




Efectividad clínica y radiográfica de las estatinas en el tratamiento de la periodontitis

Clinical and radiographic effectiveness of statins in the treatment of periodontitis

Heber Arbildo-Vega^{1,2} ✉ , Víctor Alay-Baca¹ , Victoria García-Moreno¹ , Tania Castillo-Cornock¹ , Gustavo Giribaldi-Ugáz¹ , Hernán Vásquez-Rodrigo^{1,3} 

¹Universidad Particular de Chiclayo, Escuela de Odontología, Lambayeque. Chiclayo, Perú.

²Centro de Salud Odontológico San Mateo, La Libertad. Trujillo, Perú.

³Universidad San Martín de Porres, Facultad de Odontología. Lima, Perú.



Cómo citar: Arbildo-Vega H, Alay-Baca V, García-Moreno V, Castillo-Cornock T, Giribaldi-Ugáz G, Vásquez-Rodrigo H. Efectividad clínica y radiográfica de las estatinas en el tratamiento de la periodontitis. Rev Cubana Estomatol. 2021;58(3):e3052

RESUMEN

Introducción: La enfermedad periodontal es un padecimiento inflamatorio, infeccioso y multifactorial crónico, caracterizado por la inflamación de los tejidos blandos periodontales. En estadios avanzados (periodontitis), produce la destrucción progresiva de los tejidos duros periodontales, lo que conduce a la posterior pérdida de dientes, si esta no es tratada. **Objetivo:** Determinar la efectividad clínica y radiográfica de las estatinas en el tratamiento de la periodontitis. **Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura hasta abril del 2019, en las bases de datos biomédicas: PubMed, Embase, SciELO, Science Direct, Scopus, Sistema de información sobre literatura gris en Europa, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud, Google Académico y el Registro Central de Ensayos Clínicos Cochrane. Se definieron como criterios de selección de los estudios que fueran ensayos clínicos aleatorizados, con una antigüedad máxima de cinco años y que reportaran los efectos clínicos y radiográficos (profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica, índice de placa, índice de sangrado, índice gingival, defecto intraóseo y profundidad del defecto) de las estatinas en el tratamiento de la periodontitis. Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. **Resultados:** La estrategia de búsqueda arrojó 19 artículos, de los cuales el 100 % reportó que había diferencia en la profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica, índice de placa, índice de sangrado, índice gingival, defecto intraóseo y profundidad del defecto de las estatinas en el tratamiento de la periodontitis. **Conclusiones:** La literatura revisada sugiere que el uso de estatinas es efectivo, clínica y radiográficamente, en el tratamiento de la periodontitis.

Palabras clave: estatina; enfermedad periodontal; periodontitis; metaanálisis.

ABSTRACT

Introduction: Periodontal disease is a chronic multifactorial infectious inflammatory condition characterized by inflammation of soft periodontal tissue. In advanced stages (periodontitis) it causes progressive destruction of hard periodontal tissue, leading to eventual tooth loss if not treated. **Objective:** Determine the clinical and radiographic effectiveness of statins in the treatment of periodontitis. **Methods:** A search was carried out in the literature published until April 2019 in the biomedical databases PubMed, Embase, SciELO, Science Direct, Scopus, System for Information on Gray Literature in Europe, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, Google Scholar, and Cochrane Central Register of Clinical Trials. The following selection criteria were defined for the studies: randomized clinical trials published in the last five years and reporting on clinical and radiographic effects (probing depth, clinical insertion level, plaque index, bleeding index, gingival index, intraosseous defect and defect depth) of statins in the treatment of periodontitis. Bias risk analysis was based on the Cochrane manual of systematic reviews of interventions. **Results:** A total 19 papers were retrieved, of which 100% reported differences in the probing depth, clinical insertion level, plaque index, bleeding index, gingival index, intraosseous defect and defect depth of statins in the treatment of periodontitis. **Conclusions:** The literature review conducted suggests that the use of statins is clinically and radiographically effective in the treatment of periodontitis.

Keywords: statin; periodontal disease; periodontitis; meta-analysis.



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia *Creative Commons* Atribución- No Comercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

<http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3052>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria, infecciosa y multifactorial crónica caracterizada por la inflamación de los tejidos blandos periodontales y que, en estadios avanzados, (periodontitis) produce la destrucción progresiva de los tejidos duros periodontales, lo que conduce a la posterior pérdida de dientes si la enfermedad no es tratada.^(1,2,3) Los síntomas principales son: inflamación gingival, para una gingivitis, a lo que se añade la presencia de bolsas periodontales, pérdida de hueso alveolar y pérdida del nivel de inserción clínica, cuando avanza a una periodontitis.^(1,2,3,4,5,6,7) Su patogenia comprende una interacción compleja de cascadas inmunes (innata y adaptativa) e inflamatorias (citoquinas proinflamatorias) iniciadas por las bacterias del biofilm oral.^(1,3,5,7,8) Se sabe que, si la inflamación persiste, el desequilibrio microbiano de la microbiota oral normal y la respuesta del huésped juegan un papel vital e importante en la destrucción de los tejidos periodontales.^(1,6,7,9)

