

CALCIFICACIONES PULPARES POR EL USO DE ESTATINAS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pulp calcifications due to the use of statins: literature review

Mora Morales Dania ^{*1}, Cedillo Orellana Ivanna ²

¹ Ministerio de Salud Pública. Ecuador

² Unidad Académica de Salud y Bienestar. Carrera de Odontología. Universidad Católica de Cuenca. Cuenca-Ecuador.

* daniamora@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

El objetivo de este artículo fue describir la relación existente entre el uso de estatinas y calcificaciones pulpares, a través de la revisión y análisis de artículos científicos. Metodología: se evaluaron artículos publicados en las bases de datos de PubMed, Scopus, Research4life, Scielo y Google académico; aplicando una delimitación temporal de 10 años incluyendo artículos en inglés y español. De forma inicial se eligieron 26 artículos, de los cuales se excluyeron 6, debido a que no cumplían con los criterios de inclusión. Como resultado la estatina que demostró una diferenciación odontogénica mejorada, una formación de tejido mineralizado acelerado y aumento en la actividad de la ALPasa (un marcador temprano de mineralización) en estudios in vivo e in vitro fue la Simvastatina. La formación de calcificaciones pulpares, a causa de la administración sistémica de estatinas, no se encuentra determinada; aunque por el hecho de padecer una enfermedad cardiovascular y tomar estatinas se puede presentar una mayor incidencia de piedras pulpares, que a su vez producen estrechamientos del lumen en las arteriolas precapilares medianas y pequeñas dentro de los vasos pulpares dentales. Conclusiones: la causa de las calcificaciones pulpares por el uso de estatinas administradas por vía sistémica, aún no se encuentra esclarecida. En cuanto al ámbito clínico, se ha demostrado que las estatinas a ciertas cantidades, favorecen la formación de nódulos de mineralización y la promoción de la diferenciación odontoblastica.

Palabras clave: Calcificaciones de la pulpa dental, Denticulo, Piedras de la pulpa dentaria, Estatinas, Estatinas HMG-CoA.

ABSTRACT

The objective of this article was to describe the relationship between the use of statins and pulpal calcifications, through the review and analysis of scientific articles. Methodology: articles published in the PubMed, Scopus, Research4life, Scielo and academic Google databases were evaluated; applying a time limit of 10 years including articles in English and Spanish. Initially, 26 articles were chosen, of which 6 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. As a result, the statin that demonstrated improved odontogenic differentiation, accelerated mineralized tissue formation, and increased ALPase activity (an early marker of mineralization) in in vivo and in vitro studies was Simvastatin. The formation of pulpal calcifications, due to the systemic administration of statins, has not been determined; However, due to cardiovascular disease and taking statins, there may be a higher incidence of pulp stones, which in turn produce narrowing of the lumen in the small and medium precapillary arterioles within the dental pulp vessels. Conclusions: the cause of pulpal calcifications due to the use of systemically administered statins is not yet clarified. As for the clinical setting, it has been shown that statins at certain amounts favor the formation of mineralization nodules and the promotion of odontoblastic differentiation.

Key words: Dental pulp calcifications, Denticle, Dental pulp stones, Statins, HMG-CoA statins.

INTRODUCCIÓN

Las calcificaciones pulpares son masas nodulares y mineralizadas que aparecen en las porciones coronales o radiculares del órgano pulpar, suelen ser asintomáticas, a menos que afecten a los nervios o a los vasos sanguíneos. A pesar de una serie de estudios microscópicos e histoquímicos, para conocer la causa exacta de su etiología, las calcificaciones pulpares y su origen sigue siendo en gran medida desconocido, aunque estas masas nodulares han sido relacionadas con la edad, la alteración del riego sanguíneo pulpar, la predisposición genética, los irritantes de larga duración como caries, restauraciones profundas, abrasiones, etc.; y entre los factores sistémicos vinculados se encuentran enfermedades cardiovasculares que involucren el uso prolongado de medicamentos como las estatinas.¹⁻³

