

**COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LIBERACIÓN DE SIMVASTATINA
Y ROSUVASTATINA EN DOS MEMBRANAS DE COLÁGENO**

AUTORES

VALENTINA ORTIZ MONTAÑEZ
ESNEIDER RAMIREZ MUÑOZ

**INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC
ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA
POSTGRADO EN PERIODONCIA
BOGOTÁ, 2024**

COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LIBERACIÓN DE SIMVASTATINA Y ROSUVASTATINA EN DOS MEMBRANAS DE COLÁGENO

AUTORES

VALENTINA ORTIZ MONTAÑEZ
ESNEIDER RAMIREZ MUÑOZ

ASESOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO

Dr. Hernán Santiago Garzón Vergara
Odontólogo, especialista en Periodoncia
Universidad Nacional de Colombia
Magíster en Bioingeniería. Pontificia Universidad Javeriana.

ASESOR ESTADÍSTICO

Dr. Gerardo Ardila

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA UNICOC

ÁREA DE EDUCACIÓN AVANZADA Y CONTINUADA

POSTGRADO EN PERIODONCIA

BOGOTÁ, 2024

PÁGINA DE ACEPTACIÓN

El Trabajo de grado “**COMPARACIÓN DE LA CAPACIDAD DE LIBERACIÓN DE SIMVASTATINA Y ROSUVASTATINA EN DOS MEMBRANAS DE COLÁGENO.**”, fue elaborado por **Valentina Ortiz Montañez y Esneider Ramírez Muñoz**, como requisito para optar por el título de especialista en **Periodoncia**.
La sustentación se llevó a cabo 24 de mayo 2024.
Acta No.

Dr. Hernán Santiago Garzón
Asesor Científico y metodológico

Dra. Sonia R. Unriza Puin
Directora Centro de Investigación
Colegio Odontológico – CICO (Bogotá)

Dra. Sandra Elizabeth Aguilera Rojas
Directora de Investigación y Gestión del Conocimiento
Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC

DEDICATORIA

Dios, familia y amigos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios, familia y asesores.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	8
2. Planteamiento del problema	11
3. Justificación	15
4. Marco teórico	18
5. Objetivos	36
6. Aspectos metodológicos	37
7. Resultados	40
8. Discusión	41
9. Conclusiones	45
10. Recomendaciones	45
11. Bibliografía	46

GLOSARIO

Periodontitis: Enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos periodontales que soportan los dientes, incluyendo el ligamento periodontal y el hueso alveolar. Es causada por microorganismos patógenos presentes en la biopelícula dental y puede resultar en la pérdida progresiva del tejido de soporte dental si no se trata adecuadamente.

Simvastatina: es un medicamento hipolipemiante perteneciente a la clase de las estatinas, utilizado para controlar los niveles elevados de colesterol y prevenir enfermedades cardiovasculares. Actúa inhibiendo la enzima HMG-CoA reductasa, que juega un papel crucial en la biosíntesis de colesterol en el hígado.

Rosuvastatina: Es una estatina, un tipo de medicamento utilizado para reducir los niveles de lípidos en la sangre, especialmente el colesterol LDL y los triglicéridos. Funciona inhibiendo selectivamente la enzima HMG-CoA reductasa en el hígado, lo que resulta en una disminución de la producción de colesterol y un aumento en la captación de LDL del torrente sanguíneo.

Membrana colágena: es una matriz extracelular biocompatible y biodegradable utilizada en diversas aplicaciones médicas y dentales para promover la regeneración de tejidos. Estas membranas están compuestas principalmente de colágeno tipo I y actúan como barreras o andamios temporales que facilitan la migración celular y el crecimiento tisular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial ligada a la biopelícula en estado disbiótico, caracterizada por la destrucción progresiva del soporte dental (encía, hueso, cemento y el ligamento periodontal). La periodontitis tiene como características principales la pérdida de inserción clínica y de la cresta alveolar, bolsas periodontales y sangrado al sondaje (1).

En pacientes con periodontitis se realiza un manejo encaminado a la eliminación o disminución de biopelícula subgingival mediante la eliminación del cemento radicular infectado, denominado instrumentación subgingival. Este procedimiento se lleva a cabo con instrumentos manuales o eléctricos (sónicos/ultrasónicos), complementándose con el uso de agentes físicos, químicos y antimicrobianos de administración local y sistémica según la carga bacteriana presente en el hospedero (2).

La periodontitis estadio IV se caracteriza por presentar profundidades al sondaje mayores a 6 mm con pérdida avanzada de tejidos de soporte, movilidad dental grado II y III, defectos severos de la cresta alveolar, trauma oclusal secundario, colapso de mordida con menos de 20 dientes remanentes y múltiples pérdidas dentales asociadas a la enfermedad. Debido a la profundidad de las bolsas periodontales se dificulta el acceso a la zona contaminada por lo que es necesario llevar a cabo el tercer paso del tratamiento periodontal, el cual consiste en tratar los sitios que no tuvieron una respuesta positiva en la fase anterior,

realizando un abordaje quirúrgico a campo abierto (3), este procedimiento se realiza para tener un mejor acceso a la zona mediante la exposición de la superficie radicular eliminando el cemento contaminado. En el momento en que se logra la resolución de la enfermedad, algunas de las complicaciones que puede presentar el paciente son recesión gingival, sensibilidad dental, y defectos óseos residuales, para lo que se puede realizar un tratamiento regenerativo conocido como regeneración tisular guiada (RTG) (4).

La regeneración tisular guiada se basa en la exclusión de las células del tejido conectivo gingival y en la prevención del crecimiento epitelial en la herida, lo que brinda una repoblación celular por parte del ligamento periodontal y las células del hueso alveolar y cemento radicular (5). Para esto se colocan membranas o barreras físicas para prevenir la migración celular de los tejidos gingivales y epiteliales a la herida, también estas barreras físicas brindan protección al coágulo de sangre durante las primeras fases de cicatrización y para asegurar el mantenimiento del espacio para el crecimiento interno de un nuevo aparato periodontal (6).

Un factor en la reparación de los defectos intraóseos es la estimulación local para la formación de nuevo hueso disminuyendo los tiempos de cicatrización, que se puede obtener aplicando productos biológicos que van a interactuar directamente con las células formadoras de hueso durante la regeneración tisular. En este contexto, la aplicación sistémica y local de células madre, plasma rico en factores de crecimiento, el uso de derivado de la matriz del esmalte, bisfosfonatos, anticitocinas, probióticos y prebióticos se han estudiado para

reducir la carga bacteriana, controlar la inflamación y mediar la regeneración periodontal. Sin embargo, aunque la aplicación de estos coadyuvantes tiene efectos positivos sobre la formación de hueso nuevo, su uso terapéutico es costoso y su poca disponibilidad en el mercado colombiano ha conllevado la búsqueda de opciones de regeneración tisular más económicas, recientemente se ha explorado y se encuentra en desarrollo el uso de estatinas en el tratamiento periodontal (7,8).

En los estudios clínicos realizados por Pradeep, et al., en 2010 y 2015 demostraron que la aplicación tópica de simvastatina y rosuvastatina en gel al 1.2% utilizando como vehículo el gel de metilcelulosa para el tratamiento de pacientes con periodontitis mostraron una mayor reducción del índice gingival y profundidades al sondaje, junto con una mayor ganancia de inserción clínica. También en otros estudios se ha reportado resultados positivos durante la regeneración de defectos óseos después de la aplicación de simvastatina y rosuvastatina con diferentes vehículos, como sulfato de calcio, matriz ósea bovina, esponja de colágeno y el bisfosfonato alendronato (9,10).

La entrega subgingival de simvastatina y rosuvastatina en gel también ha sido explorada como un método para tratar la periodontitis crónica en pacientes con diabetes mellitus, mostrando resultados prometedores en un estudio controlado aleatorizado (11). Sin embargo, los geles o vehículos locales presentan dificultades pues se barren fácilmente y no siempre se logra una concentración óptima. Por tanto, pensar en las membranas colágenas como un posible vehículo de liberación de medicamento, que queda inmerso en el uso de la cirugía puede

tener ventajas en cuanto al control de la liberación del medicamento en el surco gingival o a nivel subgingival.

1. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICOS

1.1 Planteamiento problema

Según el Global Burden of Disease (2017) se informó que la enfermedad periodontal severa fue la sexta afección más prevalente entre 354 enfermedades sistémicas. Además, se estimó que la prevalencia de la enfermedad periodontal afecta a entre 20% y 50% de habitantes en el mundo. También se documentó que la enfermedad periodontal aumenta con la edad desde la adolescencia hasta los adultos mayores (2).

