

Uso de la metformina como terapia coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión sistemática

Luis Carlos Bravo Bravo ¹
 Maurend Esperanza Quinchanegua ¹
 Hernán Santiago Garzón ²
 Sandra Elizabeth Aguilera ²

Resumen

Objetivo: Comprender el efecto de la metformina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal basado en la evidencia científica disponible. **Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos para identificar estudios sobre el uso local de metformina como coadyuvante en la terapia periodontal. Se seleccionaron estudios según criterios de inclusión y se compararon diferentes parámetros clínicos. **Resultados:** Los estudios revisados evaluaron la administración de metformina en gel en concentraciones del 0.5%, 1% y 1.5% para determinar su eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad periodontal. Se encontró que el gel con 1% de metformina mostró un patrón de liberación óptimo y eficacia clínica superior en comparación con las concentraciones del 0.5% y 1.5%. **Conclusiones:** La administración local de gel de metformina al 1% como coadyuvante en el raspado y alisado radicular para la enfermedad periodontal, especialmente en casos con profundidades de sondaje inicial ≥ 5 mm, mejora significativamente los parámetros clínicos y radiográficos. Aunque el acceso y la disponibilidad de este gel son actualmente limitados en el mercado, sus beneficios potenciales sugieren un nuevo enfoque en el tratamiento de la enfermedad periodontal. No obstante, se requieren más estudios para confirmar y ampliar estos hallazgos.

Palabras Clave: Densidad Ósea, Enfermedad periodontal, Metformina.

Use of Metformin as an Adjunctive Therapy for the Treatment of Periodontal Disease: A Systematic Review

Abstract

Objective: To understand the effect of metformin as an adjunct in the treatment of periodontal disease based on available scientific evidence. **Methods:** A database search was conducted to identify studies on the local use of metformin as an adjunct in periodontal therapy. Studies were selected according to inclusion criteria, and various clinical parameters were compared. **Results:** Reviewed studies evaluated the administration of metformin gel at concentrations of 0.5%, 1%, and 1.5% to determine its efficacy in treating patients with periodontal disease. It was found that the 1% metformin gel exhibited an optimal drug release pattern and superior clinical efficacy compared to the 0.5% and 1.5% concentrations. **Conclusion:** Local administration of 1% metformin gel as an adjunct to scaling and root planing for periodontal disease, particularly in cases with initial probing depths ≥ 5 mm, significantly improves clinical and radiographic parameters. Although access and availability of this gel are currently limited in the market, its potential benefits suggest a new approach in periodontal disease treatment. However, further studies are needed to confirm and expand these findings.

Keywords: Bone Density, Periodontal Disease, Metformin.

Recibido: May 2023. Aceptado: Jun 2023. Publicado: Jun 2023

Citación:

Bravo LC, Quinchanegua ME, Garzón HS, Aguilera SE. Uso de la metformina como terapia coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión sistemática. Journal Odont Col. 2023;16(31):28-34

1. Estudiantes de II Semestre de Odontología. Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC
2. Biólogo, Magíster en ciencias Maestría Ciencias-Biología, Doctorado Ciencias Biomédicas. Docente Institución Universitaria Colegios de Colombia - UNICOC

Autor responsable de correspondencia: Julio César Osorio
 Correo electrónico: jcosorio@unicoc.edu.co



Introducción

En los últimos años, el enfoque para el tratamiento de la enfermedad periodontal ha evolucionado significativamente, pasando de una dirección principalmente antiinfecciosa, que abarca terapias periodontales tanto no quirúrgicas como quirúrgicas para desintoxicar las superficies y lograr una superficie radicular lisa. Sin embargo, la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal es considerablemente compleja, requiriendo una regulación exhaustiva del proceso inflamatorio (1-4).

La enfermedad periodontal se caracteriza por una inflamación crónica que conduce a la pérdida ósea progresiva. Desde una perspectiva farmacológica, se han explorado diversas opciones que actúen como inmunomoduladores o antiinflamatorios, administrados local o sistémicamente. Entre los numerosos medicamentos utilizados, la metformina destaca por sus propiedades antiinflamatorias y por su capacidad para modular la respuesta inmunitaria, lo que podría ser beneficioso para los pacientes con enfermedad periodontal (1).

