



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

EFFECTO DE LA METFORMINA EN LA TERAPIA  
PERIODONTAL.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

BRENDA ELIZABETH MANDOMO GARATE

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

ASESORA: Mtra. KARINA DE JESÚS ESPINOZA CRUZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Como todo en la vida siempre se les agradece a las personas que nos ayudan a realizar nuestros sueños y cumplir nuestras metas es por eso que en primer lugar quiero agradecerle a mi *momo Eli* ya que ella es la responsable de que pudiera estudiar esta hermosa carrera.

Queridos padres siempre me han amado, apoyado y nunca se cansan de darme consejos para ser una mejor persona y profesionista cualquier logro que haga en mi vida será parte de ustedes los amo y les agradezco todo lo que han hecho por mi. Y claro le doy las gracias a mis hermanos por confiar en mí y ser mis primeros pacientes saben lo mucho que los aprecio y el lugar que ocupan en mi corazón.

A lo largo de mi vida he convivido y conocido personas maravillosas, gracias familia y amigos por confiar en mí y dejarme aprender en todos los aspectos.

Quiero agradecerle a mi tutora la Mtra. Amalia Cruz Chávez y a mi asesora la Mtra. Karina Espinoza Cruz porque debido a su asesoría y apoyo logre concluir mi tesina; gracias de verdad doctoras me dio mucho gusto terminar mi carrera conociendo personas tan admirables.

También quiero agradecer a todos los doctores que me impartieron clase dentro y fuera de la Facultad de Odontología, cada uno a su manera me demostraron que se requiere trabajar día a día para desarrollarse como profesionista.

Este trabajo marca el fin de mi ciclo como alumna de la Universidad Nacional Autónoma de México. Es un orgullo ser universitaria y le agradezco a mi institución todos los recursos que me brindó para poder realizar mi carrera en las mejores condiciones.

*“Eres capaz de mucho más de lo que estas pensando, imaginando o haciendo ahora”*

*Myles Munroe*

---

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>OBJETIVO</b> .....	6
<b>CAPÍTULO I. METFORMINA (MF)</b> .....	7
1.1. Origen de la metformina.....	7
1.2. Indicaciones terapéuticas.....	9
1.3. Farmacocinética y farmacodinamia.....	9
1.4. Contraindicaciones.....	11
1.5. Efectos adversos.....	12
1.6. Metformina tópica.....	12
1.6.1 Síntesis.....	12
1.6.2 Farmacodinamia.....	13
1.7. Otras aplicaciones clínicas.....	14
<b>CAPÍTULO II. PERIODONTITIS CRÓNICA</b> .....	16
2.1. Definición.....	16
2.2. Características clínicas .....	17
2.3. Diagnóstico.....	19
2.3.1 Clasificación.....	19
2.4. Factores de riesgo.....	21
2.5. Progresión y prevalencia de la enfermedad.....	24
2.6. Etiopatogenia.....	25
2.6.1 Lesión inicial.....	26
2.6.2 Lesión temprana.....	28
2.6.3 Lesión establecida.....	29
2.6.4 Lesión avanzada.....	31

---

<b>CAPÍTULO III. PRINCIPIOS DE CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN PERIODONTAL.....</b>	<b>32</b>
3.1. Cicatrización de lesiones periodontales.....	33
3.2. Factores biológicos de la reparación periodontal.....	34
3.3. Regeneración del hueso.....	34
3.4. Desarrollo y regeneración del hueso.....	35
3.5. Formación del hueso y cicatrización por medio del VEGF.....	37
3.6. Reparación.....	39
3.7. Vías de señalización celular.....	42
3.7.1 Vías de AMP cíclico.....	42
3.7.2 Receptores acoplados a enzimas.....	44
3.7.3 Estimulación de las enzimas NOS.....	46
<b>CAPÍTULO IV. EFECTO DE LA METFORMINA EN LA TERAPIA PERIODONTAL.....</b>	<b>48</b>
4.1. Efecto osteogénico de la metformina en gel.....	48
4.2. Efecto de la metformina en la terapia periodontal.....	50
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>61</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>62</b>

---

## INTRODUCCIÓN

La periodontitis crónica es la forma más común de periodontitis y se caracteriza por la presencia de bolsas con pérdida de inserción y/o recesión de los tejidos gingivales asociados. La progresión de la pérdida de inserción ocurre lentamente, pero puede tener periodos de exacerbación con progresión rápida o periodos de remisión.

La periodontitis crónica está relacionada con la presencia de placa bacteriana; de tal forma que el progreso crónico se asocia con la higiene bucal deficiente. La mayoría de los procesos destructivos de la enfermedad se deben a una respuesta excesiva del huésped al reto bacteriano, por lo que la enfermedad es multifactorial y compleja.

La metformina es una biguanida empleada como un hipoglucemiante oral en el tratamiento de Diabetes Mellitus tipo 2 debido a que reduce la resistencia a la insulina. El mecanismo de acción de este fármaco ha sido ampliamente estudiado debido a la alta incidencia de pacientes diabéticos.

No existe una explicación plena para el mecanismo de acción de la metformina sin embargo su efecto primario es disminuir la producción de glucosa por el hígado por medio de activación de la proteína cinasa la cual es activada por adenosín monofosfato (AMPK).

La regeneración periodontal ha sido una preocupación desde la década de los setentas y se han investigado diversos procedimientos tratando de recuperar tejidos perdidos en la enfermedad periodontal. Sin embargo debido a que los procedimientos de regeneración periodontal son prolongados y costosos existe un gran interés por parte de los clínicos de conocer los factores que puedan influir sobre el resultado clínico final después de practicar un procedimiento regenerativo periodontal.

---

Finalmente, aunque faltan estudios a largo plazo, el propósito de este trabajo es conocer el efecto de la metformina como coadyuvante dentro de la terapia periodontal, principalmente sobre defectos óseos.

## **OBJETIVO**

Describir el efecto de la metformina en gel en la terapia periodontal, sus métodos, fuentes de obtención así como conocer las propiedades de esta e identificar sus principales mecanismos de acción en el tejido óseo.

---

## CAPÍTULO I. METFORMINA (MF)

### 1.1 Origen de la Metformina

A finales del siglo XIX compuestos de guanidina fueron hallados en extractos de la planta *Galega Officinalis*, conocida comúnmente como ruda cabruna, la cual ha sido utilizada para el tratamiento de Diabetes Mellitus en la medicina tradicional durante siglos. (Fig.1)

En 1918, estudios en animales demostraron que estos compuestos reducen los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo las guanidinas son tóxicas. Debido a este descubrimiento se comenzaron a usar derivados de la guanidina de origen natural, para el tratamiento de los pacientes diabéticos. Estos derivados se denominaron sintalina A y fueron sintetizados a partir de la galengina (3-metil-3-butenil-guanidina), la cual fue extraída de las semillas de *Galega officinalis*.

El uso de los medicamentos sintalina A fue casi nulo debido al surgimiento de la Insulina, a pesar de que estos estaban en pleno desarrollo. Pero el interés en estas moléculas se recuperó cuando los químicos descubrieron que los compuestos de guanidina eran más tolerables si se unen dos moléculas de guanidina, formando una biguanida y la atención se centró en la metformina, fenformina y butformina. (Fig.2)

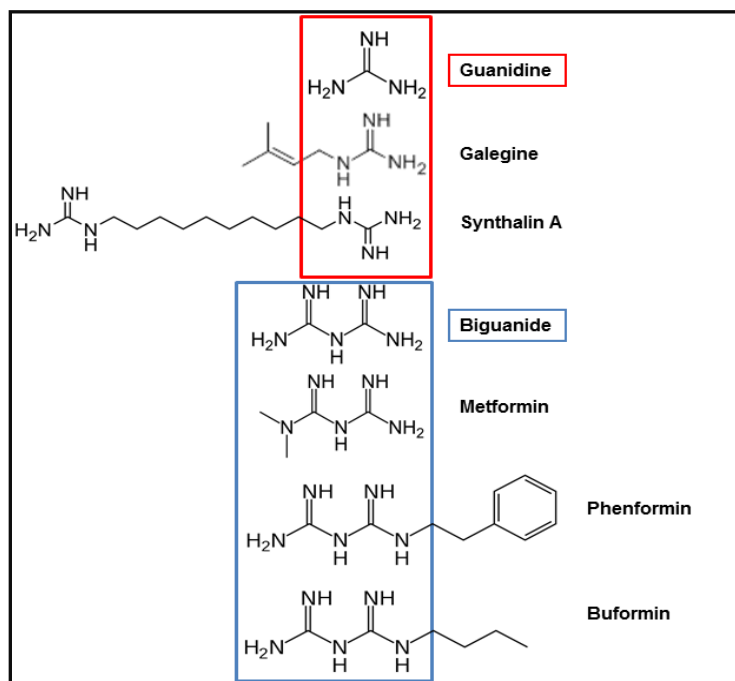
El médico y farmacólogo clínico francés Jean Sterne publicó el primer ensayo clínico de la metformina como tratamiento para la diabetes en 1957.<sup>1</sup>



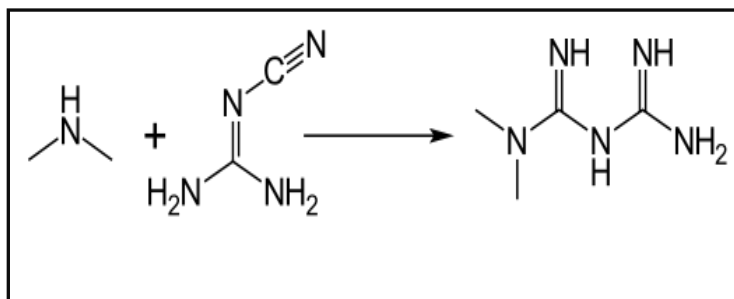
**Fig.1** *Galega Officinalis*.<sup>1</sup>



Actualmente la metformina se sintetiza por medio de una mezcla equimolar entre clorhidrato de dimetilamina y dicianidamida a una temperatura de 130°-150°C por dos horas. Que se administra a los pacientes como clorhidrato de metformina.<sup>1</sup> (Fig.3)



**Fig.2** Estructuras químicas de guanidina y biguanidas.<sup>1</sup>



**Fig.3** Síntesis de la Metformina.<sup>1</sup>

---

## **1.2 Indicaciones terapéuticas**

La metformina es un hipoglucemiante oral utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2). Cuando se presenta la DM tipo 2 existen defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina. Una persona puede mostrar mayor resistencia a la hormona o mayor deficiencia de las células beta. En tales pacientes la insulina es producida por las células beta pero no es adecuada para superar la resistencia a ella y de este modo aumenta la glucemia. La menor acción insulínica también afecta el metabolismo de grasas aumentando el flujo de ácidos grasos libres y los niveles de triglicéridos, y de manera recíproca disminuyen las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Los hipoglucemiantes orales pueden disminuir los niveles sanguíneos de glucosa por los siguientes mecanismos: a) aumentando la secreción de insulina, por lo que también se les describe como secretagogos; b) aumentando la acción de la insulina, también denominados reductores de la resistencia a la insulina, e c) inhibiendo la absorción intestinal de glucosa.

La metformina actúa como reductor de la resistencia a la insulina. Principalmente mediante la reducción de la glucosa hepática. También retarda la absorción de la glucosa gastrointestinal y aumenta su captación periférica. Esta acción puede estar relacionada con un aumento en el número de los receptores a la insulina, o con los acontecimientos intracelulares que se desencadenan después de su enlace al receptor.<sup>2</sup>

## **1.3 Farmacocinética y farmacodinamia**

### **Farmacocinética**

La metformina se absorbe lentamente después de su administración oral, y su absorción se ve disminuida cuando se administra con los alimentos.

---

El efecto hipoglucemiante de la metformina alcanza su máximo efecto en 4 horas y persiste durante 24 horas.<sup>2,3</sup>

La vida media de la metformina es de 1.5 a 3 horas; tiene una biodisponibilidad oral del 50-60% bajo condiciones de ayuno y la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de un par de horas. Su unión a proteínas plasmáticas es insignificante.

La metformina no se metaboliza, pero se acumula en tejidos tales como el hígado, riñones, glándulas salivales y el tracto gastrointestinal<sup>1</sup>. (Fig.4).

Se excreta vía renal en forma del compuesto activo por medio de orina y heces. El ochenta por ciento de la eliminación de la metformina se produce por el tracto urinario.<sup>1,3</sup>

### **Farmacodinamia**

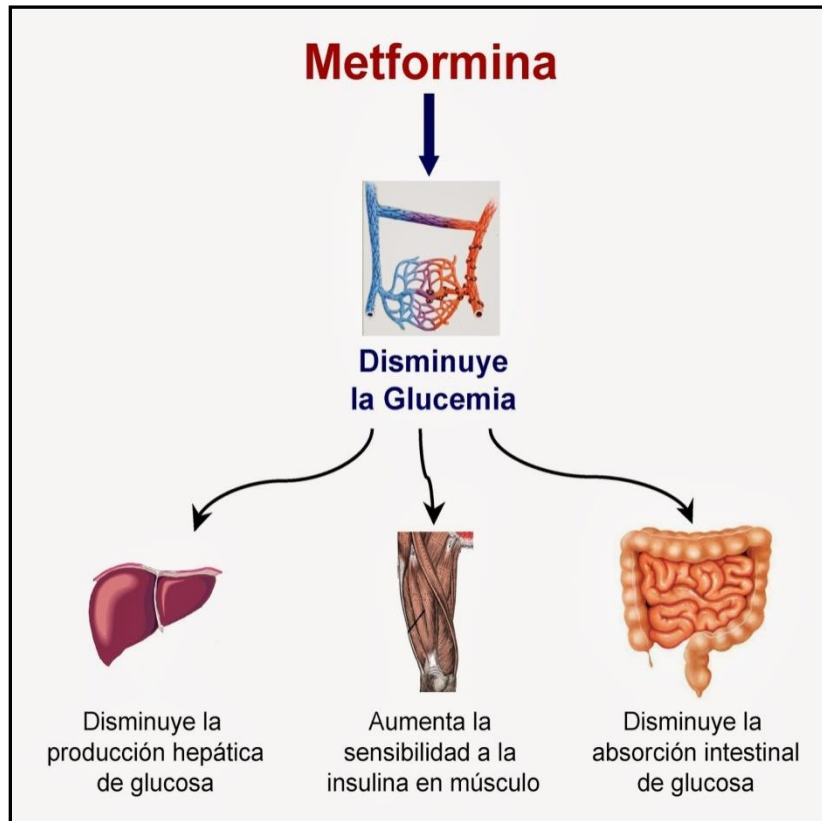
No existe una explicación plena del mecanismo de acción de la metformina, pero su efecto primario es disminuir la producción de glucosa por el hígado, por medio de activación de la proteína cinasa activada por adenosín monofosfato (AMPK).

