



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTOS DE LA SIMVASTATINA EN LA
REGENERACIÓN TISULAR.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

GABRIELA CRUZ CRUZ

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A papá y mamá por todo el esfuerzo, cariño y paciencia con el que me han guiado para llegar a escalar uno de los niveles más importantes en la vida.

Hermanos, amigos y familiares que depositaron su confianza para ser mis pacientes.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y la Facultad de Odontología, por haber impulsado mí desarrollo académico y cultural en otro continente.

Mis tutoras Mtra. Karina Espinoza y Mtra. Amalia Cruz por su dedicación en el presente trabajo.

A todos ellos un agradecimiento especial.

EL ÉXITO SE ALCANZA CONVIRTIENDO CADA PASO EN UNA META Y
CADA META EN UN PASO.

C. C. Cortez

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
---------------------------	---

OBJETIVOS	7
------------------------	---

CAPÍTULO 1

DISLIPIDEMIAS

1.1 Definición.....	8
---------------------	---

1.2 Lipoproteínas.....	10
------------------------	----

1.3 Tratamiento.....	12
----------------------	----

CAPÍTULO 2

ESTATINAS. INHIBIDORES DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA. (HMG-COA)

2.1 Farmacocinética.....	17
--------------------------	----

2.2 Farmacodinamia.....	18
-------------------------	----

2.3 Efectos adversos y Alteraciones en laboratorio.....	21
---	----

2.4 Efectos Pleiotrópicos.....	22
--------------------------------	----

CAPÍTULO 3

EFFECTOS DE LA SIMVASTATINA EN LA REGENERACIÓN TISULAR

3.1	Simvastatina.....	24
3.2	Isoprenoides.....	27
3.3	Formación ósea.....	30
3.4	Estatinas y enfermedad periodontal.....	33
3.5	Regeneración periodontal con simvastatina.....	37
3.6	Excipiente de la simvastatina.....	43
3.7	Dosis.....	46
3.8	Implantes.....	47
3.9	Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.....	48
3.10	Diferenciación odontogénica.....	49
3.11	Lesión periapical.....	50

CONCLUSIONES.....	52
--------------------------	-----------

FUENTES DE INFORMACIÓN.....	54
------------------------------------	-----------



INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) comúnmente conocidos como estatinas son medicamentos ampliamente usados para disminuir la biosíntesis del colesterol, principalmente las lipoproteínas de baja densidad, en el plasma sanguíneo.

En investigaciones recientes se ha encontrado que la administración oral de las estatinas en pacientes con dislipidemias, independientemente de su efecto en la reducción del colesterol, interfieren en diferentes mecanismos, a los cuales se les denominan efectos pleiotrópicos; tal es el caso de las estatinas, que actúan en la vía del mevalonato, inhibiendo los intermediarios de los isoprenoides.

La periodontitis crónica es una enfermedad causada por la inflamación de los tejidos periodontales, a causa de bacterias periodontopatógenas y la susceptibilidad del huésped; ésta enfermedad se caracteriza por la formación de bolsas periodontales y destrucción del tejido periodontal que de no ser tratada de manera oportuna tiene como desenlace la pérdida dental.

Numerosos estudios han reportado que pacientes con periodontitis crónica que se encontraban bajo tratamiento estatínico, han presentado un menor número de lesiones periodontales. Debido a ello, se han realizado investigaciones *in vivo* e *in vitro* para determinar el efecto de las estatinas en los tejidos periodontales.

Se ha reportado que las estatinas, principalmente la simvastatina, incrementan la formación ósea reparando lesiones periodontales, periapicales y defectos del reborde alveolar, se le suman los efectos



antiinflamatorios, angiogénicos y recientemente se ha indicado como ingrediente activo para acelerar la diferenciación celular en la pulpa dental humana.

Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos que corroboren los resultados obtenidos por las investigaciones realizadas en modelos animales de experimentación.



OBJETIVOS

- Definir el concepto de dislipidemia y lipoproteínas de acuerdo a su grado de aterogenicidad.
- Explicar la farmacocinética y farmacodinamia de las estatinas.
- Exponer la importancia de los efectos pleiotrópicos de las estatinas.
- Especificar el efecto de la simvastatina en los tejidos periodontales.
- Reconocer el efecto de la simvastatina en la regeneración tisular.



CAPÍTULO 1

DISLIPIDEMIAS

1.1 Definición

Las dislipidemias, también llamadas hiperlipidemias, son alteraciones del metabolismo de los lípidos que cursan con un aumento de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, o de ambos; éste incremento puede ser un factor de riesgo a desarrollar una enfermedad cardíaca. ¹

La elevación en los niveles de colesterol se presenta principalmente a consecuencia del estilo de vida del individuo; sin embargo, también pueden desarrollarse debido a un defecto genético en el metabolismo de las lipoproteínas o con más frecuencia, por la combinación de factores genéticos y del estilo de vida. ²

Para que las grasas puedan ser transportadas por la sangre, se tienen que combinar con otra proteína para crear una lipoproteína. Las lipoproteínas principales del cuerpo humano son: Lipoproteína de baja densidad (o LDL por sus siglas en inglés) y Lipoproteína de alta densidad (o HDL por sus siglas en inglés). ¹

Las dislipidemias pueden heredarse como condición genética:

- Hipercolesterolemia familiar: Niveles elevados de LDL
- Hipertrigliceridemia familiar: Niveles elevados de triglicéridos
- Hiperlipidemia familiar combinada: Niveles elevados de colesterol o triglicéridos, o de ambos, mientras que la HDL es baja. ¹



La hipercolesterolemia familiar fue descrita por Brown y Goldstein en 1985. El mecanismo consiste en una reducción en la expresión de los receptores para las LDL, la presencia de receptores disfuncionales o los defectos del dominio de la apo-B100 que se fijan al receptor, inhiben la endocitosis de las LDL, aumentando sus niveles plasmáticos, este descubrimiento los hizo merecedores del premio Nobel. El aumento de LDL determina la formación de depósitos grasos en arterias, tendones y articulaciones, lo que provoca lesiones ateroscleróticas y xantomas.³

Las hiperlipidemias pueden ser primarias o secundarias a alguna enfermedad. Las formas primarias se deben a una combinación de dieta y factores genéticos. Las formas secundarias se deben a otros trastornos, como la diabetes mellitus, el alcoholismo, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, las hepatopatías y la administración de ciertos fármacos.⁴

En ambos casos, el principal objetivo del tratamiento está destinado a reducir el colesterol, principalmente las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y cambios en el estilo de vida.²

Las dislipidemias afectan a más del 18 % de la población de 35-65 años de los países occidentales. En México, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte y la hipercolesterolemia se encuentra entre los principales factores de riesgo. La incidencia de la hipercolesterolemia va en aumento, debido principalmente a cambios en los hábitos dietéticos, el incremento en el consumo de grasas saturadas, sedentarismo, tabaquismo, así como padecimiento de diabetes mellitus e hipertensión arterial.⁵



Según la Encuesta Nacional de Salud en México del 2006, en promedio, el 26.5% de la población padece hipercolesterolemia, entre las mujeres la padece un 28.8% y 22.7% en hombres.⁵ De acuerdo a la misma encuesta realizada en el 2012, el 49% de la población se había sometido a estudios para determinar el colesterol en el plasma sanguíneo, de los cuales el 13% reportó un resultado con niveles altos, siendo el grupo de 60 a 69 años de edad el más afectado. De aquellos diagnosticados, el 69.8% recibió tratamiento farmacológico.⁶

1.2 Lipoproteínas

El colesterol forma parte de las membranas celulares y es el punto de partida para la síntesis de ácidos biliares y de hormonas esteroideas en las glándulas suprarrenales y en las gónadas, mientras que los triglicéridos son una de las principales fuentes de energía para el organismo.³

El colesterol y los triglicéridos son sustancias insolubles en medio acuoso que se transportan en el plasma unidos a fosfolípidos y proteínas específicas llamadas apolipoproteínas, formando macrocomplejos hidrosolubles denominados lipoproteínas. Las lipoproteínas están formadas por un núcleo central de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres de colesterol) revestidos por una cubierta de moléculas más hidrosolubles (fosfolípidos, colesterol no esterificado y apolipoproteínas). De acuerdo con su estructura y acción biológica se diferencian cinco tipos de lipoproteínas.³



Las lipoproteínas clínicamente importantes, enumeradas por orden decreciente de aterogenicidad son:

Lipoproteínas de baja densidad o LDL, lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL por sus siglas en inglés, lipoproteínas de alta densidad o HDL y quilomicrones. ³

La aparición de cardiopatía coronaria se asocia estrechamente con niveles elevados de colesterol total, pero sobre todo con cifras altas de colesterol LDL en sangre. En cambio, los niveles elevados de HDL se han asociado a un menor riesgo de cardiopatías. ⁸ (Tabla 1.1)

Las HDL poseen algunos efectos antiaterógenos; participan en la recuperación del colesterol de la pared arterial e inhiben la oxidación de lipoproteínas aterógenas. Las concentraciones bajas de HDL constituyen un factor de riesgo independiente, en la etiología de la enfermedad aterosclerótica. ^{3, 4}

El colesterol circulante tiene dos orígenes; por una parte, es el resultado de la absorción intestinal de las grasas de la dieta y de los ácidos biliares excretados por el hígado (vía exógena) y, por otro lado, es sintetizado por las células del organismo (vía endógena).^{3, 7} El colesterol se sintetiza a partir de acetil-coenzima A, la cual es la enzima limitante de la síntesis endógena de HMG-CoA-reductasa, que convierte la HMG-CoA en ácido mevalónico. ⁷