La metformina, derivada sintética de la guanidina y originalmente aislada de los extractos de *Galega officinalis*, ha demostrado acciones pleiotrópicas en estudios recientes en humanos. Estas van desde su papel en el tratamiento de la diabetes tipo 2 hasta sus efectos reguladores en diversas enfermedades, incluyendo protección cardiovascular y renal, así como propiedades anti-proliferativas, anti-fibróticas y antioxidantes (5). En la última década, se ha documentado también que la metformina podría ser beneficiosa para varias enfermedades óseas, como la osteoporosis, donde se ha observado un aumento en la densidad mineral ósea (2).

Además, estudios han revelado un efecto positivo de la metformina a nivel óseo en modelos animales de enfermedad periodontal, mostrando una reducción en la producción de citocinas inflamatorias y pérdida de hueso alveolar. En este contexto, el sistema RANKL desempeña un papel crucial en la activación y diferenciación de las células óseas, incluyendo osteoblastos, osteoclastos y osteocitos; cualquier alteración en sus componentes puede influir significativamente en la regulación y el ciclo de remodelación óseo (6).

La enfermedad periodontal se establece a través de una respuesta inflamatoria entre el huésped y los complejos bacterianos, donde la “susceptibilidad” relativa del huésped ante la respuesta a la infección bacteriana desempeña un papel fundamental (3). La desregulación del equilibrio de la actividad osteoclástica, mediada por productos bacterianos y citoquinas proinflamatorias como Interleucina 1 β , IL-6, TNF- α y PGE2, constituye la principal causa subyacente de la pérdida ósea asociada con la inflamación (7).

Considerando estos efectos farmacológicos en el sistema óseo, se ha observado una mejora en los defectos óseos en pacientes con enfermedad periodontal en estudios preliminares,

sugiriendo que la metformina como terapia coadyuvante en la terapia periodontal podría tener un futuro prometedor. Esta revisión tiene como objetivo recopilar la evidencia científica disponible para establecer recomendaciones clínicas sobre su uso en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

Metodología

Se realizó búsqueda en varias bases de datos electrónicas: Scielo, Medline, PubMed y EBS-CO, teniendo en cuenta la pregunta PICO (P: Pacientes con enfermedad periodontal, I: Uso de metformina como coadyuvante en la terapia periodontal, C: Terapia periodontal con y sin metformina como coadyuvante, O: Profundidades de sondaje, niveles de inserción, BOP). Los términos de búsqueda seleccionados fueron: (“Periodontitis”) AND (“metformin”) AND (“bone loss alveolar”), ((“periodontitis”) AND (“metformin”)) AND (“osteoporosis”), ((“metformin”) AND (“periodontitis”)) AND (“osteoclastic activity”).

Los criterios de inclusión fueron ensayos clínicos controlados aleatorizados con un seguimiento mínimo de 6 meses que investigaran las variables de profundidad al sondaje, niveles de inserción y BOP, realizados en seres humanos y publicados en idioma inglés durante los últimos 10 años. Los criterios de exclusión incluyeron literatura donde se utilizará metformina en combinación con otros medicamentos, así como estudios donde la metformina se empleará sistémicamente para el tratamiento de enfermedades como la diabetes.

Para la selección de los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados anteriormente, se aplicó el diagrama de flujo PRISMA. Este método sistemático facilita el proceso de cribado de las publicaciones encontradas, siguiendo un orden lógico donde los criterios de inclusión y exclusión son determinantes para la selección de estudios relevantes que contribuyan a responder las preguntas de investigación.

Se identificó un total de 873,674 artículos mediante la búsqueda electrónica inicial. Luego de eliminar duplicados y seleccionar las citas relevantes mediante la revisión de títulos y resúmenes, se obtuvo un total de 436,837 citas para la revisión final.

Esta metodología garantiza la exhaustividad y la selección rigurosa de estudios pertinentes para evaluar el efecto de la metformina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, basado en la evidencia científica disponible.

Resultados

Tras la exclusión de 436,837 publicaciones en base a sus títulos, se seleccionaron 31 estudios para una evaluación más detallada. Tras revisar los resúmenes y textos completos, se excluyeron 27 estudios adicionales, resultando en la inclusión de 4 estudios. Finalmente,

se excluyó un estudio debido a su tipo de diseño, dejando un total de 3 estudios para la síntesis cualitativa (Figura 1).