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta los tejidos que rodean y sostienen los dientes, incluyendo el hueso alveolar y las encías. Esta afección se caracteriza por la inflamación de la encía, la formación de bolsas periodontales y la posterior destrucción del tejido de soporte. La periodontitis puede conducir a la pérdida de dientes y tener un impacto significativo en la calidad de vida del paciente. Las estatinas, un grupo de medicamentos utilizados comúnmente para controlar los niveles de colesterol, han mostrado efectos prometedores en el tratamiento de la periodontitis al reducir la inflamación y promover la regeneración del tejido. Sin embargo, uno de los desafíos para el uso efectivo de las estatinas en el tratamiento de la periodontitis es la falta de un vehículo eficaz para administrar el medicamento en el surco gingival, donde ejerce su acción terapéutica (13).

Las estatinas son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, pero investigaciones recientes han sugerido que también pueden desempeñar un papel beneficioso en el tratamiento de la periodontitis (14,18). Estudios han demostrado que las estatinas pueden reducir la inflamación y la destrucción de los tejidos gingivales causados por la enfermedad periodontal. Además, se ha observado que estos medicamentos pueden inhibir el crecimiento de bacterias periodontopatógenas, lo que contribuye a una mejor salud gingival (11).

La administración del medicamento en el surco gingival presenta varios desafíos para tener en cuenta. En primer lugar, uno de los principales obstáculos es la dificultad de acceso al área afectada. El surco gingival es una pequeña hendidura entre el diente y la encía, lo que dificulta la aplicación precisa del medicamento. Además, la forma en que el medicamento se introduce en el surco gingival también puede ser un desafío. Los métodos actuales de administración incluyen el uso de sondas y jeringas, pero su precisión y eficacia son limitadas. Otro desafío importante es la duración y frecuencia de la administración del medicamento. Para que sea efectivo, el medicamento debe aplicarse regularmente y durante un período prolongado de tiempo. Por último, existe el desafío de desarrollar un vehículo eficaz para administrar el medicamento en el surco gingival. Actualmente, no existe un vehículo óptimo que garantice una administración precisa y controlada del medicamento en esta área específica. Estos desafíos en la administración del medicamento en el surco gingival deben abordarse para mejorar el tratamiento de la periodontitis y maximizar los beneficios de las estatinas en este contexto clínico (16).

En la actualidad, la investigación sobre la relación entre la periodontitis, las estatinas y la falta de un vehículo eficaz para administrar el medicamento en el surco gingival está en curso. Los estudios han demostrado que las estatinas pueden ayudar a reducir la inflamación y promover la regeneración de los tejidos gingivales en pacientes con periodontitis (4). Sin embargo, existen aún desafíos en la administración del medicamento en el surco gingival, ya que no se ha encontrado un vehículo eficaz para su entrega directa y localizada en la zona afectada. Por tanto, la investigación se enfoca en encontrar métodos de administración que sean seguros, efectivos y que logren una concentración óptima del medicamento en el surco gingival. Se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de diferentes enfoques, como el uso de geles, películas y sistemas de liberación controlada, con el objetivo de establecer un método de administración eficaz y conveniente para los pacientes (17).

En la actualidad, existen varios métodos de administración utilizados para suministrar medicamentos en el surco gingival. Uno de ellos es el uso de gel tópico, que se aplica directamente en el área afectada. Este gel contiene la estatina y se coloca en el surco gingival con un aplicador especial. También se pueden utilizar películas bucales, que se disuelven en la boca y liberan la estatina en el área afectada. Estos métodos de administración han demostrado ser eficaces en la entrega del medicamento en el surco gingival, aunque aún existen desafíos en términos de eficacia y facilidad de uso (11).

Los métodos de administración existentes para las estatinas en el tratamiento de la periodontitis presentan varias limitaciones. Uno de los principales desafíos es

la dificultad para lograr una distribución uniforme del medicamento en el surco gingival. Los métodos actuales, como enjuagues o geles tópicos, pueden no ser capaces de alcanzar todas las áreas afectadas de la boca, lo que resulta en una falta de eficacia en el tratamiento. Además, estos métodos pueden ser incómodos y poco prácticos para los pacientes, lo que dificulta su cumplimiento. Otro problema es la corta duración de acción de las estatinas cuando se administran de forma convencional, lo que implica la necesidad de aplicaciones frecuentes para mantener un efecto terapéutico. Estas limitaciones destacan la necesidad de desarrollar un vehículo eficaz que permita una administración más precisa, uniforme y prolongada de las estatinas en el surco gingival (18).

En la búsqueda de soluciones para la administración del medicamento en el surco gingival, se están llevando a cabo importantes avances en la tecnología de administración de medicamentos. Actualmente, se están explorando diferentes enfoques que podrían ser utilizados para obtener un vehículo eficaz para la entrega de estatinas en el área afectada. Algunas de estas tecnologías incluyen el uso de sistemas de liberación controlada, como parches y películas bucales, que permiten la liberación prolongada y sostenida del medicamento en el surco gingival. Además, se están investigando enfoques más innovadores, como la utilización de nanotecnología y sistemas de nanopartículas, que podrían mejorar la penetración y la eficacia del medicamento en el tejido periodontal. Estos avances en la tecnología de administración de medicamentos brindan esperanza en el desarrollo de un vehículo eficaz que pueda superar los desafíos actuales en el tratamiento de la periodontitis (20).

La administración eficaz de medicamentos en el surco gingival es de vital importancia para el tratamiento de la periodontitis. Hasta la fecha, se han utilizado diversos métodos de administración, pero ninguno ha demostrado ser completamente eficaz. Por lo tanto, es necesario desarrollar un vehículo eficaz que permita administrar las estatinas directamente en el surco gingival. En este sentido, se deben considerar diferentes factores, como la capacidad de lograr una distribución uniforme del medicamento en el surco gingival, la duración de la liberación del fármaco y la ausencia de efectos secundarios adversos (21). Los avances en la tecnología de administración de medicamentos ofrecen nuevas oportunidades para el desarrollo de un vehículo eficaz y se espera que estas soluciones superen los desafíos actuales en la administración del medicamento en el surco gingival. Un vehículo eficaz para la administración en el surco gingival tendría múltiples beneficios potenciales, como una mayor eficacia del tratamiento, una reducción (22).

1.2 Justificación

La familia de las estatinas representa agentes terapéuticos seguros y efectivos para reducir la biosíntesis de colesterol en el hígado y la reducción de los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), que están causalmente asociados con la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica. Varias investigaciones se han desarrollado alrededor de las propiedades benéficas que tienen las estatinas en usos odontológicos ya que poseen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas, antivirales y antifúngicas; además, presentan un efecto potente en la diferenciación de células madre

osteoblásticas y modulan la osteoclastogénesis provocando una remodelación constante e inhibiendo a las metaloproteinasas (MMP) implicadas en la degradación de tejidos; debido a estas características las estatinas se han utilizado en el tratamiento de pacientes con periodontitis y regeneración tisular guiada (18–21).

Actualmente se reconoce el uso de estatinas en tratamientos periodontales quirúrgicos y no quirúrgicos, ya que han demostrado un efecto positivo sobre la cicatrización periodontal, basándose en sus propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Concretamente, se ha evidenciado que presenta una alta eficacia contra los agentes periodontopatógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*. También se ha demostrado que aumentan la expresión de sialoproteínas óseas y colágeno tipo I. Sus efectos antiinflamatorios se deben a que contribuyen con la disminución de producción de IL-6 e IL-8, además intensifica la producción de RANK-L y liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (22,23).

Las estatinas también han sido evaluadas por su papel en los resultados del tratamiento quirúrgico. En los estudios identificados donde se administraron localmente las estatinas (simvastatina y rosuvastatina) junto con el abordaje quirúrgico han logrado una ganancia de los niveles de inserción clínica, reducción en la profundidad de la bolsa, índice de sangrado y relleno de los defectos intraóseos (24,25).

Ambrosio, et al., (2017), documentaron en su revisión de literatura y metaanálisis que la administración local de estatinas como la simvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina cada día aumenta el interés para ser objeto de investigación como complemento para el raspaje y alisado radicular. En dicha revisión concluyeron que la aplicación local de las estatinas puede resultar en una ganancia adicional de inserción clínica y reducción de las profundidades al sondaje. Estos beneficios adicionales se observaron independientemente de los diferentes subtipos de estatinas, así mismo como en pacientes diabéticos, fumadores e individuos sanos (28).