Las estatinas son fármacos que inhiben la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA), enzima que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol en el hígado y que, en el campo odontológico, afectan tanto la diferenciación como la función de los osteoblastos y los odontoblastos. La aplicación local de Simvastatina (SV), medicamento perteneciente a la familia de las estatinas, aumenta la formación de dentina tanto *in vitro* e *in vivo*, y es probable que su uso sistémico a largo plazo, pueda producir un aumento de la formación de dentina terciaria y puede dar lugar a efectos adversos como las calcificaciones pulpares.³

Las estatinas representan uno de los principales agentes terapéuticos que se asocian con enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas, ya que más de 255 millones de adultos a nivel mundial toman esta medicina para reducir riesgos. En Estados Unidos, las estatinas son prescritas al 25% de su población mayor de 45 años.^{4,5}

El objetivo de este trabajo es describir la relación existente entre el uso de estatinas y calcificaciones pulpares, a través de la revisión y análisis de artículos científicos.

ESTADO DEL ARTE

Estatinas: concepto, usos y efectos

La familia de fármacos denominadas estatinas son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa, enzima que limita la velocidad de la biosíntesis del colesterol en el hígado y que suele unirse a lipoproteínas de baja densidad (LDL), que se asocian usualmente a la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. El resultado de su uso

será la regulación positiva de los receptores de lipoproteínas y, por lo tanto, la reducción de los niveles de colesterol de LDL intracelulares circulantes, en aproximadamente 25 a 45% dependiendo de qué tipo de estatina se use.³⁻⁵

Más allá de su potente resultado hipolipemiante, las estatinas tienen múltiples efectos prometedores en el cuerpo humano como resultados pleiotrópicos que incluyen mejoras en la función de las células endoteliales vasculares, la inducción a la angiogénesis, propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y acción inmunomoduladora. Además, mejoran la función de los osteoblastos a través de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) y suprimen la función osteoclastica, lo que resulta en una mejor formación de hueso.^{3,4}

Calcificaciones pulpares: definición, etiología, proceso de formación y clasificación

Las calcificaciones son cuerpos o masas nodulares mineralizadas presentes en el tejido pulpar de dientes primarios o permanentes, que pueden aparecer a nivel de la corona o en zonas radiculares y que se encuentran con frecuencia en las radiografías de aleta de mordida y periapicales. Las piezas dentales que suelen poseer estas alteraciones tienen un aspecto normal, aunque también se han visualizado en dientes con alteraciones morfológicas externas e internas, e incluso en dientes no erupcionados. El número de calcificaciones que un solo diente puede tener varían desde 1 a 12 o incluso números mayores, sus tamaños van desde diminutas dimensiones de menos de 200 μm , a grandes masas que ocupan el espacio de la cámara pulpar.^{1,2,6}

A pesar de un exhaustivo número de estudios microscópicos e histoquímicos, la etiología de las calcificaciones pulpares es aún un enigma, pero existen factores implicados como la degeneración pulpar, trastornos circulatorios pulpares, factores idiopáticos, predisposición genética, irritantes de larga duración, traumatismo dentoalveolares, oclusión traumática como en el caso de pacientes bruxómanos, diferentes tipos de síndromes, arterosclerosis, uso de fármacos, edad y nanopartículas calcificantes, también llamadas nanobacterias, que son complejos macromoleculares que se propagan y se calcifican, capaces de producir apatita biológica, contribuyendo a la hipótesis de formación de calcificaciones a nivel pulpar en personas con enfermedades coronarias y que sufren cálculos renales.⁷⁻⁹

Entre las condiciones médicas en las que se puede encontrar calcificaciones pulpares se encuentran los desórdenes metabólicos, diabetes mellitus, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, y muy general-

mente se encuentran piedras pulpares generalizadas en personas con enfermedad cardiovascular; este último punto se encuentra corroborado por los autores Swathy S, Gheena S, Sri Varsha L et al., los cuales observaron que el 43,33% de sus pacientes cardíacos presentaron cálculos pulpares. El resultado sugiere que estos cálculos y las enfermedades cardiovasculares están moderadamente correlacionados, ya que un ateroma y las calcificaciones pulpares resultan de la acumulación de material degenerativo formada por calcio y algo de tejido conectivo; por lo tanto, la presencia de estos cálculos puede sugerirse como un marcador de condiciones sistémicas subyacentes.⁷⁻¹²