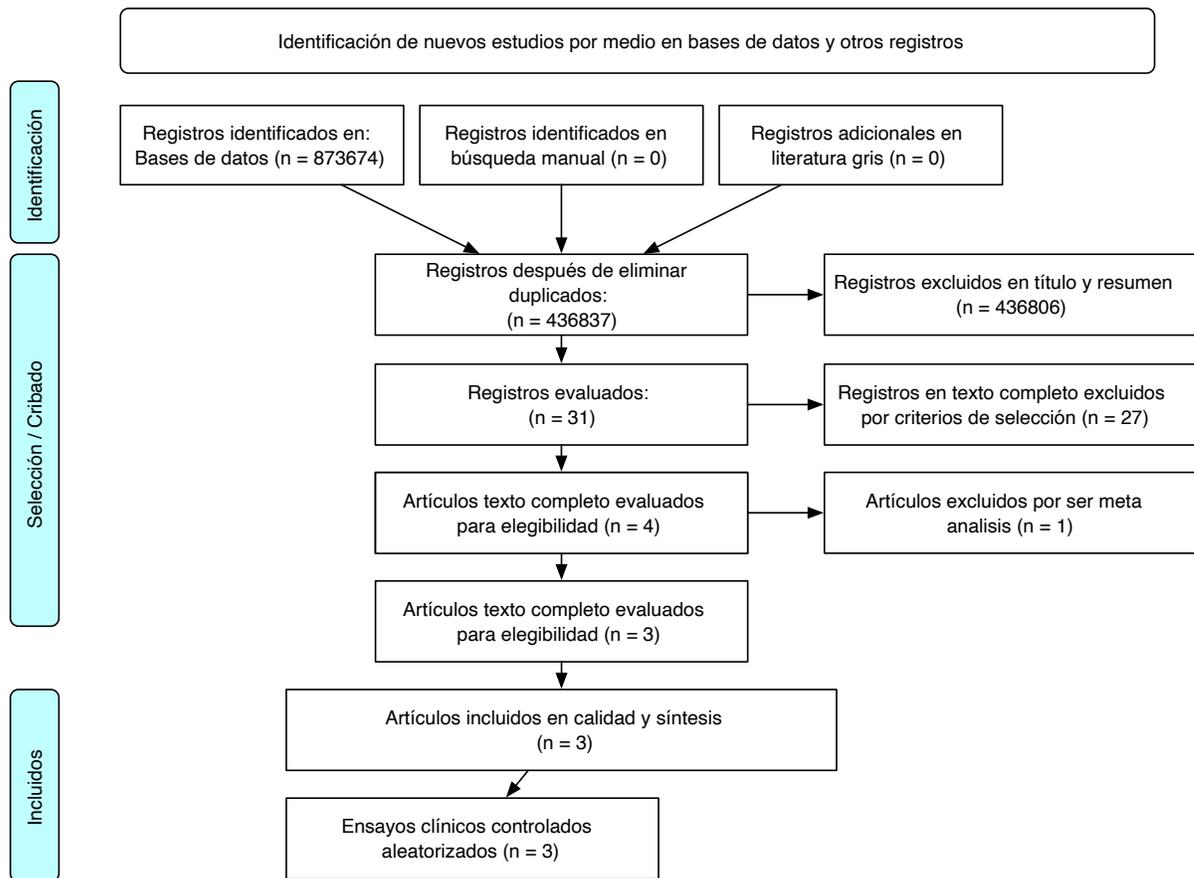


Figura 1. Diagrama de flujo mostrando la selección de artículos para la revisión sistemática.

Se encontró que en los 3 estudios revisados se administró gel de metformina para evaluar su eficacia en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica, variando las concentraciones del gel al 0.5%, 1% y 1.5%. Los ensayos clínicos demostraron que la concentración del 1% de metformina en el gel mostró un patrón óptimo de liberación del fármaco y una mayor eficacia clínica en comparación con las concentraciones del 0.5% y 1.5% (8). En el estudio de Pradeep (2012), se determinó que la concentración del 1% fue efectiva para mejorar la profundidad al sondaje, el índice de placa y el BOP. Los períodos de seguimiento variaron de 3 a 9 meses entre los estudios incluidos (8).