La rosuvastatina es uno de los nuevos compuestos sintéticos, de segunda generación de los fármacos tipo estatinas, este fármaco contiene azufre y es una estatina hidrofílica, inhibidor competitivo altamente eficiente de la HMG CoA reductasa que tiene un papel importante en la reducción de las concentraciones de colesterol sérico disminuyendo el riesgo de enfermedad cardiovascular. También se ha demostrado tener efectos farmacológicos favorables en comparación con otras estatinas, ya que el potencial regenerativo se debe principalmente a la expresión de BMP-2. Se ha establecido que la rosuvastatina posee un tiempo de eliminación más prolongado en comparación con la simvastatina y la atorvastatina (12,29).

Furuhashi, et al., (2022) realizaron un estudio *in vivo* sobre el uso de vehículos para liberación de estatinas, en esta investigación utilizaron membranas de ácido poliglicólico cargadas con fluvastatina para regeneración ósea implantándolas en bóveda craneal de ratas, simultáneamente realizaron el estudio *in vitro* de las

membranas fuera de los animales, analizándolas diariamente durante 30 días encontrando que la tasa de liberación del medicamento disminuyó al día 25, lo que puede sugerir que el uso de la membrana como vehículo es determinante para que haya una prolongada liberación del medicamento. Luego de retirar la membrana de las ratas observaron una leve producción ósea bajo la bóveda craneal (27).

1.3 Marco teórico

Periodontitis

Los estudios epidemiológicos en América Latina para la enfermedad periodontal han reportado una alta prevalencia de destrucción periodontal en los países de este continente. Por ejemplo, en Argentina, utilizando el Índice Periodontal Comunitario (IPC), se reportó que el 26% de los adultos presentaba bolsas periodontales entre 3.5mm a 5.5mm y el 14% presentaban bolsas superiores a 5.5mm. En Brasil, una encuesta nacional realizada en 2010 informó que la prevalencia de enfermedad periodontal de moderada a severa fue del 15%. La Encuesta Nacional de Examen Odontológico de Chile realizada en 2007 reportó una prevalencia de pérdida de los niveles de inserción clínica ≥ 5 mm, afectando al 58,3% de los sujetos de 35 a 44 años y al 81,4% de los sujetos de 65 a 74 años (30–33).

En Colombia para el año 2014 según el estudio nacional de salud bucal ENSAB IV informó que la prevalencia de periodontitis grave es del 10.6% y la de periodontitis moderada del 43.6 %. Los adultos mayores de 65 años tienen una

alta prevalencia de periodontitis severa con un 26%, y se evidenció que en los adolescentes tienen una prevalencia de 21.90% para desarrollar periodontitis. En las personas de edad entre los 35 a 44 años cumple los criterios para periodontitis moderada (48.29%) en tanto la presencia de periodontitis avanzada se evidencia en el 7.84% (34)

Según la Academia Americana de Periodoncia la regeneración tisular guiada (RTG) se define como reproducción o reconstrucción de una parte perdida o lesionada para restaurar la arquitectura y función del periodonto. A nivel histológico la RTG se define como la regeneración de los tejidos de soporte del diente, incluyendo el hueso alveolar, ligamento periodontal y el cemento sobre una superficie de la raíz previamente enferma (35).

Regeneración tisular y biomateriales

Nyman en 1982 informó acerca del uso de membranas. Realizó un levantamiento de colgajo a espesor total, raspaje y alisado radicular y curetaje del tejido de granulación de la superficie radicular de un incisivo inferior, mencionó que este defecto óseo era de 11mm. Colocó la membrana cubriendo la superficie radicular y parte del tejido óseo que rodeaba el diente, posteriormente sutura el colgajo de manera que pudiera aislar el epitelio gingival y tejido conectivo. Después de 3 meses el análisis histológico mostró la presencia de cemento nuevo con fibras de colágeno insertadas. Después, en otro estudio se evaluaron 12 dientes más tratados con RTG, los resultados demostraron que se formó tejido conectivo con hueso incompleto (26).

El colágeno es un biomaterial importante en aplicaciones médicas gracias a sus características biológicas, como la biocompatibilidad, la histocompatibilidad y la biodegradabilidad. Se ha utilizado en sistemas de administración de fármacos y en ingeniería tisular. Las membranas de colágeno se utilizan actualmente como barreras físicas y biodegradables en técnicas de regeneración ósea y tisular guiada (37).

Parte de esas propiedades son osteoinducción y/o osteoconducción que mejoran el potencial regenerativo, estas membranas tienen diferentes aplicaciones en el área odontológica, principalmente se utiliza en la regeneración ósea y tisular ya que sirven como una barrera que permite la cicatrización bilateral de las heridas en dichos procedimientos, y generando ganancias en el nivel de inserción clínico hablando en particular sobre la periodontitis. Por otra parte, las membranas son de fácil manejo, la estructura está relacionada con la aposición de las fibras de colágeno, donde según la literatura hace referencia a ellas como Cross-link o reticuladas, tienen enlaces más agrupados y una alta porosidad lo cual promueve la vascularización y lleva a la membrana a tener un mayor tiempo de degradación (37).

Actualmente encontramos dos tipos de membranas que se adaptan a las necesidades de tratamiento de regeneración tisular guiada:

Membrana de politetrafluoroetileno PTFE-e

El politetrafluoroetileno (PTFE) posee muchas características notables, entre las que se incluyen una extraordinaria estabilidad térmica y química, alta resistencia

a la fractura, baja fricción superficial y biocompatibilidad. Estas características se deben a la baja energía superficial y a los fuertes enlaces carbono-carbono y carbono-flúor, así como al alto grado de cristalinidad, que a su vez convierten al PTFE en un candidato excelente en aplicaciones médicas como injerto vascular y membrana ROG. En particular, las membranas porosas de PTFE han demostrado una buena biocompatibilidad y un excelente soporte de la integridad estructural de las zonas defectuosas durante la cicatrización, lo que ha dado lugar a resultados positivos en estudios experimentales y procedimientos clínicos (38).

Membrana de colágeno

Los materiales de colágeno se han utilizado en medicina y odontología por su biocompatibilidad demostrada y su capacidad para favorecer la cicatrización de heridas. En los procedimientos de regeneración tisular guiada (RTG), las membranas de colágeno han demostrado ser comparables a las membranas no absorbibles en lo que respecta a la reducción de la profundidad de sondaje, la ganancia de inserción clínica y el porcentaje de llenado óseo. Aunque estas membranas son absorbibles, se ha demostrado que las membranas de colágeno evitan el descenso epitelial a lo largo de las superficies radiculares durante la fase inicial de cicatrización de la herida. El uso de material de injerto en combinación con membranas de colágeno mejora los resultados clínicos en los defectos de furcación, pero no en los intraóseos, comparado con membranas solas (34).

Recientemente, los materiales de colágeno también se han aplicado en procedimientos de regeneración ósea guiada (ROG) y cobertura radicular con

tasas de éxito comparables a las de las membranas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) no absorbibles y los injertos de tejido conectivo subepitelial convencionales, respectivamente (37).

Simvastatina

La simvastatina es un medicamento utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre. Pertenece a la clase de medicamentos llamados estatinas y se utiliza comúnmente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. La simvastatina actúa inhibiendo una enzima llamada HMG-CoA reductasa, que participa en la síntesis de colesterol en el hígado. Al bloquear esta enzima, la simvastatina reduce la cantidad de colesterol producido en el cuerpo, lo que ayuda a disminuir los niveles de colesterol total y colesterol LDL en la sangre (22). Además de reducir los niveles de colesterol, la simvastatina también puede mejorar la función endotelial, reducir la inflamación y estabilizar las placas de ateroma en las arterias, lo que ayuda a prevenir enfermedades cardiovasculares.

La simvastatina se indica principalmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, que es el aumento de los niveles de colesterol en la sangre. Es eficaz en la reducción de los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, al mismo tiempo que aumenta los niveles de colesterol HDL. También se utiliza en la prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo como diabetes, hipertensión arterial y enfermedad coronaria. La simvastatina se prescribe en combinación con

cambios en el estilo de vida, como una dieta saludable y ejercicio regular, para lograr mejores resultados en la reducción del riesgo cardiovascular (36).

La simvastatina, al igual que otros medicamentos, puede tener efectos secundarios. Algunos de los efectos secundarios comunes incluyen dolor muscular, debilidad muscular, dolor en las articulaciones y problemas digestivos como náuseas, estreñimiento o diarrea. También se ha reportado la aparición de erupciones cutáneas y un aumento en los niveles de azúcar en la sangre. En casos más raros, la simvastatina puede causar daño al hígado, lo cual se manifiesta a través de síntomas como ictericia, orina oscura y dolor abdominal. Es fundamental seguir las indicaciones y dosis recomendadas por el médico, así como realizar controles periódicos de los niveles de lípidos en sangre. Aunque la simvastatina es generalmente bien tolerada, es importante tener en cuenta los posibles efectos secundarios y estar alerta ante cualquier señal de intolerancia (40).