Cabe recalcar, que no existe una asociación definida entre inflamación y calcificaciones pulpares, como la que se produce por caries o traumatismos, aunque la incidencia parece aumentar con la edad de las personas. Dado que estas masas mineralizadas se han observado en dientes no erupcionados, es dudoso que la enfermedad pulpar, y en sí la inflamación, sea un factor patognomónico.¹

Estudios sugieren que los lugares de inicio de las calcificaciones pulpares ocurren en regiones aisladas del endoneuro o perineuro de la fibra nerviosa periférica, a nivel de los paquetes de colágeno de las vainas neuronales y vasculares de las pulpas envejecidas; las cuales en sus fases tempranas adquieren una forma circunferencial, un aspecto de aro calcificado alrededor del nervio. Posteriormente, la fibra nerviosa y sus fascículos se impregnan, resultando en la obliteración del nervio, y como resultado de su calcificación, los números de fibras vasculares y neuronales disminuyen; además persisten los paquetes de colágeno en dichas vainas que histológicamente le dan a la pulpa una apariencia fibrótica.⁷

Autores como Torneck CD, sostienen que el proceso inicial en la formación de las calcificaciones se da por la deposición incontrolada de tejido duro, como resultado de la estimulación o la pérdida del mecanismo de regulación en los odontoblastos preexistentes. Sin embargo, para Cohen S, y Hargreaves K, un traumatismo puede provocar una hemorragia en el conducto, lo que da lugar a un coágulo de sangre que sirve como nido para el inicio de la calcificación en la pulpa vital.¹³

Las calcificaciones que se dan a nivel de la pulpa pueden clasificarse según su estructura y ubicación, aunque las dos formas principales son las calcificaciones pulpares discretas y las calcificaciones difusas, siendo las primeras las que dan como resultado la formación de cálculos pulpares, dentículos o nódulos. Por su parte, la calcificación difusa produce una reducción simétrica del tamaño de la cámara pulpar y del espacio radicular, y se observa más comúnmente en personas adultas mayores.^{1,3}

Según su localización, los cálculos pulpares pueden ser incrustados, adherentes y libres. Los cálculos incrustados se forman a partir de dentina fisiológica en curso, pueden estar encerrados parcial o completamente dentro de las paredes del conducto; además, se encuentran con mayor frecuencia en la porción apical de la raíz, y tiene la presencia de odontoblastos y tejido calcificado que se asemeja a la dentina en su parte periférica; mientras que las calcificaciones adherentes están simplemente menos adheridos a la dentina que los cálculos pulpares incrustados; cabe recalcar que estos dos tipos de cálculos pueden interferir con el tratamiento del conducto radicular si causan una disminución significativa de los conductos o están situados en una curva. Los cálculos pulpares libres se encuentran dentro del tejido pulpar propiamente dicho, y son el tipo más comúnmente visto en radiografías, miden aproximadamente 50 µm de diámetro y pueden ocluir toda la cámara pulpar.¹⁴

Si hablamos de calcificaciones pulpares según su morfología, estas se clasifican en verdaderos y falsos. Los cálculos verdaderos son masas localizadas de tejido calcificado formadas por dentina y revestidos por odontoblastos, semejantes a la dentina secundaria por su naturaleza tubular; este tipo de cálculo a su vez se subdivide en calcificaciones libres que se encuentran completamente dentro del tejido pulpar y no están unidas a las paredes dentinarias, mientras que los que están en continuidad con la pared dentinal se denominan adheridos; se debe considerar que, aunque una calcificación puede aparecer libre en un plano de sección en el que se visualiza, puede estar adherida en otro.^{1,14}

Las calcificaciones falsas se constituyen a partir de células de la pulpa que se mineralizan, es decir están formadas por masas localizadas y, a diferencia de las calcificaciones verdaderas, no presentan túbulos, en su lugar, los nódulos parecen estar formados por láminas o capas concéntricas depositadas alrededor de un nido central; las calcificaciones falsas, que se producen en mayor cantidad en el conducto radicular, suelen ser algo más grandes y pueden llenar casi toda la pulpa. Un tercer tipo, los cálculos pulpares denominados “difusos” o “amorfos”, tiene una forma más irregular.^{1,3,14}