Respecto al índice de placa, Pradeep (2012) evaluó este parámetro a los 3 y 6 meses, utilizando una escala de puntuación de 0 a 3. Se compararon los grupos placebo y de tratamiento con diferentes concentraciones de metformina. En el grupo placebo, el índice inicial fue de 14, reduciéndose a 4 a los 3 meses y aumentando a 5 a los 6 meses. En comparación, el grupo tratado con 1% de metformina tuvo un índice inicial de 15, disminuyendo a 5 a los 3 meses y aumentando a 8 a los 6 meses. Sin embargo, no se observó una diferencia

estadísticamente significativa en el índice de placa (8). En el estudio de Pradeep (2015), se observó una mejora en la reducción de los valores iniciales del índice de placa en el grupo tratado, aunque no fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo (Pradeep et al., 2015).

En el estudio más reciente de Pradeep (2017), que evaluó el gel de metformina al 1% como coadyuvante del raspado y alisado radicular para el tratamiento de defectos intraóseos en pacientes con periodontitis crónica, se encontró una reducción significativamente mayor en la profundidad intraósea radiográfica y una mejora en los parámetros clínicos en comparación con el gel de placebo (10).

Discusión

Esta revisión sistemática sintetizó la literatura científica sobre el efecto clínico de la metformina como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. En general, los resultados de este estudio respaldan la eficacia del uso de metformina local en gel al 1% para el tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes sistémicamente sanos, especialmente en sitios con periodontitis inicial con profundidades de sondaje ≥ 5 mm (8). En otro estudio que evaluó el gel de metformina al 1% en sujetos fumadores con enfermedad periodontal, comparado con un placebo, se encontraron mejoras significativas en parámetros clínicos como la profundidad de sondaje, ganancia de niveles de inserción y reducción del defecto óseo en sitios con profundidad de sondaje inicial ≥ 5 mm en comparación con el placebo (10).

Los tres estudios seleccionados pertenecen al mismo autor, Pradeep et al., y secuencialmente demostraron que la metformina es efectiva en pacientes con profundidades de sondaje aumentadas y defectos óseos. Estos estudios evaluaron parámetros similares y concluyeron que la concentración de gel de metformina al 1% es la dosis óptima en un periodo de seguimiento de 3 a 9 meses (8).

En contraste, un estudio de Zhao et al. (2020) comparó el uso de gel de clorhexidina como coadyuvante en el tratamiento periodontal en pacientes con periodontitis y profundidades de sondaje ≥ 4 mm. No se encontraron diferencias significativas en las variables evaluadas, lo que sugiere que el uso de clorhexidina como coadyuvante en la terapia periodontal no quirúrgica podría no ser indispensable, a diferencia del uso de gel de metformina que demostró mejoras significativas en profundidad de sondaje, ganancia de niveles de inserción y reducción del defecto óseo en los estudios analizados.

Además de sus efectos en la enfermedad periodontal, la metformina también muestra potencial para proteger el sistema cardiovascular, mejorar los perfiles lipídicos y promover la osteogénesis y la regeneración del tejido duro. Su capacidad para inhibir la inflamación

crónica mediante la regulación de vías como TNF- α , COX-2 e IL-6 también sugiere un beneficio adicional en la promoción de la osteogénesis y la angiogénesis (11).

Recientemente, la metformina ha sido estudiada como un andamiaje para la regeneración tisular, facilitando la remodelación vascular a través de la activación de la vía AMPK/óxido nítrico sintasa endotelial. Este mecanismo podría mejorar la formación de tejidos similares al nativo, crucial para la regeneración ósea efectiva (11).

En términos de mecanismos específicos, la metformina actúa directamente en la diferenciación de células progenitoras y osteoblastos a través de la activación de AMPK, un sensor energético clave que regula la homeostasis energética intracelular y la secreción de hormonas relacionadas con la osteogénesis, como el factor de transcripción RUNX2. Este último es esencial para la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso (12).

Además, la metformina afecta los receptores de insulina IGF-1, distribuidos ampliamente en las células osteogénicas, promoviendo la diferenciación de osteoblastos y la mineralización ósea a través de la vía Wnt/ β -catenina y la inducción de proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2). Estos mecanismos son cruciales para la captación de glucosa, la formación ósea y la regulación de la resorción ósea (12).

