1492
<i>P. micra</i>	1.97	0.42	1.27	3.12	2.92	1.43	0.29	9.79	.6167
<i>P. endodontalis</i>	10.33	8.15	0.31	34.53	4.69	1.21	0.44	9.37	.4188
<i>P. gingivalis</i>	5.36	3.38	0.47	15.35	3.73	0.89	0.72	7.10	.5893
<i>P. intermedia</i>	1.55	1.02	0.34	4.59	2.24	0.77	0.06	4.67	.5988
<i>P. loescheii</i>	4.15	2.57	0.99	11.81	4.22	1.99	1.04	13.14	.9824
<i>P. melaninog.</i>	0.86	0.37	0.17	1.63	1.23	0.26	0.19	1.93	.4326
<i>P. nigrescens</i>	4.66	1.48	2.10	8.44	4.98	1.82	0.07	11.87	.9035
<i>P. acnes</i>	0.92	0.77	0.03	3.22	2.72	2.48	0	15.11	.5859
<i>S. noxia</i>	0.45	0.12	0.11	0.68	0.62	0.30	0	1.89	.6800
<i>S. anginosus</i>	2.43	2.06	0.06	8.58	1.88	0.39	0.53	2.94	.7560
<i>S. constellatus</i>	2.23	0.98	0.56	5.06	2.91	1.17	0	8.05	.6936
<i>S. gordonii</i>	1.92	0.96	0.06	4.37	1.51	0.44	0	3.05	.6771
<i>S. intermedius</i>	0.49	0.18	0.17	1.00	0.68	0.14	0.11	0.98	.4252
<i>S. mitis</i>	0.53	0.30	0	1.25	0.74	0.59	0	3.65	.7858
<i>S. oralis</i>	0.27	0.20	0	0.85	0.37	0.17	0	1.05	.7348
<i>S. sanguinis</i>	1.49	1.28	0	5.32	0.88	0.24	0.13	1.70	.5828
<i>T. forsythia</i>	6.41	4.15	0.35	18.25	8.18	1.49	2.26	12.37	.6515
<i>T. denticola</i>	0.98	0.22	0.47	1.35	3.07	0.90	1.03	6.99	.1027
<i>V. parvula</i>	3.41	0.75	1.83	5.41	4.02	1.04	0.34	7.82	.6796

Media: % de sitios con cuentas totales x10⁵ de cada especie bacteriana. **EEM:** Error, **Mín:** Mínimo, **Máx:** Máximo, **ANOVA SIG:** Significancia con prueba de ANOVA, IC95%, **A. a. b.:** *A. actinomycetemcomitans* stp. b, Color verde: p<0.05.

Tabla 7. Proporciones promedio (% de cuentas bacterianas totales) de las 40 especies bacterianas agrupada por complejos de los pacientes evaluados sin consumo de estatinas (n= 4) y con consumo de estatinas (n= 6).

Proporción por complejos	Sin consumo de estatinas n = 4				Consumo de estatinas n = 6				ANOVA SIG.
	Media	EEM	Mín.	Máx.	Media	EEM	Mín.	Máx.	
<i>Actinomyces</i> sp.	8.07	2.37	3.66	14.64	9.37	1.82	5.17	15.99	.6694
Amarillo	7.12	4.65	0.67	20.89	6.07	1.20	0.96	9.36	.7973
Morado	3.80	0.61	2.96	5.59	4.59	1.03	0.53	7.99	.5842
Verde	2.21	0.60	0.90	3.24	4.22	1.49	0.68	11.05	.3253
Naranja	23.80	4.06	16.75	34.58	24.80	2.52	14.58	33.46	.8294
Rojo	12.74	7.66	1.59	34.95	14.98	2.68	4.01	21.25	.7547
No-agrupados	5.94	1.75	1.45	9.69	4.26	1.37	0.81	9.68	.4677
Otros	32.75	9.18	21.82	60.16	21.60	2.87	15.16	31.58	.2056

Media: % de sitios con cuentas totales x105 de cada especie bacteriana. **EEM:** Error estándar de la media, **Mín:** Mínimo, **Máx:** Máximo, **ANOVA SIG:** Significancia con prueba de ANOVA, IC95%.