Rosuvastatina

En la actualidad está incluida en la categoría terapéutica de hipolipemiantes, utilizada para la dislipemia, cardioprotector. Los resultados de los grandes ensayos clínicos han mostrado una vez más una reducción estadísticamente significativa de eventos y una disminución del riesgo, dependiendo del estudio entre un 9-43%, y se observó una reducción del infarto de miocardio del 44%. Si se compara con las estatinas que ya están en el mercado, el efecto se observa con muchas más atorvastatina y simvastatina en disminuir los triglicéridos (32).

Rosuvastatina es una estatina, también denominada inhibidor de la HMG-CoA reductasa; este nombre refleja su mecanismo de acción como inhibidor selectivo de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A. Inicialmente fue aprobada para la reducción de los niveles de colesterol-LDL en pacientes con hipercolesterolemia. La práctica totalidad de las guías clínicas de uso racional de medicamentos sitúan a las estatinas como el tratamiento de elección para la hipercolesterolemia y la dislipemia mixta. Diversos estudios han concluido que las estatinas reducen significativamente la mortalidad global, la cardiovascular y, en particular, la causada por eventos coronarios en los pacientes diabéticos, tanto aquellos que tienen dislipemia previa como los que no (34).

En general, las estatinas controlan los elevados niveles de colesterol en sangre y por ello pueden disminuir la posibilidad de sufrir accidentes cardiovasculares o cerebrovasculares relacionados con niveles anormalmente elevados de grasa en la sangre. Además, pueden modificar la constitución de placas de ateroma de tal manera que disminuya la posibilidad de que en ellas se formen coágulos y mejore, por tanto, la potencialidad nociva de estas placas. Al mismo tiempo, las estatinas mejoran la capacidad de relajación de los vasos sanguíneos, lo cual tiene un efecto benéfico a nivel de la hemostenosis arterial en general. Se ha sugerido que las estatinas, al disminuir el daño cerebral secundario a la hiperglucemia que se produce en el accidente cerebrovascular, acortan la evolución de estos pacientes y aceleran su recuperación al disminuir el riesgo de muerte por esta causa (35).

Si es necesario, la dosis puede incrementarse a 40 mg por día. Se puede iniciar con dosis menores en pacientes con insuficiencia renal. Rosuvastatina es para administración oral y puede ser administrada con o sin comidas y a cualquier hora del día, tal como es apropiado ya que el nivel de captación hepática del químico es afectado de una manera insignificante por los alimentos. Los comprimidos deberán ser tragados enteros, en lugar de ser molidos o masticados (35).

Dosis inicial de tratamiento en pacientes adultos hipercolesterolémicos (Tipo IIa y Tipo IIb de Fredrickson o no familiar) y pacientes con hipercolesterolemia correspondiente a hipercolesterolemia familiar heterocigota de 8 semanas de edad o mayor. La dosis máxima diaria es de 40 mg. La seguridad y eficacia en hipercolesterolemia familiar heterocigota en pediatría de 8 a 17 años han sido descritas previamente. La dosis inicial usual de rosuvastatina es de 10 a 20 mg por día en pacientes adultos (20 mg en pacientes que requieren una reducción significativa del LDL-C, más de 45%). La selección de la dosificación debería partir de los niveles de colesterol total, de colesterol-LDL, de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica/actividad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento.

En los estudios realizados para la aprobación de este fármaco no fue necesario realizar una monitorización rutinaria de la creatininas CPK, perdurando los buenos resultados a lo largo de 104 semanas de tratamiento. Los pacientes mayores de 70 años experimentaron efectos secundarios más a menudo que aquellos que tenían entre 18 y 29 años, pero en general se adaptaban al fármaco de forma parecida que los jóvenes. Las tasas de acontecimientos adversos

sospechosos de estar relacionados con la rosuvastatina también fueron más elevadas con el incremento de la dosis, pero en ninguna ocasión se observaron incrementos significativos en la incidencia global de dichos acontecimientos en comparación con los pacientes de otros grupos de tratamiento o a un tratamiento con placebo. Los efectos secundarios con la rosuvastatina son, en general, algo menos frecuentes que con atorvastatina y prácticamente idénticos a los asociados con simvastatina y pravastatina. Los síntomas más frecuentes con rosuvastatina en comparación con placebo son mialgia (6.3%), rinitis (4.9%), infección del tracto respiratorio superior (6.9%), astenia (6.1), dolor de espalda (5.4%) y mareos (5.0%). En comparación con atorvastatina, simvastatina y pravastatina, solo presentó una mayor incidencia de mialgia respecto a los 3, que osciló entre el 5.2% y el 6.3%, no siendo clínicamente relevante. La incidencia global de acontecimientos adversos fue parecida en todos estos subgrupos de estatinas (más del 62%). No hubo eventos adversos graves atribuidos a la rosuvastatina. Otra ventaja de la rosuvastatina frente a sus competidores es el menor efecto sobre las enzimas de la creatininas cardiovascular y la gamma-glutamilttransferasa y el menor porcentaje de pacientes que deben abandonar el tratamiento por efectos adversos (41).

Los medicamentos que inhiben o son metabolizados por las isoenzimas de la citocromo P450 2C19 podrían elevar las concentraciones plasmáticas de la rosuvastatina. No obstante, los estudios de interacción *in vivo* con omeprazol, lansoprazol, fenitoína, diazepam y duploquetin incremental de la AUC por efecto de la rosuvastatina. Algunos inhibidores potentes del CYP2C19 como el cetoconazol, el itraconazol, el eritromicina, la claritromicina y el telitromicina

incrementan de forma significativa la concentración de rosuvastatina. La administración concomitante de los inhibidores de CYP2C9 y repaglinida, un sustrato de CYP2C8, con las estatinas debe ser realizada con precaución. El tratamiento concomitante entre gemfibrozil produce un aumento grosvetil y posiblemente inapropiada de los niveles plasmáticos de rosuvastatina y ocasionar daño renal. Se deben usar con precaución los inhibidores de la proteasa y los análogos de los nucleósidos inhibitorios de las transcriptasas inversas, sabiendo que se debe controlar la tolerancia del paciente.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se debe controlar la función hepática antes de iniciar un tratamiento con rosuvastatina. El tratamiento con rosuvastatina se debe suspender si se sospecha o confirma una elevación muy marcada de las enzimas hepáticas, o si persiste el aumento de las enzimas séricas más de tres veces el límite superior de la normalidad. La rosuvastatina no se ha estudiado en individuos con hipercolesterolemia familiar homocigota. Debido al alto riesgo de que no se experimenten alteraciones marcadas, se desaconseja el uso de rosuvastatina en pacientes con esta enfermedad. Cuando se trate con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa a un paciente con síntomas de rabdomiólisis no diagnosticada, se debe interrumpir el uso del fármaco. También se deberá suspender el tratamiento si se presenta miopatía con evidencia de daño renal derivado secundario al cuadro (39).

1.4 Antecedentes: Estatinas y usos en periodoncia

Cruz, et al., (2021) realizaron un estudio utilizando gel de simvastatina combinado con membrana de polipropileno en la cicatrización de alveolos post

exodoncia, el objetivo del estudio fue evaluar los cambios dimensionales del hueso luego de la extracción, el nivel de cicatrización de tejidos blandos y la percepción de dolor o molestias reportados por el paciente luego del procedimiento en alveolos cargados con gel de simvastatina (SIM) al 1,2% cubierto con membranas de polipropileno (PPPM). Los criterios de inclusión para la selección de los pacientes fueron: tener presencia de dientes adyacentes al alveolo de extracción, ASA I, no consumir estatinas de uso sistémico, que en el momento del procedimiento no se presentara fractura de las tablas óseas, pacientes no fumadores y con diagnóstico de salud periodontal. Se realizaron 26 extracciones de dientes posteriores y fueron asignados aleatoriamente en dos grupos (a) alveolo cubierto con gel de simvastatina al 1,2% y cubierto con membrana de polipropileno ($n = 13$) y (b) relleno del alveolo con gel placebo y cubierto con PPPM ($n = 13$). Siete días después de las exodoncias se analizó el proceso de cicatrización de los tejidos blandos y la percepción de dolor. Se realizaron estudios imagenológicos con tomografía computarizada de haz de cono (CBCT) antes del procedimiento y 90 días después para poder calcular los cambios dimensionales del hueso alveolar. Luego de los 90 días, el grupo de prueba mostró un cambio dimensional de altura significativamente menor que el grupo de control ($p < 0,0001$). El índice de cicatrización de los tejidos blandos ($p=0,63$), la percepción del dolor ($p=0,23$) y el número de analgésicos consumidos ($p=0,25$) fueron similares entre los grupos. La simvastatina al 1.2% en comparación con el placebo redujo los cambios dimensionales en los alveolos post exodoncia cubiertos con PPPM en comparación con el grupo de control. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en la cicatrización de tejidos blandos ni dolor posoperatorio entre los grupos (14).