Tiene mecanismos menores de acción entre los cuales se encuentran la disminución de la gluconeogénesis por el riñón, lentificación de la absorción de la glucosa en el tubo digestivo, mayor conversión de glucosa en ácido láctico por acción de enterocitos, estimulación directa de la glucólisis en tejidos, mayor extracción de glucosa desde la sangre y disminución de las concentraciones de glucagón en plasma.<sup>3</sup> (Fig.4)

La metformina también presenta mecanismos de acción anti-inflamatorios. Estos mecanismos anti-inflamatorios tienen efectos positivos sobre el metabolismo óseo, aumentando la fosfatasa alcalina (ALP) y la osteocalcina

---

(OC) e induce la producción de factores de transcripción para la diferenciación de osteoblastos.<sup>1, 4</sup>



**Fig.4** Mecanismo de acción de la metformina.<sup>2</sup>

#### **1.4 Contraindicaciones**

La metformina está contraindicada en enfermedad hepática grave, nefropatías, alcoholismo, en cuadros que predisponen a la anoxia hística (ej.: disfunción cardiopulmonar crónica) y complicaciones agudas de la diabetes (acidosis láctica, coma, infecciones, gangrena).<sup>2, 3</sup>

Algunos medicamentos como nifedipina, ranitidina y trimetoprim disminuyen el transporte tubular de metformina y elevan sus concentraciones séricas.<sup>2</sup>

---

## **1.5 Efectos adversos**

Como consecuencia del bloqueo de la gluconeogénesis por parte de la metformina, puede disminuir el metabolismo de ácido láctico por el hígado. En personas con insuficiencia renal se acumulan las biguanidas, y con ello aumenta el peligro de acidosis láctica, la cual se considera el riesgo más importante de la administración de metformina, aunque esta reacción adversa es poco frecuente y sólo suele ocurrir cuando el fármaco está contraindicado y al parecer es una complicación de dosis dependiente.<sup>2,3</sup>

Los efectos tóxicos de la metformina son de tipo gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómito, molestias abdominales y diarrea), y se observa hasta en un 20% de los pacientes. Dependen de la dosis, por lo común se manifiestan al comenzar el tratamiento y suelen ser transitorios. Al parecer disminuye la absorción de vitamina B<sub>12</sub> durante el tratamiento a largo plazo con metformina, por ello se indica que cada año se haga una medición sistemática de las concentraciones séricas de dicha vitamina y también en parámetros eritrocíticos para identificar la necesidad de aplicar la vitamina en inyección.<sup>3</sup>

## **1.6 Metformina tópica**

### **1.6.1 Síntesis**

Como se mencionó anteriormente la metformina es uno de los principales hipoglucemiantes orales utilizados en el mundo para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2. En el 2008 en la India se realizó un estudio para sintetizar la metformina tópica, la fórmula farmacéutica que se quería obtener era un gel oral. Mohapatra et al<sup>5</sup> realizaron el estudio para la síntesis

---

de la metformina tópica como terapéutica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

### ❖ Preparación del gel

Para la preparación del gel se han utilizado ingredientes como goma de gelano, agua destilada, manitol, metformina, sacarosa, ácido cítrico, conservadores y saborizante.

Mohapatra et al<sup>5</sup> utilizaron goma de gelano en concentraciones de 0.2 a 0.4% y citrato de sodio en dos concentraciones diferentes 0,3% y 0,5%, los lotes de los geles fueron evaluados por: apariencia, viscosidad, pH, contenido del fármaco, la sinéresis, la liberación del fármaco in vitro y el sabor. El lote de geles con el 0,4% goma de gelano y el 0,5% de citrato de sodio mostró el 85% de liberación de las sustancias a los 15 minutos también presentó las propiedades organolépticas óptimas, por lo cual se utilizan estas concentraciones para sintetizar la metformina tópica.

### 1.6.2 Farmacodinamia

Diversos estudios han aplicado metformina tópica para comprobar sus efectos sobre el tejido óseo. Los primeros en realizarse fueron in vitro utilizando las células MC3T-E1, las cuales son parte de una línea celular parecida a los osteoblastos.<sup>4, 6,7</sup>

En el 2006 Cortizo et al<sup>4</sup> realizaron un estudio in vitro donde se evaluaron los efectos de la metformina sobre el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos en cultivo. Realizaron cultivos de células MC3T3-E1, para descubrir el mecanismo de acción de la metformina en el tejido óseo.

---

Este estudio fue el primero en comprobar que la metformina tiene efectos sobre el tejido óseo a partir de la activación de la proteína quinasa.

La actividad mitógena de la proteína quinasa (MAPK) se considera muy importante para la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos.

La metformina también induce las enzimas óxido nítrico sintetasa inducible y endotelial (i/eNOS), las cuales se expresan en los osteoblastos. Este mecanismo de acción demuestra un efecto osteogénico directo de la metformina sobre los osteoblastos en cultivo.<sup>4, 6,7</sup>

Los osteoblastos son capaces de absorber metformina, la cantidad absorbida aumenta con la concentración del fármaco.<sup>8</sup> La metformina atenúa los efectos nocivos de las altas concentraciones de glucosa en la mineralización ósea, aumenta la utilización de glucosa, y previene la muerte celular por apoptosis debido a la condición hiperglucémica del organismo.<sup>9</sup>

El estudio de Pradeep et al<sup>10</sup> fue el primero en donde se aplicó a pacientes metformina tópica, logrando su optimización y estabilidad. En dicho estudio se aplicaron tres concentraciones diferentes de metformina (0.5%, 1% y 1.5%). Obteniendo los mejores resultados clínicos al 1% de concentración.

En diversos estudios se ha colocado a los pacientes metformina tópica al 1% de concentración para comprobar sus efectos sobre el tejido óseo.<sup>11, 12</sup>

## **1.7 Otras aplicaciones clínicas**

La metformina es un fármaco también utilizado en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un grupo heterogéneo de trastornos ginecológicos con grados variables de hiperandrogenismo ovárico

---

y adrenal. Dentro de sus principales manifestaciones encontramos resistencia a la insulina, sobrepeso u obesidad, anormalidades en lípidos, aumenta el riesgo a la intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2.

En mujeres con SOP es indispensable corregir las anormalidades metabólicas asociadas, en particular la resistencia a la insulina, ya que estudios recientes reportan que estas alteraciones implican un mayor riesgo cardiovascular, además de que aumenta el riesgo de desarrollar diabetes gestacional.

La metformina se utiliza para diferentes propósitos: restaurar ciclos menstruales, inducir ovulación y disminuir la resistencia a la insulina.

Se ha observado que la metformina, al disminuir la resistencia a la insulina en mujeres con SOP, induce la ovulación y restaura la fertilidad.<sup>2</sup>



---

## CAPÍTULO II. PERIODONTITIS CRÓNICA

### 2.1 Definición

La periodontitis crónica es una enfermedad infecciosa que se presenta como consecuencia de una gingivitis crónica no tratada, produce inflamación de los tejidos de soporte de los dientes, pérdida ósea y de inserción. Se inicia como gingivitis durante la pubertad o poco después de ella, pero los signos como la destrucción ósea y la falta de inserción se observan hasta más tarde.

Aunque la periodontitis crónica se inicia y es mantenida por la presencia de placa microbiana, los mecanismos de defensa del huésped desempeñan un papel importante en su patogenia y en la susceptibilidad intrínseca del paciente para esta enfermedad.<sup>13, 14</sup>

La periodontitis crónica suele ser una forma de periodontitis de progresión lenta, que en cualquiera de sus estadios puede experimentar una exacerbación aguda, con la pérdida consiguiente de inserción. Soncrasky y col. (1984) sugirieron que la periodontitis progresa con episodios de exacerbación y de remisión y denominaron a este proceso “hipótesis de los brotes”; en el caso de la periodontitis crónica el proceso es lento con períodos de exacerbación aguda.

La periodontitis crónica se puede presentar a cualquier edad y es más común en adultos. En este tipo de periodontitis las cepas bacterianas anaerobias gramnegativas son las que se observan con mayor frecuencia.<sup>14, 15</sup>

---

## 2.2 Características clínicas

Los hallazgos clínicos típicos en pacientes con esta patología incluyen la acumulación de placa supragingival y subgingival, que por lo regular se relaciona con la formación de cálculo, inflamación gingival, formación de bolsas periodontales, pérdida de inserción y pérdida de hueso alveolar. Puede producirse recesión o agrandamiento gingival, sangrado gingival después de aplicar presión y aumento de la movilidad de los dientes.<sup>14, 15</sup>

La encía presenta con frecuencia un aumento de volumen de leve a moderado y alteraciones de color entre rojo pálido y violeta. La pérdida del puntilleo y los cambios de la superficie pueden incluir márgenes gingivales redondeados o romos y papilas aplanadas.

En muchos pacientes los cambios de color, contorno y consistencia relacionados casi siempre con inflamación gingival pueden no ser visibles en la inspección y la inflamación detectarse sólo como sangrado de la encía como reacción al examen de la bolsa periodontal por medio de una sonda periodontal.

El sangrado gingival, ya sea espontáneo o reactiva al sondeo, es frecuente; también se identifican exudados de la inflamación.

La profundidad de bolsa es variable y es posible hallar pérdidas óseas horizontales y verticales. La movilidad dentaria es común en los casos avanzados cuando ha ocurrido una pérdida ósea de consideración. (Fig.5, 6)



**Fig.5** Fotografía clínica vista frontal de paciente masculino de 60 años de que padece periodontitis crónica. Fuente directa.



**Fig.6** Fotografías clínicas vistas laterales de paciente masculino de 60 años de que padece periodontitis crónica. Fuente directa.

---

## **2.3 Diagnóstico**

La periodontitis crónica puede diagnosticarse mediante la detección de los cambios inflamatorios crónicos en la encía marginal, la presencia de bolsas periodontales y la pérdida de inserción clínica. Como método de diagnóstico auxiliar se requiere la serie radiográfica del paciente para observar los signos de pérdida ósea.

El diagnóstico diferencial toma como base la edad del paciente, ritmo de avance de la afección en el tiempo, antecedentes familiares y ausencia relativa de factores locales en la afección avanzada comparada con la presencia de placa y cálculo abundantes en la periodontitis crónica.<sup>13, 14</sup>

### **2.3.1 Clasificación**

La periodontitis crónica es considerada una enfermedad específica de sitios. Sus signos clínicos se consideran un producto de los efectos específicos de sitios directos de la acumulación de placa subgingival. Resultado de este efecto local, la formación de bolsas, pérdida de inserción y de hueso pueden ocurrir sobre una superficie de un diente mientras que otras superficies mantienen sus niveles de inserción normales.

Por ejemplo, en una superficie proximal del diente con acumulación crónica de placa puede sufrir pérdida de inserción, en tanto que la superficie vestibular libre de placa en el mismo diente puede estar intacta.

Además de que la periodontitis es específica de sitios, se puede clasificar de acuerdo a su extensión en localizada o generalizada.<sup>13</sup>

---

### ❖ **Periodontitis localizada**

Se considera localizada la periodontitis cuando < 30% de los sitios evaluados en la boca presentan pérdida de inserción y ósea.

### ❖ **Periodontitis generalizada**

Se considera generalizada la periodontitis cuando > 30% de los sitios revisados en la boca sufren pérdida de inserción y ósea.

La pérdida ósea observada en la periodontitis crónica puede ser **vertical**, si la pérdida de inserción y de hueso sobre una superficie de un diente es mayor que la desarrollada sobre una superficie adyacente, u **horizontal**, si la pérdida de inserción y ósea es uniforme en la mayoría de las superficies dentarias. La mayoría de las veces la pérdida ósea vertical se vincula con defectos óseos angulares y bolsas intraóseas. La pérdida ósea horizontal suele relacionarse con bolsas supraóseas.<sup>13</sup>

La severidad de la destrucción periodontal ocurre como consecuencia de la periodontitis crónica y se relaciona con el tiempo. Con el avance de la edad, hay mayor prevalencia y gravedad de la pérdida de inserción y de hueso por una destrucción acumulada.

Podemos clasificar a la periodontitis en base a la cantidad de pérdida clínica de la inserción en leve, moderada y severa.

### ❖ **Periodontitis leve (discreta)**

Se considera así a la periodontitis con destrucción periodontal leve, se producen no más de 1 a 2 mm de pérdida de inserción clínica.

---

### ❖ **Periodontitis moderada**

En esta periodontitis la destrucción periodontal llega a 3 a 4 mm de pérdida de inserción clínica.