XIII FIGURAS

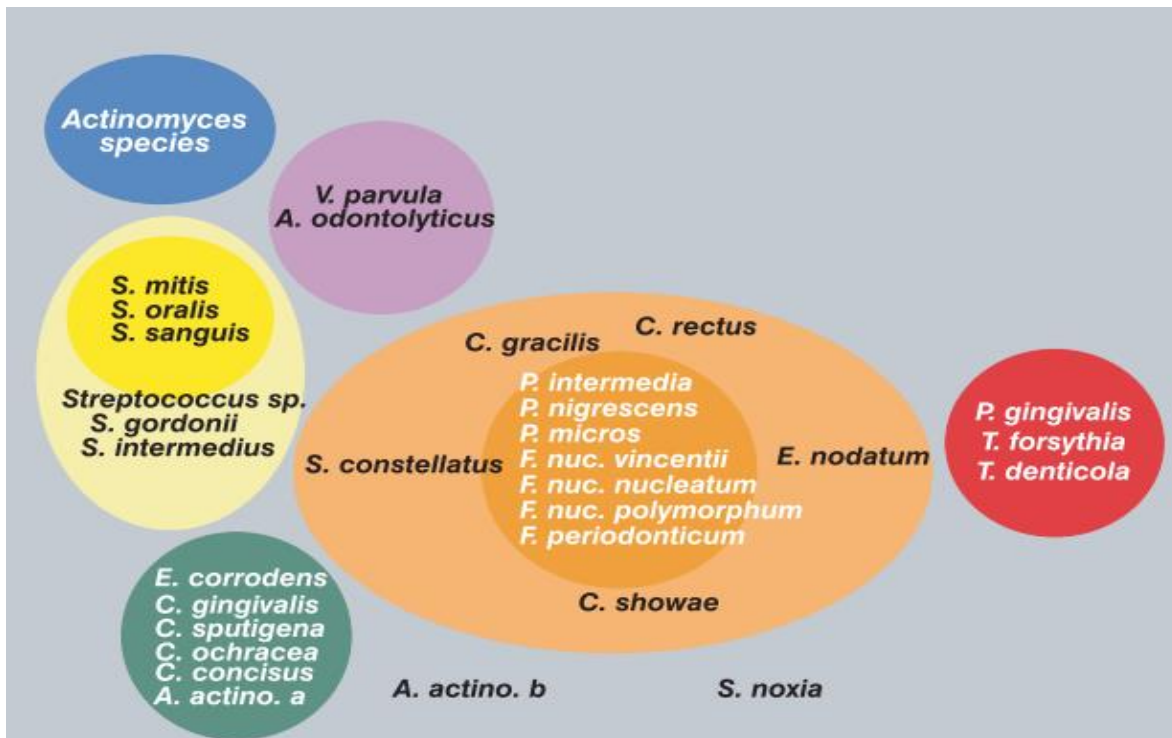


Figura 1: Diagrama representativo de las asociaciones entre especies bacterianas de la placa subgingival, agrupadas por complejos microbianos. Los complejos de *Actinomyces*, morado, amarillo y verde son especies consideradas como “colonizadoras primarias” o que están asociadas a salud periodontal. El complejo naranja se compone principalmente de especies “colonizadoras puente” o periodontopatógenas putativas, y el complejo rojo se compone por especies “colonizadoras tardías” o patógenas reconocidas, modificado de Socransky. (17)

XIV ANEXOS

ANEXO 1. Oficio de aceptación de la ENMIENDA (REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627)



CIUDAD DE MÉXICO, A 07 DE FEBRERO DE 2023
No. OFICIO MCONTROL-164/2023
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. SOFIA RIOS VILLAVICENCIO
INVESTIGADORA PRINCIPAL
CENTRO DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON DIABETES (CAIPADI)
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

En respuesta a su oficio del pasado 31 de enero, en relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

“Descripción de la microbiota subgingival y modificadores endógenos, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, previo y durante su control médico”
Ref. 3772

Le informamos que se **toma conocimiento** del informe anual del estudio, así mismo se **autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 07 de febrero de 2024.**

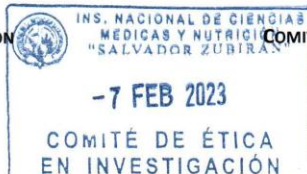
Sin más por el momento, quedamos de usted.

ATENTAMENTE,

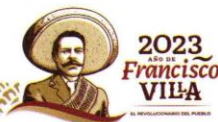
DR. CARLOS A. HINOJOSA BECERRIL
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CAHB/MGC/MARV


DRA. MARTHA GUEVARA CRUZ
SECRETARIA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Avenida Vasco de Quiroga No. 15 Colonia Belisario Domínguez Sección XVI Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



ANEXO 2. [Carta de consentimiento informado para participar en el proyecto](#)



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Descripción de la microbiota subgingival y modificadores endógenos, de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de reciente diagnóstico, previo y durante su control médico

(NOVIEMBRE 2021, VERSIÓN 1)

Investigador principal: Dra. Sofía Ríos Villavicencio
Dirección del investigador: Vasco de Quiroga 15 Sección XVI Belisario Domínguez, Tlalpan 14080 Ciudad de México
Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias 24 horas): 55737378 / emergencias 5513977385 / 5554124791
Investigadores participantes: Dr. Sergio Hernández Jiménez, Dra. Arely Hernández Jasso, Mtro. José Isaac Maldonado Noriega, Dra. Adriana Patricia Rodríguez Hernández, Dra. Laurie Ann Ximénez Fyvie.
Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 1.0; mayo 19, 2021

INTRODUCCIÓN:

Este documento es una invitación a participar en un estudio de investigación del Instituto. Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento; pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Procedimiento para dar su consentimiento. Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar o no como sujeto de investigación en este proyecto. El investigador le debe explicar ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y **usted tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decidir si acepta participar.** Cualquiera que sea su decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto.