Se han realizado varios estudios donde han utilizado el gel de simvastatina en enfermedad periodontal con defectos intraóseos, Issa DR, et al., (2020) realizaron un estudio para evaluar clínica y bioquímicamente el uso de membrana de barrera perforada (PBM) con gel de simvastatina (SMV) y sin gel de grabado de la superficie de la raíz (EDTA), antes de la cirugía se eligieron 40 pacientes, de entre 30 y 50 años, con periodontitis crónica de moderada a severa con defectos intraóseos, se escogieron cuatro grupos de tratamiento aleatoriamente cada uno, donde se trabajaron dos tipos de membrana perforada (PBM) y una membrana no perforada (MO). Grupo 1 se realizó desbridamiento, colgajo a espesor total, gel de SMV al 1.2% más una MO para cubrir el defecto, Grupo 2 se realizó desbridamiento, colgajo a espesor total, gel de SMV al 1.2% más una más PBM para cubrir el defecto, Grupo 3 se realizó desbridamiento, colgajo a espesor total, grabado de la superficie de la raíz con EDTA al 24%, gel de SMV al 1.2% más una MO para cubrir el defecto, Grupo 4 se realizó desbridamiento, colgajo a espesor total, grabado de la superficie de la raíz con EDTA al 24%, gel de SMV al 1.2% más una PBM para cubrir el defecto. El gel de SMV se preparó disolviendo metilcelulosa al 4,0% (p/v) (4000r/s) en agua destilada para convertirla en gel y la SMV se disolvió en etanol y se mezcló con el gel de metilcelulosa convirtiéndose así en el vehículo de la SMV, esta solución se calentó a 50-60°C y se puso en un agitador mecánico para obtener una solución clara, luego se almacenó a 4 °C. Este estudio concluyó que hay una buena biocompatibilidad de los materiales utilizados y que el periodo de observación fue de 6 a 9 meses en el que los grupos 3 y 4 mostraron una diferencia significativa en la reducción de la profundidad al sondaje y ganancia en los niveles de inserción clínica en comparación con los otros grupos, el grupo

4 mostro un relleno del defecto estadísticamente significativo en comparación con los grupo 1,2, 3 y la densidad ósea aumento significativamente en los cuatro grupos a los 6 y 9 meses, también se observó que el uso de la membrana perforada en combinación con la SMV, mejora los tejidos duros, comparados con el tratamiento de la MO (39).

En otro estudio, Swati Gupta et al. (2021) tuvieron como objetivo Fabricar una membrana de ácido polilactico-poliglicolico(PLGA), impregnada de simvastatina con buena biocompatibilidad para la regeneración tisular guiada (RTG), promoviendo así la administración sostenida del fármaco en los defectos óseos y evaluar el potencial regenerativo de la membrana. Este estudio se llevó a cabo con 24 ratas Wistar que se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos, donde se tuvo en cuenta días de cicatrización posoperatorio, examen radiográfico a los 10 días, 2,3 y 6 meses, se dejaron 3 subgrupos cada uno de 6 ratas en el subgrupo A: se dejaron controles de cirugías simuladas, en el subgrupo B: se dejó solo la membrana (PLGA), en el subgrupo C: se dejó la membrana (PLGA) más la simvastatina. La membrana más la SMV se realizó con polímero de PLGA de 100mg, 200mg, 300mg, con diclorometano luego se añadió la SMV en una concentración de 1mg/cm, se agitó la mezcla se puso en un molde y se deja a una temperatura (2- 8°C) por 48 horas se deja secar por 24 horas al vacío, la liberación de fármaco *in vitro* se evaluó colocando PLGA más SMV en viales de vidrio que contiene 5ml de buffer fosfato, se extrajeron muestras de 1ml a las 2, 6, 24, 48, 72, 120, 168, 216, 264, 360, y 720 horas y se analizaron por espectrofotómetro, lo cual se obtuvo como resultado que la simvastatina se distribuyó uniformemente en toda la membrana en una concentración de

1mg/cm² y que la membrana PLGA de 100 mg con simvastatina demostró un excelente tiempo de liberación y propiedades mecánicas, demostrando radiográficamente que el subgrupo C tenía mejor formación de tejido óseo (40)

Monjo y Cols (2010), tuvieron como objetivo evaluar el potencial de la rosuvastatina en el tratamiento local de defectos óseos de tamaños críticos en sitios adyacentes a implantes de titanio utilizando como vehículo una esponja de colágeno reabsorbible (ACS), la cual fue impregnada con 1ml de solución salina acompañada de varias concentraciones de rosuvastatina (0,1 mg/ml, 0,5mg/ml, 2,5mg/ml), luego se dejaron a temperatura ambiente durante 15 minutos para que el fármaco interactuara con el colágeno. Para este estudio se utilizaron 18 conejos a los cuales se les colocaron implantes de titanio generando adicionalmente defectos óseos de 3 mm alrededor de los mismos. A cada conejo se le colocó una ACS sin el fármaco, dos ACS impregnadas con concentraciones diferentes y un defecto se dejó sin ACS (grupo SHAM). Para verificar el efecto de la rosuvastatina en el tejido óseo, se evaluaron los niveles de proteína morfогénica ósea 2 (BMP-2), donde hubo una diferencia significativa entre la ACS sin estatina y el grupo SHAM, favoreciendo al grupo SHAM. Al igual se evidenció una dosis dependiente para la expresión del gen BMP-2, cuando los defectos se trataban con la ACS impregnada con rosuvastatina al 2,5mg/ml. Entre la ACS sin rosuvastatina y la ACS impregnada al 2,5mg/ml hubo una diferencia significativa. La arquitectura cortical de los defectos óseos mostró mayor volumen óseo en el grupo de ACS más 0.1 mg/ml de rosuvastatina en comparación con el grupo SHAM. En cuanto a los grupos con mayores concentraciones de rosuvastatina (ACS + 0,5 y 2,5 mg/ml) no mostraron

diferencias significativas comparadas con SHAM. Al realizar el análisis de formación de hueso nuevo en los defectos corticales, se observó una mayor ganancia para el grupo que se utilizó ACS + Rosuvastatina comparando con el grupo SHAM y el grupo ACS sin la estatina. Comparando las diferentes concentraciones de rosuvastatina hubo una diferencia significativa, demostrando que, a mayor concentración, hay una mayor formación de hueso nuevo. Concluyendo estos resultados, la rosuvastatina al administrarse localmente en el hueso en un vehículo portador puede tener un efecto potencial en la estimulación de la formación ósea (41).

Gracias a la acción osteomoduladora que posee la rosuvastatina se ha llevado su uso a procedimientos de regeneración periodontal. En un estudio realizado anteriormente por Pradeep y Cols en el 2016 donde evidenció que la RSV mejora la condición clínica y radiográfica del periodonto en combinación con fibrina rico en plaquetas (PRF) e injerto óseo tipo hidroxiapatita particulado. Basándose en esta conclusión, Pradeep y Cols (2016) se plantearon investigar los efectos clínicos y radiográficos del desbridamiento con colgajo abierto (OFD), OFD + PRF y OFD + PRF + gel de RSV al 1.2% para el tratamiento de defectos intraóseos de dos paredes en pacientes con periodontitis crónica. Para este ensayo clínico controlado aleatorizado, se tuvo en cuenta 90 pacientes con diagnóstico de periodontitis, con profundidades aumentadas al sondaje (PPD) ≥ 5 mm, pérdida de inserción clínica (CAL) ≥ 3 mm y defectos óseos de 2 o 3 paredes junto con pérdida ósea vertical ≥ 3 mm. Las evaluaciones periodontales se realizaron al inicio y al 9 mes después del tratamiento, teniendo en cuenta los siguientes parámetros: índice de placa (PI), índice de sangrado (BOP), PPD Y