NIVELES	COLESTEROL		TRIGLICÉRIDOS (mg/Dl)	HDL (mg/Dl)
	TOTAL (mg/Dl)	LDL (mg/Dl)		
Deseable	<200	<100	<150	Protección contra enfermedad cardiovascular: ≥ 60
Limitante alto	200-239	130-159	150-199	Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular: <40 en hombres <50 en mujeres
Alto	≥240	160-189	200-499	
Muy Alto		≥190	≥500	

Tabla 1.1 Valores según ATP III (Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program).⁸

1.3 Tratamiento

El tratamiento para las dislipidemias consiste en el cambio del estilo de vida, modificaciones en la dieta, incremento en la actividad física y la disminución de peso, estos cambios conducen a un descenso en los niveles de LDL y a un aumento probable de los niveles de HDL; hasta el 20 % de los pacientes pueden controlar su dislipidemia con una dieta adecuada, por lo que ésta debe ser el primer paso en el tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no modifican su estilo de vida lo suficiente como para lograr los objetivos del tratamiento, por lo cual es necesario recurrir al tratamiento farmacológico.⁷



Los pacientes con niveles de LDL superiores a 160 mg/Dl sumado a otro factor de riesgo como hipertensión, diabetes, tabaquismo o antecedentes familiares de cardiopatía coronaria precoz, son candidatos al tratamiento farmacológico. Aquellos pacientes que presentan otros dos factores de riesgo más deben someterse a un tratamiento enérgico a fin de reducir el nivel de LDL menor a 100 mg/dl y en algunos casos a cifras de hasta 70mg/Dl. ²

Si está indicado el tratamiento farmacológico, el ácido nicotínico y los derivados del ácido fíbrico son los más eficaces para reducir los niveles de triglicéridos. Las estatinas tienen como efecto benéfico primario la reducción del colesterol y como segundo término los triglicéridos. ²

La decisión de recurrir a la farmacoterapia para la hiperlipidemia se basa en el defecto metabólico específico y en su capacidad para originar aterosclerosis o pancreatitis. Las principales clases de fármacos utilizados en la práctica clínica son: (Tabla 1.2)

- Estatinas o Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril Coenzima A reductasa (HMG-CoA)
- Fibratos
- Ácido nicotínico o sus derivados
- Secuestradores de ácidos biliares
- Inhibidores de la absorción de colesterol



Los fármacos para el tratamiento de las dislipidemias tienen principalmente dos objetivos:

- a) Disminuir los niveles plasmáticos de colesterol, ya sea mediante la inhibición de su síntesis hepática (inhibidores de la HMG-CoA-reductasa), o bien por la disminución de su absorción digestiva (resinas y ezetimiba).
- b) Disminuir los niveles de triglicéridos aumentando su metabolismo y reducir las VLDL (fibratos y ácido nicotínico).

TIPO DE FÁRMACO	EFEECTO SOBRE LDL	EFEECTO SOBRE HDL	EFEECTO SOBRE TRIGLICÉRIDOS
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
Fibratos	↓	↑↑↑	↓↓↓
Ácido nicotínico	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
Secuestradores de ácidos biliares	↓↓↓	↑	Mínimo
Inhibidor de la absorción del colesterol	↓	↑	↓

Tabla 1.2 Características de los hipolipemiantes.³



Las estatinas son los fármacos de elección en los pacientes con niveles de LDL elevados, siendo principalmente efectivas en la reducción de los niveles de LDL a niveles < 100 mg/Dl en los pacientes con mayor riesgo de infarto de miocardio y en pacientes diabéticos o con síndrome nefrótico.³

Los fármacos para tratar las dislipidemias deben tomarse indefinidamente, ya que los niveles de lípidos plasmáticos vuelven a los valores previos si se suspende el tratamiento.²



CAPÍTULO 2

ESTATINAS. INHIBIDORES DE LA 3-HIDROXI-3-METILGLUTARIL COENZIMA A REDUCTASA. (HMG-CoA)

Los compuestos que conforman este grupo son análogos estructurales de la HMG-CoA (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) y se conocen habitualmente como estatinas. Constituyen el tratamiento de primera elección y más eficaz para los pacientes con aumento de colesterol LDL. Disminuyen de manera sustancial los fenómenos coronarios y las muertes por cardiopatías coronarias. Los fármacos de este grupo son eficaces para reducir los niveles plasmáticos de colesterol en todos los tipos de dislipidemias, con excepción de la hipercolesterolemia familiar ya que carecen de receptores de LDL y por lo tanto el beneficio es menor.⁷ A este grupo pertenecen la lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina y rosuvastatina.^{2, 4} (Figura 2.1)

El primer fármaco de este grupo fue la lovastatina, la cual fue aislada del hongo *Aspergillus terreus*; de ella se derivan la pravastatina y la simvastatina. Estos tres fármacos presentan un anillo hexahidronaftaleno, al que se unen un éster metilbutírico y un hidroxilácido, que puede formar una lactona de seis miembros. La atorvastatina y la fluvastatina son compuestos sintéticos, que contienen una cadena lateral de ácido heptanoico.³

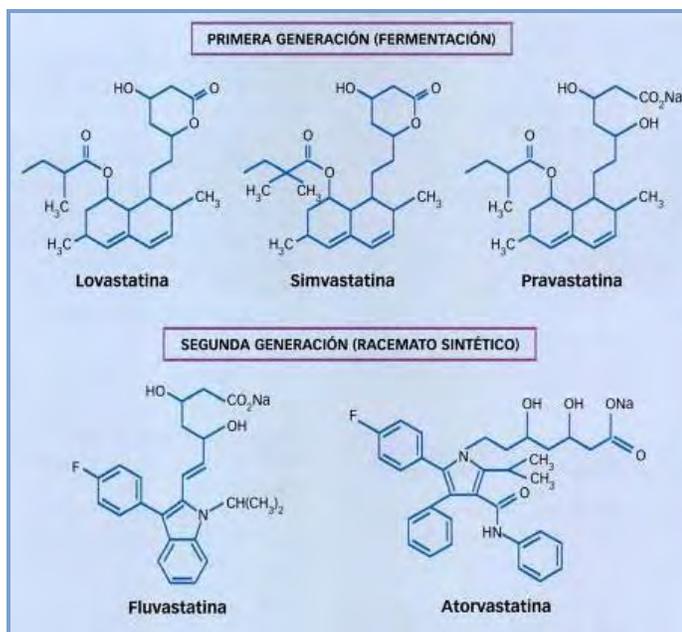


Figura 2.1 Estructura química de los inhibidores de HMG-CoA reductasa.³

2.1 Farmacocinética

La absorción de las dosis de las estatinas varía del 40 al 75%. La dosis oral de lovastatina y simvastatina se absorbe entre un 30 y un 50% debido a que son profármacos de lactona inactivos, los cuales son hidrolizados en el hígado y se convierten en hidroxilo β , la cual es su forma activa.^{4, 7, 3}

Todas la estatinas muestran un efecto importante de primer paso por el hígado, debido a esto, la acción primaria del fármaco se realiza en el hígado, todos se biotransforman y algunos de ellos conservan su actividad. Gran parte de la dosis absorbida se excreta por la bilis y heces, sólo del 5 al 20% lo hace por la orina. La vida media plasmática de estos fármacos varía de 1 a 3 horas, excepto la atorvastatina, la cual es de 14 hrs para la forma inalterada y de 20-30 hrs para sus metabolitos.^{3, 4, 7, 2}



Las estatinas se unen en más de un 95% a proteínas plasmáticas y atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria. Se acumulan en el hígado, pero el mecanismo de captación es variable, las lactonas de lovastatina y simvastatina penetran por difusión simple. Las dosis diarias de las estatinas varían de 10 a 80 mg. Sobre bases equiponderales, la pravastatina tiene casi la misma potencia que la lovastatina. La simvastatina tiene una potencia del doble y se administra en dosis de 5 a 80 mg al día. La rosuvastatina, que es el fármaco más eficaz contra la hipercolesterolemia, se prescribe en dosis de 5 a 40 mg al día.³

2.2 Farmacodinamia

Como se muestra en la Figura 2.2 y 2.3, la HMG-CoA reductasa regula la primera fase en la biosíntesis de los esteroides, las formas activas de los inhibidores de dicha enzima son análogos estructurales del producto intermedio de HMG-CoA, que se forma por la acción de la coenzima A reductasa, en la síntesis del mevalonato. Los análogos de la HMG-CoA reductasa originan la inhibición parcial de dicha enzima y con ello frenan la síntesis de isoprenoides como la ubiquinona, dolicol y la prenilación de proteínas.^{3, 2}

Cuando se agota el colesterol intracelular, los inhibidores de la coenzima A reductasa de la superficie celular inducen un incremento en el número de receptores superficiales de LDL específicos, para que se puedan unir a las LDL circulantes e introducirlas a la célula; dicho efecto hace que aumente el catabolito fraccionado de LDL y la extracción de sus precursores por parte del hígado desde la sangre, y con ello el resultado final es el descenso del



colesterol plasmático debido a la disminución de la síntesis y aumento del catabolismo de las LDL, es decir disminuye la concentración de LDL en sangre. 4, 7, 2