### ❖ **Periodontitis severa**

La destrucción periodontal es grave cuando se reconocen 5 mm o más de pérdida de inserción clínica.

## **2.4 Factores de riesgo**

Los factores de riesgo expresa un aspecto del estilo de vida, una exposición al medio ambiente o una característica innata o heredada que está vinculada a una enfermedad determinada.

Los factores de riesgo pueden ser parte de la cadena causal de una enfermedad o predisponer al huésped para que la desarrolle. Un individuo con uno o más factores de riesgo tiene mayor probabilidad de contraer la enfermedad o de que ésta se agrave en comparación con los que no la tienen. Los factores de riesgo pueden ser: locales, sistémicos, ambientales y conductuales.<sup>13, 14</sup>

### ❖ **Factores locales**

Ciertos microorganismos específicos han sido considerados patógenos periodontales potenciales, pero queda en claro que pese a que los patógenos son necesarios, su sola presencia no sería suficiente para que ocurriera actividad nosológica. Las biopelículas microbianas de composición particular iniciarán la periodontitis crónica en determinados individuos, cuya

---

respuesta del huésped y factores de riesgo acumulados los predispone a la destrucción periodontal y no a la gingivitis.

Aunque la prevalencia de la enfermedad periodontal aumenta con la edad, es improbable que el solo hecho de envejecer aumente la susceptibilidad a la enfermedad periodontal.

Es más probable que los efectos acumulativos de la enfermedad en el transcurso de la vida, es decir, los depósitos de placa, de cálculos y la mayor cantidad de sitios capaces de alojar esos depósitos, más la pérdida de inserción y de hueso expliquen la mayor prevalencia de la enfermedad en los ancianos.<sup>13, 14</sup>

#### ❖ Factores ambientales y conductuales

Se ha observado que el hábito de fumar acentúa la gravedad y extensión de la enfermedad periodontal. El riesgo de desarrollar periodontitis crónica aumenta con el tabaquismo, pero también la respuesta a la terapia periodontal es menor en los fumadores. Los fumadores con periodontitis crónica tienen una mayor pérdida de inserción y de hueso alveolar, mayores lesiones de furcación y bolsas más profundas. Forman una mayor cantidad de cálculo supragingival, menor cálculo subgingival y padecen menos sangrado.

Factores como el estrés y otros estados psicosomáticos pueden influir sobre las defensas del cuerpo por medio de procesos antiinflamatorios o inmunitarios directos o efectos mediados por el comportamiento. El estrés emocional puede modificar la extensión y gravedad de la periodontitis crónica, debido a los efectos inmunitarios que causa el estrés.

---

### ❖ Factores sistémicos

El avance de la periodontitis crónica inducida por placa es lento. Sin embargo, cuando la periodontitis se presenta en un sujeto que también sufre una enfermedad sistémica que influye sobre la eficacia de la reacción del huésped, la magnitud de la destrucción periodontal puede aumentar.<sup>14</sup>

Por ejemplo los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de presentar enfermedad periodontal, ya que la susceptibilidad a la enfermedad como el resultado de la terapia son influidos por el descontrol metabólico.

En pacientes diabéticos con enfermedad periodontal se observa una exacerbada elevación de citocinas proinflamatorias que presentan resistencia insulínica, provocando dificultad para un adecuado control de glucemia. La reducción de la inflamación periodontal ayuda al descenso de niveles séricos de mediadores de la inflamación y disminuye los niveles elevados de glucemia, por lo tanto se cree que la terapia periodontal puede mejorar el control metabólico, lo cual significa que la relación es recíproca y que la terapia periodontal es beneficiosa para ambas enfermedades. (Fig.7)



**Fig.7** Fotografía clínica de paciente masculino de 50 años de que padece diabetes mellitus tipo 2 y su diagnóstico bucal es periodontitis crónica. Fuente directa.



---

### ❖ Factores genéticos

Es probable que la periodontitis crónica esté relacionada con la información genética la cual varía entre los individuos y razas. El hecho de que con frecuencia la destrucción periodontal se observe en miembros de una misma familia y en diferentes generaciones, sugiere la posible existencia de una base genética para la susceptibilidad.<sup>14</sup>

Datos recientes señalan que una variación genética o polimorfismo de los genes que codifican las interleucinas 1 $\alpha$  y 1 $\beta$  están involucrados con mayor susceptibilidad a una forma más dañina de periodontitis crónica. Se ha prestado mucha atención a los polimorfismos asociados a los genes implicados en la producción de citocinas. Estos polimorfismos se han relacionado con un aumento del riesgo de periodontitis crónica.<sup>14</sup>

## 2.5 Progresión y prevalencia de la enfermedad

### ❖ Progresión

El avance de la periodontitis crónica suele ser lento, pero puede ser modificado por factores sistémicos, ambientales y conductuales o ambos. Es posible que el inicio de la periodontitis crónica ocurra durante la adolescencia, cuando existe más acumulación crónica de placa y cálculo. No obstante, debido a la lentitud de su avance, sólo adquiere relevancia clínica en la cuarta década de vida o más tarde.

La periodontitis crónica tiene un avance heterogéneo en los sitios afectados en la cavidad oral. Algunas zonas pueden permanecer estáticas por largos periodos, mientras que otras pueden avanzar con mayor rapidez.

---

A menudo en áreas interproximales las lesiones tienen un avance más rápido, y suelen coincidir con espacios de mayor acumulación de placa.

### ❖ Prevalencia

La prevalencia y la gravedad de la periodontitis crónica aumentan con la edad y afectan de igual forma a ambos sexos. La edad del individuo no incrementa la prevalencia, sino el tiempo durante el cual los tejidos periodontales están expuestos a la acumulación crónica de placa.<sup>13, 14</sup>

## 2.6 Etiopatogenia

En la encía los procesos inmunitarios e inflamatorios tienen una función protectora contra los microorganismos y evitan que éstos y sus productos tóxicos se extiendan e invadan otros tejidos.

Las reacciones inflamatorias e inmunitarias que se extienden más allá de la unión cementoadamantina (UCA) pueden ocasionar la pérdida de inserción de ese tejido al diente así como la pérdida de hueso alveolar. Por lo cual estos procesos inmunitarios paradójicamente contribuyen a la lesión en la periodontitis crónica.

En 1976 Page y Schroeder clasificaron la progresión de la inflamación gingival y periodontal por medio de la evidencia clínica e histopatológica disponible entonces. Dividieron la lesión en progreso en cuatro fases: inicial, temprana, establecida y avanzada.<sup>13, 14</sup>

Se pensó que la descripción de las dos primeras etapas describen la histopatología de los estadios tempranos de una gingivitis, mientras que la lesión establecida refleja la histopatología de una gingivitis crónica.

---

La descripción de la lesión avanzada corresponde clínicamente a la periodontitis crónica.

Las etapas descritas en 1926 por Page y Schroeder utilizan el término inflamación gingival la cual se presenta dentro de los 10-20 días de acumulación de placa, estableciendo signos de gingivitis en la mayoría de personas.

### **2.6.1 Lesión inicial**

Cuando se deposita placa dentobacteriana en el diente se produce rápidamente un proceso inflamatorio. En 24 horas son evidentes los cambios en el plexo microvascular por debajo del epitelio de unión en cuanto llega más sangre al área.

La dilatación de las arteriolas, los capilares y las vénulas de la red vascular se torna una característica prominente; la presión hidrostática en la microcirculación se incrementa y se forman brechas entre las células endoteliales de los capilares. Debido a esto aumenta la permeabilidad del lecho microvascular así como aumento de proteínas y flujo de líquido crevicular gingival.<sup>23</sup>

Las sustancias nocivas liberadas por la biopelícula se diluyen dentro del tejido gingival y en el surco produciendo un barrido mecánico de las bacterias y sus productos fuera del surco hacia la saliva. Las proteínas plasmáticas forman parte del líquido gingival e incluyen proteínas inmunitarias como anticuerpos, complemento, inhibidor de las proteasas y otras macromoléculas con numerosas funciones.

Ya en la fase inicial de la respuesta del huésped la migración de los polimorfonucleares (PMN), principalmente neutrófilos, es facilitada por la

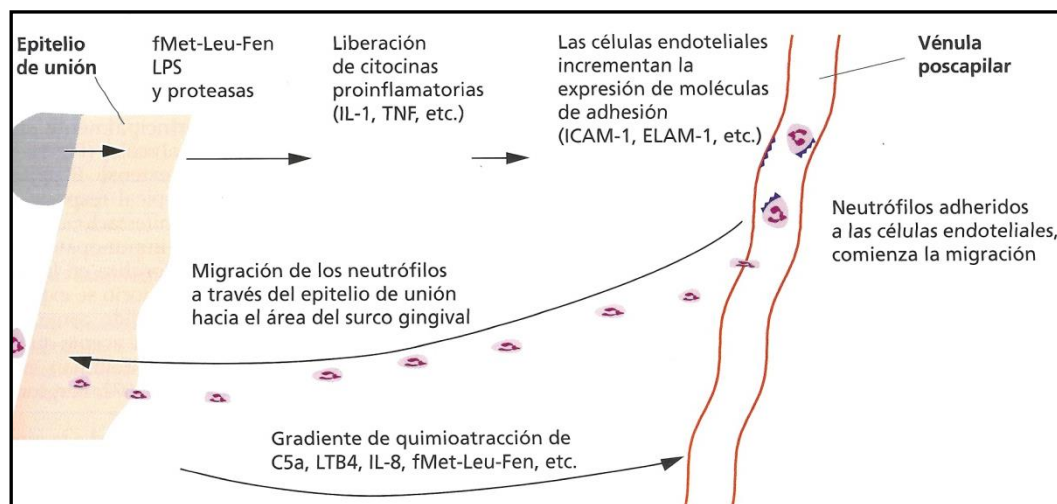
---

presencia de las moléculas de adhesión en la vasculatura dentogingival. Estas moléculas contribuyen a la unión de los PMN a las vénulas y posteriormente ayudan a las células a salir del vaso sanguíneo.

Los PMN migran siguiendo el gradiente quimiotáctico hacia el surco gingival favoreciendo su movimiento por la presencia de otras moléculas de adhesión presentes únicamente en el epitelio de unión y por los factores quimiotácticos de la biopelícula.

Los linfocitos son retenidos en el tejido conjuntivo en contacto con antígenos, citocinas y moléculas de adhesión y luego, no tan fácilmente, se pierden a través del epitelio de unión hacia la cavidad bucal de la misma forma los PMN.

Después de 2 a 4 días de acumulación de placa bacteriana la respuesta celular se encuentra bien establecida y se mantiene por la acción de sustancias quimiotácticas originadas en la microbiota de la placa así como en las células del huésped y sus secreciones.<sup>13</sup> (Fig.8)



**Fig.8** Proceso durante el cual los neutrófilos son atraídos hacia el epitelio de unión y la región del surco gingival.<sup>13</sup>

---

### 2.6.2 Lesión temprana

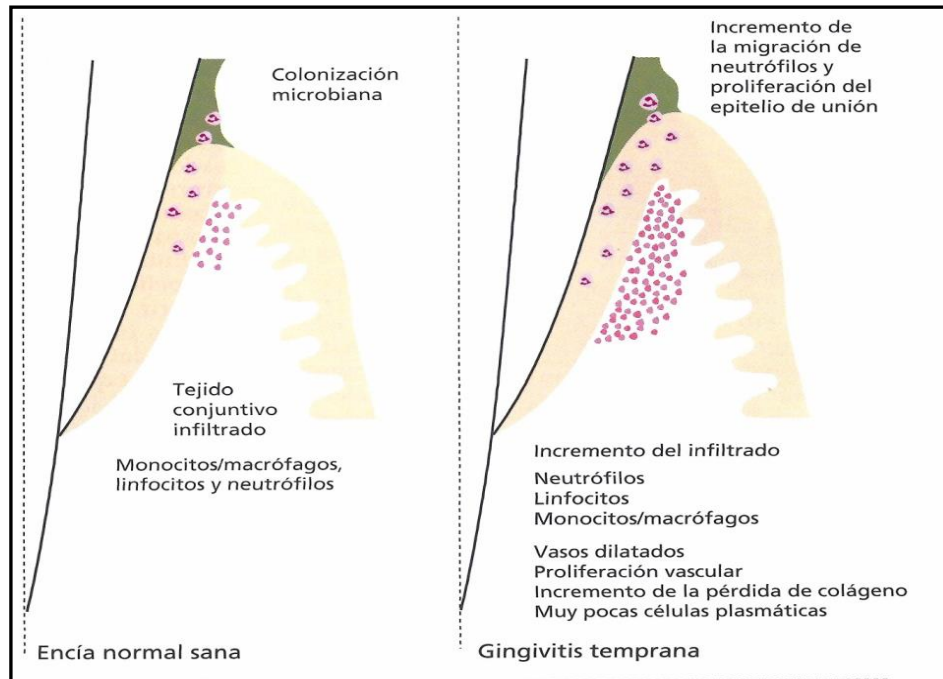
Después de aproximadamente siete días de acumulación de placa se presentará una lesión gingival un tanto diferente conocida como lesión gingival temprana o precoz.

Histológicamente los vasos por debajo del epitelio de unión permanecen dilatados, su número aumenta como consecuencia de la apertura de otros lechos capilares que permanecían previamente inactivos. El aumento del número y tamaño de los vasos se refleja en un mayor enrojecimiento del margen gingival, que es un síntoma característico de esta fase.