Histológicamente, Pashley D, y Liewehr R, reconocieron que existen dos tipos de cálculos: los que son redondos u ovoides con superficies lisas y laminaciones concéntricas, y los que no adoptan ninguna forma particular, carecen de laminaciones y tienen superficies rugosas.¹⁴

Calcificaciones pulpares y sus implicaciones odontológicas

Los dolores pulpares, sin causa aparente o dolores idiopáticos pulpares son relativamente comunes y pueden estar

causados por calcificaciones; esta teoría se basa en la asociación entre las masas mineralizadas y el tejido nervioso por el atrapamiento de fibras nerviosas. La extracción de dientes con cálculos pulpares, radiográficamente comprobados, con la esperanza de alivio del dolor no se justifica.^{1,7,14}

Clínicamente, la presencia de cálculos pulpares o calcificaciones difusas puede o no afectar al umbral de pruebas de sensibilidad pulpar, esto depende de la magnitud de la calcificación, de la irritación o el envejecimiento de la pulpa, ya que su condición puede aumentar el umbral de respuesta o en ciertas circunstancias dar una respuesta falso negativa; en ausencia de cualquier signo o síntoma, las calcificaciones pulpares no deben interpretarse como un trastorno que requiera una terapia endodóntica, ya que la extirpación de la pulpa durante el tratamiento del conducto radicular suele ser difícil si hay calcificaciones. Los cálculos adheridos pueden desviar o enganchar la punta de los instrumentos de exploración, impidiendo su paso por el conducto; aunque, los cálculos pulpares presentan poca dificultad clínica durante el tratamiento del conducto radicular cuando se utiliza un buen acceso y se emplean los instrumentos adecuados; cabe destacar, que el tratamiento endodóntico debe iniciarse en los dientes que manifiestan patología.^{1,12-15}

Efectos de las estatinas en odontología

Evidencia reciente y convincente, sugiere que el uso de estatinas podría tener consecuencias favorables sobre la salud bucodental, pues ejercen un efecto sobre la regeneración de la dentina y la pulpa; por ejemplo, la Simvastatina participa en la diferenciación odontogénica de las células madre de la pulpa dental humana, además promueve la diferenciación odontoblástica y la expresión de factores angiogénicos a través de la hemo oxigenasa-1 en células de la pulpa, cuya inducción ejercida por esta enzima puede causar la formación de dentina y aumentar la formación de hueso al inhibir la apoptosis de los osteoblastos. El hueso está en constante remodelación, y se sabe que las estatinas inhiben la actividad ósea osteoclástica durante el alto recambio óseo, lo que inhabilita la resorción ósea; también inhiben las enzimas implicadas en la degradación de los tejidos, es decir, las metaloproteinasas de la matriz.^{3,4,16}

En cuanto a varios cánceres orales, las estatinas pueden inhibir el crecimiento, la invasión, la metástasis, proliferación, diferenciación celular y regulación de ciclo celular de las células tumorales; también presentan otros efectos terapéuticos antibacterianos contra ciertos microorganismos como: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina, *Aspergillus spp*, *Mycobac-*

terium tuberculosis y otros. Las propiedades de modulación ósea producidas por estatinas tienen efectos prometedores sobre la osteointegración de implantes en estudios con animales.^{4,5}

Las propiedades de cicatrización de heridas y formación de hueso han justificado su relevancia en el área odontológica, tanto para la prevención de la pérdida de hueso alveolar y en la terapia periodontal como complemento del raspado y alisado radicular. Entre las consecuencias poco favorables en la cavidad oral por el uso de estatinas, se encuentra la modulación de la formación ósea y la inflamación que produce, lo que puede afectar a los movimientos ortodóncicos dentales y favorecer a la recidiva ortodóncica; no obstante, la ingesta sistémica de fármacos como glucocorticoides y estatinas se han visto implicados en la obliteración de la pulpa a nivel del conducto.^{4,13}