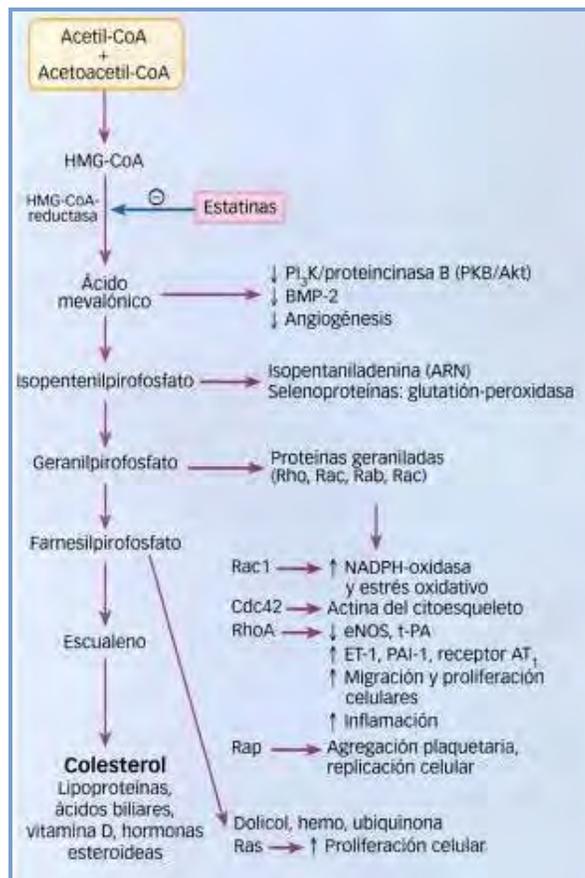


Figura 2.2 Vía del mevalonato o síntesis del colesterol e intermediarios isoprenoides. AT₁: receptor de la angiotensina; BMP-2: proteína morfogenética ósea tipo 2; ET-1: endotelina 1; HMG-CoA-reductasa: 3 hidroxil-3 metilglutaril-coenzima A reductasa; eNOS: óxido nítrico-sintetasa endotelial; PAI-1: Inhibidor del activador tisular del plasminógeno; PI₂: fosfatidilinositol; t-PA: activador tisular del plasminógeno. ³

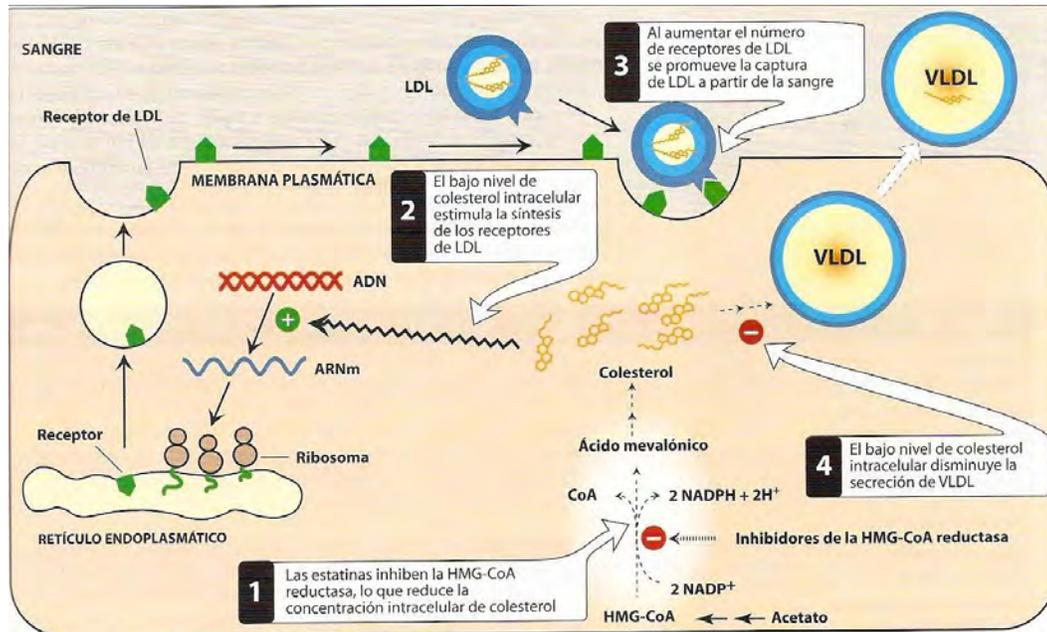


Figura 2.3 Inhibición de HMG-CoA reductasa mediada por estatinas.²

La reducción de los niveles celulares de colesterol libre también activa a los factores de transcripción, que estimulan la síntesis de receptores para las LDL aumentando la captación en los hepatocitos de LDL y VLDL. Las estatinas también reducen la degradación de dichos receptores, el resultado es un aumento de la captación celular de ambas lipoproteínas y una disminución de sus niveles plasmáticos. Ambos mecanismos compensadores proporcionan a la célula colesterol suficiente para sintetizar membranas celulares, hormonas esteroideas y ácidos biliares. Esto explica por qué las estatinas producen tan pocos efectos adversos suprarrenales y gonadales.³



La disminución de LDL alcanza su efecto máximo al cabo de 2 semanas de tratamiento, potenciándose este efecto cuando las estatinas se asocian con ezetimiba o resinas de intercambio iónico o con ácido nicotínico.³

2.3 Efectos Adversos y Alteraciones en laboratorio

Las estatinas disfrutan de una buena tolerancia; sin embargo, pueden presentarse reacciones adversas leves como trastornos digestivos (dispepsia, náuseas, flatulencia, diarrea) y de forma rara reacciones neurológicas (cefaleas, mareos, parestesias, neuropatías periféricas e insomnio).⁴

Aumentan la concentración plasmática de enzimas hepáticas, por lo tanto, se debe valorar la función hepática y monitorear periódicamente los niveles séricos de transaminasas.⁴

En algunos pacientes se han observado incrementos en la actividad de aminotransferasa sérica y en los individuos que pudieran tener hepatopatía básica o antecedente de abuso de alcohol, las concentraciones pueden ser tres veces mayor de lo normal. En tales casos, habrá que interrumpir el uso de la estatina inmediatamente, al igual que en sujetos sanos que muestren incremento en la actividad de la aminotransferasa.⁹

En individuos que reciben inhibidores de reductasa y que se observen incrementos pequeños en la actividad creatinincinasa en plasma, se recomienda interrumpir el fármaco, ya que es probable desencadenar mioglobinuria que culmina en lesión renal.



Los efectos adversos graves son poco frecuentes como la rabdomiólisis, (desintegración o disolución del tejido muscular) y el angioedema. ⁷

Se han señalado casos de miopatía sin incremento de la concentración de creatinincinasa. ⁹

Está contraindicado su uso en mujeres embarazadas y en lactancia con hiperlipidemia, ya que atraviesan la barrera placentaria. Se recomienda que la mujer utilice medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con estatinas. ^{3, 4, 2}

2.4 Efectos Pleiotrópicos

Las estatinas actúan por diferentes mecanismos, su uso terapéutico principal es la disminución de las LDL y aumento de las HDL en las hiperlipidemias; sin embargo, también tiene efectos independientes de la reducción del colesterol llamados efectos pleiotrópicos. ³

Actualmente existe un gran interés acerca de estos efectos pleiotrópicos, en algunos casos son indeseables, por ejemplo, la HMG-CoA reductasa dirige la migración de las células germinales primordiales, de modo que la utilización de estatinas está contraindicada durante la gestación, pero muchas otras podrían tener resultados terapéuticos prometedores. ⁷



Estos efectos están mediados por su capacidad para bloquear la síntesis de importantes intermediarios isoprenoides que sirven como anclas lipídicos para numerosas moléculas de señalización intracelular.¹⁰ Dentro de los efectos pleiotrópicos se encuentran:

- Mejora de la función endotelial.
- Reducción de la inflamación vascular.
- Decremento de la agregación plaquetaria
- Aumento de la neovascularización del tejido isquémico.
- Aumento del número de células endoteliales progenitoras circulantes.
- Acciones antitrombóticas.
- Estimulación de la fibrinólisis.
- Inhibición de la migración de las células germinales durante el desarrollo embrionario.

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas han incrementado el interés en los últimos años. Se han realizado investigaciones en modelos con animales, aplicando estos efectos en la regeneración tisular con resultados favorables y efectos innovadores. Sin embargo, los estudios realizados en seres humanos aun son escasos y es una línea de investigación en desarrollo.



CAPÍTULO 3

EFFECTOS DE LA SIMVASTATINA EN LA REGENERACIÓN TISULAR

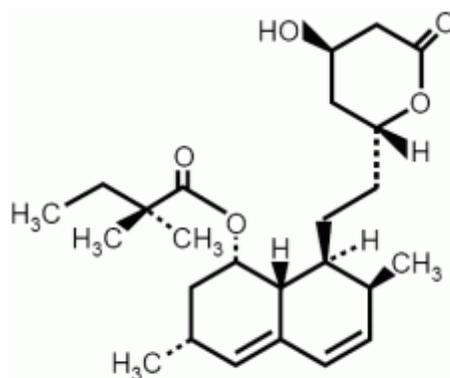
3.1 Simvastatina

En 1980 Alberts y colaboradores, aislaron la lovastatina, anteriormente llamada mevinolina, a partir del hongo *Aspergillus terreus*, la cual fue la primera estatina usada en seres humanos.¹¹ La simvastatina es un derivado modificado químicamente de la lovastatina.¹² (Figura 3.1) Es un ácido butanoico obtenido mediante la sustitución de la cadena lateral 2-metil-butiril de la lovastatina con un grupo 2,2-dimetil-butirilo y un anillo hexahidronaftaleno con dos cadenas laterales principales, dimetilbutirato de éster e hidroxiaácido.^{11, 12}

(Figura 3.2)



Figura 3.1 *Aspergillus terreus*.¹³



Formula bruta
 $C_{25}H_{38}O_5$

Figura 3. 2 Estructura química de la simvastatina. ¹⁴

La simvastatina es una lactona inactiva que después de su administración oral, se convierte en su forma activa por la enzima intracelular citocromo P450 en el hígado, no es bien absorbida y probablemente menos del 5% de la dosis oral llega a la circulación sistémica. ¹²