El tratamiento convencional de una periodontitis presenta limitaciones, porque en ciertos casos existen bolsas periodontales profundas, bifurcaciones y áreas interproximales de dientes desalineados; estos últimos, inaccesibles para los instrumentos periodontales no quirúrgicos, por lo que, en ciertos casos, además, la periodontitis es severa. Todo ello impidiendo la reducción de las bacterias anaeróbicas y, por lo tanto, aumenta la recurrencia de la enfermedad.^(1,3,5,10) Se han investigado diversas terapias farmacológicas complementarias mediante la administración sistémica y/o local de medicamentos del tipo: antibióticos, bifosfonatos, antiinflamatorios, anticitoquinas, probióticos y prebióticos; a los que se añaden el uso de láseres y de la terapia fotodinámica, para reducir la carga bacteriana y controlar la inflamación.^(11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21)

Actualmente, se ha explorado e investigado el uso de estatinas (EST) en el tratamiento de la periodontitis.^(1,3,5,6,19,22,23)

Las EST o inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), son un grupo de fármacos, utilizados para el tratamiento de la hiperlipidemia y para la prevención de enfermedades cardiovasculares.^(1,3,6,7,10,19,24,25,26,27) Posterior a su descubrimiento, han sido ampliamente prescritos en todo el mundo, especialmente en adultos de mediana edad.^(1,7) Las estatinas, difieren entre ellas, por la estructura de su anillo, estas desigualdades estructurales modifican sus propiedades farmacológicas, incluidas la hidrofiliidad y la lipofiliidad. El anillo de lactona está presente en una forma



activa (hidrolizada) en todos estos grupos de fármacos, excepto en la simvastatina, lovastatina y mevastatina, en las que el anillo de lactona se activa (hidroliza) en el hígado. Esta forma de lactona permite su transporte, metabolismo y eliminación.^(1,28)

Además, las EST poseen efectos pleiotrópicos debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antibacterianas e inmunomoduladoras.^(29,30,31,32,33,34,35,36,37) También algunos estudios han informado que estos fármacos tienen efectos anabólicos en el hueso al aumentar la expresión de la proteína morfogenética ósea 2 (PMO-2), contribuyendo así a la diferenciación y la actividad de los osteoblastos.^(1,3,5,6,7,10,18,38,39)

Debido a sus propiedades beneficiosas, las EST se han presentado como nuevos candidatos potenciales para mejorar los resultados de la terapia periodontal.^(1,6,7,10,37) Sin embargo, en varios estudios preclínicos y clínicos, las EST han mostrado resultados diversos^(1,19,40,41) para el tratamiento de la periodontitis, según el modo de administración (local vs. sistémico), la anatomía y la gravedad de las lesiones, el tipo de enfermedad y el enfoque de tratamiento (no quirúrgico vs. quirúrgico). Debido a esta controversia no se ha logrado llegar a un acuerdo sobre si las EST son o no efectivas para el tratamiento de la periodontitis. Por lo que el objetivo de este artículo fue el determinar la efectividad clínica y radiográfica de las EST en el tratamiento de la periodontitis.

MÉTODOS

El desarrollo de esta revisión se llevó a cabo de acuerdo con un protocolo de investigación previamente confeccionado siguiendo las directrices de las normas [PRISMA](#).⁽⁴²⁾

Se realizó una búsqueda amplia en las bases de datos biomédicas PubMed, Embase, SciELO, Science Direct, Scopus, SIGLE (System of Information on Grey Literature in Europe), LILACS, Google Scholar y en el Registro Central de Ensayos Clínicos Cochrane. Se completó, además, con una búsqueda manual en las revistas de periodoncia de mayor impacto: *Periodontology 2000*, *Journal of Clinical Periodontology* y *Journal of Periodontology*.

Se estudió el periodo desde el 2 de enero del 2014 hasta el 30 de abril del 2019. Se utilizó una combinación de encabezados temáticos mediante las siguientes palabras clave y conectores booleanos: ((periodontitis) OR periodontal disease) AND ((((statin) OR simvastatin) OR rosuvastatin) OR atorvastatin). Todo este proceso fue realizado por dos autores (Tania Castillo Cornock y Gustavo Giribaldi Ugáz) de forma independiente.