Calcificaciones pulpares por el uso estatinas

La Simvastatina ha demostrado ser un fármaco que estimula el fenotipo mineralizante en las células madre de la pulpa dental, estas células poseen características de células madre postnatales, incluyendo diferenciación multipotente, autorrenovación, capacidad clonogénica y expresión de múltiples marcadores de superficie de células madre mesenquimales. Asimismo, son células madre heterogéneas análogas a las células madre mesenquimales de la médula ósea, con capacidad de formar tejido similar a la pulpa, por lo tanto, se las consideran células adecuadas para evaluar la diferenciación odontogénica tanto in vitro como in vivo.^{16,17}

Basado en la noción anterior y gracias a varios reportes, se puede mencionar que las células madre pulpares tratadas con SV a diferentes concentraciones, presentan una diferenciación odontogénica mejorada, una formación de tejido mineralizado acelerado y aumento en la actividad de la ALPasa, un marcador temprano de mineralización. En un reporte científico donde se usó 1 mmol/L de SV aplicado de modo continuo durante 7 días, se pudo observar la formación de tejido mineralizado de forma acelerada en células madre de la pulpa dental pertenecientes a 18 premolares inmaduros de perros Beagle, que luego fueron trasplantadas al tejido subcutáneo de ratones inmunocomprometidos; cuyos resultados demostraron que las células no tratadas con Simvastatina sólo produjeron un 17,4% ± 2,9% de tejido mineral, mientras que las células madre pulpares tratadas con SV provocaron un 22,8% ± 2,7%, indicando que la SV promueve la mineralización de las células pulpares dentales y la formación de nódulos minerales.¹⁶⁻¹⁸

Este estudio fue corroborado por otra investigación *in vitro*, en la cual células similares a los odontoblastos (MDPC-23) fueron expuestas a 0,01 μM de Simvastatina durante 24h y 72h; las mismas presentaron una mejora en la formación de nódulos de mineralización, lo que indica que a concentraciones bajas de este fármaco aplicadas durante cortos períodos de tiempo, pueden estimular la actividad de las células MDPC-23; aunque, el modo de aplicación y el tipo de célula expuesta a este fármaco permitirán o no la formación de matriz mineralizada.^{16,18}

Además, se considera que las estatinas son un fuerte acelerador de la expresión del gen DSPP (dentina sialopfosfoproteína), y para determinar la relación entre este tipo de gen y el efecto de SV en la mineralización, las células fueron tratadas con 3 concentraciones de Simvastatina probadas para la actividad de ALPasa y la tinción con rojo de alizarina S. Las células cultivadas en medio odontogénico con 1 mmol/L de SV durante 2 semanas produjeron la mayor cantidad de nódulos minerales, es decir, a esta concentración, se produce una proliferación y mineralización de las células madre de la pulpa dental.¹⁶

Se desconoce aún la vía exacta por la que la Simvastatina media la diferenciación y mineralización a nivel dental; no obstante, se ha descubierto que este fenómeno está relacionado con la activación de la vía de señalización MAPK/ERK, un mecanismo similar al promovido por factores de crecimiento como TGF- β y BMP-2; la vía ERK es un mediador esencial en la proliferación y diferenciación celular, así como en las células del hueso, el ligamento periodontal y las células de la pulpa dental. La expresión del fenotipo odontoblástico asociado a una intensa matriz mineralizada, depende de la concentración de SV aplicada a las células, debido a que este fenómeno es más evidente cuando se aplican concentraciones bajas de Simvastatina (0,01 a 0,1 μM), en comparación con concentraciones altas de 1 a 10 μM que causan efectos citotóxicos.¹⁸

Otra investigación, cuyo fin era el análisis de la SV en el campo de la mineralización, usó 120 molares primarios humanos que fueron asignados al azar: el grupo I (control) fue sometido a protección dentino pulpar con hidróxido de calcio y las pulpas dentales de los grupos II, III y IV se cubrieron directamente con materiales a base de Simvastatina a concentraciones de 1, 5 y 10 μM respectivamente; y, tras un periodo medio de 7 meses se extrajeron las piezas dentarias, se procesaron histológicamente y se clasificaron en términos de formación de tejido duro e inflamación pulpar. En los resultados se pudieron observar la formación de puentes de dentina completos en los dientes tratados: en el grupo I fue del 55%, grupo II del 20%, grupo III del 7% y grupo IV del 0%, demostrando a través de sus hallazgos una disminución en la formación de puentes de dentina al aumentar la concentración de SV; asimismo, puede atribuir-

se un efecto doble a esta estatina, pues el procedimiento de recubrimiento pulpar en dientes primarios ha inducido la expresión de genes odontogénicos en las células madre de la pulpa dental y aceleró la formación de tejido mineralizado mediado por las mismas células, al mismo tiempo que suprimió su proliferación y su efecto de apoptosis.¹⁹