Las estatinas se han administrado por vía oral y tienen efecto de primer paso en el hígado, dando como resultado su metabolito activo el β -hidroxicarboxil, el cual inhibe la HMG-CoA reductasa, interrumpiendo la vía de síntesis del colesterol y con ella todas las proteínas asociadas produciendo distintos efectos en los procesos celulares como se muestra en la siguiente tabla. ¹⁵



EFFECTOS DE LA SIMVASTATINA
Antiinflamatorio
Proliferación celular selectiva
Diferenciación de osteoblastos
Formación ósea
Formación de cemento
Osteogénesis sobre implantes
Preservación del reborde alveolar
Incremento de la regeneración ósea en distracción osteogénica
Diferenciación de células pulpares
Disminución de lesión periapical
Reducción de: sangrado gingival, profundidad al sondaje y defectos óseos.
Ganancia en el nivel de inserción

Tabla 3.1 Efectos de la simvastatina como regenerador tisular. ¹¹



3.2 Isoprenoides

La simvastatina suprime la síntesis de mevalonatos y pirofosfatos; estos incluyen compuestos llamados isoprenoides (Goldstein y Brown, 1990) que son los principales responsables de la prenilación de las proteínas de unión a GTPasas pequeñas, las cuales participan en la función del citoesqueleto y el tráfico vesicular.^{16, 11}

La HMG-CoA reductasa convierte la HMG-CoA en mevalonato, es una enzima limitante de la velocidad de la cascada del mevalonato, el cual es precursor en la síntesis de colesterol y de los intermediarios isoprenoides como el pirofosfato de farnesilo (FPP) y el geranylgeranyl pirofosfato (GGPP). (Figura 3.3) La función de estos intermediarios o compuestos isoprenoides es la unión de los lípidos para la isoprenilación de proteínas necesarias para su correcta localización y activación.^{9, 17, 18}

La isoprenilación consiste en la unión de FPP (farnesilación) o GGPP (geranylgeranylación) al carboxilo terminal de las proteínas. Esta modificación es esencial para la localización de las pequeñas GTPasas en la membrana plasmática para llevar a cabo su función biológica.^{9, 17}

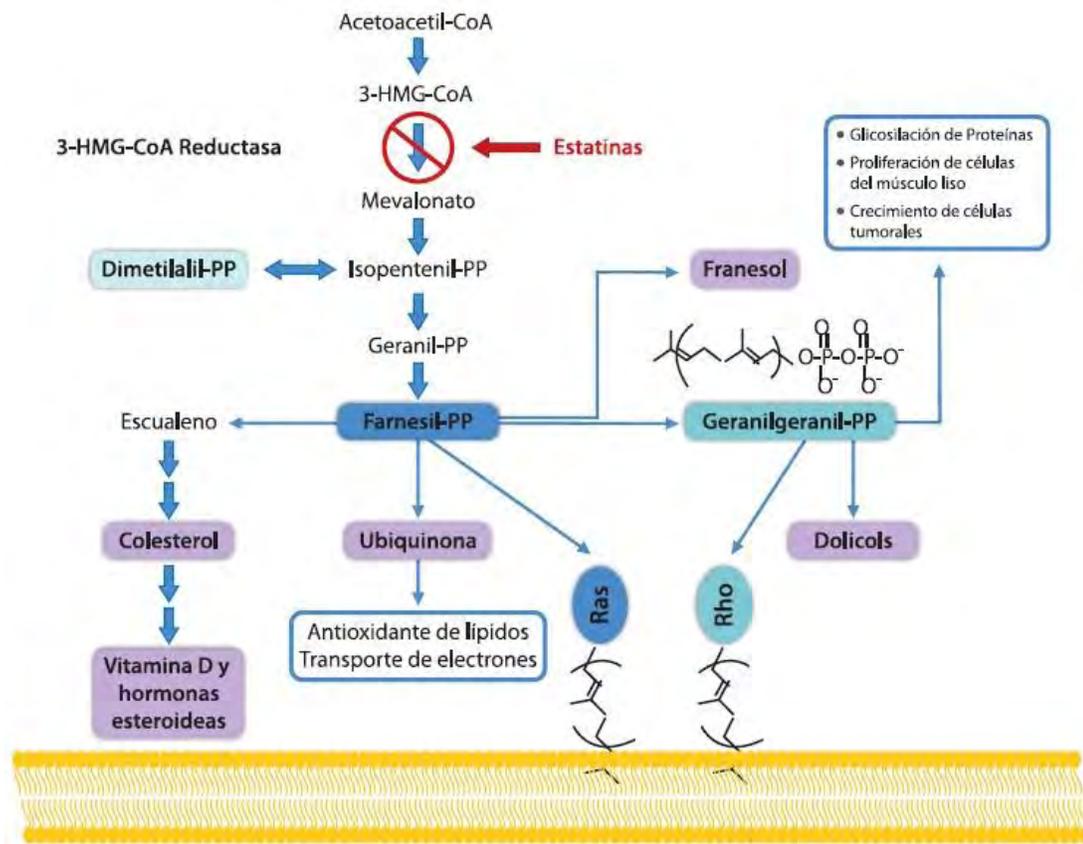


Figura 3.3 Vía de generación del mevalonato y síntesis de isoprenoides. PP: pirofosfato. ⁹

En las últimas décadas se han descrito vías y elementos involucrados en la señalización celular, entre los cuales se encuentran las proteínas Rho, éstas forman una de las subfamilias de la superfamilia Ras de GTPasas. Los más de cincuenta miembros de dicha superfamilia se agrupan en las siguientes subfamilias: Ras, Rho, Rac, Rab, Arf, Ran. Estas proteínas se denominan genéricamente “GTPasas pequeñas”. ²⁰

Las pequeñas GTPasas actúan como interruptores moleculares que regulan diversos procesos celulares como la proliferación, migración, adhesión,



integridad del citoesqueleto de actina, apoptosis, crecimiento y señalización; además regulan una serie de reacciones inflamatorias, como la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB) y la supresión de la sintetasa de óxido nítrico endotelial e Interleucina 6 (IL-6).^{17, 21, 18}

Las proteínas Rho, son reguladores de señalización y actúan como interruptores moleculares entre GDP y GTP; estas proteínas son necesarias para la adhesión celular, la regulación de la morfología celular, interacciones célula-célula, polaridad, migración celular y reorganización del citoesqueleto de actina; siendo esta última esencial para el mantenimiento, modulación de la morfología celular e integridad estructural.^{21, 20, 17}

El efecto de la simvastatina en este conjunto de procesos es romper los filamentos de actina creando pérdida de la estructura y morfología celular, así como los efectos antiinflamatorios y migración celular a través de la vía GGPP.¹⁷

Las proteínas Rac son reguladoras clave en la migración celular, debido a su capacidad para estimular la extensión de lamelipodios y ondulaciones de membrana mediante la activación de la nucleación de actina, son activadas por distintos factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La simvastatina actúa en este grupo de proteínas dando como resultado una migración celular retardada y la inhibición de los lamelipodios.^{21, 20}



La interferencia con los isoprenoides conduce a la interrupción de la fusión vesicular y la formación del borde rugoso de la membrana de los osteoclastos, esencial para la resorción ósea. Como resultado se inhibe la resorción ósea a través de la inactivación de los osteoclastos (Fisher et al., 1999). De esta manera, las estatinas a consecuencia de sus efectos pleiotrópicos, pueden incrementar la masa ósea mediante mecanismos anabólicos y anticatabólicos.^{11, 16}

3.3 Formación ósea

Numerosos estudios concuerdan en que la administración sistémica a largo plazo de simvastatina para disminuir los niveles de colesterol en plasma tiene efectos benéficos en hueso. En el año 2000 Chung y colaboradores llevaron a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de 69 personas que padecían diabetes mellitus. Compararon a los pacientes que estaban bajo tratamiento con estatinas para el control de la hipercolesterolemia (simvastatina, lovastatina y pravastatina) con pacientes que presentaban niveles normales de colesterol sin tratamiento estatínico; midieron valores de densidad mineral ósea de la columna vertebral, cuello, cuello del fémur, trocánter femoral y cadera; los resultados mostraron que la simvastatina y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumentaron la densidad mineral ósea en individuos que padecían diabetes.¹¹

Se han realizado investigaciones para la reparación de defectos y fracturas óseas en todo el cuerpo humano; según Adah, la liberación continua de estatinas podría aumentar significativamente la reparación de la fractura femoral en modelos de animales.^{22, 23} Así mismo, Chan y colaboradores en el año 2000, realizaron un estudio de casos y controles en mujeres mayores



de 60 años en el que el uso regular de estatinas se asoció con una reducción de riesgo de fractura en más del 50 %. En el mismo año, Wang observó un riesgo significativamente menor en fracturas de cadera en personas de edad avanzada después de recibir estatinas por vía oral durante un período de tres meses a tres años. ¹¹

Debido al uso exitoso de la simvastatina para promover la formación de hueso *in vivo* en animales, se han realizado estudios continuos para encontrar un sistema de administración apropiado. En el estudio de Mundy y colaboradores en 1999, se identificó por primera vez que las estatinas (simvastatina y lovastatina) estimulaban la formación de hueso *in vivo* en roedores, e informaron que este efecto se asociaba probablemente al aumento en la expresión del gen de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2 por sus siglas en inglés, bone morphogenetic protein-2) en osteoblastos. ²³ Fue el primer artículo en reportar la existencia en el aumento del volumen de hueso trabecular en ratas a las cuales se les aplicó simvastatina, con dosis diarias de 5-10 mg/kg durante 35 días. ¹² Los resultados indicaron que altas dosis de simvastatina (20 mg/kg/día) aumentaron la formación de hueso, mientras que en dosis bajas (1 mg/kg/día) disminuyeron la formación de hueso y aumentó la resorción ósea; sin embargo otros autores mencionan un efecto contrario. ¹²