Con el fin de tomar una decisión verdaderamente informada sobre si acepta participar o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los posibles riesgos y beneficios a su salud al participar. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, la cual podrá comentar con quien usted quiera, por ejemplo, un familiar, su médico tratante, el investigador principal de este estudio o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final, una vez leída y entendida esta información, se le invitará a que forme parte del proyecto y si usted acepta, sin ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Al final de la explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

Avenida Vasco de Quiroga No. 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI, Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 56 87 09 00 www.incmniz.mx



ANEXO 3. [Historia clínica para paciente de periodoncia.](#)

HISTORIA CLÍNICA PARA PACIENTE DE PERIODONCIA

FE-GML/PO:014 (2)

1. DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Nombre: _____
 Nombre(s) Apellido paterno Apellido materno

Dirección: _____
 Calle Número Interior Colonia

 Ciudad Código Postal Estado/Municipio

Teléfono(s): _____
 Particular Trabajo Celular

Ocupación: _____ **RFC o CURP:** _____

Fecha de la visita: _____ **Fecha de nacimiento:** _____
día (00) - mes (letra) - año (0000) día (00) - mes (letra) - año (0000)

Género: Masculino Femenino **Edad:** _____
 Años

2. LUGAR DE NACIMIENTO

Paciente: _____
 Ciudad Estado País

Padre: _____
 Ciudad Estado País

Madre: _____
 Ciudad Estado País

Abuelo paterno: _____
 Ciudad Estado País

Abuela paterna: _____
 Ciudad Estado País

Abuelo materno: _____
 Ciudad Estado País

Abuela materna: _____
 Ciudad Estado País

Solic. no.: _____ **Cód. G:** _____ **Cód. I:** _____ **Cód. PHD:** _____ **Cód. INO:** _____ **Cód. INM:** _____ **Cód. INH:** _____
Asignar Asignar Asignar Asignar Asignar Asignar Asignar

Cód. Check: _____ **Cód. INC:** _____ **Clinico:** _____ **Abontador:** _____

ANEXO 4. [Ficha periodontal.](#)

Laboratorio de Genética Molecular
Facultad de Odontología
Universidad Nacional Autónoma de México



FICHA PERIODONTAL

FE-GMLIFO-015 (4)

Paciente: _____ Fecha: _____
Nombre(s) Apellido paterno Apellido materno día (00) - mes (letra) - año (0000)

		PRIMER SONDAJE Vestibular																	
Cuadrante		1 Derecho								2 Izquierdo								Cuadrante	
Superior	Diente	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	Diente	Superior		
	Sitio	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1		3	Sitio
	PLA																	PLA	
	ENR																	ENR	
	PB																	PB	
	m(NI)																	m(NI)	
	SAS																	SAS	
	SUP																	SUP	
Inferior	Diente	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	Diente	Inferior		
	Sitio	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1	3	2	1		3	Sitio
	PLA																	PLA	
	ENR																	ENR	
	PB																	PB	
	m(NI)																	m(NI)	
	SAS																	SAS	
	SUP																	SUP	
Cuadrante		4 Derecho								3 Izquierdo								Cuadrante	

Solicitud no.: _____ Código G: _____ Código I: _____ Código PHD: _____ Código INO: _____ Código INM: _____ Código INH: _____
Asignar Asignar Asignar Asignar Asignar Asignar Asignar

Código Check: _____ Código INC: _____ Clínico: _____ Apuntador: _____
Asignar Asignar Nombre Firma Iniciales

SÓLO PARA USO INTERNO



Activar Windows
Circuito de la Investigación Científica
Cd. Universitaria 04510, CDMX.

FE-GMLIFO-006

ANEXO 5. [Ficha para el registro de muestras y de antropometría.](#)

Laboratorio de Genética Molecular
Facultad de Odontología
Universidad Nacional Autónoma de México



FORMATOS ESPECÍFICOS

Ficha para registro de muestras y de antropometría

FE-GMLIFO-016(4)

Nombre del Paciente: _____
Nombre(s) Apellido paterno Apellido materno

1. Muestras de placa dentobacteriana para Checkerboard (todos los sitios MV)

¿Se tomaron estas muestras? Sí No

Fecha de la toma de muestras: ____ / ____ / ____
Día Mes Año
(00) (letra) (0000)

Marcar caja con nombre completo del paciente, fecha de la toma de muestra y código "Checkerboard"

2. Muestra de células epiteliales de mucosa bucal (una por paciente en tarjeta FTA)

¿Se tomó esta muestra? Sí No

Fecha de la toma de muestra: ____ / ____ / ____
Día Mes Año
(00) (letra) (0000)

Marcar la tarjeta FTA y el sobre con nombre completo del paciente, fecha de la toma de muestra y código "G"