En una publicación científica que incluía el estudio de terceros molares humanos recién extraídos e impactados de pacientes de entre 18 y 25 años, se extrajo su tejido pulpar y se les añadió 0,5 mg de Simvastatina y Atorvastatina, los cuales se disolvieron en etanol absoluto y metanol respectivamente; además, se agregó 70 mg de TCP (Fosfato Tricálcico α) y MTA (Mineral Trióxido Agregado), para luego dividirlos en 5 grupos; uno de ellos contenía la mezcla de SV y TCP α , y a otro grupo se le añadió Atorvastatina y TCP α , a estas mezclas se las combinaron con células madre de la pulpa dental para inducir la deposición de minerales, luego se cultivaron en un medio osteogénico durante 21 días. El resultado de este estudio mostró nódulos calcificados que aparecían de color rojo brillante, causado por el uso de la tinción con rojo de alizarina, además de un aumento significativo de la mineralización en las células tratadas en comparación con las células madre pulpaes humanas no tratadas.²⁰

Son escasos los estudios realizados en personas que tomen estatinas y presenten algún tipo de relación con las calcificaciones pulpaes, aunque una publicación retrospectiva de casos y controles investigó la posible correlación en pacientes \geq a 60 años; para esta investigación se eligieron un total de 34 primeros molares y 56 segundos molares mandibulares, sin tratamiento endodóntico previo, grandes restauraciones o caries; si bien, los pacientes escogidos consumían estatinas, también solían tomar una serie de medicamentos adicionales como: aspirinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, diuréticos, antidepresivos, antagonistas de calcio e incluso bifosfonatos. Los resultados de esta investigación mostraron una reducción de 0,1 unidades en la proporción de la altura de la cámara pulpar (vertical) en el grupo de las estatinas en comparación con el grupo control, aun después de haber ajustado el efecto de la edad; sin embargo, se obtuvieron resultados diferentes en el análisis de la relación horizontal (anchura mesiodistal) entre los dos grupos, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas y solo 3 de los 45 molares mandibulares del grupo de estatinas mostraron una obliteración casi completa de la cámara pulpar; aunque, las limitaciones de este estudio incluyen la información limitada sobre el régimen de dosis y la duración de la medicación; además, debido a los complejos historiales médicos y al número de medicamentos diferentes que los pacientes consumían junto con las estatinas, es posible que los polifármacos aumenten la calcificación de la cámara pulpar dental, no descartando la posibilidad que

el uso sistémico a largo plazo de estatinas, pueda dar lugar a mayor formación de dentina terciaria y calcificación de la cámara pulpar.¹

DISCUSIÓN

Está documentado que las estatinas ejercen efectos anabólicos sobre el metabolismo óseo de diferentes formas, por ejemplo, estimulan la diferenciación de las células madre osteoblásticas de la médula ósea aumentando el gen de la expresión de la proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2). Basados en este conocimiento, los científicos Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, et al., informaron un tipo de relación existente entre el uso de estatinas y la formación de tejido mineralizado, anunciando que las células madre, tratadas con Simvastatina, tanto *in vitro* como *in vivo*, presentaban una diferenciación odontogénica mejorada y una formación de tejido mineralizado acelerado equivalente a la de BMP-2.^{3,4,16}