Las investigaciones han mostrado de forma consistente que la simvastatina es un potente agente terapéutico en modelos animales con osteoporosis y que puede facilitar el desarrollo de estrategias terapéuticas locales diseñadas para reparar anomalías óseas como lesiones periodontales, lesiones periapicales, defectos del reborde alveolar y defectos óseos asociados a implantes. Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la simvastatina induce



la actividad osteoblástica y conduce a la formación ósea incrementando la expresión de la BMP-2, la cual induce la diferenciación de osteoblastos a través del antagonismo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).^{16, 12}

Así mismo, Bradley *et al.*, realizaron un estudio con el fin de confirmar el conocimiento aportado por estudios *in vitro* relacionados con el incremento de la expresión de la BMP-2 durante la formación ósea. Se utilizó un modelo bilateral en ratas administrando 0.5 mg de simvastatina y sus resultados confirmaron la capacidad de la simvastatina para inducir BMP-2 y formación ósea en la mandíbula.¹⁶

Posteriormente, Wong y Rabie mostraron que las estatinas inducen y aceleran la formación de hueso a nivel local, provocando la expresión temprana de factores de crecimiento que regulan la angiogénesis, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la diferenciación de células óseas y la osteogénesis. Otros estudios *in vitro* informaron que la capacidad osteoinductiva de las estatinas depende de la expresión regulada de factores de crecimiento y de genes de proteínas de la matriz extracelular, como sialoproteína ósea, osteocalcina y colágeno de tipo I, para acelerar la formación de hueso nuevo. Numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* coinciden en que las estatinas podrían ser utilizadas para la preservación alveolar y la formación ósea.²³

La resorción alveolar ocurrida posterior a una extracción puede ser crónica, progresiva e irreversible, lo cual conlleva a problemas estéticos y funcionales.²³



Seto *et al* de la universidad de Tokushima, llevaron a cabo un estudio en ratas a la cuales se les extrajeron órganos dentales y se les administró simvastatina, tomografías computarizadas revelaron que las resorciones alveolares tuvieron un 46 % de recuperación en altura ósea. Sin embargo, en la examinación histológica se demostró que hubo una baja mineralización ósea alveolar.²⁴

Posteriormente Wu *et al.*, llevaron a cabo un estudio en sesenta ratas sometidas a extracciones dentales y posterior a la extracción se administró al alveolo ácido poliláctico / ácido poliglicólico (PLGA) sólo o en combinación con simvastatina. Las ratas se sacrificaron semanas después de la implantación. Los resultados *postmortem* revelaron una altura relativa en la cresta alveolar residual significativamente mayor en el grupo experimental en comparación con el grupo control, así como el aumento en la densidad mineral ósea, agregando a ello una isla de hueso recién formado más grande en el grupo experimental a las 4 semanas y una mayor formación de hueso. Los resultados indicaron que la aplicación local de simvastatina fue eficaz para preservar el hueso alveolar residual en el alveolo postextracción.²³

3.4 Estatinas y enfermedad periodontal

La periodontitis crónica es una enfermedad de origen bacteriano caracterizada por un proceso inflamatorio que afecta progresivamente a la encía, cemento, ligamento periodontal y hueso, que si no es tratada a tiempo puede ocasionar pérdida dental. El objetivo primordial de la terapia periodontal es detener el avance de la enfermedad y recuperar, en la medida de lo posible, los tejidos afectados.¹⁴



A lo largo de los años, se han realizado diversos procedimientos quirúrgicos para regenerar los tejidos periodontales, como el uso de injertos óseos, aplicación de matriz derivadas del esmalte, regeneración tisular guiada y osteoinducción por citoquinas o factores de crecimiento; sin embargo, el elevado costo, los resultados heterogéneos y poco predecibles a largo plazo limitan sus aplicaciones clínicas.¹⁶

La terapia regenerativa periodontal requiere la introducción de un agente que no sólo limite la destrucción del tejido, sino también que mejore las capacidades de regeneración de los tejidos periodontales, es por ello que los agentes farmacológicos ofrecen una gran promesa en esta dirección.¹¹

En años recientes se ha puesto especial interés en la asociación entre la periodontitis y las enfermedades cardiovasculares, debido a que comparten factores de riesgo. Uno de los factores de riesgo fuertemente relacionados con la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular son las elevadas concentraciones en sangre de triglicéridos, colesterol total, LDL y la disminución de HDL. Estos niveles de colesterol se caracterizan por un incremento de citocinas proinflamatorias como: TNF- α y la IL-1 β , por lo que se han llevado a cabo numerosas investigaciones al respecto.²⁵ En el estudio realizado por Meisel, los individuos que se encontraban bajo tratamiento con estatinas, presentaban menor lesión periodontal en comparación con sujetos que no estaban tratados con inhibidores de HMG-CoA reductasa.²⁶



Así mismo, en el 2006 el estudio retrospectivo de cohorte de Cunha-Cruz, examinaron durante 7 años, 1021 pacientes con periodontitis crónica; el objetivo fue evaluar la asociación existente entre la pérdida dental y el tratamiento periodontal no quirúrgico en personas bajo tratamiento estatínico, antibióticos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. La prescripción de estatinas durante el estudio estuvo indicada en las personas con enfermedades cardiovasculares e hiperlipidemias.²⁷ Los resultados mostraron que las personas a las que les fueron prescritas las estatinas, en los primeros tres años tuvieron significativamente un menor riesgo de pérdida dental (48%); sin embargo no fue equiparable en todos los casos durante los siete años de estudio. Estos resultados contrastantes se asocian al escaso control que se tuvo en el estudio de variables como el tabaquismo, diabetes y el bajo nivel socioeconómico.

En el 2008 Lindy y colaboradores examinaron la asociación entre el uso de las estatinas y los signos de la periodontitis crónica en un estudio retrospectivo y encontraron que el 29% de los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con estatinas presentaron menores lesiones asociadas a enfermedad periodontal, 37% menos de profundidad en bolsas periodontales y una reducción del 50% en la inflamación periodontal en comparación con los individuos que no estaban bajo tratamiento.²⁸

Así mismo, Pradeep en el 2012 realizó un estudio clínico en el cual administró 1.2% de simvastatina en gel como fármaco de liberación local en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y periodontitis crónica. Radiográficamente se observó una formación ósea importante y una mejoría en los parámetros clínicos.²⁹



En la universidad de Olulu, se obtuvieron resultados contradictorios en el grupo de investigación de Saxlin; realizaron un estudio en una población de 134 pacientes bajo tratamiento con estatinas sin antecedentes de tabaquismo, diabetes, ni artritis reumatoide. Reportaron que la medicación con estatinas no estuvo asociada con la presencia y extensión de la enfermedad periodontal, incluso Saxlin *et al*, reportaron un efecto benéfico únicamente en sujetos con presencia de placa dental y sangrado gingival.²² Entre los individuos con ausencia de sangrado gingival y placa dental, la medicación con estatinas se asoció con aumento de bolsas periodontales profundas. Al analizar los resultados, reportan que las estatinas pueden generar una respuesta inmune ante una situación donde el factor etiológico es abundante, en el estudio de Saxlin el factor etiológico fue la placa dental; sin embargo, cuando la carga etiológica es pequeña (sin placa visible) y la inflamación es mínima (sin sangrado gingival), la respuesta inmune puede conducir a la interrupción de la homeostasis en los tejidos periodontales, lo que podría predisponer a la descomposición del tejido periodontal. El estudio concluye que las estatinas tienen un efecto en el periodonto dependiendo de las condiciones en las que se encuentre. Estos hallazgos sorprendentes, Saxlin y colaboradores los asocian a un error en las mediciones de los parámetros clínicos, información insuficiente o incorrecta de la medicación de los pacientes estudiados y la presencia de factores de confusión.²²



3.5 Regeneración periodontal con simvastatina

El objetivo de la terapia periodontal según Yazawa es la regeneración periodontal, con lo cual se requieren cementoblastos, osteoblastos, fibroblastos, células epiteliales, células de ligamento periodontal, entre otras. Las células del ligamento periodontal juegan un papel importante en el mantenimiento, reparación y regeneración de los tejidos ya que constituye el fundamento de la inserción periodontal *in vivo*. Se cree que las células del ligamento periodontal se diferencian en fibroblastos, osteoblastos y cementoblastos.¹⁹

Este mismo autor, en el 2005 mostró el efecto positivo de la simvastatina sobre la formación ósea *in vitro*. Yazawa y colaboradores fueron los primeros en evaluar el efecto de la simvastatina sobre las células del ligamento periodontal enfocándose específicamente en la proliferación celular, metabolismo y potencial de mineralización, junto con el análisis de la simvastatina relacionada con la vía del mevalonato. Las células del ligamento periodontal estudiadas por Yazawa se tomaron de pacientes con tejidos periodontales saludables; se aplicó simvastatina y después de 24 horas de incubación y antes de 72 horas, aumentó la proliferación celular, el metabolismo y diferenciación de los osteoblastos, estimulando también la actividad de la fosfatasa alcalina y la osteopontina; sin embargo, no se detectó contenido de BMP-2 ni de osteocalcina.