Los fibroblastos presentes en la lesión muestran signos de degeneración, probablemente debido a la apoptosis de estas células y tiene la función de eliminar los fibroblastos del área y permitir así una mayor acumulación de infiltrado leucocitario. En el área infiltrada desaparecen las fibras colágenas, para proveer espacio a el infiltrado celular; células basales del epitelio de unión y del epitelio del surco, en un intento del organismo de mejorar la barrera mecánica contra las bacterias de la placa y sus productos.<sup>14</sup>

Se puede observar que las crestas epiteliales invaden el tejido conjuntivo en la porción coronaria de la lesión. Las alteraciones tisulares que se producen durante esta fase también implican la pérdida de la porción coronaria del epitelio de unión. Se establece un nicho entre el esmalte dentario y el epitelio que permite la formación de la biopelícula subgingival.

La lesión temprana puede persistir por largos períodos y la variabilidad del tiempo requerido para que se produzca la siguiente lesión dependerá de la susceptibilidad de los individuos. (Fig.9)



**Fig.9** Cambios que se producen en los tejidos desde la lesión inicial hasta la temprana.<sup>13</sup>

### 2.6.3 Lesión establecida

Clínicamente la lesión establecida presenta una tumefacción edematosa mayor que en la “gingivitis temprana”. El tejido conjuntivo y el epitelio de unión se encuentran infiltrados por un gran número de leucocitos.

Las células plasmáticas constituyen el tipo celular dominante en la lesión establecida. Pero en pacientes jóvenes los linfocitos representan una mayor proporción del infiltrado que las células plasmáticas.

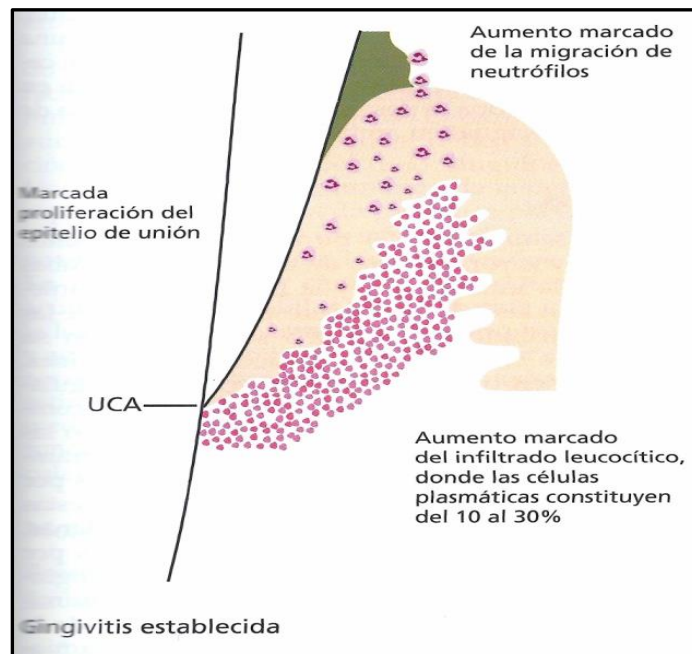
La pérdida de colágeno continúa a medida que se expande el infiltrado inflamatorio, generando espacios desprovistos de colágeno que se extienden

---

hacia la profundidad de los tejidos, estos tejidos quedarán disponibles para ser ocupados por el infiltrado inflamatorio y la acumulación de leucocitos.

En esta lesión el epitelio dentogingival continúa proliferando y sus crestas se extienden hacia el interior del tejido conjuntivo con el fin de mantener su integridad y su función como barrera frente a la penetración microbiana. El epitelio de unión es sustituido por un epitelio de la bolsa, el cual no se encuentra unido a la superficie dentaria y esto permite la migración adicional de la biopelícula en dirección más apical. El epitelio de la bolsa alberga gran número de leucocitos, predominantemente PMN; es más permeable que el epitelio de unión y en algunos sitios se encuentra ulcerado. (Fig.10)

Existen dos tipos de lesiones establecidas: una que permanece estable y no progresa a través de los meses y los años, y otra que puede tornarse más activa y convertirse rápidamente en una lesión avanzada progresiva y destructiva.<sup>13</sup>



**Fig.10** Cambios que se producen en los tejidos durante el desarrollo de la lesión establecida. UCA: unión cemento-Adamantina.<sup>13</sup>

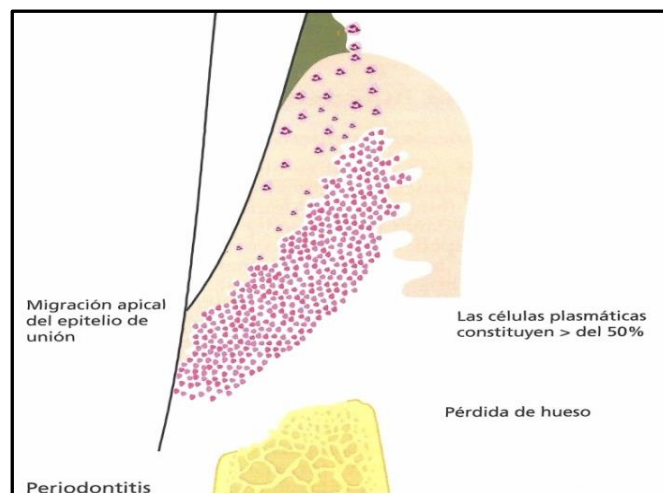
---

## 2.6.4 Lesión avanzada

La etapa final de este proceso es denominada lesión avanzada. La bolsa periodontal se profundiza, la biopelícula continúa su migración apical y madura este nicho ecológico anaerobio. Los tejidos gingivales ofrecen una escasa resistencia al sondeo periodontal.

El infiltrado inflamatorio se extiende en dirección más apical en el tejido conjuntivo. La lesión avanzada tiene muchas características en común con la lesión establecida pero se diferencian principalmente por la pérdida de inserción y de hueso alveolar y el daño de las fibras colágenas es extenso. (Fig.11)

El epitelio de la bolsa migra en dirección apical respecto del límite amelocementario y hay manifestaciones generalizadas de inflamación y daño inmunopatológico de los tejidos. La lesión ya no se limita en los tejidos gingivales; el infiltrado inflamatorio se extiende en dirección lateral y apical en el tejido conjuntivo. Las células plasmáticas son las que predominan en la lesión avanzada.<sup>23</sup>



**Fig.11** Cambios que se producen en los tejidos durante el desarrollo de la periodontitis.<sup>13</sup>



---

## CAPÍTULO III. PRINCIPIOS DE CICATRIZACIÓN Y REGENERACIÓN PERIODONTAL

El periodonto está constituido por encía, ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar. Los episodios patológicos y traumáticos pueden llevar al daño o pérdida de esta estructura anatómica.

Desde la década de los setentas se han investigado diversos procedimientos en un intento por recuperar los tejidos perdidos. Los estudios histológicos han mostrado que la mayoría de los procedimientos quirúrgicos periodontales pueden conducir a diversos patrones de curación.

El tipo de cicatrización que tiene el periodonto por medio de un epitelio de unión largo se le llama **inserción epitelial**; se caracteriza por un epitelio fino que se extiende en dirección apical formando una interfaz entre la superficie de la raíz y el tejido conectivo gingival.

La **nueva inserción** es la reparación del tejido conectivo, está representada por las fibras de colágeno que se orientan paralelas o perpendiculares a una superficie radicular previamente expuesta a una enfermedad periodontal o privada de su inserción periodontal por alguna otra causa.

En cambio la regeneración periodontal está caracterizada por la formación de cemento nuevo, ligamento periodontal, encía, hueso alveolar restituido e íntegro. Esto quiere decir que no existe una regeneración donde el tejido mantiene las características originales, sino es una reparación o cicatrización donde un tejido diferente sustituye a otro en función.<sup>16</sup>

---

### **3.1 Cicatrización de lesiones periodontales**

Las lesiones traumáticas ocasionan daños capilares y hemorragia, como resultado se formará un coágulo sanguíneo constituido por todos los componentes de la sangre en una matriz de fibrina, fibronectina plasmática, vitronectina y trombospodina.

El coágulo sanguíneo tiene dos funciones: proteger temporalmente a los tejidos lesionados y servirá como una matriz provisional para la migración celular.

Después de la formación del coágulo sigue una fase temprana de inflamación; en pocas horas después de producirse la lesión las células inflamatorias predominantemente neutrófilos y monocitos se acumulan sobre el coágulo, eliminan bacterias y tejido necrótico de la herida.<sup>16</sup>

En un plazo de tres días la fase tardía de la inflamación domina el cuadro de la cicatrización, los macrófagos migran hacia la lesión y secretan mediadores polipéptidos dirigidos a las células involucradas en el proceso de cicatrización de la herida. Esta fase es seguida por la formación del tejido de granulación, los macrófagos desempeñan un papel importante en la formación del tejido de granulación debido a que secretan factores de crecimiento y citocinas involucrados en la proliferación y migración de los fibroblastos.

La maduración del tejido de granulación llevará a la regeneración o a la reparación de los tejidos lesionados esto dependerá de la disponibilidad del tipo necesario de células y la presencia o ausencia de las señales necesarias para reclutar y estimular estas células.<sup>16</sup>

---

### **3.2 Factores biológicos de la reparación periodontal**

La capacidad regeneradora innata del periodonto ha sido sometida a diversos estudios y parece ser dependiente de la manera en que se trata la lesión. Las investigaciones actuales se centran en la identificación de los factores biológicos que favorecen la migración y la proliferación de los tejidos periodontales y utilizan esos factores para alterar el microentorno de la lesión, favoreciendo la cicatrización y la regeneración del periodonto.<sup>16</sup>

Karring, Nyman y cols. son considerados los pioneros en esta área, establecieron los conceptos biológicos básicos de la regeneración periodontal. Por medio de sus estudios observaron que las células del ligamento periodontal tienen la capacidad de regenerar la inserción periodontal mientras que el hueso alveolar y el tejido conectivo no poseen esta capacidad.<sup>16</sup>

Los datos científicos disponibles muestran que los principales factores biológicos y clínicos que deben ser cumplidos para obtener la regeneración periodontal son la presencia de células cuyo origen procede del ligamento periodontal, la estabilidad de la lesión, la provisión de espacio y la cicatrización por primera intención.

### **3.3 Regeneración del hueso**

Los métodos de tratamiento tradicional para promover la cicatrización ósea utilizan principalmente injertos óseos o materiales sintéticos para rellenar el defecto y proporcionar un soporte estructural.

El autoinjerto es considerado el mejor injerto debido al bajo riesgo que existe de sufrir una reacción inmunitaria adversa. También se puede considerar a

los aloinjertos como una buena alternativa aunque estos implican la obtención del hueso de un cadáver, el cual es posteriormente trasplantado al paciente.<sup>17</sup>

Los xenoinjertos también se utilizan para tratar los defectos óseos al igual que los injertos sintéticos. Sin embargo, entre las limitaciones de estos materiales sintéticos de sustitución ósea podemos mencionar: la mala integración con el tejido circundante, la posible necesidad de recuperación o sustitución del material y la incapacidad de adaptación con el entorno dinámico.

### 3.4 Desarrollo y regeneración del hueso

El hueso deriva de las células multipotenciales que dan lugar a los elementos esqueléticos, linfáticos y hematopoyéticos en el cuerpo humano. Las células madre mesenquimatosas progresan por una trayectoria de diferenciación secuencial para convertirse en osteoblastos maduros. (Fig.12)

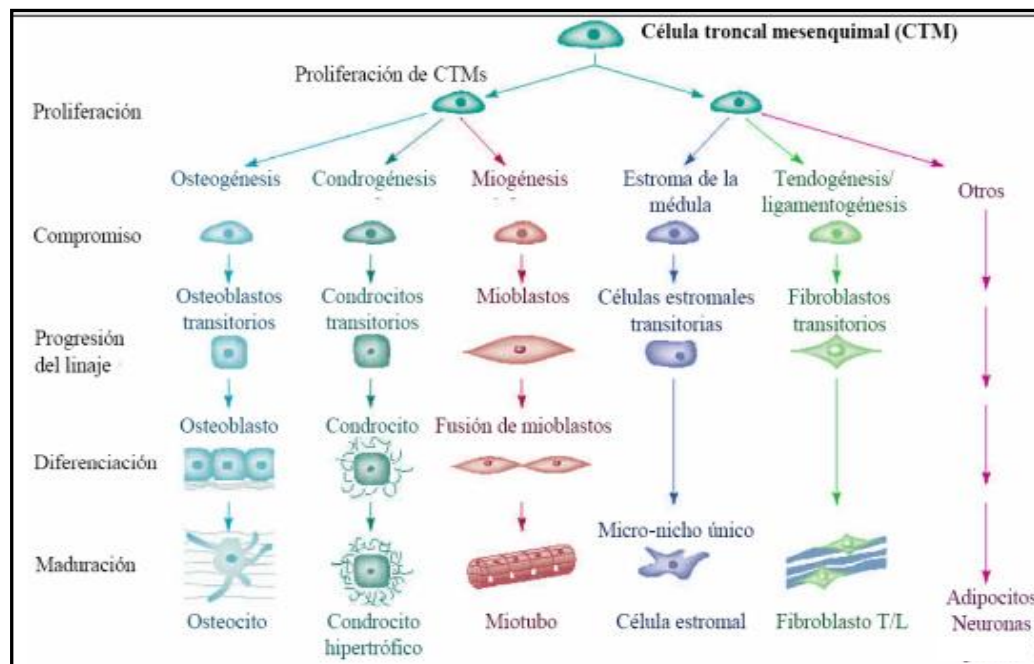


Fig.12 Diferenciación de las células mesenquimatosas.<sup>17</sup>

Los diferentes estadios de formación de hueso y de cicatrización de fracturas se suceden en una secuencia espacio temporal de acontecimientos los cuales están regulados por muchos factores inductores. Las hormonas, citocinas y morfógenos desempeñan una función crítica en el impulso del desarrollo óseo.<sup>18</sup> En esta sección se efectuará un breve repaso de algunos factores de crecimiento osteoinductores clave que influyen sobre el desarrollo óseo. (Fig.13)

Familia de factor de crecimiento.	Número de miembros conocidos	Miembros representativos.	Peso molecular	Receptores	Función osteogénica	REF.
TGF-β	3	TGF-β1 TGF-β2 TGF-β3	25	Receptores serina- treonina TGF-β RI TGF-β RII	Estimula a proliferación de los osteoblastos Aumenta la quimiotaxia de los osteoblastos Aumenta la quimiotaxia de los osteoblastos	70,86
BMP	20	BMP-2 BMP-3 BMP-4 BMP-5 BMP-7	30-38	Receptores serina- treonina BMP R-IA (ALK-3) BMP R-IB (ALK-6) BMP R-II ActRIA (ALK-2) ActR-II ActR-IIB	Induce la formación ectópica de hueso Conduce la oscificación Promueve diferenciación de osteoblastos Estimula proliferación de osteoblastos Inhiben la síntesis de la matriz	16,125
IGF	3	Insulina IGF-I IGF-II	7,6	Receptores de tirosincinasa IGFR-IA IGFR-IB	Ejerce significativos efectos de proliferación sobre los osteoblastos Regulador local del recambio óseo	52,65
FGF	22	FGF-1 FGF-2 FGF-3	17-34	Receptores de tirosincinasa FGFR-1b FGFR-1c FGFR-2b FGFR-2c FGFR-3b FGFR-3c FGFR-4	Estimula la proliferación de los osteoblastos Acelera la curación de las fracturas	79,80

ActRIA: Tipo I de receptor de la activina; BMP: Proteína morfogenética ósea; BMPR: Receptor de la BMP; FGF: Factor de crecimiento de los fibroblastos; FGFR: Receptor de FGF; IGF: Factor de crecimiento insulinoide; IGFR: Receptor del IGF; TGF-β: Factor de transformación del crecimiento β; TGF-βR: Receptor del TGF-β.