En estudios preclínicos, la metformina aplicada localmente en defectos óseos alveolares ha demostrado promover la síntesis de proteínas osteogénicas y la formación de hueso con poros interconectados, lo cual favorece una buena vascularización. Este enfoque también mostró efectos antimicrobianos beneficiosos cuando se combinó con quitosano, sugiriendo un potencial terapéutico adicional en el manejo de la enfermedad periodontal (14). Sin embargo, la comercialización de estos geles de metformina sigue siendo limitada en muchos países, lo que representa un desafío para su disponibilidad clínica.

En conclusión, aunque la metformina muestra promesas significativas como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal, especialmente cuando se aplica localmente en gel al 1%, se necesitan más estudios clínicos robustos para validar su eficacia a largo plazo y establecer protocolos de administración óptimos que aseguren su efectividad clínica. Es crucial explorar nuevas estrategias de administración y comprender completamente los mecanismos subyacentes para optimizar el uso de la metformina en el contexto de la terapia periodontal.

Conclusión

La administración local del gel de metformina al 1% como terapia coadyuvante al raspaje y alisado radicular en pacientes con enfermedad periodontal y profundidades de sondaje inicial ≥ 5 mm ha demostrado mejoras significativas en parámetros clínicos y radiográficos,

incluyendo la reducción de defectos óseos y el aumento de niveles de inserción. Aunque el uso de este gel parece prometedor para el tratamiento de la enfermedad periodontal, su disponibilidad limitada en el mercado actualmente representa un obstáculo importante. Aunque podría marcar una nueva dirección en el tratamiento de la enfermedad periodontal, se necesitan más estudios para confirmar y profundizar en los potenciales beneficios de la metformina.

Recomendaciones/Limitaciones

Se recomienda la realización de más ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el impacto de la metformina como terapia coadyuvante en la terapia periodontal. Estos estudios adicionales ayudarán a fortalecer la evidencia presentada por esta revisión sistemática de la literatura y proporcionarán una base más robusta para su aplicación clínica.

La principal limitación de este estudio radica en la escasez de ensayos clínicos aleatorizados controlados disponibles, lo que conlleva a que la evidencia científica actual sobre este tema sea de calidad limitada. Es fundamental abordar esta limitación mediante la realización de investigaciones más rigurosas y bien diseñadas en el futuro.

Referencias bibliográficas

1. Tao LY, Łagosz-Ćwik KB, Hogervorst JMA, Schoenmaker T, Grabiec AM, Forouzanfar T, et al. Diabetes Medication Metformin Inhibits Osteoclast Formation and Activity in In Vitro Models for Periodontitis. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9(January):1–12.
2. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2):133–49.
3. Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, Karaulov AV. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya.* 2015;36(5):319–28.
4. Heitz-Mayfield LJA, Trombelli L, Heitz F, Needleman I, Moles D. A systematic review of the effect of surgical debridement vs. non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2002;29(SUPPL. 3):92–102.
5. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, Chiaravalloti A, De Sarro G, et al. Metformin and autoimmunity: A “new deal” of an old drug. *Front Immunol.* 2018;9(June):1–12.
6. Sun J, Du J, Feng W, Lu B, Liu H, Guo J, et al. Histological evidence that metformin reverses the adverse effects of diabetes on orthodontic tooth movement in rats. *J Mol Histol.* 2017;48(2):73–81.
7. De Araújo AA, Pereira ADSBF, De Medeiros CACX, Brito GADC, Leitão RFDC, Araújo LDS, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis. *PLoS One.* 2017;12(8)
8. Pradeep AR, Rao NS, Naik SB, Kumari M. Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2013;84(2):212–20.
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, Patnaik K, Nagpal K, Karvekar S, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of 1% Metformin Gel in Patients With Moderate and Severe Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 Oct;88(10):1023–9.
11. Zhu M, Zhao Z, Xu HHK, Dai Z, Yu K, Xiao L, et al. Effects of Metformin Delivery via Biomaterials on Bone and Dental Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):1917.
12. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. *Pharmaceuticals.* 2022;15(1):92.
13. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: A short review. *J Endocrinol.* 2021;251(1)–22.