Siete días después del cultivo celular hubo un incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina en el grupo tratado con simvastatina, resultando lo contrario con el mevalonato.^{16, 19}



Las concentraciones relativamente bajas de simvastatina promovieron la proliferación celular y diferenciación osteoblástica en células de ligamento periodontal *in vivo*; sin embargo, concentraciones mayores a 10^{-7} M tuvieron un efecto negativo.¹⁹

En el estudio de Yazawa se concluyó que concentraciones relativamente bajas de simvastatina promueven la proliferación celular y la diferenciación osteoblástica. Finalmente informaron que la concentración óptima de la simvastatina corresponde a 20 mg; aunque no concluyó que la administración oral de la simvastatina tenga un efecto benéfico ya que no está claro si en el plasma sanguíneo alcanza la misma concentración una vez que ha llegado al sitio celular específico.^{14, 19}

En el estudio de Seto y colaboradores, examinaron los efectos *in vitro* de la simvastatina en un cultivo de células del cráneo de ratas. Así como también, los efectos *in vivo* de la administración tópica de la simvastatina en el hueso alveolar de ratas. El método que llevaron a cabo consistió en inducir a las ratas a padecer periodontitis con pérdida ósea; 50 μ l de solución salina buffer de fosfato se inyectaron sola o junto con 0.2 mg de simvastatina en el subperiostio del área bucal del segundo molar superior, dos veces por semana durante 70 días. Esta dosis se determinó de acuerdo al reporte de Mundy, quién demostró el efecto de la formación ósea mediante una inyección de una dosis similar de simvastatina en la bóveda craneal de ratas (10 mg/kg/d).²⁴

La concentración de la simvastatina en el experimento *in vitro* fue de 1.0, 3.0 y 5.0 μ m, las cuales fueron aplicadas a las células cultivadas durante 28 días.



En los experimentos *in vitro* para evaluar la formación ósea, los resultados de Seto *et al.*, arrojaron que la actividad de la fosfatasa alcalina fue incrementando en las células del cráneo hasta el día 14. A partir del día 17 la actividad de la fosfatasa alcalina se redujo significativamente en el grupo control, mientras que se mantuvo una alta actividad de la fosfatasa alcalina en el grupo tratado con simvastatina. Las células cultivadas en presencia y ausencia de simvastatina durante 28 días, mostraron un incremento de mineralización ósea en aquellas tratadas con simvastatina, dependiendo de la dosis, mostrando un aumento nueve veces mayor con 5 μm de simvastatina. Por otro lado, en el estudio *in vivo* con ratas, el hueso alveolar incrementó en el grupo tratado con simvastatina, el cual fue confirmado con tomografía microcomputarizada, sumando a ello la escasa inflamación en los tejidos blandos en el grupo experimental.²⁴

De acuerdo con los hallazgos histológicos en el estudio de Seto *et al.*, el hueso alveolar, el ligamento periodontal y el tejido conectivo, tuvieron una recuperación positiva en el grupo de experimentación con periodontitis crónica tratadas con simvastatina.²⁴

Coincidiendo con esta evidencia, el trabajo de Stein y colaboradores reportó una disminución en la reacción inflamatoria en los tejidos blandos de ratas y en hueso mandibular en el que una dosis alta de simvastatina fue aplicada localmente.²⁴

Posteriormente, Morris realizó un estudio en perros Beagle, asignando de forma aleatoria la administración de tres inyecciones semanales de 0.5 mg de simvastatina en 30 μl de metilcelulosa en gel o únicamente el gel.

(Figura 3.4) Se experimentó induciendo la formación de defectos periodontales bilaterales. Dos meses después de la aplicación de los



agentes, se sacrificaron y se realizaron secciones en bloque incluyendo dientes y tejidos. El espesor del reborde edéntulo bucal tratado con simvastatina de 0.5 mg aumentó 29 %; de igual manera la longitud del nuevo cemento en los defectos óseos interproximales fue superior en el grupo tratado con simvastatina de 0.5 mg, a diferencia del cemento en furcas, el cual no fue observado.^{16, 30}



Figura 3.4 Inyección de simvastatina en el espacio edéntulo distal al canino en perro beagle.³⁰

El estudio preclínico realizado en Brasil, por Dalcico y colaboradores en el 2013, evaluaron el efecto de la simvastatina en ratas. Los hallazgos encontrados con simvastatina mejoraron la pérdida de hueso alveolar y sus propiedades inmunomoduladoras, destacando el efecto antiinflamatorio y la actividad antioxidante, se redujo la actividad de las metalopeptidasas de la matriz, MMP por sus siglas en inglés, MMP- 1, MMP-8 y MMP-9 junto con su producto intermedio TNF- α , RANK, del mismo modo disminuyeron los niveles de proteína C; aumentaron los niveles de BMP- 2 y los niveles de



osteoprotegerina en el tejido periodontal. La simvastatina de 30 mg aumentó la actividad de fosfatasa alcalina, cemento, preservó el proceso alveolar, redujo la infiltración de células inflamatorias, aumentó los niveles de IL-10 y se encontró preservación parcial de fibras de colágeno del ligamento periodontal. El estudio de Dalcico concluyó que la simvastatina previene la resorción ósea en la periodontitis experimental, a consecuencia de su actividad antiinflamatoria y propiedades antioxidantes.¹⁵

El estudio de Pradeep y Thorat en el 2010, fue la primera prueba clínica realizada en seres humanos con periodontitis crónica. El procedimiento que se llevo a cabo fue raspado y alisado radicular, seguido de la aplicación *in situ* de simvastatina en gel, usando como excipiente metilcelulosa, que fue colocada directamente en la bolsa periodontal de los pacientes involucrados. Después de haber realizado el procedimiento antes descrito, se tomaron radiografías periapicales y se realizó un seguimiento durante 6 meses.³¹



Figura 3.5 A. Radiografía del defecto óseo al inicio del estudio. Fue medida la distancia vertical de la cresta del hueso alveolar a la base del defecto óseo (5.23mm). **B.** Radiografía del defecto óseo en la misma área después de 6 meses. Fue medida la distancia vertical de la cresta del hueso alveolar a la base del defecto óseo (2.34mm).³¹



El estudio de Pradeep mostró un relleno óseo en los defectos alveolares, una reducción notable en la profundidad de las bolsas periodontales y un aumento en la inserción clínica. Se encontró una reducción en el sangrado gingival, sugiriendo el efecto antiinflamatorio de la simvastatina, en el mismo lapso de tiempo los defectos alveolares disminuyeron en promedio un 32.54%. El resultado más notable fue la reducción de la profundidad en la bolsa periodontal y la ganancia en la inserción periodontal.³¹

En el estudio se encontraron algunas limitantes, una de ellas fue lograr la viscosidad adecuada para la aplicación con jeringa de una baja concentración de simvastatina, por lo tanto se vieron en la necesidad de preparar un gel fluido que pudiera permitir el paso a través de la jeringa. La segunda limitante fue la toma de las radiografías debido a la inexactitud que pueden presentar en su geometría y en la exposición.³¹

Estos hallazgos indican que la administración tópica de simvastatina es eficaz para la recuperación de los tejidos periodontales que involucran destrucción del hueso alveolar.

A pesar de los numerosos estudios con resultados favorables, existe un estudio, realizado por Saver, quien estudió pacientes que estuvieron por 7 años bajo tratamiento con estatinas y no encontró evidencia que sustentara la hipótesis que las estatinas aminoran el curso de la periodontitis crónica y sus propiedades antiinflamatorias.³²



En México también se ha realizado estudios con estatinas, existe un reporte de investigadores de la Universidad de Guanajuato en el 2010 donde describieron el efecto positivo de la atorvastatina en la periodontitis crónica. De igual manera, Pradeep en 2013, realizó un estudio con 1.2% de atorvastatina en seres humanos y encontró que es más eficaz la atorvastatina que la simvastatina en el tratamiento de la periodontitis crónica.³³

De acuerdo a la revisión de la literatura podemos describir que la administración de simvastatina estimula las funciones osteoblásticas en estudios *in vitro* y que los modelos animales experimentales se han utilizado para aclarar los efectos de la simvastatina en las células de los tejidos periodontales encaminadas al desarrollo de una nueva terapia periodontal.

3.6 Excipiente de la simvastatina

El excipiente ideal para la simvastatina debería cumplir con las características de localización y retención de la molécula en el sitio de aplicación, con esto se disminuiría la dosis y se proporcionaría una matriz para la infiltración de células mesenquimales y un sustrato para el crecimiento y diferenciación celular; así como también para ayudar a definir la forma resultante del hueso nuevo.¹²

La simvastatina se administra como profármaco, que es mucho más lipofílico que la forma β -hidroxiácido activo, debido a esta propiedad, la molécula de simvastatina puede cruzar eficazmente las barreras de la membrana celular por difusión pasiva (Garrett *et al*, 2001). Esto implica que se puede incorporar en vehículos de suministro hidrófobos para la liberación local sostenida y lograr la formación ósea en los defectos periodontales.¹¹



El uso exitoso de la simvastatina para promover la formación de hueso *in vivo* depende de la concentración local y esto se ha demostrado mediante estudios continuos enfocados en encontrar un sistema de administración apropiado.¹² Los excipientes óptimos tienen un alto grado de degradación, si ésta no ocurre puede provocar el impedimento en el crecimiento del hueso.¹²

Wong y Rabie aplicaron una inyección local con simvastatina y colágeno como excipiente, el resultado aumentó significativamente la formación de hueso; este efecto osteoinductivo puede atribuirse a la liberación controlada de simvastatina. Sus resultados indicaron que la aplicación de un sistema de liberación controlada puede reducir la frecuencia de la administración del fármaco y acelerar la formación ósea. En general, el colágeno de origen natural ofrece la ventaja de adhesión celular e interacciones celulares específicas, pero su baja resistencia mecánica previene la formación de un andamio rígido para facilitar la osteogénesis.²³