**Fig.13** Principales factores de crecimiento en el desarrollo óseo.<sup>17</sup>

---

Los factores osteoinductores estudiados más extensamente son los miembros de proteínas morfogenéticas del factor de transformación del crecimiento  $\beta$  que comprende proteínas relacionadas estructural y funcionalmente, como el **factor de transformación de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )** y la **proteína morfogenética ósea (BMP)**, la que desempeña importantes funciones en el desarrollo embrionario y en la reparación tisular, así como en el desarrollo óseo.<sup>17, 19</sup>

Otros factores osteoinductores presentes en el hueso son los factores de crecimiento insulinoideos de tipo I y II (hormonas péptidas sintetizadas principalmente en el hígado, pero también de forma local por los osteoblastos). Los factores de crecimiento insulinoide (IGF) median los efectos de las hormonas sistémicas, las citocinas y los morfógenos en la formación y la cicatrización del hueso.

Los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) también desempeñan un papel importante en el desarrollo y la reparación ósea. Los FGF son regulados autocrinos y paracrinos de la formación de hueso, que estimulan la quimiotaxis. La proliferación y la síntesis de la matriz de los osteoblastos o precursores de estos, pero no fomentan directamente la diferenciación de los osteoblastos.<sup>19, 20</sup>

### **3.5 Formación del hueso y cicatrización por medio del VEGF**

El hueso es un tejido duro muy vascularizado que depende de los vasos sanguíneos para el transporte de los nutrientes esenciales y el oxígeno, así como el aporte de los factores osteogénicos y células madre circulantes.

La vascularización se forma mediante dos mecanismos: vasculogénesis y angiogénesis.

---

La vasculogénesis es el proceso mediante el cual las células progenitoras endoteliales se organizan para formar los vasos en sus primeros estadios. El primitivo entramado de vasos sanguíneos posteriormente se expande y remodela para formar una red más madura a través de la angiogénesis, un proceso en que los nuevos vasos sanguíneos crecen de los ya existentes. Las células endoteliales y sus precursores participan en la cicatrización de la lesión y la reparación de los tejidos isquémicos.<sup>17</sup>

Dentro de los principales factores angiogénicos se encuentran los FGF, el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los FGF y VEGF estimulan la producción de las células endoteliales de los activadores de las proteasas y el plasminógeno, degradando a la membrana basal de los vasos y permitiendo la proliferación y migración de las células endoteliales. Las células endoteliales y las células progenitoras endoteliales posteriormente se organizan para formar nuevos vasos sanguíneos y secretar factores clave tales como el PDGF y la angiopoyetina 1, para reclutar las células del músculo liso y pericitos con el fin de estabilizar y apoyar al crecimiento de los vasos sanguíneos recién formados. Los factores de crecimiento que estimulan la angiogénesis también inducen la reparación y regeneración de hueso.

La familia del VEGF consta de seis proteínas relacionadas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario. El VEGF también modula el reclutamiento, supervivencia y actividad de los osteoblastos y osteoclastos.

El VEGF también es un mediador de muchos factores osteoconductores incluidos el TGF- $\beta$ , IGF-1 y el FGF-2.

---

Los osteoblastos además de tener receptores para VEGF responden a este y lo secretan, esto hace que el VEGF actúe directamente sobre los osteoblastos para promover su migración, proliferación y diferenciación de una forma autocrina. El VEGF también tiene una influencia indirecta en estas células óseas mediante los efectos que ejerce en las células endoteliales. A través de las células endoteliales, el VEGF estimula los factores anabólicos para los osteoblastos, además estas células y los osteoblastos se comunican a través de un contacto célula-célula.<sup>21</sup> Por lo tanto los efectos indirectos y directos del VEGF sobre la diferenciación de los osteoblastos pueden aumentar de forma sinérgica la formación de hueso.

### **3.6 Reparación**

Tras la lesión inicial, se suelen distinguir de forma clásica tres grandes etapas en la reparación de lesiones óseas:

#### **1. Formación del coágulo.**

Ocurre inmediatamente tras la lesión y suele venir acompañada de un proceso de inflamación. Es una etapa crítica, pues desencadena el conjunto de sucesos celulares y moleculares que conducen a la regeneración ósea final. El tejido lesionado es en estos momentos hipóxico y acidótico, contienen una mezcla de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y fibrina, formando un coágulo, una malla tridimensional biodegradable capaz, por una parte, de controlar la homeostasis de la herida, pero al mismo tiempo, de permitir el paso al exterior de las señales y factores liberados por las plaquetas presentes en el coágulo (siendo los más significativos el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, **PDGF**, factor de crecimiento y transformación beta 1 y 2 (**TGFβ<sub>1</sub>** y **TGFβ<sub>2</sub>**) y factor de crecimiento insulínico (**IGF-I**).<sup>22</sup>



---

Estos factores realizan dos funciones importantes, por una parte (fundamentalmente los TGF $\beta$  y el IGF) activan y favorecen la proliferación de las células madre presentes; por otra (en este caso sobre todo PDGF), junto con el gradiente de O<sub>2</sub> de más de 20 mm que existe entre el coágulo y el tejido circundante, realizan una acción quimiotáctica y de activación de macrófagos que realizarán a su vez, entre otras funciones, el papel de fuente de factores de crecimiento en la etapa 2 de la regeneración ósea.

## **2. Proliferación y diferenciación celular.**

Hacia los 3 a 5 días se comienza a formar un tejido de granulación formado por células (fibroblastos y macrófagos), isotipos de colágeno y nuevos vasos sanguíneos, que comienzan a penetrar dicho tejido aportando nutrientes, así como células indiferenciadas capaces de evolucionar hacia fenotipos osteoblásticos mediante las acciones de diferentes factores morfodiferenciadores (proteínas morfogenéticas óseas **(BMP)**).

Con la diferenciación gradual de las células y la acumulación de los productos de secreción de las mismas comienza la formación de un callo de fractura. El hueso inicial es desorganizado sin sistema haversiano y poca integridad estructural, desarrollándose durante las 4 primeras semanas. En este periodo es fundamental la presencia de los factores de diferenciación, como las proteínas morfogenéticas BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-6 y BMP-7, relacionadas con la angiogénesis y diferenciación celular.<sup>15</sup> Estas proteínas BMP, junto con las TGF- $\beta$ , FGF (factor de crecimiento fibroblástico), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y PDGF constituyen el equipo de señales paracrinas y autocrinas que permiten la reparación ósea entre las sexta y octava semanas de producirse la lesión.

---

La formación de una estructura ósea similar a la original comienza entonces a través de la acción de células óseas, osteoblastos y osteoclastos, reclutados y/o diferenciados mediante la combinación de los factores antes mencionados.<sup>22</sup>

### **3. Remodelación ósea**

Es la última etapa del proceso de regeneración del tejido óseo, en ella la acción conjunta del IGF y las BMP, entre las células, transforman el hueso desorganizado en una estructura lamelar madura con el sistema haversiano. Antes que la regeneración ósea transcurra se presentaron diversos sucesos celulares y moleculares, esta visión podemos simplificarla aún un poco más distinguiendo desde un punto de vista operativo, 3 tipos diferentes de sucesos que no están separados entre sí temporalmente sino que se superponen a lo largo del proceso de regeneración ósea:

#### **1. Procesos de osteogénesis**

Es la formación de nuevo hueso a partir de células osteogénicas.

#### **2. Procesos de osteoinducción**

La estimulación de la osteogénesis mediante diferentes factores capaces de reclutar células osteogénicas y, diferenciar células hacia fenotipos osteogénicos.

#### **3. Procesos de osteoconducción**

Es el proceso de desarrollo de una matriz o malla tridimensional que sirve de soporte para la formación de este nuevo hueso. La conjunción de estos tres procesos. Es lo que permite el éxito de la regeneración ósea, y cualquier material de injerto que se emplee para la reparación de lesiones óseas debe

---

poseer, al menos una de las cualidades asociadas a los procesos señalados anteriormente, es decir osteogénicas, osteoinductivas y osteoconductoras.<sup>22</sup>

### 3.7 Vías de señalización celular

Las células necesitan percibir su medio y responder a él, a su vez son capaces de comunicarse entre ellas e interpretar las numerosas señales que reciben de otras células para coordinar sus comportamientos.

Para que se lleve a cabo la regeneración ósea se deben presentar un complejo conjunto de eventos celulares y moleculares que requieren de la activación de las vías de comunicación celular.

El proceso de señalización intracelular actúa como una carrera de relevo molecular en la que el mensaje es pasado de una **molécula de señalización intracelular** a otra, cada una de las cuales activan o generan la siguiente molécula señalizadora de la vía, hasta que se activa una enzima metabólica, el citoesqueleto adoptará una nueva configuración ó gen el cual será activado o desactivado. El resultado final será denominado **respuesta celular**.<sup>23</sup>

Los estudios sobre el efecto osteogénico de la metformina estipulan que las posibles vías de comunicación celular que estimula son:

- a) Vía de AMP cíclico
- b) Por medio de un receptor acoplado a enzimas

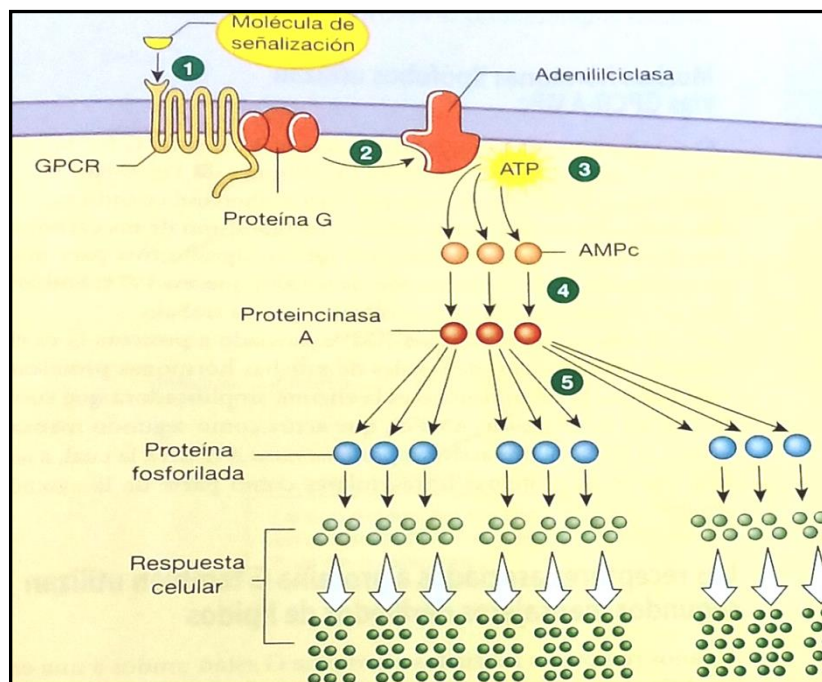
#### 3.7.1 Vía de AMP cíclico

El proceso empieza cuando la subunidad  $\alpha$  activa a la adenilato ciclasa, lo que causa un aumento de la síntesis de AMP cíclico a partir de adenosín trifosfato ATP. Esta proteína G se denomina  $G_s$  por que estimula a la ciclasa.

La señal se interrumpe cuando una segunda enzima llamada fosfodiesterasa del AMP cíclico convierte con rapidez el AMP cíclico en AMP común.