Se incluyeron en la investigación:

- Artículos que reportasen el uso de EST.
- Artículos que reportaran efectos clínicos y radiográficos de las EST (profundidad al sondaje, nivel de inserción clínica, índice de placa, índice de sangrado, índice gingival, defecto intraóseo y profundidad del defecto) en el tratamiento de la periodontitis.
- Artículos con una antigüedad máxima de 5 años desde su publicación.
- Ensayos clínicos sin restricción de idioma y con un tiempo de seguimiento mayor o igual a un mes.

Quedaron excluidos los documentos publicados en revistas no indexadas.

Se revisaron los títulos y los resúmenes de cada uno de los estudios obtenidos con los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. Se obtuvieron los textos completos de los estudios que cumplían con estos parámetros y se determinó su riesgo de sesgo.

Para valorar los estudios se realizó una lista de chequeo por duplicado, con el fin de extraer la información de interés y de conmutar los datos. Dos revisores (Víctor Alay Baca y Victoria García Moreno) realizaron de forma independiente la evaluación de los artículos respecto a: nombre, autor, año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes (proporción entre hombres y mujeres), edad media y rango de edad de los pacientes, tiempo de seguimiento, país en donde se realizó el estudio, grupos de estudio, número de pacientes por grupo de estudio, tipo de administración de las EST, reducción de la profundidad al sondaje, cambio en el nivel de inserción clínica, cambio en el índice de placa, cambio en el índice de sangrado, cambio en el índice gingival, reducción del defecto intraóseo, reducción de la profundidad del defecto y riesgo de sesgo. Para la resolución de cualquier discrepancia entre los revisores, estos se reunieron y discutieron junto a un tercer revisor (Tania Castillo-Cornock) para así llegar a un acuerdo.

Siguiendo el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*,⁽⁴³⁾ para la evaluación del riesgo de sesgo, en cada estudio se evaluó la generación aleatoria de las secuencias, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes y del personal, el cegamiento de los evaluadores de los resultados, los datos incompletos en los resultados, la notificación selectiva de los resultados y otros sesgos.



Los datos de cada estudio fueron colocados y analizados en el programa RevMan 5.3 (Grupo Cochrane, UK).

RESULTADOS

Selección de los estudios

La búsqueda inicial en las bases de datos biomédicas determinó un total de 420 títulos, de los cuales 104 eran repetidos, por lo que solamente 316 documentos fueron recuperados. Se leyeron los títulos y se excluyeron 183; luego se leyeron sus resúmenes y se descartaron 114 que no cumplían con los criterios de inclusión. Se seleccionaron 19 artículos para una revisión exhaustiva de su contenido y su metodología y solo 14 artículos fueron seleccionados para el metaanálisis (Fig. 1).

Es pertinente resaltar que en la revisión sistemática se incluyó una investigación cuyos pacientes presentaban periodontitis agresiva;⁽⁵⁸⁾ otras con pacientes fumadores;⁽⁵⁵⁾ un estudio con pacientes con diabetes mellitus⁽⁵¹⁾ y uno en el cual la administración de la EST fue a nivel sistémico.⁽⁵³⁾ Esas cuatro publicaciones no entraron al metaanálisis, porque no se pudo encontrar ningún ECA adicional para su comparación. Además, porque es conocido que para el tratamiento de la enfermedad periodontal se deben de tener en cuenta varios factores, como por ejemplo: las enfermedades sistémicas y los hábitos como el fumar; y para el uso de las EST un factor a tener en cuenta es la vía de administración del medicamento.⁽³⁾