También se ha investigado el ácido poliglicólico como excipiente favorable para la simvastatina. En el estudio de Wu *et al.*, eligieron el ácido poliláctico / ácido poliglicólico (PLGA) como excipiente para la simvastatina y evaluaron el efecto de la estatina en la formación de hueso nuevo en los alveolos postextracción de ratas. El estudio mostró que el PLGA no interfirió con el proceso normal de curación en los alveolos postextracción y se detectó una mayor cantidad de formación ósea en el grupo experimental dos semanas después de la operación. La medición de la densidad de mineralización ósea mostró una diferencia significativa a las cuatro semanas entre el grupo experimental y el control, tiempo en el que se corroboró la formación ósea en el grupo experimental con la aparición de una gran cantidad de islas óseas en el alveolo. Las partículas de PLGA aún se podían observar a las ocho semanas, pero no a las doce. Esto puede explicarse por el hecho de que la



degradación de PLGA aumenta el tamaño del poro del hueso y la exposición de moléculas de simvastatina generan una liberación lenta y continua, manteniendo su concentración local a un nivel alto y relativamente constante, garantizando que el fármaco actúe durante un largo período.²³

Las investigaciones muestran que la velocidad de liberación del fármaco está relacionada con el tamaño de poro del soporte. El tamaño óptimo del poro es de 75-500 μm . Según el estudio de Wu *et al.*, el material de PLGA puede proporcionar una estructura tridimensional para la deposición de hueso, aunque la formación de hueso nuevo en el grupo experimental sólo se atribuyó al carácter osteoinductivo de la simvastatina. En conclusión, la administración local de la simvastatina realizado mediante PLGA en el estudio de Wu, promovió la formación de hueso en el alvéolo y se mantuvo la altura de la cresta alveolar residual en ratas.²³

Park JB, en el 2009, realizó un experimento en el cual se administró de forma local simvastatina, utilizando PLGA como excipiente en alvéolos postextracción de los incisivos mandibulares de ratas, coincidió con Wu que la combinación de PLGA con simvastatina preserva de manera consistente el hueso alveolar residual mediante la inducción de formación ósea.¹²

La metilcelulosa se ha utilizado ampliamente en muchos preparados farmacéuticos orales y tópicos, tales como sistemas gelificantes de liberación controlada y la administración oral de partículas de metilcelulosa. Se considera a este material no tóxico, que se puede utilizar como excipiente para la liberación de fármacos terapéuticos.³⁴



El estudio de Chen utilizó cerdos para establecer defectos alveolares en tejidos óseos periodontales. Se utilizó este modelo para estudiar los efectos en diferentes dosis de gel de simvastatina y metilcelulosa aplicado de forma local en la regeneración del tejido óseo periodontal. El objetivo principal fue investigar si la simvastatina con gel de metilcelulosa podría promover la regeneración del hueso alveolar en la zona de bifurcación a través de una inyección local, e un cual es un procedimiento menos traumático que una cirugía cotidiana. Encontraron que la simvastatina inhibe la resorción ósea y la apoptosis del osteocito, promoviendo la proliferación y la diferenciación de osteoblastos. Concluyeron que la mejor dosis de simvastatina en gel para estimular la regeneración ósea es de 0.5 mg.³⁴

3.7 Dosis

Park JB, informó que una dosis tópica de simvastatina afecta a un área localizada de hueso, ya sea en un humano de 70 kg o en un roedor de 0.3 kg. Se ha informado que incluso la aplicación de una inyección tópica de 1.5 mg/kg a la semana se compara favorablemente con 7 mg/kg a la semana en regímenes humanos.¹²

En el estudio de Park JB, inyectó simvastatina en el tejido subcutáneo que recubre la bóveda craneal de las ratas, cada ocho horas durante cinco días en dosis de 1, 5 y 10 mg/kg/día; los resultados mostraron que los signos de inflamación clínica pueden ser reducidos mediante la reducción de la dosis de simvastatina. Una inyección de 1.7-2.0 mg/kg de simvastatina en ratas reduce eficazmente la inflamación del tejido blando, preservando al mismo tiempo el crecimiento del hueso.¹²



La simvastatina posee propiedades antiinflamatorias tópicas y sistémicas, pero esta propiedad se altera en aplicaciones locales a altas dosis. Se ha observado que la aplicación local de aproximadamente 70 mg/kg causa inflamación y ulceración de la piel suprayacente, por esta razón, la dosis debe ser elegida con precaución tomando en cuenta los beneficios y riesgos que esto conlleva.¹²

3.8 Implantes

Se ha investigado la capacidad de la simvastatina para formar hueso alrededor de implantes de titanio. Recientemente, Ayukawa y colaboradores estudiaron a 30 ratas que recibieron implantes en las dos tibias. Se les aplicó diariamente en la zona intraperitoneal 0, 0.125, 1, 5 y 10 mg/kg de simvastatina. Se observó mayor espesor de hueso trabecular alrededor del implante en los grupos tratados con 5 y 10 mg/kg, pero no se encontraron diferencias en el porcentaje de hueso cortical entre los grupos. Estos resultados corroboraron lo obtenido en estudios previos, en donde la administración de 10 mg/kg de simvastatina, promovió la osteogénesis incrementando también el volumen del hueso trabecular.¹⁶

Duz, estudió el efecto de la simvastatina sobre la cicatrización ósea alrededor de implantes colocados en ratas con osteoporosis. Estos investigadores encontraron que la simvastatina incrementa el contacto hueso-implante y el volumen de hueso trabecular, permitiendo la estabilidad secundaria.¹⁶

Los resultados sugieren que la simvastatina puede sobreponer efectivamente el impacto negativo que ejerce la osteoporosis sobre la oseointegración de implantes de titanio.¹⁶



3.9 Propiedades antioxidantes y antiinflamatorias

Se ha investigado que entre los efectos pleiotrópicos de la simvastatina la propiedad antiinflamatoria es una de las más importantes, ya que actúa reduciendo la producción de IL-6 e IL-8.¹² Es así como la investigación de Sakoda *et al.*, mostraron que la simvastatina reduce la producción de citoquinas inflamatorias involucrando mecanismos independientes al de la disminución del colesterol.¹⁶ Sumado a estos hallazgos, Davignon y Laaksonen observaron que las estatinas reducen los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva. Por lo tanto se intuye que las estatinas, incluyendo la simvastatina, tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo que podría resultar beneficioso en el tratamiento de la periodontitis.¹¹

A pesar de sus efectos benéficos, según Saxlin se ha encontrado que las estatinas son capaces de inhibir al antígeno 1, asociado a la función de los leucocitos (LFA-1) *in vitro*. Esta inhibición podría prevenir la adhesión de los leucocitos, la extravasación a sitios de inflamación y la presentación de antígeno. Con lo que, Weitz-Schmidt *et al.*, describieron que la inhibición de LFA-1 altera la coestimulación de las células T.¹⁷

La matriz de metaloproteinasas (MMP) es considerada como una de las principales proteasas que participan en la destrucción del tejido periodontal, ya que degradan moléculas de la matriz extracelular. Se ha demostrado que los niveles de MMP-9, MMP-13 y particularmente de MMP-8, se asocian con el grado de inflamación periodontal, y pueden diferenciar sujetos sanos, con gingivitis, periodontitis y periimplantitis; se ha encontrado que las estatinas disminuyen la secreción de MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9 *in vitro* (Luan et al. 2003).



3.10 Diferenciación odontogénica

Dentro de los efectos pleiotrópicos de las estatinas, recientemente se ha reportado la diferenciación odontogénica como efecto positivo. Se encontró que la simvastatina promueve la formación tisular mineralizada, pudiendo ser un ingrediente activo para acelerar la diferenciación de las células pulpares, indicando un posible efecto regenerativo en la pulpa y dentina. Además, el efecto antiinflamatorio de la simvastatina promueve la restauración de los tejidos inflamados de la pulpa.¹⁶

Okamoto estudió el efecto de la simvastatina sobre la diferenciación de las células pulpares en siete molares de cinco adultos.¹⁶ El propósito del estudio fue examinar los efectos de las estatinas sobre el comportamiento de las células madre de la pulpa dental humana (DPSCs por sus siglas en inglés human dental pulp stem cells) en las funciones de proliferación celular, ciclo celular, patrones de expresión de genes y formación de tejido *in vivo*.³⁵

DPSCs son células madre heterogéneas análogas a las células madre mesenquimales de la médula ósea. Una de las características de DPSCs es su capacidad para formar dentina del tejido pulpar tanto *in vitro* como *in vivo*.³⁵

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) reveló en el estudio de Okamoto que cuando las células madre de la pulpa dental humana se cultivaron conjuntamente con simvastatina, la osteocalcina y la dentina se regularon de forma significativa.¹⁶



El tejido pulpar contiene una gran cantidad de vasos sanguíneos y nervios periféricos. Se sabe que las estatinas inducen la angiogénesis, regulan la supervivencia y aumentan la neurogénesis de las células neuronales, lo que indica la posible eficacia de las estatinas en la regeneración de la pulpa junto con la regeneración de la dentina.³⁵

La supresión de la proliferación celular observada en el estudio de Okama es común en otros tipos de células, incluyendo las células osteoblásticas, células musculares lisas vasculares y las células neuronales. Las estatinas inhibieron la formación de fibras de actina y la progresión del ciclo celular que está regulada por las proteínas Rho. Estos resultados indican que la supresión de la proliferación en DPSCs también está mediada a través de la inhibición del mevalonato y las vías de Rho.³⁵

Las evidencias aportadas por estas investigaciones sugieren que las estatinas podrían ser un fármaco ideal de recubrimiento pulpar para acelerar la formación en dentina de reparación. Sin embargo, es necesario administrar la dosis adecuada, ya que en altas concentraciones el efecto benéfico podría cambiar y provocar muerte celular.³⁵

3.11 Lesión periapical

Las lesiones periapicales comienzan generalmente como una infección bacteriana de la pulpa dental y posteriormente conducen a la resorción ósea inflamatoria en los tejidos periapicales. El TNF- α es una citocina proinflamatoria que induce proteasas en el desarrollo de la periodontitis apical y la resorción ósea.¹⁸