El AMP cíclico ejerce la mayoría de sus efectos por la activación de la enzima **proteincinasa dependiente del AMP cíclico** también llamada **proteincinasa A (PKA)**. Por lo general esta enzima se mantiene inactiva en un complejo con otra proteína, al ser liberada por el AMP cíclico cataliza la fosforilación de determinadas serinas o treoninas de ciertas proteínas intracelulares, por lo tanto se modificara su actividad.<sup>23, 24</sup>

La metformina tóxica estimula la proliferación celular ósea por medio de la activación del segundo mensajero **AMP cíclico** el cual activa enzimas como **PKA** está a su vez regulan la actividad de la cascada de señalización de la **proteína cinasa activada por AMP (AMPK)**.<sup>6, 9, 25</sup> (Fig.14)

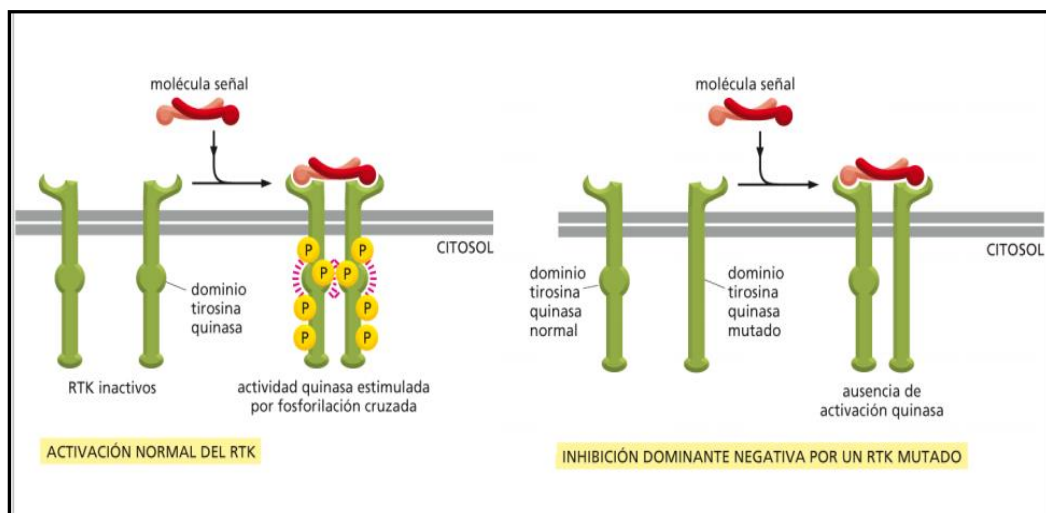


**Fig.14** Vía que sigue el AMP cíclico.<sup>23</sup>

### 3.7.2 Receptores acoplados a enzimas

El tipo más grande de receptores acoplados a enzimas está compuesto por aquellos cuyo dominio citoplasmático funciona como una proteincinasa de tirosina, que fosforila las cadenas laterales de tirosina de determinadas proteínas intracelulares. Estos receptores se denominan **receptores tirosincinasa (RTK)**.

Los RTK utilizan distintos grupos de proteínas de señalización intracelular, una proteína de señalización intracelular activada por casi todos los RTK es una pequeña proteína de unión a GTP denominada **Ras**. (Fig.15)



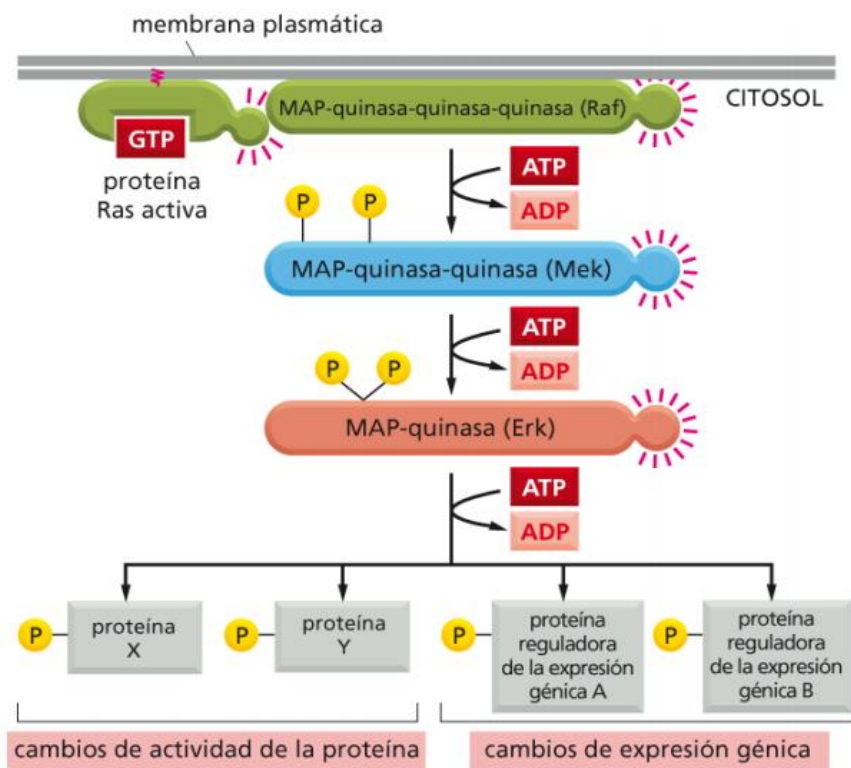
**Fig.15** Activación de los receptores acoplados a enzimas cuyo dominio citoplasmático funciona como una proteincinasa de tirosina, receptores tirosincinasa (RTK).<sup>23</sup>

#### Activación de Ras

Ras es un miembro de la gran familia GTPasas monoméricas, se asemeja a la subunidad  $\alpha$  y actúa como un interruptor molecular de una manera muy similar. Ras se vuelve activa cuando está unida a GTP e inactiva cuando está unida al GDP.

En su estado activo Ras promueve la activación de una cascada de fosforilación en la que una serie de serina/treonina cinasas (NOS) se fosforilan y se activan entre sí consecutivamente formando la vía MAP.

MAP-cinasa fosforila diversas proteínas efectoras incluidos ciertos reguladores de la transcripción, lo cual puede estimular la proliferación celular, promueve la supervivencia de la célula o induce su diferenciación. (Fig.16)



**Fig.16** Estimulación de la proteína Ras para la señalización de MAP-cinasa.<sup>23</sup>

---

En los osteoblastos, la MAP-quinasa, es una importante vía de señalización de la matriz extracelular que activa señales dentro del núcleo de la célula regulada por la **proteína quinasa de regulación extracelular 1 y 2 (ERK 1/2)** dando como resultado la proliferación, diferenciación y desarrollo de los osteoblastos.<sup>6, 31,32</sup>

### 3.7.3 Estimulación de las enzimas NOS

Uno de los principales efectos osteogénicos de la metformina que ha sido estudiado es la estimulación de las enzimas NOS.

En el hueso el NO es generado a partir de la L-arginina por la **enzima sintasa del óxido nítrico (NOS)** existen 3 formas o isomorfos: **sintasa del óxido nítrico endotelial, neuronal o inducible (NOSe, NOSn, NOSi)** cada una de ellas con funciones específicas.<sup>32, 33,34</sup>

#### ❖ NOSe

La enzima que se expresa en mayor proporción es NOSe, esta se encuentra en las caveolas de la membrana plasmática de los osteoblastos, juega un papel importante en la regulación de la función de las células óseas y en la velocidad de recambio óseo.

NOSe induce la disminución en la expresión de **RANKL (molécula de control dominante de la osteoclastogénesis)**. Las células requieren de un mecanosensor que activa la cascada de eventos de señalización de la vía ERK1/2 MAP-quinasa que provoca la disminución en la transcripción del gen de RANKL.<sup>24, 30</sup> (Fig.17)

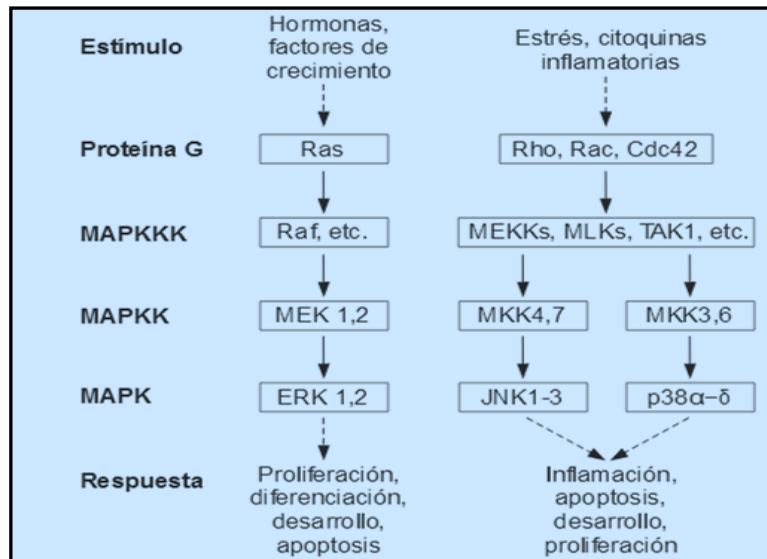
El NO generado por NOSe, bajo estas condiciones, promueve un efecto anabólico sobre el hueso, al inhibir la formación y activación de los osteoclastos.

Al parecer la disminución de RANKL y el aumento de NOSe por estas fuerzas, ayudan a mantener la densidad mineral ósea, aunque se desconoce el mecanismo por el cual la vía ERK1/2 MAP-cinasa regula la inducción de expresión de NOSe y disminuye la expresión de RANKL en las células óseas.<sup>25, 26,28, 30</sup>

### ❖ NOSi

Estudios in vitro e in vivo sugieren que el NO producido en forma masiva por la NOSi, contribuye a mediar el efecto de las citocinas proinflamatorias, sobre la actividad de las células óseas.

Las enzimas sintasa del óxido nítrico que se expresan en los osteoblastos y que son estimuladas por la metformina son las NOSi y NOSe.<sup>4, 6</sup>



**Fig.17** Vía de señalización MAP-cinasa ó MAPK, regulada por la proteína cinasa de regulación extracelular 1 y 2 (ERK 1/2).<sup>26</sup>

La metformina tópica estimula ciertas vías de comunicación celular las cuales tienen un papel importante en la regeneración ósea.



---

## CAPÍTULO IV EFECTO DE LA METFORMINA EN LA TERAPIA PERIODONTAL

### 4.1 Efecto osteogénico de la metformina en gel

La metformina es un hipoglucemiante oral utilizado en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, también es empleado en la terapéutica del síndrome de ovarios poliquísticos. No existe una explicación plena del mecanismo de acción de esta biguanida, sin embargo en recientes estudios se ha considerado que la metformina presenta un mecanismo de acción osteogénico ya que facilita la diferenciación osteoblástica.

En diversos estudios in vitro en células MC3T3-E1 extraídas de embriones de ratón (células murinas) se le ha atribuido su efecto osteogénico debido a que regula el crecimiento, diferenciación y mineralización de los osteoblastos en la línea celular de éstas las cuales forman parte de una línea celular osteoblástica, se les considera preosteoblastos y forman nódulos similares al hueso.<sup>4, 6,8</sup>

En el año 2006 Cortizo et al<sup>4</sup> realizaron un estudio donde mostraron por primera vez el efecto osteogénico de la metformina sobre los osteoblastos en cultivo, utilizando la línea celular MC3T3-E1. Encontraron que la metformina promovía la diferenciación osteoblástica, aumentaba la producción de colágeno tipo 1, estimulaba la actividad de la fosfatasa alcalina y aumentaba notablemente la formación de nódulos de mineralización en 3 semanas. Explicaron su efecto osteogénico debido a que propició la activación de la **proteína ERK 1/2** y estimuló a las **enzimas NOS**.

---

Posteriormente en el 2008 Kanazawa et al<sup>6</sup> encontraron que el efecto osteogénico de la metformina se debía a que activaba la vía de AMP cíclico lo que promovía sobre las células MC3T3-E1 la estimulación de la fosfatasa alcalina (ALP) aumentaba significativamente los niveles de expresión de osteocalcina y colágeno tipo 1.

En otro estudio in vitro realizado por Bak et al<sup>8</sup> se observó que la metformina reducía de manera significativa la pérdida de hueso alveolar y aumentaba la mineralización de las células MC3T3E1 aproximadamente dos veces más frente a las células no tratadas. En sus resultados observó que la metformina no tenía ningún efecto sobre la formación de osteoclastos.

Se continuaron las investigaciones acerca del efecto osteogénico de la metformina buscando explicar el mecanismo de acción del medicamento y en el 2009 Long Ma et al<sup>7</sup> encontraron que la metformina contribuía a la mineralización de células murinas diferentes a MC3T3-E. En su estudio se observaba que la metformina se transportaba dentro de la célula por medio de un transporte activo relacionado con la vía del AMP cíclico.

Al siguiente año se realizaron tres estudios in vitro para contribuir en la investigación del mecanismo de acción de la metformina. En los dos primeros estudios de M. Shah et al<sup>25</sup> y Y. Gao et al<sup>31</sup> se describió que el efecto osteogénico de la metformina se daba a través de la activación de la vía del AMP cíclico concordando con el estudio que había realizado Kanazawa et al<sup>6</sup> en el 2008. El tercer estudio realizado por Donghu et al<sup>9</sup> tenía como resultado final que el efecto osteogénico de la metformina se daba a través de la activación de la vía de señalización de MAP-kinasa, descrito antes por Cortizo et al<sup>4</sup>.

---

Gracias a los estudios in vitro realizados por Cortizo et al<sup>4</sup>, Kanazawa et al<sup>6</sup>, Donghu et al<sup>9</sup> se llegó a la conclusión de que la metformina activa las vías de señalización de AMPK y MAP-kinasa las cuales estimulan a los osteoblastos y mejoran la formación de hueso.