CAL. Al inicio del tratamiento todos los pacientes recibieron raspaje y alisado radicular e instrucción en higiene oral. La preparación de PRF se llevó a cabo por medio del protocolo de Dohan (2006). La preparación del gel de RSV al 1.2% se tuvo en cuenta el protocolo de Thylin (2002), mezclando el fármaco con metilcelulosa y un solvente compatible agitándose hasta tener una solución homogénea. Para el grupo 1 solo se realizó OFD, mientras que al grupo 2 se complementó el OFD con la colocación de una membrana autóloga y PRF, para el grupo 3 se realizó OFD + PRF + RSV al 1,2% utilizando la PRF como vehículo para el fármaco. Los resultados del estudio fueron: los 90 pacientes completaron el estudio sin presentar efectos adversos o alguna complicación de la cicatrización. En todos los grupos mostraron mejoras significativas en todos los parámetros clínicos al inicio del tratamiento. Mientras que a los 9 meses se presentó una reducción significativa en PPD, ganancia CAL y relleno hueso en los defectos favoreciendo a los grupos 2 y 3 comparado con el grupo 1, pero hubo mejoras mucho mayores en el Grupo 3 sobre el 2. Considerando los resultados de esta investigación se concluye que la aplicación local de RSV al 1,2 % aumenta el potencial regenerativo del PRF con OFD. Se sugiere investigar esta terapia coadyuvante para la periodontitis crónica en pacientes con antecedentes sistémicos y pacientes fumadores. (24,42)

Gautam y Cols (2022) compararon y evaluaron la efectividad clínica y radiográfica del injerto óseo autógeno (ABG) y la adición de fibrina rica en plaquetas (PRF) con o sin rosuvastatina al 1,2mg en el tratamiento quirúrgico de los defectos intraóseos en pacientes con periodontitis crónica, que tenían pérdida en los niveles de inserción clínica (CAL) ≥ 3 mm, profundidades

aumentadas al sondaje (PPD) ≥ 5 mm con pérdida ósea vertical de ≥ 3 mm. La preparación de PRF siguió el protocolo de Choukroun y para el gel de rosuvastatina al 1,2 mg siguió el protocolo de Thylin y Cols (2002) (44). La investigación consideró treinta y nueve pacientes con periodontitis crónica dividiendo aleatoriamente en tres grupos: grupo 1 (desbridamiento con colgajo abierto (OFD) + placebo), grupo 2 (OFD + ABG y PRF) y grupo 3 (OFD, ABG, PRF y 1,2 mg de rosuvastatina). Los parámetros que se evaluaron al inicio a los 3, 6 y 9 meses fueron: las profundidades al sondaje, inserción clínica y las mediciones radiográficas como la altura y ancho del defecto se calcularon al inicio del estudio y a los 9 meses por medio de una tomografía computarizada de haz cónico. Se registraron tres parámetros para evaluar el relleno óseo: A (distancia desde la UAC hasta la parte más apical del defecto óseo) B (desde la UAC hasta la parte más coronal del defecto óseo) y C (anchura del defecto óseo, desde el diente evaluado hasta la cresta del defecto óseo). Los resultados revelaron una diferencia estadísticamente no significativa para los tres grupos al inicio del tratamiento para PPD y CAL. Sin embargo, el grupo 3 proporcionó $4,46 \pm 0,78$ mm de reducción de PPD en comparación con $3,38 \pm 0,51$ y $2,08 \pm 0,64$ en el Grupo 2 y el Grupo 1, respectivamente. Para los niveles de inserción clínica se logró una ganancia de $4,00 \pm 0,71$ mm en el Grupo 3 en comparación con $2,77 \pm 0,59$ y $1,62 \pm 0,51$ en el Grupo 2 y el Grupo 1, respectivamente. Los parámetros radiográficos revelaron una diferencia estadísticamente significativa para el defecto óseo A (Grupo 3 de $4,25 \pm 0,29$ mm) con respecto al grupo 1 ($0,39 \pm 0,15$ mm) y 2 ($2,90 \pm 0,17$ mm). El defecto B no tuvo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos y en el defecto C se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 tres grupos desde el

inicio hasta los 9 meses. Se encontró una reducción de la profundidad del defecto (Grupo 3 de $3,05 \pm 0,46$ mm), que fue altamente significativa en comparación con $0,21 \pm 0,17$ para el Grupo 1 y significativa en comparación con $2,66 \pm 0,29$ para el Grupo 2. Basado en los resultados obtenidos se puede concluir que la adición de rosuvastatina de 1,2mg en gel con PRF y ABG parece tener un efecto favorable en la reducción de PPD y ganancia en CAL, al igual se observó una ganancia en altura y anchura de los defectos óseos. Por tanto, la rosuvastatina puede brindar una nueva perspectiva en las técnicas de regeneración periodontal (43).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Comparar la liberación de simvastatina y rosuvastatina en 2 membranas colágenas cuando se impregnan con 6, 10 y 20 ug/ml a 6, 12 y 24 h utilizando cromatografía líquida HPLC.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar la liberación de simvastatina y rosuvastatina en la membrana colágena Biomend ® cargada con 6, 10 y 20 ug/ml a 6, 12 y 24 h utilizando cromatografía líquida HPLC.
- Evaluar la liberación de simvastatina y rosuvastatina en la membrana colágena Bioguide ® cargada con 6, 10 y 20 ug/ml a 6, 12 y 24 h utilizando cromatografía líquida HPLC.

3. Aspectos metodológicos

3.1 Tipo de estudio

Estudio de tipo experimental *in vitro*

3.2 Objeto de estudio

Tiempo de liberación de simvastatina y rosuvastatina impregnadas en dos membranas colágenas.

3.3 Población de estudio

Membranas colágenas: Biomend ® y Bioguide ®

3.4 VARIABLES

Variable dependiente

Liberación de medicamentos tipo estatinas.

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
Liberación de medicamentos	El concepto farmacológico de la liberación es el primer paso del proceso en el que el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido del principio activo administrado	cuantitativa	Dependiente	Detección en ug/ml	Ordinal	Tabla en Excel
Tiempo de liberación de medicamentos	Se impregnará la membrana por 6h 12h y 24h	Cuantitativa	Independiente	Tiempo en segundos, minutos u horas.	Ordinal	Tabla en Excel

Variable independiente

- Tiempo de impregnación de las membranas de colágeno.
- Membranas de Colágeno.

Variable de confusión

- Propiedades físicas del medicamento.
- Temperatura.

3.5 Procedimiento

1. Se realizó la preparación de simvastatina y rosuvastatina a 6, 10 y 20 ug/ml de acuerdo con el protocolo de Thylin, et al (2002) en metilcelulosa.
2. Se dividieron las membranas colágenas en muestras de 2 mm x 2 mm.
3. Se procedió a realizar la impregnación de los medicamentos en las membranas mediante inmersión directa durante 30 minutos.
4. Se colocó cada membrana en un buffer fostato (pH 7.4) y se sometió a agitación en el Shacker Unimax 1012 a 60 rpm. La temperatura fue de 37°C, evaluando la concentración a las 6, 12 y 24 horas.
5. La concentración fue evaluada tomando alícuotas del sobrenadante y utilizando el equipo de cromatografía líquida KNUARE.

4. Resultados

Tiempo	Concentración inicial	Simvastatina (detección)		Rosuvastatina (detección)	
6 horas	Membrana	Biomend ®	Bioguide ®	Biomend ®	Bioguide ®
	6 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	10 ug/ml	9,1 ug/ml	7,3 ug/ml	5,32 ug/ml	3,35 ug/ml
	20 ug/ml	15,65 ug/ml	13,8 ug/ml	12 ug/ml	9,41 ug/ml
12 horas	Membrana	Biomend ®	Bioguide ®	Biomend ®	Bioguide ®
	6 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	10 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	20 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
24 horas	Membrana	Biomend ®	Bioguide ®	Biomend ®	Bioguide ®
	6 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	10 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml
	20 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml	0 ug/ml

Tabla 1. Resultados. En la tabla es posible evidenciar que, para las dos membranas evaluadas, el pico de liberación se da a las 6 horas, ni a las 12 o 24 horas son detectables los medicamentos. De forma general, la membrana Biomend ® libera en una mayor cantidad el medicamento comparada con Bioguide ®. El medicamento Rosuvastatina tiene una menor liberación. Hay un porcentaje de medicamento que se queda impregnado en la membrana.