Lin, evaluó el efecto terapéutico de la simvastatina en periodontitis apical inducida en 20 ratas. Las evaluaciones radiográficas e histológicas mostraron que la administración de simvastatina disminuía notablemente la severidad de las lesiones periapicales, posiblemente por la reducción de la expresión de la cisteína G1 en los osteoblastos y consecuentemente la quimiotaxis de los macrófagos en las lesiones periapicales. ¹⁶

La proteína 61 rica en cisteína (Cyr61) promueve la adhesión celular, mejora la quimiotaxis y estimula la angiogénesis. La actividad proangiogénica y quimiotáctica de Cyr61 sugiere que puede jugar un rol importante en la patogénesis de la inflamación. En el estudio de Sze-Kwan se evaluó el efecto potencial terapéutico de la simvastatina sobre la periodontitis apical en un modelo de rata y los resultados mostraron que el TNF- α estimula la expresión de Cyr61 y que la simvastatina fue capaz de suprimir significativamente la progresión de las lesiones periapicales, posiblemente a través de la atenuación de Cyr61 en osteoblastos dependiendo de la dosis de estatina que se aplicó. ^{18, 21}

En estudios recientes se ha mostrado un efecto benéfico de la simvastatina en la progresión de la periodontitis apical en modelos animales; sin embargo, una terapia del conducto radicular es fundamental para eliminar los agentes patógenos más críticos en el tratamiento de la periodontitis apical. Las estatinas pueden servir para mejorar el efecto terapéutico, pero no pueden sustituir el tratamiento del conducto radicular estándar. ¹⁸



CONCLUSIONES

La simvastatina es un inhibidor competitivo de la enzima HMG-CoA reductasa que se ha utilizado ampliamente como medicamento para reducir el colesterol en el plasma sanguíneo.

Se ha reportado en la mayoría de la literatura que el uso de la simvastatina tiene efectos pleiotrópicos benéficos; *in vitro* y en modelos de animales incrementa el efecto antiinflamatorio, aumenta la proliferación y metabolismo celular de los fibroblastos, induce la formación y mineralización ósea, así como la diferenciación odontogénica. La inhibición de los intermediarios de los isoprenoides que actúan en la vía del mevalonato regulan en parte los efectos pleiotrópicos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Aunque la información relativamente abundante sobre simvastatina indica su posible efecto beneficioso sobre el tejido óseo, disponible tanto en el campo clínico y preclínico, se han producido algunos resultados conflictivos sobre el efecto de la simvastatina. Esto se debe al hecho de que los efectos de la simvastatina pueden estar influenciados por una serie de factores, incluyendo el método de administración, la duración de la exposición, modelo animal experimental y biodisponibilidad.

Es necesaria la elaboración de mayor número de investigaciones para desarrollar la aplicación óptima y dosis adecuada de la simvastatina, ya que deben ser elegidas con precaución teniendo en cuenta los beneficios y riesgos para los efectos terapéuticos.



Se requieren más ensayos clínicos controlados que corroboren los resultados obtenidos por las investigaciones realizadas en modelos animales de experimentación e *in vitro*. Solamente un ensayo clínico controlado se ha realizado en pacientes con periodontitis crónica, mostrando el potencial regenerativo en defectos óseos periodontales con la aplicación de simvastatina.

Aún no hay investigaciones que sustenten el tipo de estatina que presenta mejores efectos pleiotrópicos, sin embargo, la mayoría de las investigaciones se centran en el análisis de la simvastatina y la atorvastatina.

Finalmente si los estudios de la simvastatina en la regeneración tisular son efectivos, ésta podría ser en un futuro un fármaco que ofrezca un amplio campo de investigación para comprobar su eficacia en la terapia periodontal.



FUENTES DE INFORMACIÓN

- (1) Kresiberg RA, Reutsch JE. Patient Information Page from the Hormone Foundation. JCEM, 2005: 90.
- (2) Clarck MA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Farmacología. 5ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Pp. 265-275.
- (3) Lorenzo Velázquez B. Farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Médica panamericana, 2008. Pp. 455-466.
- (4) Katzung B, Trevor A, Masters S. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review. 8ª ed. California: Editorial Mc Graw Hill, 2008. Pp. 605-613.
- (5) Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias. México: Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Evidencias y Recomendaciones. 2012.
- (6) Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- (7) Rang y Dale. Farmacología. 6ª ed. España: Elsevier, 2008. Pp. 321-329.



-
- (8) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106 (25):3143-421
- (9) Wong B.A. Focus on Statin Research. Nova Publishers. 2006. Pp. 15, 28,135-142.
- (10) Mennickent C, Bravo D, Calvo M, Avello L. Efectos pleiotrópicos de las estatinas. *Rev. méd. Chile* 136(6): 775-782.
- (11) Kinra P, Khan S. Simvastatin: Its potential new role in periodontal regeneration. *Biology and Medicine*, 2011. 3(2) Special Issue: 215-221.
- (12) Park JB, The use of simvastatin in bone regeneration, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; (9): 485-488
- (13) Sistema Madri+d: un lugar para la ciencia y tecnología España [Internet]. Madrid: Fundación para el conocimiento de Madrid. Dirección General de Universidades e Investigación; 1997 [consulta el 22 de octubre de 2013]. Disponible : http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2007/06/20/68184
- (14) Kumari S, Dodwad V, Dhariwal G. Simvastatin and periodontal regeneration. *JPharm Biomed Sci*. 2012; 21(21): 1-4.



-
- (15) Dalcico R, Menezes A, Deocleciano O, Oriá R, Vale M, Ribeiro R, Brito Gerly. Protective Mechanisms of Simvastatin in Experimental Periodontal Disease. *J Periodontol.* 2013; 84: 1145-1157.
- (16) Ardila Medina CM. Efecto potencial de la simvastatina en la regeneración tisular. *Av. Periodon Implantol.* 2013; 25(1): 11-16.
- (17) S Saewong, K Thammasitboon, N Wattanaroonwong. Simvastatin induces apoptosis and disruption of the actin cytoskeleton in human dental pulp cells and periodontal ligament fibroblasts. *Archives of oral Biology.* 2013; 58: 964-974.
- (18) Sze-Kwan Lin, Sang-Heng Kok, Yuan-Ling Lee, Kuo-Liang Hou, Yi-Ting Lin, MS, Mu-Hsiung Chen, BS, Chih-Chiang Wang, Chi-Yuan Hong. Simvastatin as a Novel Strategy to Alleviate Periapical Lesions. *JOE.* 2009; 35(5): 657-662.
- (19) Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, Bernimoulin JP. Simvastatin Promotes Cell Metabolism, Proliferation, and Osteoblastic Differentiation in Human Periodontal Ligament Cells. *J Periodontol.* 2005; 76: 295-302.
- (20) Menna L, Pablo, Cardama G, Comin M, Alonso D, Gómez D. Rho GTPasas como blancos terapéuticos relevantes en cáncer y otras enfermedades humanas. *Medicina B. Aires.* 2010; 70(6): 555-564.
- (21) Cáceres M, Romero A, Copaja M, Diaz-Araya G, Martinez J, Smith PC. Simvastatin alters fibroblastic cell responses involved in tissue repair. *Journal of Periodontal Research.* 2011; 46: 456–463.



-
- (22) T. Saxlin, L. Suominen-Taipale, M. Knuuttila, P. Alha, P. Ylöstalo. Dual effect of statin medication on the periodontium. *Journal of Clinical Periodontology*. 2009; 36(12): 997–1003.
- (23) Z. Wu, C. Liu, G. Zang: The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2008; 37: 170–176.
- (24) Seto H, Ohba H, Tokunaga K, Hama H, Horibe M, Nagata T. Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. *J Periodont Res.* 2008; 43: 261–267.
- (25) Sangwan A, Shikha T, Harpreet S, Sharma R, Narula S. Periodontal Status and Hyperlipidemia: Statin Users Versus Non-Users. *J Periodontol.* 2013; (84)1: 3-12.
- (26) Meisel P, Kohlmann T, Wallaschofski H, Kroemer H, Kocher T. Cholesterol, C-Reactive Protein, and Periodontitis: HMG-CoA-Reductase Inhibitors (Statins) as Effect Modifiers. *ISRN Dentistry.* 2011; 1-8.
- (27) Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel P. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol.* 2006; 77: 1061-1066.
- (28) Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health.* 2008; 8:16.



- (29) Pradeep AR, Kumari M, Rao N, Martande S, Naik S. Clinical Efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin in Chronic Periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2013; 84: 871-879.
- (30) Morris MS, Lee Y, Lavin MT, Giannini PJ, Schmid MJ, Marx DB, Reinhardt RA. Injectable Simvastatin in Periodontal Defects and Alveolar Ridges: Pilot Studies. *J Periodontol* 2008; 79: 1465-1473.
- (31) Pradeep AR, Thorat MS. Clinical effect of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2010; 81: 214-222.
- (32) Saver BG, Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Maupomé G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2007; 34: 214–219.
- (33) Fajardo ME, Rocha ML, Sánchez-Marin FJ, Espinosa-Chávez EJ. Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: A randomized pilot study. *J Clin Periodontol.* 2010; 37: 1016-1022.
- (34) Chen S, Yang J, Zhang S, Feng L, Ren J. Effects of simvastatin gel on bone regeneration in alveolar defects in miniature pigs. *Chinese Medical Journal.* 2011; 124(23): 3953-3958.
- (35) Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, Akiyama K, Fujisawa T, Oshima M, Tsuchimoto Y, Matzuka Y, Yasuda T, Shi S, Kuboki T. Simvastatin Induces the Odontogenic Differentiation of Human Dental Pulp Stem Cells In Vitro and In Vivo. *J Endod.* 2009; 35: 367–372.