## **4.2 Efecto de la metformina en la terapia periodontal**

En los últimos años se ha encontrado que la metformina presenta un efecto osteogénico por lo cual se han realizado investigaciones sobre su aplicación en la terapia periodontal utilizándola en forma de gel. Gracias a varios estudios in vitro, se ha observado el efecto osteogénico de la metformina sobre los osteoblastos, las investigaciones siguientes trataron de enfocarse en el mecanismo de acción de ésta para poder utilizarlo en pacientes en un futuro.<sup>11, 31,33, 34,35</sup>

Una de las primeras investigaciones fue realizada en el 2011 por Jang et al<sup>27</sup> en células óseas murinas donde reportaron el efecto osteogénico de la metformina. En este trabajo se propuso por primera vez que se aprovecharán los mecanismos de acción que presenta la metformina sobre el tejido óseo, sugiriendo la posibilidad de la colocación de metformina en el hueso alveolar de pacientes que presenten pérdida ósea.

Dentro de los recientes estudios sobre el efecto osteogénico de la metformina podemos mencionar el estudio realizado en el 2012 por Liu et al<sup>33</sup> quien utilizó 40 ratas wistar machos divididas en dos grupos: el grupo placebo y el grupo experimental, a todas las ratas se les provocó lesión periapical en los primeros molares inferiores para que desarrollaran reabsorción ósea. Al grupo experimental se le inyectó por vía intramuscular 40 mg/kg de metformina diarios y al grupo placebo solo solución salina.

---

Los resultados se evaluaron a dos y cuatro semanas, posteriormente se sacrificaron las ratas y se prepararon sus mandíbulas para el análisis histológico. Los principales resultados obtenidos en el grupo experimental fue la reducción en la actividad de la estimulación de la fosfatasa alcalina, aumento del receptor activador of nuclear  $\kappa$ B (RANKL) en las células a la segunda semana y una mayor actividad de la osteocalcina a la cuarta semana así como un aumento de células positivas a osteoprotegerina (OPG).

En el mismo año se le empezó a dar un enfoque odontológico a la colocación de metformina tópica con el estudio de Inouye<sup>34</sup> donde se utilizaron ratas divididas en 3 grupos: el grupo placebo, el grupo con diabetes mellitus tipo 2 y el grupo con diabetes mellitus tipo 2 + metformina; a las cuales se les extrajeron los primeros molares superiores y se les colocaron implantes de titanio. Los resultados se evaluaron por medio de una microtomografía computarizada en la primera y cuarta semana. El grupo con diabetes mellitus tipo 2 + metformina a la cuarta semana presentaba una mayor remodelación ósea comparada con las ratas del grupo placebo lo que sugería que la metformina mejora la zona de curación alrededor del implante en presencia de diabetes tipo 2.

Posteriormente en el 2013 en el departamento de periodoncia del Colegio Dental Gubernamental e Instituto de Investigación de Bangalore, India. Pradeep et al<sup>10</sup> realizaron el primer estudio aplicando metformina tópica a pacientes con periodontitis crónica. Se evaluó la eficacia de la metformina en diferentes concentraciones 0.5%, 1% y 1.5% sobre 118 defectos óseos. Sintetizado según las especificaciones de Mohapatra et al<sup>5</sup>.

---

Se realizó raspado y alisado radicular a los pacientes y posteriormente se inyectó el gel de metformina en las concentraciones mencionadas; en algunos pacientes se recolectó fluido crevicular del surco gingival para la posterior evaluación de los resultados de la terapéutica empleada.

El parámetro principal a evaluar de este estudio fue el relleno óseo que se lograría sobre los defectos óseos, pero también se consideraron parámetros como la profundidad de bolsa, nivel de inserción, índice de placa y modificación del sangrado del surco gingival.

Los resultados se evaluaron a los 3 y 6 meses posteriores, obteniendo los mejores resultados clínicos en la colocación de metformina al 1% de concentración a esta concentración hubo una reducción de la profundidad de bolsa de 2.90mm a los 3 meses y a los 6 meses fue de 4mm, un aumento del nivel de inserción de 2.53mm a los 3 meses y a los 6 meses fue de 3.83mm, una reducción del defecto óseo de 31.89 mm a los 6 meses y un porcentaje radiográfico del relleno óseo de 31.89%, este último parámetro fue evaluado por medio de un software especializado. (Cuadro 1 y 2)

No hubo cambios significativos entre los 4 grupos en los parámetros de índice de placa y modificación del sangrado del surco gingival. (Cuadro1)

También se observó que la concentración máxima de este medicamento al 1% y 1.5% de concentración en el fluido crevicular se daba a las dos horas posteriores a su aplicación y se liberaba durante 4 semanas.

Parámetros	Placebo	0.5%	1%	1.5%
PI				
Medición basal	1.87 ± 0.28	1.86 ± 0.26	1.90 ± 0.26	1.89 ± 0.25
3 meses	1.08 ± 0.31	1.11 ± 0.22	1.10 ± 0.22	1.09 ± 0.22
6 meses	0.73 ± 0.21	0.69 ± 0.13	0.68 ± 0.11	0.70 ± 0.12
mSBI				
Medición basal	2.00 ± 0.39	2.05 ± 0.36	2.04 ± 0.32	2.08 ± 0.35
3 meses	1.54 ± 0.35	1.14 ± 0.32	1.11 ± 0.29	1.13 ± 0.31
6 meses	1.63 ± 0.29	0.89 ± 0.30	0.87 ± 0.27	0.88 ± 0.28
PD (mm)				
Medición basal	8.03 ± 1.10	8.00 ± 0.79	8.13 ± 0.94	8.16 ± 0.75
3 meses	6.53 ± 0.90	6.03 ± 0.77	5.23 ± 0.50	5.36 ± 0.77
6 meses	6.27 ± 0.87	5.03 ± 0.67	4.13 ± 0.29	4.36 ± 0.81
CAL (mm)				
Medición basal	6.27 ± 0.79	6.40 ± 0.86	6.43 ± 0.86	6.30 ± 0.79
3 meses	5.30 ± 0.75	4.83 ± 0.75	3.90 ± 0.92	3.93 ± 0.74
6 meses	4.93 ± 0.64	4.16 ± 0.59	2.60 ± 0.72	2.70 ± 0.75
IBD (mm)				
3 meses	4.92 ± 0.57	4.89 ± 0.50	4.91 ± 0.50	4.85 ± 0.52
6 meses	4.73 ± 0.45	3.34 ± 0.46	3.34 ± 0.61	3.47 ± 0.58

**Cuadro 1.** Evaluación clínica de los parámetros en las diferentes citas de revisión. \*p<0.05  
 PI: índice de placa; mSBI: modificación del sangrado; PD: profundidad de bolsa; CAL: nivel de inserción; IBD: defecto óseo. Traducción y modificación del cuadro 2 de Pradeep et al en el 2013.<sup>10</sup>

Parámetros	Placebo	0.5%	1%	1.5%
PD( mm)				
3 meses	1.50 ± 0.73	1.97 ± 1.07	2.90 ± 0.92	2.80 ± 0.89
6 meses	1.77 ± 0.77	2.97 ± 0.93	4.00 ± 1.05	3.80 ± 1.03
CAL(mm)				
3 meses	0.97 ± 0.41	1.57 ± 0.57	2.53 ± 0.78	2.36 ± 0.56
6 meses	1.33 ± 0.66	2.23 ± 0.73	3.83 ± 0.95	3.60 ± 0.81
IBD (mm)				
6 meses	0.19 ± 0.38	1.03 ± 0.20	1.57 ± 0.57	1.38 ± 0.69
% Relleno óseo				
6 meses	3.35 ± 8.36	21.11 ± 3.81	31.89 ± 10.26	27.90 ± 12.58

**Cuadro 2.** Ganancia en milímetros de los parámetros comparando la medición basal con los resultados a 3 y 9 meses.\*p<0.05 PD: profundidad de bolsa; CAL: nivel de inserción; IBD: defecto óseo. Traducción y modificación del cuadro 4 de Pradeep et al en el 2013.<sup>10</sup>

Gracias al resultado positivo obtenido en este estudio se continuaron las investigaciones de la colocación de metformina tópica en pacientes.

En el mismo año una vez más en el departamento de periodoncia, del Colegio Dental Gubernamental e Instituto de Investigación de Bangalore, India. Rao et al<sup>11</sup> realizaron un estudio con 50 pacientes masculinos fumadores con edades entre 30 a 50 años con periodontitis crónica generalizada, aplicándoles metformina tópica al 1%. En su estudio se buscaba comprobar la eficacia de la metformina como coadyuvante en la terapia periodontal.

La concentración de la metformina en este estudio fue elegida tomando en cuenta los resultados de Pradeep et al<sup>10</sup>. Y el gel aplicado fue sintetizado de manera semejante al de Mohapatra<sup>5</sup>.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo placebo y el grupo experimental, a ambos grupos se les realizó raspado y alisado radicular. Al grupo experimental se le inyectó dentro de la bolsa periodontal la metformina tópica por medio de una cánula de punta roma.

Los parámetros clínicos que se registraron al inicio del estudio y posteriormente evaluados a los 3 y 6 meses fueron: Índice de placa, modificación del sangrado del surco gingival, profundidad de bolsa y nivel de inserción clínica. Los parámetros de reducción del defecto óseo y de porcentaje radiográfico de relleno del defecto óseo se evaluaron al principio y a los 6 meses mediante un programa de software especializado.

Dentro de los resultados obtenidos podemos mencionar que no hubo una diferencia significativa en el parámetro de índice de placa sin embargo la modificación del sangrado del surco gingival se redujo significativamente en el grupo experimental. (Cuadro 3).

		Medición basal	3 meses	6 meses
<b>Índice de placa</b>	Grupo placebo	1.76 ± 0.20	1.12 ± 0.29	0.84 ± 0.13
	Grupo MF	1.81 ± 0.21	1.04 ± 0.19	0.82 ± 0.14
	Evaluación de P	0.42	0.20	0.43
<b>Modificación del sangrado</b>	Grupo placebo	2.15 ± 0.35	1.73 ± 0.23	1.50 ± 0.26
	Grupo MF	2.11 ± 0.30	1.22 ± 0.28	0.86 ± 0.31
	Evaluación de P	0.64	0.001*	0.001*

**Cuadro 3.** Evaluación clínica de los parámetros de índice de placa y modificación del sangrado del surco gingival en las diferentes citas de revisión.\*p<0.05 Traducción y modificación del cuadro 2 de Rao et al en el 2013.<sup>11</sup>

Los parámetros clínicos profundidad de bolsa periodontal y nivel de inserción clínica mostraron mejores resultados en el grupo al que se le aplicó metformina. El grupo experimental obtuvo una mayor reducción de la



profundidad de bolsa (3.17mm), obtuvo un aumento de la inserción clínica (3.27mm) y una disminución del defecto óseo de 1.32mm; el parámetro radiográfico mostró que el grupo experimental presentó un mayor llenado dentro del defecto vertical óseo (26.17 % ± 6.66 %) que en los sitios del grupo placebo (3.75 % ± 8.06 %) a los 6 meses (cuadro 4 y 5).

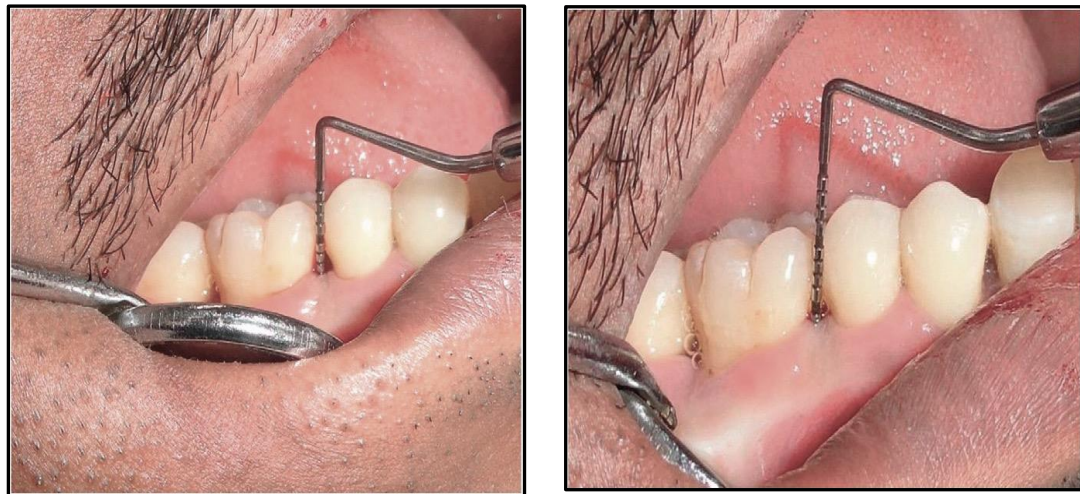
Los resultados obtenidos por Rao et al<sup>11</sup> mostraban que el raspado y alisado radicular más la administración de metformina tópica al 1% dentro de la bolsa periodontal proporcionaban una mejoría mayor de los parámetros clínicos y radiológicos de los pacientes. Ya que en el grupo experimental obtuvo una reducción de la profundidad de bolsa, un aumento del nivel de inserción clínica y se redujo la profundidad de los defectos óseos verticales a los 6 meses. (Fig.18)

Parámetros	Tiempo	Grupo placebo	Grupo MF	Evaluación de P
PD (mm)	Medición basal	7.63 ± 0.81	7.50 ± 0.51	0.511
	3 meses	7.63 ± 0.81	5.40 ± 0.68	<0.001*
	6 meses	7.63 ± 0.81	4.33 ± 0.61	<0.001*
CAL (mm)	Medición basal	6.43 ± 0.77	6.63 ± 0.81	0.331
	3 meses	5.57 ± 0.73	4.27 ± 0.64	<0.001*
	6 meses	4.97 ± 0.72	3.77 ± 0.49	<0.001
Defecto óseo	Medición basal	5.08 ± 0.44	4.99 ± 0.41	0.400
	6 meses	4.86 ± 0.28	3.67 ± 0.30	<0.001*