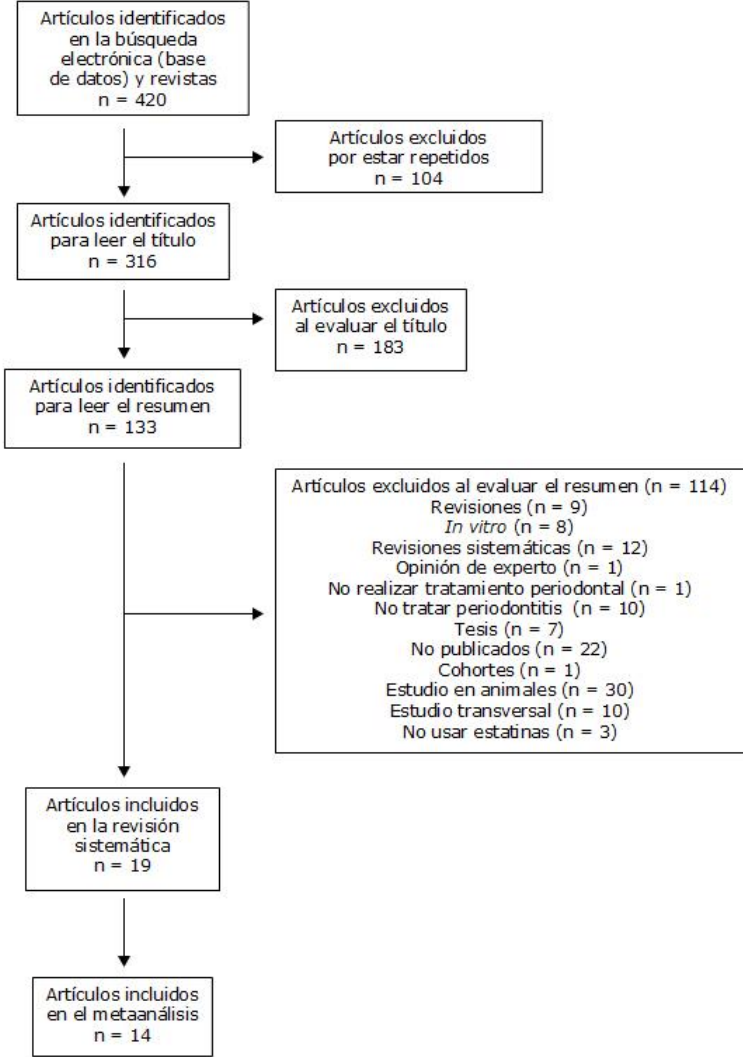


Fig. 1 - Flujograma de la selección de los artículos.

Característica y resultados de los estudios

En todos los estudios incluidos^(44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62) el número de pacientes osciló entre 20 y 110, con un tiempo de seguimiento de entre uno y doce meses. Siete estudios^(47,50,51,52,53,54,62) informaron que la media de edad de los pacientes fue de entre 31,26 y 45,5 años. Dieciséis estudios^(44,47,48,49,50,51,52,53,54,56,57,58,59,60,61,62) informaron que el número total de pacientes 577 hombres y 549 mujeres. Diecisiete estudios^(44,45,46,47,48,49,51,52,53,54,55,56,57,59,60,61,62) comunicaron que los pacientes tenían edades entre 22 y 60 años. Las investigaciones se en la India^(44,45,46,47,48,49,50,51,52,55,56,57,58,59,60,61,62) y en China^(53,54) ([Tabla 1](#)).



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia *Creative Commons* Atribución- No Comercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

<http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3052>

El número total de pacientes tratados fue de 1126. En el 100 % de los estudios se usó un grupo control. Dentro de los parámetros clínicos evaluados, reportaron:

- reducción de la profundidad al sondaje, todos los autores, a excepción de *Zhu* y otros;⁽⁵³⁾
- cambios en el nivel de inserción clínica, todos los investigadores, salvo *Zhu* y otros;⁽⁵⁴⁾
- cambios en el índice de placa, en 13 estudios; ^(46,47,49,51,52,53,55,56,57,58,59,60,62)
- cambios en el índice de sangrado, en 15 estudios; y ^(44,45,46,47, 49,51,52,54,55,56,57,58,59,60,62)
- cambios en el índice gingival, en cuatro investigaciones. ^(53,54,60,61)

Dentro de los parámetros radiográficos evaluados se pudo observar que en 16 publicaciones ^(44,45,46,47,48,50,51,52,53,55,56,57,58,59,61,62) reportaron la reducción del defecto intraóseo y, en siete ^(48,50,51,55,56,57,62) se reportaron la reducción de la profundidad del defecto (Tabla 1).

Un estudio ⁽⁵³⁾ informó que los pacientes recibieron la administración de estatinas de forma sistémica. Un estudio ⁽⁵⁸⁾ informó que participaron solamente pacientes con periodontitis agresiva, otro, ⁽⁵⁵⁾ que participaron solamente pacientes con periodontitis crónica y fumadores y, por último, un tercero ⁽⁵¹⁾ advirtió que participaron solamente pacientes con periodontitis crónica y diabetes mellitus tipo 2.

Análisis del riesgo de sesgo de los estudios

Cinco investigaciones ^(45,49,53,54, 61) mostraron un alto riesgo de sesgo y el resto lo mostraron bajo (Fig. 2).