5. Discusión

De forma general, las membranas colágenas evaluadas permitieron una liberación del medicamento con un pico a las 6 horas donde se detectó la mayoría de la dosis colocada en la membrana. Posteriormente, no fue posible una detección completa de la dosis, lo que sugiere que una parte queda impregnada en la membrana que terminará por liberarse una vez la membrana empiece su proceso de degradación. Debido a su biocompatibilidad y perfil de seguridad bien establecido, el colágeno representa una matriz favorable para la administración de fármacos *in situ*. El colágeno es de particular interés como polímero natural para la administración de fármacos, ya que es un importante componente natural constituyente del tejido conectivo y un componente estructural importante. El colágeno es único en sus diferentes niveles de orden estructural: primario, secundario, terciario y cuaternario. *In vivo*, las moléculas de colágeno forman fibras que tienen una orientación interna y estructural específica y reforzadas juntas por dos tipos de reticulación covalente: intramolecular e intermolecular. Esta reticulación intermolecular es esencial para formar fibras macromoleculares y, en consecuencia, para su estabilidad mecánica y otras características físicas (45).

Los biomateriales hechos de colágeno ofrecen varias ventajas: son biocompatibles y no tóxicos. Tienen una estructura física y química definida, y unas propiedades biológicas e inmunológicas compatibles. Además, la cinética de liberación del fármaco en este tipo de matrices puede verse influenciada por modificación de las características (porosidad, densidad) o por diferentes regímenes de tratamiento químico afectando su tasa de degradación. La carga

con gentamicina ha demostrado que las matrices de colágeno pueden ser útiles para la liberación de este tipo de antibiótico (46).

En algunos casos, para que el colágeno pueda resultar un vehículo efectivo para la liberación del medicamento, se requiere la mezcla con otro tipo de material que logre mantener una liberación controlada. Por ejemplo, en el artículo de Mulazzi, et al., (2021) quienes reportaron que las infecciones microbianas producidas durante el tratamiento quirúrgico óseo, causantes de osteomielitis y fallos de los implantes, siguen siendo un desafío abierto en ortopedia. Las terapias convencionales suelen ser ineficaces y se asocian con efectos secundarios graves debido a la cantidad de fármacos administrados por vía sistémica. En este estudio, se diseñó e investigó un injerto óseo osteoinductor y bioabsorbible medicado por su capacidad para controlar la liberación de antibióticos *in situ*. Esto representa una solución ideal para la erradicación o prevención de infecciones y, al mismo tiempo, repara defectos óseos. El clorhidrato de vancomicina y el sulfato de gentamicina, aquí considerados para las pruebas, se cargaron en una matriz híbrida mimética ósea **hecho de fibras de colágeno biomineralizadas con hidroxapatita dopada con magnesio (MgHA/Coll)**, que en los últimos diez años ha demostrado ampliamente su potencial efectivo en la regeneración del tejido óseo. Se puede utilizar como un sistema de administración local controlada de antibióticos. Se seleccionó un método de carga fácil para que fuera reproducible rápidamente en el quirófano. El mantenimiento de la eficacia antibacteriana de los fármacos liberados y la bioseguridad de los soportes medicados se evaluaron con pruebas microbiológicas e *in vitro*, que demostraron que los soportes de MgHA/Coll eran seguros y eficaces como sistema de administración local durante una terapia de

duración prolongada, con resultados prometedores. para la prevención de infecciones relacionadas con defectos óseos en cirugías ortopédicas (47).

Con relación a lo anterior, se propuso en el presente trabajo el método de impregnación de tal forma que fuera reproducible fácilmente en la clínica. Sin embargo, este método no resultó ser eficaz para el mantenimiento del medicamento en la matriz durante varias horas, pues, aunque se observó una pequeña dosis que aparentemente se mantiene en la membrana, se libera de forma relativamente rápida (6 horas) que, si bien funcionaría para un proceso agudo de inflamación, se esperaría que el medicamento pudiese tener una acción más prolongada. Tal es el caso de lo que reporta Xiang J, et al. (2022) quienes elaboraron una membrana similar a una malla cargada con atorvastatina mediante la técnica de electrohilado. Esta es una técnica que permite tener un mayor control sobre la cantidad de medicamento colocado y sobre la conformación topográfica de la matriz. Como resultado, encontraron que esta malla crea un microambiente único que promueve la secreción paracrina de factores inductores por parte de las células madre mesenquimales, acelerando así la cicatrización de heridas (48).

La investigación es amplia en la colocación de antibióticos a las membranas de colágeno, tal es el caso de lo reportado por Hartinger JM, et al. (2020) quienes cargaron con rifampicina a membranas de colágeno, y obtuvieron, por un lado, una mejora en las propiedades mecánicas a través de la adición del medicamento, y adicionalmente las esponjas retardaron la liberación de rifampicina *in vitro*, lo que se tradujo en al menos 22 horas de liberación de

rifampicina en el modelo de rata. Esto fue significativamente más prolongado que el que se logró mediante la administración de una solución de rifampicina subcutánea (49). Las condiciones moleculares de las estatinas pueden generar que la liberación se realice de forma rápida en las matrices de colágeno, la literatura es escasa en mencionar esta interacción entre membranas previamente fabricadas y estos medicamentos. Sin embargo, es importante destacar que las condiciones del ensayo correspondían a un medio con pH neutro buffer sin ataque enzimático por parte de metaloproteinasas, una situación que también se debe tener presente para conocer la degradación de la membrana y su capacidad de liberación de medicamentos. Los sistemas de administración de fármacos dirigidos a las interacciones del colágeno y a sus funciones biológicas y físicas aún se encuentran en las primeras etapas de desarrollo (50).

La menor liberación que se evidenció en la membrana Bioguide ® comparada con Biomend ® puede deberse a que la primera, es una membrana bilaminar, con una superficie lisa y otra rugosa. La superficie lisa impide el crecimiento de tejido conectivo, mientras que la rugosa favorece la adhesión celular y la angiogénesis. Esto la convierte en una membrana relativamente más gruesa, comparada con Biomend ® que es más delgada y flexible, lo cual de acuerdo con el comportamiento de liberación que tuvo, puede relacionarse a una mayor impregnación del medicamento y a que esto efectivamente dificulta una liberación más rápida. Adicionalmente, está constituida por colágeno porcino vs colágeno bovino, y los tiempos de reabsorción son diferentes entre 4 y 8 semanas para Biomend ® y 6 a 9 meses para Bioguide ®, situaciones que pueden influir en la probabilidad de liberación del medicamento.

6. Conclusiones

- En las dos membranas colágenas evaluadas Biomend® y Bioguide® la liberación de simvastatina y rosuvastatina se dio a las 6 horas en las dosis de 10 y 20 ug/ml, siendo mayor la liberación para simvastatina y para la membrana Biomend®. La dosis de 6 ug/ml no fue detectable por una posible impregnación completa en la capa externa de la membrana. A las 12 y 24 horas el medicamento no fue detectable.
- En la membrana Biomend® a las 6 horas se liberó 9,1 ug/ml y 15,65 ug/ml de simvastatina, 5,32 ug/ml y 12 ug/ml de rosuvastatina para las dosis de 10 y 20 ug/ml, respectivamente.
- En la membrana Bioguide® a las 6 horas se liberó 7,3 ug/ml y 13,8 ug/ml de simvastatina, 3,35 ug/ml y 9,41 ug/ml de rosuvastatina para las dosis de 10 y 20 ug/ml, respectivamente.

7. Recomendaciones

- Evaluar la liberación del medicamento en un medio ácido como lo es una herida periodontal (5.2 a 6.5 pH) para verificar una mayor degradación de la membrana y la posibilidad de una liberación completa del medicamento.
- Evaluar otros métodos de carga del medicamento a la membrana diferentes a la impregnación.

8. Referencias bibliográficas

1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. In: Journal of Clinical Periodontology. Blackwell Munksgaard; 2018. p. S162–70.
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet [Internet]. 2018 Nov;392(10159):1789–858. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322797>
3. Bobetsis YA, Graziani F, Gürsoy M, Madianos PN. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. Vol. 83, Periodontology 2000. Blackwell Munksgaard; 2020. p. 154–74.
4. Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts.
5. Lee CY, Sung T, Chang PC. The efficiency of the regeneration of periodontal intrabony defects in East Asians: A systematic review and pooled analysis. Vol. 18, Journal of Dental Sciences. Association for Dental Sciences of the Republic of China; 2023. p. 1–8.
6. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol. 2018 Jun 1;89:S159–72.

7. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020 Jul 1;47(S22):4–60.
 8. Herrera D, Sanz M, Kebschull M, Jepsen S, Sculean A, Berglundh T, et al. Treatment of stage IV periodontitis: The EFP S3 level clinical practice guideline. Vol. 49, *Journal of Clinical Periodontology*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 4–71.
 9. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of Locally Delivered 1.2% Rosuvastatin Gel To Non-Surgical Treatment of Patients With Chronic Periodontitis: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2015 Jun;86(6):738–45.
 10. 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 Feb;81(2):214–22.
- Villar CC, Cochran DL. Regeneration of Periodontal Tissues: Guided Tissue Regeneration. Vol. 54, *Dental Clinics of North America*. 2010. p. 73–92.
10. Sharma P, Singh A, Mallapragada S. Sub-gingival delivery of simvastatin and rosuvastatin for treatment of chronic periodontitis with diabetes mellitus: A randomized controlled clinical-radiographic pilot study. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2023 Mar-Apr;13(2):315-320.
- Türer A, Türer ÇC, Balli U, Durmuşlar MC, Önger ME, Çelik HH. Effect of local rosuvastatin administration on calvarial bone defects. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(8):2036–40.

11. Petit C, Batool F, Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of statins towards periodontal treatment: A review. Vol. 2019, Mediators of Inflammation. Hindawi Limited; 2019.
12. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: An update. Vol. 19, Fundamental and Clinical Pharmacology. 2005. p. 117–25.
13. Cruz R, Calasans-Maia J, Sartoretto S, Moraschini V, Rossi AM, Louro RS, et al. Does the incorporation of zinc into calcium phosphate improve bone repair? A systematic review. Vol. 44, Ceramics International. Elsevier Ltd; 2018. p. 1240–9.
14. Cruz R, Moraschini V, Calasans-Maia MD, de Almeida DCF, Sartoretto SC, Granjeiro JM. Clinical efficacy of simvastatin gel combined with polypropylene membrane on the healing of extraction sockets: A triple-blind, randomized clinical trial. Clin Oral Implants Res. 2021 Jun 1;32(6):711–20.
15. Türer A, Türer ÇÇ, Ballı U, Durmuşlar MC, Önger ME, Çelik HH. Effect of local rosuvastatin administration on calvarial bone defects. Journal of Craniofacial Surgery. 2016;27(8):2036–40.
16. Türer A, Türer ÇÇ, Ballı U, Durmuşlar MC, Önger ME, Çelik HH. Effect of local rosuvastatin administration on calvarial bone defects. Journal of Craniofacial Surgery. 2016;27(8):2036–40.
17. Türer A, Durmuşlar MC, Şener I, Misir AF, Önger ME. The Effect of Local Rosuvastatin on Mandibular Fracture Healing. J Craniofac Surg. 2016 Nov 1;27(8):e758–61.

18. Tahamtan S, Shirban F, Bagherniya M, Johnston TP, Sahebkar A. The effects of statins on dental and oral health: A review of preclinical and clinical studies. Vol. 18, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2020.
19. Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. Vol. 32, *Bioscience Reports*. 2012. p. 511–9.
20. Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. Vol. 53, *Journal of Periodontal Research*. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 267–87.
21. Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, Polito F, Fiumara T, Marini H, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. *Pharmacol Res*. 2008 Feb;57(2):159–69.
22. Egom EEA, Hafeez H. Biochemistry of Statins. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Academic Press Inc.; 2016. p. 127–68.
23. Zhang Y, Bradley AD, Wang D, Reinhardt RA. Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. Vol. 88, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2014. p. 53–61.
24. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. Platelet-Rich Fibrin With 1.2% Rosuvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2016 Dec;87(12):1468–73.
25. Ranjan R, Patil SR, Veena HR. Effect of in-situ application of simvastatin gel in surgical management of osseous defects in chronic periodontitis—A randomized clinical trial. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2017 May 1;7(2):113–8.

26. Nyman S. Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol*. 1991 Jul;18(6):494-8.
27. Furuhashi A, Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Koyano K. Titanium membrane layered between fluvastatin-loaded poly (lactic-co-glycolic) acid for guided bone regeneration. *Regen Biomater*. 2022 Sep 6;9:rbac061.
28. Ambrósio LMB, Rovai ES, Sendyk DI, Holzhausen M, Pannuti CM. Does the adjunctive use of statins provide additional benefits to nonsurgical periodontal treatment? A systematic review and meta-analysis. Vol. 53, *Journal of Periodontal Research*. Blackwell Munksgaard; 2018. p. 12–21.
29. Ibrahim HK, Fahmy RH. Localized rosuvastatin via implantable bioerodible sponge and its potential role in augmenting bone healing and regeneration. *Drug Deliv*. 2016 Nov 21;23(9):3181–92.
30. Oppermann R V, Haas AN. Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. 2014.
31. Romanelli H, Gonzalez Y Rivas M, Chiappe V, Gómez M, Macchi R. NECESIDADES TERAPÉUTICAS PERIODONTALES DE SUJETOS ADULTOS DE LA REPÚBLICA ARGENTINA PERIODONTAL TREATMENT NEEDS IN ARGENTINE ADULT SUBJECTS. 2007;20:39–47.
32. Gamonal J, Mendoza C, Espinoza I, Muñoz A, Urzúa I, Aranda W, et al. Clinical Attachment Loss in Chilean Adult Population: First Chilean National Dental Examination Survey. *J Periodontol*. 2010 Oct;81(10):1403–10.

33. Vettore MV, de Amorim Marques RA, Peres MA. Social inequalities and periodontal disease: Multilevel approach in SBBrazil 2010 survey. *Rev Saude Publica*. 2014;47(SUPPL.3):29–39.
34. Amaya JL, Uzaheta A, Zurich E. IV ESTUDIO NACIONAL DE SALUD BUCAL. ENSAB IV. Metodología y Determinación Social de la Salud Bucal [Internet]. 2014. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/306604640>
37. Bunyaratavej P, Wang HL. Collagen Membranes: A Review. *J Periodontol*. 2001.
38. Park JY, Lee JH, Kim CH, Kim YJ. Fabrication of polytetrafluoroethylene nanofibrous membranes for guided bone regeneration. *RSC Adv*. 2018;8(60):34359–69.
39. Issa DR, Abdel-Ghaffar KA, Al-Shahat MA, Hassan AAA, Iacono VJ, Gamal AY. Guided tissue regeneration of intrabony defects with perforated barrier membranes, simvastatin, and EDTA root surface modification: A clinical and biochemical study. *J Periodontal Res*. 2020 Jan 1;55(1):85–95.
40. Swati S, Gopalkrishna P, Nayak UY, Ginjaipalli K, Hrishi TS, Chandrashekar C, R RA, K P, P L. Simvastatin in polymer bioscaffold for bone regeneration. An in vitro and in vivo analysis. *Stomatologija*. 2021;23(4):114-120.
41. Monjo M, Rubert M, Wohlfahrt JC, Rønold HJ, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. In vivo performance of absorbable collagen sponges with rosuvastatin in critical-size cortical bone defects. *Acta Biomater*. 2010;6(4):1405–12.
42. Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class

II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *J Periodontol.* 2016 Jan;87(1):5–13.

43. Gautam K, Kapoor A, Mathur S, Rizwan Ali A, Choudhary A, Shekhawat A. Comparative evaluation of autogenous bone graft and autologous platelet-rich fibrin with and without 1.2 mg in situ rosuvastatin gel in the surgical treatment of intrabony defect in chronic periodontitis patients. *Contemp Clin Dent.* 2022 Jan 1;13(1):69–77.
44. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, Marx DB, Reinhardt RA. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol.* 2002 Oct;73(10):1141-8.
45. J.Y. Exposito, C. Cluzel, R. Garrone, C. Lethias, Evolution of collagens, *Anat. Rec.* 2002; 268: 302 – 316.
46. Ruszczak Z, Friess W. Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Nov 28;55(12):1679-98.
47. Mulazzi M, Campodoni E, Bassi G, Montesi M, Panseri S, Bonvicini F, Gentilomi GA, Tampieri A, Sandri M. Medicated Hydroxyapatite/Collagen Hybrid Scaffolds for Bone Regeneration and Local Antimicrobial Therapy to Prevent Bone Infections. *Pharmaceutics.* 2021 Jul 16;13(7):1090.
48. Xiang J, Zhou L, Xie Y, Zhu Y, Xiao L, Chen Y, Zhou W, Chen D, Wang M, Cai L, Guo L. Mesh-like electrospun membrane loaded with atorvastatin facilitates cutaneous wound healing by promoting the paracrine function of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2022 May 7;13(1):190.

49. Hartinger JM, Lukáč P, Miček M, Popková M, Suchý T, Šupová M, Chlup H, Horný L, Závora J, Adámková V, Slanař O, Kozlík P, Molnarova K, Honsova E, Lambert L, Grus T. Rifampin-Releasing Triple-Layer Cross-Linked Fresh Water Fish Collagen Sponges as Wound Dressings. *Biomed Res Int.* 2020 Oct 16;2020:3841861.
50. An B, Lin YS, Brodsky B. Collagen interactions: Drug design and delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Feb 1;97:69-84.