En cuanto a las concentraciones y el tiempo que se deben usar las estatinas, para observar efectos de proliferación y mineralización en células madre de la pulpa dental, existe una gran discrepancia, pues Jia W, Zhao Y, Yang J, et al., utilizaron 1 mmol/L de Simvastatina durante 2 semanas, cuyo resultado fue el aumento en la actividad de ALPasa en el grupo tratado con SV, al igual que la formación de nódulos minerales; aunque, Asl Aminabadi N, Maljaei E, Erfanparast L, et al., demostraron que 1 a 5 μM de SV provocaba la deposición de una barrera mineralizada en el tejido pulpar expuesto de dientes humanos primarios. Por otra parte, Lee S, Min K, Choi G, et al., y Jia W, Zhao Y, Yang J, et al., manifestaron una mayor formación de matriz mineralizada en células de pulpa humana expuestas a 1 μM de SV en modo continuo durante 14 días; no obstante Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, et al., también relacionaron un aumento en la formación de tejido mineralizado cuando las células madre de la pulpa dental fueron tratadas con 0,1 μM de Simvastatina en modo continuo durante 7 días, y luego se trasplantaron al tejido subcutáneo de ratas inmunocomprometidas.^{16,18}

De Alencar M, Liete S, Soares D, et al., demostraron que sólo los grupos en los que las células fueron expuestas a 0,01 μM SV durante 24 y 72 h presentaron formación de nódulos de mineralización, lo que indica que incluso a concentraciones bajas de este fármaco, aplicadas durante cortos períodos de tiempo, ya pueden estimular la actividad de las células similares a células madre de la pulpa dental y su capacidad de depositar matriz mineralizada.¹⁸

La formación de calcificaciones pulpares, a causa de la administración sistémica de estatinas, sigue siendo un

misterio, pues el tiempo de administración de este fármaco a personas con enfermedades cardiovasculares, y que este sea capaz de producir calcificaciones en el tejido pulpar, aún está por determinar. Edds A, Walden J, Scheetz J, et al., sostienen que solo por el hecho de padecer una enfermedad cardiovascular, las personas pueden presentar una incidencia mayor de piedras pulpares y que estas sean detectables, a diferencia de los pacientes sin antecedentes que suelen mostrar una cantidad reducida de masas mineralizadas, teoría reafirmada por Bernick S, y Nedelman C, quienes encontraron en pacientes con problemas cardiovasculares, algún tipo de calcificación y estrechamiento del lumen en las arteriolas precapilares medianas y pequeñas, dentro de los vasos pulpares dentales extirpados.^{1,14}

CONCLUSIONES

Los datos científicos aportados por la literatura actual, aunque escasos, siguen siendo controversiales pues la calcificación pulpar por el uso de estatinas tomadas por vía sistémica, aún no se encuentra esclarecida. En cuanto al ámbito clínico, se ha demostrado que las estatinas a ciertas cantidades, favorecen la formación de nódulos de mineralización y la promoción de la diferenciación odontoblástica.