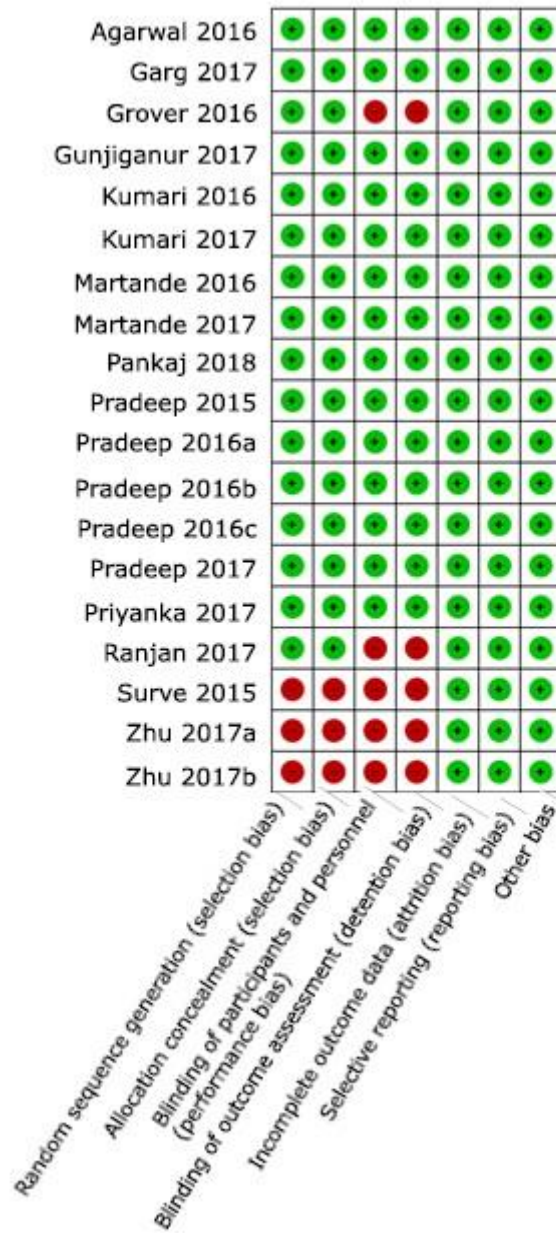


Fig. 2 - Riesgo de sesgo de los artículos.

Síntesis de resultados (metaanálisis)

Análisis de la efectividad clínica y radiográfica de las estatinas (en gel) en el tratamiento periodontal no quirúrgico de la periodontitis

Los parámetros clínicos y radiográficos evaluados para determinar la efectividad de las EST (en gel) en el tratamiento periodontal no quirúrgico de la periodontitis fueron



determinados en 10 estudios,^(44,45,47,49,52,56,57,59,60,62) los que revelaron que hubo diferencias significativas en favor del uso de EST (en gel) ([Fig. 3](#)).

Análisis de subgrupos

En la reducción de la profundidad al sondaje se concentraron diez investigaciones^(44,45,47,49,52,56,57,59,60,62) revelando que hubo diferencia significativa, favoreciendo al uso de EST (en gel) en el tratamiento periodontal no quirúrgico de la periodontitis.

El cambio de nivel de inserción clínica fue determinado en 10 estudios,^(44,45,47,49,52,56,57,59,60,62) el cambio en el índice de placa se determinó en ocho,^(47,49,52,56,57,59,60,62) el cambio en el índice de sangrado fue determinado en nueve,^(44,45,47,49,56,57,59,60,62) el cambio en el índice gingival fue determinado en dos estudios,^(52,60) la reducción del defecto intraóseo fue determinado en ocho estudios^(44,45,47,52,56,57,59,62) y la reducción de la profundidad del defecto fue determinada en tres estudios.^(56,57,62) En todos estos parámetros, que hubo diferencia significativa, favoreciendo al uso de EST (en gel) en el tratamiento periodontal no quirúrgico de la periodontitis.

Análisis de la efectividad clínica y radiográfica de las EST (en gel) en el tratamiento periodontal quirúrgico de la periodontitis

Los parámetros clínicos y radiográficos evaluados para determinar la efectividad de las EST (en gel) en el tratamiento periodontal quirúrgico de la periodontitis fueron determinados en cuatro estudios,^(46,48,50,61) los que revelaron que hubo diferencias significativas en favor del uso de EST (en gel) ([Fig. 4](#)).

Análisis de subgrupos

La reducción de la profundidad al sondaje fue determinada en cuatro estudios,^(46,48,50,61). En igual número de investigaciones se determinó el cambio de nivel de inserción clínica^(46,48,50,61) y la reducción del defecto intraóseo^(46,48,50,61). Finalmente, la reducción de la profundidad del defecto fue determinada en dos estudios.^(48,50) En todos estos parámetros hubo diferencia significativa, favoreciendo al uso de EST (en gel) en el tratamiento periodontal quirúrgico de la periodontitis.



DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación demostraron que el uso de las estatinas provocó una reducción en la profundidad al sondaje, en la reducción del defecto intraóseo y en la profundidad del defecto intraóseo, cambios favorables en el nivel de inserción clínica, en el índice de placa, en el índice de sangrado y en el índice gingival; independientemente del uso de rosuvastatina, simvastatina o atorvastatina al 1,2 %.