**Cuadro 4.** Evaluación clínica de los parámetros en las diferentes citas de revisión.\*p<0.05 PD: profundidad de bolsa; CAL: nivel de inserción. Traducción y modificación del cuadro 3 de Rao et al en el 2013.<sup>11</sup>

Parámetros	Tiempo	Grupo placebo	Grupo MF	Evaluación de P
PD (mm)	3 meses	0.73 ± 0.64	2.1 ± 0.71	<0.001*
	6 meses	0.87 ± 0.94	3.17 ± 0.75	<0.001*
CAL (mm)	3 meses	0.87 ± 0.57	2.37 ± 0.64	<0.001*
	6 meses	1.47 ± 0.78	3.27 ± 0.49	<0.001*
Defecto óseo	6 meses	3.75 ± 0.28	26.17 ± 0.30	<0.001*

**Cuadro 5.** Ganancia en milímetros de los parámetros comparando la medición basal con los resultados a 3 y 9 meses. \*p<0.05 PD: profundidad de bolsa; CAL: nivel de inserción. Traducción y modificación del cuadro 4 de Rao et al en el 2013.<sup>11</sup>



**Fig.18** Fotografías clínicas de un paciente al cual se le aplicó metformina en gel al 1%. La imagen del lado izquierdo es al inicio del estudio y del lado derecho es del seguimiento a los 6 meses .<sup>11</sup>



**Fig.20** Radiografías de un paciente al cual se le aplicó metformina en gel al 1%. La del lado izquierdo es al inicio del estudio y la derecha es la de seguimiento a los 6 meses .<sup>11</sup>

Basándose en los hallazgos de su estudio experimental del 2012 Pradeep et al realizaron un nuevo estudio aplicando metformina en gel al 1% de concentración a pacientes con periodontitis crónica. El objetivo fue evaluar la eficacia de este fármaco, utilizándolo como coadyuvante al colocar un plasma rico en fibrina PRF.<sup>12</sup>

En este nuevo estudio participaron 126 pacientes que presentaban un solo defecto óseo vertical. Dividió a los pacientes en 4 grupos, asignándoles una terapéutica periodontal específica:

1. Desbridamiento por colgajo (OFD)
2. Desbridamiento por colgajo y PRF (OFD+PRF)
3. Desbridamiento por colgajo y metformina en gel (OFD +MF)
4. Desbridamiento por colgajo, PRF y metformina en gel (OFD+PRF+MF)

El parámetro principal a evaluar era el porcentaje de relleno del defecto óseo, el cual se midió mediante un programa de software especializado. También se consideraron parámetros como la profundidad de bolsa, nivel relativo de

---

inserción, índice de placa, modificación del sangrado del surco gingival y nivel de encía marginal. Los resultados se evaluaron a los 9 meses posteriores a la terapéutica periodontal.

Dentro de los resultados obtenidos a los 9 meses posteriores de la terapia periodontal empleada en este estudio se observó que índice de placa y la modificación del sangrado del surco gingival fue menor que la medición basal en los 4 grupos lo que significa que los pacientes mantuvieron una buena higiene bucal durante el estudio; podemos destacar que la profundidad de bolsa y el nivel relativo de inserción clínica mostraron mejores resultados en los grupos: 2, 3 y 4 en comparación con el grupo 1. (Cuadro 6)

No hubo cambios significativos entre los grupos 2, 3 y 4 a los 9 meses en los parámetros de la profundidad de bolsa, nivel relativo de inserción clínica y nivel de la encía marginal sin embargo sí hubo diferencia significativa en el parámetro de disminución del defecto óseo donde se observó una mayor ganancia de milímetros en el grupo 4 (2.77mm) seguido por el grupo 3 (2.56mm) como se muestra en el cuadro 6.

La evaluación radiográfica mostró que el grupo 4 presentó un mayor porcentaje de llenado dentro del defecto vertical óseo (52.65 %  $\pm$  0.031 %) que en los grupos 3 (48.69 %  $\pm$  0.006 %), 2 (48.00 %  $\pm$  0.029%) y en el 1 (9.14 %  $\pm$  0.04 %).

Los mejores resultados clínicos y radiográficos que encontraron en el grupo 4 según estos autores posiblemente se debido a la combinación de los factores de crecimiento liberados por PRF y la actividad formadora de hueso de metformina.

Parámetros	OFD	OFD+PRF	OFD+MF	OFD+PRF+MF	P
PD (mm)					
Medición basal	8.766 ±1.040	8.60 ±1.354	8.50 ±1.252	8.60 ±1.220	0.864
9 meses	5.76 ±1.040	4.60 ±1.354	4.56 ±1.356	3.70 ±1.368	<0.001*
RAL (mm)					
Medición basal	7.76 ± 0.935	7.63 ± 1.325	7.50 ± 1.252	7.60 ± 1.22	0.857
9 meses	4.80 ± 0.961	3.60 ± 1.354	3.56 ± 1.356	2.70 ± 1.368	<0.001*
MAG (mm)					
Medición basal	1.63 ± 0.132	1.64 ± 0.150	1.64 ± 0.122	1.64 ± 0.127	0.993
9 meses	1.70 ± 0.147	1.36 ± 0.118	1.37 ± 0.134	1.31 ± 0.079	<0.001*
Defecto intraóseo (mm)					
Medición basal	5.26 ± 0.348	5.25 ± 0.323	5.25 ± 0.309	5.260 ± 0.304	0.999
9 meses	4.76 ± 0.106	2.71 ± 0.067	2.68 ± 0.058	2.482 ± 0.060	<0.001*

**Cuadro 6.** Evaluación clínica de los parámetros en las diferentes citas de revisión. \*p<0.05  
PD: profundidad de bolsa; RAL: nivel relativo inserción; MAG: nivel de encía marginal.  
Traducción y modificación del cuadro 3 de Pradeep et al en el 2015.<sup>12</sup>

Finalmente podemos mencionar que en este estudio y en otros donde se ha colocado metformina en gel al 1% de concentración a los pacientes con periodontitis crónica se ha observado un efecto positivo clínico y radiográfico principalmente sobre el tejido óseo. Lo cual deja la posibilidad de considerar en un futuro a la metformina en gel como un coadyuvante dentro de la terapia periodontal, sin embargo faltan estudios a largo plazo.

---

## CONCLUSIONES

Actualmente la metformina es un medicamento utilizado en la terapia de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 debido a que actúa como un reductor de la resistencia a la insulina principalmente mediante la reducción de la glucosa hepática; también retarda la absorción de la glucosa gastrointestinal y aumenta su captación periférica. Esta acción se le atribuye al aumento en el número de los receptores a la insulina y con los acontecimientos intracelulares que se desencadenan después de su enlace al receptor.

En el año 2006 Cortizo et al iniciaron estudios in vitro del efecto osteogénico de la metformina.

Posteriormente en el año 2008 Mohapatra et al fueron los primeros en sintetizar metformina en gel, dando lugar a nuevas investigaciones en animales y pacientes con esta nueva forma farmacéutica.

Investigaciones recientes han aplicado metformina en gel en los defectos óseos como consecuencia de enfermedad periodontal y los resultados parecen indicar que ha tenido un efecto osteogénico y osteoinductivo positivo en pacientes en comparación con la terapia convencional.

La terapia regenerativa periodontal requiere la colocación de un agente que no solo limite la destrucción de los tejidos, sino que también mejore la capacidad de regeneración de los tejidos periodontales, es por ello que los agentes farmacológicos podrían ofrecer una gran promesa en un futuro, sin embargo, es necesario realizar más investigaciones con un mayor número y variabilidad de pacientes, para conocer mejor su efecto así como estudios a largo plazo para conocer su estabilidad y futura disponibilidad en el mercado.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mary Jo Cantoria, Hitendra Patel, Laszlo G. Boros and Emmanuelle J. Meillet (2014). Metformin and Pancreatic Cancer Metabolism, Pancreatic Cancer - Insights into Molecular Mechanisms and Novel Approaches to Early Detection and Treatment, Dr. Kelly McCall (Ed.), ISBN: 978-953-51-1375-1, InTech, DOI: 10.5772-57432.
2. Rodríguez Carranza, R. Guía de farmacológica y terapéutica. 3a. ed. México, D.F.: Universidad Autónoma de México; 2014. P.p.229-236.
3. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 11a. ed. México, D.F.: Mc Graw-Hill; 2010. P.p.741-751.
4. Cortizo A, Sedlinsky C, McCarthy A, Blanco A, Scgurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *European Journal Pharmacology*. 2006; 536(1-2):38- 46.
5. Mohapatra A, Parikh R, Gohel M. Formulation, development and evaluation of patient friendly dosage forms of metformina, Part-I: Orally disintegrating tablets. *Asian Journal Pharmacology*. 2008; 2 (3): 167-171.
6. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008; 375 (3):414-419.
7. Ma L, Wu X, Ling-Ling E, Wang D, Liu H. The transmembrane transport of metformin by osteoblasts from rat mandible. *Archives of Oral Biology*. 2009; 54(10): 951-962.
8. Bak E, Park H, Kim M, Kim S, Yun-Jung Y. The Effect of Metformin on Alveolar Bone in Ligature-Induced Periodontitis in Rats: A Pilot Study. *Journal of Periodontology*. 2010; 412-419.
9. D, Chen Y, Tang X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *Journal of Diabetes and Complications*. 2010; 24(5):334-344.
10. Pradeep A, Rao N, Naik S, Kumari M. Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally. Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2013; 84(2):212-220.

- 
11. Rao N, Pradeep A, Kumari M, Naik S. Locally Delivered 1% Metformin Gel in the Treatment of Smokers with Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2013;(8): 1165-1171.
  12. Pradeep A, Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K, Naik S, Guruprasad C. Platelet-Rich Fibrin With 1% Metformin for the Treatment of Intra-bony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology* 2015; 86(6): 729-737.
  13. Lindhe J, Lang N, Karring T. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 5a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. P.p.285-293
  14. Carranza F, Newman M, Takei H, Klokkevold P. *Periodontología clínica*. 10a. ed. México: Mc Graw Hill; 2010. P.p 494-499.
  15. Collados Soto J. *Atlas visual de patologías dentales y orales*. Zaragoza: Grupo Asís Biomedica; 2010. P.p.121-137.
  16. Polimeni G, Xiropaidis A, Wikesjo U. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontology* 2000. 2006; 41(1):30-47.
  17. Hsiong S, Mooney D. Regeneration of vascularized bone. *Periodontology* 2000.2006; 41(1):109–122.
  18. Gerstenfeld L, Cullinane D, Barnes G, Graves D, Einhorn T. Fracture healing as a post-natal developmental process: Molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003; 88(5):873-884.
  19. Ross M, Pawlina W. *Histología*. 6a. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2014. P.p.218-231.
  20. Brüel A, Christensen E, Trantum-Jensen J, Qvortrup K, Geneser F. *Geneser histología*. 4a. ed. México: Médica Panamericana; 2012. P.p.261-280.
  21. Villars F, Guillotin B, Amedee T, Dutoya S, Bordenave L, Bareille R, Amedee J. Effect of HUVEC on human osteoprogenitor cell differentiation needs heterotypic gap junction communication. *Am Journal Physiol Cell Physiol*. 2002; 282(4): C775–C785.
  22. Navarro C, García F, Ochandiano S. *Tratado de cirugía oral y maxilofacial*. España: Arán; 2009. P.p.194-210.



- 
23. Alberts B. Introducción a la biología celular. 3a. ed. México, D.F.: Médica Panamericana; 2011. P.p. 531-566.
  24. Silverthorn D. Fisiología humana un enfoque integrado. 6a. ed. Boston: Pearson Education Inc.; 2013. P.p.174-205.
  25. M. Shah, B. Kola, A. Bataveljic, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) activation regulates in vitro bone formation and bone mass Bone,2010; 47: 309–319.
  26. García J, Pazos A. Receptores para Neurotransmisores.2a. Sevilla: Ediciones en Neurociencias;2012.P.p .375-389.
  27. Valdez R, Franco R, Quintana A, Ruiz L. Importancia del óxido nítrico en el metabolismo del hueso.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2012/muv121f.pdf>
  28. Rubin J, Murphy TC, Zhu L, Roy E, Nanes MS, Fan X. Mechanical strain differentially regulates endothelial nitric-oxide synthase and receptor activator of nuclear kappa B ligand expression via ERK1/2MAPK. Journal Biology Chemistre. 2003; 278 (36): 34018-34025.
  29. Armour K, Armour K, Gallagher M, Gödecke A, Helfrich H, Reid D, Ralston S. Defective bone formation and anabolic response to exogenous estrogen in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. Endocrinology. 2001; 142: 760–766.
  30. Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. FASEB Journal. 2001; 15(12): 2225-29.
  31. Gao Y, Li Y, Xue J. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats European Journal Pharmacology. 2010; 635: 231–236.
  32. Sokos D. Metformin may have an osteoblast stimulatory effect. Journal of Periodontology 2011; 82(4): 518.
  33. Liu L, Zhang C, Hu Y, Peng B. Protective Effect of Metformin on Periapical Lesions in Rats by Decreasing the Ratio of Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand/Osteoprotegerin. Journal of Endodontics.2012; 38(7): 943-947.
  34. Balint Orban Program Abstracts. Journal Of Periodontology 2012; 83(4): 528-541.

- 
35. Inouye K, Bisch F, Elsalanty M, Zakhary I, Khashaba R, Borke J. Effect of Metformin on Periimplant Wound Healing in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *Implant Dentistry*; 23(3): 319-327.