Referencias Bibliográficas

1. Nupura A, Vibhute A, Daule R, Bansal P, Mahalle A. Hard Facts about Stones: Pulpal Calcifications: A Review. *J Pat Care*. 2016; 2(1): 2-4. Disponible en: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/hard-facts-about-stones-pulpal-calcifications-a-review-jpc-1000105.pdf>
2. Colak H, Arif A, Hamidi M, Bayraktar Y, Colak T, Uzgur R. Assessment of the Prevalence of Pulp Stones in a Sample of Turkish Central Anatolian Population. *Sci. World J*. 2012; 2012: 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356746/>
3. Pettiette M, Zhong S, Moretti A, Khan A. Potential Correlation between Statins and Pulp Chamber Calcification. *J Endod*. 2013; 39: 1119-1123. Disponible en: [https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(13\)00542-6/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(13)00542-6/fulltext)
4. Tahamtan S, Shirban F, Bagherniya M, Johnston T, Sahebkar A. The effects of statins on dental and oral health: a review of preclinical and clinical studies. *J Transl Med*. 2020; 18(155): 1-42. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132955/>
5. Seidman L, Aichelmann M, Bashirelahi N. What every dentist should know about statins. *General Dentistry*. 2017; 41(0): 66-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862592/>
 6. Galav A, Vyas T, Kaur M, Chauha M, Satija N. Association of Pulp Stones & Renal Stones- A Clinical Study. *International Journal of Research in Health and Allied Sciences*. 2018; 4(2): 82-84. Disponible en: <http://ijrhas.com/htmlissue.php?id=315>
 7. Chaini K, Georgopoulou M. General pulp calcification: Literature review and case report. *ENDO (Lond Engl)*. 2016; 10(2): 69-75. Disponible en: <https://www.quintessence-publishing.com/gbr/en/article/855419/endo-endodontic-practice-today/2016/02/general-pulp-calcification-literature-review-and-case-report>
 8. Panwar PS, Debkant J, Chowdary NG, Dwijendra KS, Kumar SP, Kumar SM, et al. Pulp stones as risk predictors for coronary artery disease: An intriguing, prevalence study. *Res Cardiovasc Med*. 2019;8: 54-8. Disponible en: <https://www.rcvmonline.com/article.asp?issn=2251-9572;year=2019;volume=8;issue=2;spage=54;epage=58;aulast=Panwar>
 9. Swathy S, Gheena S, Sri Varsha L. Prevalence of pulp stones in patients with history of cardiac diseases. *Research J. Pharm. and Tech*. 2015; 8(12): 1625-1628. Disponible en: <https://rjptonline.org/HTMLPaper.aspx?Journal=Research%20Journal%20of%20Pharmacy%20and%20Technology;PID=2015-8-12-5>
 10. Nayak M, Kumar J, Prasad K. A radiographic correlation between systemic disorders and pulp stones. *IJDR*. 2010; 21(13): 369-373. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20930347/>
 11. Srivastava K, Shrivastava D, Shrivastava A, Khan Z, Alzoubi I, Mousa M. Assessing the Prevalence and Association of Pulp Stones with Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus in the Saudi Arabian Population—A CBCT Based Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(9293): 2-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322604/>
 12. Memon M, Kalhor F, Shams S, Arain S. Pulp Stone; A study on radiographic assessment of pulp stone. *Professional Med J*. 2018;25(7):992-996. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/326371864_PULP_STONE
 13. Kasabwala KA, Saumya-Rajesh P, Velmurugan N, Ashritha MCV. Pulp Canal Obliteration: A Review. *J Oper Dent Endod* 2020;5(1): 6–11. Disponible en: <https://www.jodend.com/abstractArticleContent-Browse/JODE/21846/JPJ/fullText>
 14. Goga R, Chandler N.P, Oginni A.O. Pulp stones: a review. *Int Endod J*. 2008; 41: 457–468. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2591.2008.01374.x>
 15. Jafarzadeh H, Abbott P. Review of pulp sensibility tests. Part II: electric pulp tests and test cavities. *Int. Endod*. 2010; 43: 945–958. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20726917/#:~:text=Abstract,whether%20the%20pulp%20is%20necrotic>
 16. Jia W, Zhao Y, Yang J, Wang W, Wang X, Ling L, et al. Simvastatin Promotes Dental Pulp Stem Cell–induced Coronal Pulp Regeneration in Pulpotomized Teeth. *JOE*. 2016; 42(7): 1049-1054. Disponible en: [https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(16\)30060-7/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(16)30060-7/fulltext)
 17. Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, Akiyama K, Fujisawa T, Oshima M, et al. Simvastatin Induces the Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells In Vitro and In Vivo. *JOE*. 2009; 35(3): 367-372. Disponible en: [https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(08\)01111-4/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(08)01111-4/fulltext)
 18. De Alencar M, Liete S, Soares D, Gonçalves F, Hebling J, De Souza C. Biostimulatory effects of simvastatin on MDPC-23 odontoblast-like cells. *Braz. Oral Res*. 2017;31(104):1-9. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bor/a/mHFk8sp5scLmmWw4KVKdtGS/?lang=en>
 19. Aminabad N, Maljaei E, Erfanparast L, Aghbali A, Hamishehkar H, Najafpour E. Simvastatin versus Calcium Hydroxide Direct Pulp Capping of Human Primary Molars: A Randomized Clinical Trial. *JODDD*. 2013;7(1): 8-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593207/>
 20. Varalakshmi P, Kavitha M, Govindan R, Narasimhan S. Effect of Statins with a-Tricalcium Phosphate on Proliferation, Differentiation, and Mineralization of Human Dental Pulp Cells. *JOE*. 2013; 39(6): 806-812. Disponible en: [https://www.jendodon.com/article/S0099-2399\(13\)00026-5/fulltext](https://www.jendodon.com/article/S0099-2399(13)00026-5/fulltext)

Recibido: 08 septiembre 2021

Aceptado: 02 agosto 2022