Estos resultados encontrados se deben, posiblemente, a que las EST estimulan la formación del hueso alveolar inhibiendo a los osteoclastos y aumentando los osteoblastos, lo que su-pone luego una reducción de la profundidad de sondaje y ganancia de nivel de inserción clínica.^(3,47,56) Además, al poseer propiedades antiinflamatorias inhiben la producción de ciertas citoquinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-6 y la IL-8, que son responsables de causar la enfermedad periodontal.^(3,10,36)

En este estudio se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el metaanálisis, debido a la heterogeneidad que existían entre cada una de las investigaciones, a pesar de que los ECA que usaron la administración local de las EST usaron la misma concentración del medicamento en gel (1,2 %) y el mismo método de administración del medicamento descrito por *Thylin* y otros.⁽⁶³⁾ Esta heterogeneidad pudo estar relacionada con la diferencia que había en los periodos de seguimiento, en el número de sitios en donde se aplicó el tratamiento, en el número de pacientes que participaron y llegaron a culminar los estudios y a los criterios de selección de cada uno.

En lo relacionado con la diabetes mellitus, la literatura describe que la hiperglucemia crónica conduce a niveles excesivos de productos finales de glucosilación avanzada (PFGA) en el tejido gingival, lo cual interfiere en la función normal de los osteoblastos y aumenta la respuesta inflamatoria en el tejido periodontal. Por lo tanto, es pertinente suponer que la carga inflamatoria y la respuesta inmune comprometida debido a esta enfermedad, podría alterar los resultados clínicos.^(3,64)

En cuanto al hábito de fumar, la bibliografía consultada explica que también es un factor que vuelve susceptible a las personas a padecer de enfermedad periodontal.⁽⁶⁴⁾ Sin embargo, los resultados encontrados en los estudios de *Kumari* y otros^(51,56) son intrigantes, ya que los pacientes que participaron en la investigación respondieron favorablemente al tratamiento con EST, lo que revela una posible aplicación clínica de gran interés a futuro.



En casi el 95 % de los estudios incluidos en la presente revisión, los autores usaron EST locales como complemento del raspado y alisado radicular (RAR) o del colgajo periodontal con RAR, lo que se tradujo en una mejoría significativa en los resultados periodontales clínicos y radiográficos, en comparación con el grupo control.^(44,45,46,47,48,49,50,51,52,54,55,56,57,58,59,60,61,62) Esto podría deberse a la capacidad de administración subgingival del fármaco para permitir altas concentraciones del propio fármaco. Por ello, tendría, en los sitios objetivo, una liberación terapéutica controlada a largo plazo, con lo que se evitarían posibles efectos secundarios;^(3,10) con lo que lograría marcar un efecto beneficioso de estos fármacos sobre la administración sistémica o por vía oral, debido a su rápida absorción y baja biodisponibilidad en el cuerpo.^(3,10,27)

La fortaleza de esta revisión sistemática radica en la selección de los estudios, porque se han utilizado criterios estrictos de inclusión y se realizó una exhaustiva búsqueda en las más importantes bases de datos. Además, porque la mayoría de los ECA incorporados presentaban un bajo riesgo de sesgo. Asimismo, hay que precisar que se tomó en cuenta las mejoras propuestas por *Aljudaibi* y *Duane*,⁽⁶⁴⁾ para las revisiones sistemáticas que traten sobre este tema.

A pesar de los datos aquí discutidos, los autores estamos seguros que los resultados no se pueden generalizar aún, debido a que los ECA presentan heterogeneidad, y los ECAs evaluados en este estudio son de solamente dos países (India y China). Por tanto, al intentar generalizar la información del estudio, se pudiera provocar una disyuntiva por cuanto cada continente y país tiene su propia cultura, etnias y tipo de alimentación, factores que, a nuestra consideración, pueden influir la aplicación. Es por ello que recomendamos en los demás países la realización de ECA bien diseñados que traten sobre este tema, para así poder comparar los resultados y llegar a una conclusión más clara y general.

Concluyendo, con base a lo expuesto *ut supra*, el uso de las estatinas en gel administradas localmente en el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico de la periodontitis, es efectivo tanto clínica como radiográficamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petit C, Batool F, Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of statins towards periodontal treatment: A review. *Mediators of Inflammation*. 2019;2019:6367402.
2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038.



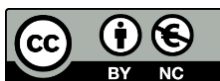
Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia *Creative Commons* Atribución- No Comercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

<http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3052>

3. Akram Z, Vohra F, Javed F. Efficacy of statin delivery as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Investig Clin Dent.* 2018;9(2):e12304.
4. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the joint EU/USA periodontal epidemiology working group. *J Clin Periodontol.* 2015;42(5):407-12.
5. 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. *J Periodontol Res.* 2018;53(1):12-21.
6. Shah M, Muley P, Muley A. Are statins worthy for treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Adv Hum Biol.* 2017;7(1):8-14.
7. Sinjab K, Zimmo N, Lin GH, Chung MP, Shaikh L, Wang HL. The effect of locally delivered statins on treating periodontal intrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2017;88(4):357-67.
8. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2014;64(1):57-80.
9. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1340085.
10. Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect statins on periodontal treatment - a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):671-87.
11. Akram Z, Abduljabbar T, Kellesarian SV, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F. Efficacy of bisphosphonate as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy in the management of periodontal disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(3):444-54.
12. Alshammari A, Patel J, Al-Hashemi J, Cai B, Panek J, Huck O, et al. Kava-241 reduced periodontal destruction in a collagen antibody primed Porphyromonas gingivalis model of periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(11):1123-32.
13. Martin-Cabezas R, Davideau JL, Tenenbaum H, Huck O. Clinical efficacy of probiotics as an adjunctive therapy to non-surgical periodontal treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2016;43(6):520-30.
14. Vohra F, Akram Z, Safii SH, Vaithilingam RD, Ghanem A, Sergis K, et al. Role of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2015;13:139-47.
15. Akram Z, Al-Shareef SA, Daood U, Asiri FY, Shah AH, AlQahtani MA, et al. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against periodontal pathogens in periodontal disease: a systematic review. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(4):137-49.
16. Akram Z, Abduljabbar T, Sauro S, Daood U. Effect of photodynamic therapy and laser alone as adjunct to scaling and root planing on gingival crevicular fluid inflammatory proteins in periodontal disease: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016;16:142-53.
17. Abduljabbar T, Javed F, Shah A, Samer MS, Vohra F, Akram Z. Role of lasers as an adjunct to scaling and root planing in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Lasers Med Sci.* 2017;32(2):449-59.
18. Abduljabbar T, Vohra F, Javed F, Akram Z. Antimicrobial photodynamic therapy adjuvant to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2017;17:138-46.
19. Bertl K, Parllaku A, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stayropoulos A. The effect of local and systemic statin uses as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy - A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2017;67:18-28.
20. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol* 2000. 2016;71(1):82-112.



21. Deas DE, Moritz AJ, Sagun RS Jr, Gruwell SF, Powell CA. Scaling and root planning vs conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontol* 2000. 2016;71(1):128-39.
22. Estanislau IM, Terceiro IR, Lisboa MR, Teles Pde B, Carvalho Rde S, Martins RS, *et al.* Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(6):877-85.
23. Meisel P, Kroemer HK, Nauck M, Holtfreter B, Kocher T. Tooth loss, periodontitis, and statins in a population-based follow-up study. *J Periodontol*. 2014;85(6):e160-8.
24. Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic review of the effect of adherence to statin treatment on critical cardiovascular events and mortality in primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018;23(3):200-15.
25. Gelissen IC, McLachlan AJ. The pharmacogenomics of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:99-106.
26. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res*. 2014;88:12-9.
27. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11.
28. Fong CW. Statin in therapy: understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *Eur J Med Chem*. 2014;85:661-74.
29. Margaritis M, Sanna F, Antoniadis C. Statins and oxidative stress in the cardiovascular system. *Curr Pharm Des*. 2017;23(46):7040-7.
30. Whitaker EJ, Alshammari A. Bacteriostatic effect of simvastatin on selected oral Streptococci in vitro. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(1):59-63.
31. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology*. 2018;154(1):69-75.
32. Shah SR, Werlang CA, Kasper FK, Mikos AG. Novel applications of statins for bone regeneration. *Natl Sci Rev*. 2015;2(1):85-99.
33. Poston CJ, Pierce TC, Li Y, Brinson CW, Lu Z, Lauer AW, *et al.* Statin intake is associated with MMP-1 level in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Oral Dis*. 2016;22(5):438-44.
34. Emani S, Gunjiganur GV, Mehta DS. Determination of the antimicrobial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. *Contemp Clin Dent*. 2014;5(3):377-82.
35. Ting M, Whitaker EJ, Albandar JM. Systematic review of the in vitro effects of statin on oral and periodontal microorganisms. *Eur J Oral Sci*. 2016;124(1):4-10.
36. Kavalipati N, Shah J, Ramakrishan A, Vasawala H. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(5):554-62.
37. Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, Sarkarati B, Tezcan I, Karabulut E, *et al.* Statins and IL-1B, IL-10 and MPO levels in gingival crevicular fluid: preliminary results. *Inflammation*. 2016;39(4):1547-57.
38. Zhou H, Xie Y, Baloch Z, Shi Q, Huo Q, Ma T. The effect of atorvastatin, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (HMG-CoA), on the prevention of osteoporosis in ovariectomized rabbits. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(3):245-54.
39. Abbayya K, Zope SA, Naduwinmani S, Pisal A, Puthanakar N. Cell-and gene-based therapeutics for periodontal regeneration. *Int J Prev Med*. 2015;6:110.
40. Özdoğan AI, Ilarslan YD, Kösemehmetoğlu K, Akca G, Kutlu HB, Comerdov E, *et al.* In vivo evaluation of chitosan based local delivery systems for atorvastatin in treatment of periodontitis. *Int J Pharm*. 2018;550(1-2):470-6.
41. 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. *J Periodontol Res*. 2018;53(3):267-87.
42. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin*. 2010;135(11):507-11.
43. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version*



- 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. [acceso: 22/06/2019]. Disponible en: <https://www.cochrane-handbook.org>
44. 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;86(6):738-45.
 45. Surve SM, Acharya AB, Thakur SL. Efficacy of subgingivally delivered atorvastatin and simvastatin as an adjunct to scaling and root planning. *Drug Metab Pers Ther.* 2015;30(4):263-9.
 46. 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;87(12):1468-73.
 47. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. 1.2% rosuvastatin versus 1.2% atorvastatin gel local drug delivery and redelivery in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(7):756-62.
 48. 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;87(1):5-13.
 49. Grover HS, Kapoor S, Singh A. Effect of topical simvastatin (1.2 mg) on gingival crevicular fluid interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-10 levels in chronic periodontitis - A clinicobiochemical study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2016;6(2):85-92.
 50. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK, Guruprasad CN. Platelet-rich fibrin combined with 1.2% atorvastatin for treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(9):1039-46.
 51. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR, Naik SB. Efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2016;87(11):1278-85.
 52. Agarwal S, Chaubey KK, Chaubey A, Agarwal V, Madan E, Agarwal MC. Clinical efficacy of subgingivally delivered simvastatin gel in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(4):409-16.
 53. Zhu L, Fan M, Zhang H. Application of platelet rich fibrin combined with atorvastatin in the regeneration treatment of degree II furcation involvements of mandibular molars. *Biomedical research.* 2017;28(22):10191-5.
 54. Zhu L, Fan M, Zhang H, Li W, She X. Comparison of alendronate sodium gel and simvastatin gel administration in the treatment of mandibular molar furcation involvement. *Biomed Res.* 2017;28(22):10176-80.
 55. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR. Subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis among smokers: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017;8(2).
 56. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B, Chatterjee A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: A randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017;8(3).
 57. Garg S, Pradeep AR. 1.2% rosuvastatin and 1.2% atorvastatin gel local drug delivery and redelivery in the treatment of class II furcation defects: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2017;88(3):259-65.
 58. Priyanka N, Abhilash A, Saquib S, Malgaonkar N, Kudyar N, Gupta A, *et al.* Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2 mg simvastatin in the treatment of patients with aggressive periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2017;37(2):e135-41.
 59. Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Kumar D. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% atorvastatin and 1.2% simvastatin in the treatment of intrabony



- defects in chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(1):18-25.
60. Gunjiganur VG, Emani S, Mehta DS, Bhandari S. Effect of 1.2% of simvastatin gel as a local drug delivery system on gingival crevicular fluid interleukin-6 & interleukin-8 levels in nonsurgical treatment of chronic periodontitis patients. *Arch Oral Biol*. 2017;82:55-61.
61. Ranjan R, Patil SR, HRV. Effect of in-situ application of simvastatin gel in surgical management of osseous defects in chronic periodontitis - A randomized clinical trial. *J Oral Craniofac Res*. 2017;7(2):113-8.
62. Pankaj D, Sahu I, Kurian IG, Pradeep AR. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2018;89(11):1318-25.
63. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, *et al*. Effects of simvastatin gels on murine calvarial bone. *J Periodontol*. 2002;73(10):1141-8.
64. Aljudaibi S, Duane B. Do adjunctive statins improve periodontal treatment outcomes in patients with chronic periodontitis? *Evid Based Dent*. 2019;20:18-9.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

Conceptualización: Heber Arbildo Vega

Curación de contenidos y datos: Víctor Alay Baca y Vanesa García Moreno

Análisis formal de los datos: Tania Castillo Cornock y Gustavo Giribaldi Ugáz

Adquisición de los fondos: Víctor Alay Baca y Vanesa García Moreno

Investigación: Heber Arbildo Vega, Víctor Alay Baca y Vanesa García Moreno

Metodología: Heber Arbildo Vega y Hernán Vásquez Rodrigo

Administración del proyecto: Heber Arbildo Vega

Recursos materiales: Víctor Alay Baca

Software: Vanesa García Moreno

Supervisión: Heber Arbildo Vega

Visualización: Heber Arbildo Vega, Tania Castillo Cornock y Gustavo Giribaldi Ugáz

Redacción - borrador original: Heber Arbildo Vega y Hernán Vásquez Rodrigo

Redacción - redacción y edición: Heber Arbildo Vega

Recibido: 14/09/2020

Aceptado: 10/03/2021

Publicado: 11/05/2021



Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia *Creative Commons* Atribución- No Comercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

<http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/3052>