

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 01 de 49

USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

AUTORES

LUIS CARLOS BRAVO BRAVO

Odontólogo Universidad Cooperativa de Colombia
Residente de periodoncia

MAUREND ESPERANZA QUINCHANEGUA

Odontóloga UNICOC
Residente de periodoncia

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

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 02 de 49

USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

AUTORES

LUIS CARLOS BRAVO BRAVO
MAUREND QUINCHANEGUA PUENTES

ASESOR CIENTIFICO Y METODOLÓGICO

Dr. HERNÁN SANTIAGO GARZÓN

Odontólogo Especialista en Periodoncia y pedagogía. Universidad Nacional

Magíster en Bioingeniería. Pontificia Universidad Javeriana.

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

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 03 de 49

El Trabajo de grado **“USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**. Fue elaborado por **LUIS CARLOS BRAVO BRAVO, MAUREND ESPERANZA QUINCHANEGUA PUENTES** como requisito para optar por el título de especialista en **PERIODONCIA**.

La sustentación se llevó a cabo el 10 de Mayo del 2023

Hernan Santiago Garzón

Dr. Hernán Santiago Garzón Vergara
Asesor Científico y Metodológico

Dra. Sonia Unriza
Directora Centro
Investigación
Colegio Odontológico- CICO (Para BOGOTÁ)

Dra. Adriana Jaramillo Echeverry
Subdirectora Centro de Investigación
Colegio Odontológico – CICO (Para
Cali)

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 04 de 49

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Título del artículo: **“USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**; Autores: Doctores

LUIS CARLOS BRAVO BRAVO, MAUREND ESPERANZA QUINCHANEGUA PUENTES

El autor certifica que el artículo arriba mencionado es trabajo original y no ha sido previamente publicado, excepto en forma de resumen. Una vez aceptado para publicación en la revista que la Institución Universitaria Colegios de Colombia estipule, los derechos de autor serán transferidos a la universidad. Así mismo, declaran que no ha sido enviado en forma simultánea para su posible publicación en otra revista. El autor accede, dado el caso, a que este artículo sea incluido en los medios electrónicos que los editores de la Institución Universitaria Colegios de Colombia, consideren convenientes.

Luis Carlos Bravo

Luis Carlos Bravo Bravo
C.C 1085253545 de Pasto

Maurend QP

Maurend Esperanza Quinchanegua Puentes
C.C 1192762230 de Chía

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 05 de 49

INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA

CESIÓN DE DERECHOS

Yo **Luis Carlos Bravo Bravo, Maurend Esperanza Quinchanegua Puentes** manifiesto en este documento nuestra voluntad de ceder a la Institución Universitaria Colegios de Colombia los derechos patrimoniales, consagrados en el artículo 72 de la ley 23 de 1982, del trabajo de grado **“USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**

Producto de nuestra actividad académica para optar por el título de Especialista en **Periodoncia**, de la Institución Universitaria Colegios de Colombia. La institución tiene los derechos anteriores cedidos en su actividad ordinaria de investigación, docencia y publicación. Con todo, en nuestra condición de autores nos reservamos los derechos morales de la obra antes citada con arreglo al artículo 30 de la ley 23 de 1982. En concordancia, suscribimos este documento en el momento mismo de la ley 23 de entrega del trabajo final a la biblioteca de la Institución Universitaria Colegios de Colombia.

Luis Carlos Bravo

Luis Carlos Bravo Bravo
C.C 1085253545 de Pasto

Maurend QP

Maurend Esperanza Quinchanegua Puentes
C.C 1192762230 de Chía

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 06 de 49

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN

BOGOTÁ,

Señores Biblioteca

Institución Universitaria

Colegios de Colombia

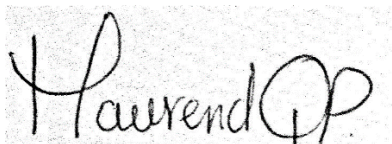
Colegio Odontológico

Ciudad

Autorizamos al Centro de Investigación de la Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC -Colegio Odontológico, a consultar y reproducir, con fines de investigación, parcial o totalmente el contenido del trabajo de grado titulado **“USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”** presentado al Centro de Investigación como requisito del programa para optar por el título de Especialista en periodoncia, siempre que mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de investigación y su autor.

Luis Carlos Bravo

Luis Carlos Bravo Bravo
C.C 1085253545 de Pasto



Maurend Quinchaneque Puentes
C.C 1192762230 de Chía

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 07 de 49

CARTA DE PRESENTACIÓN Y CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

BOGOTÁ,

Señores

REVISTA

JOURNAL ODONTOLÓGICO COLEGIAL

Me permito remitir el manuscrito titulado **“USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, para que sea considerado para su publicación en el Journal Odontológico Colegial, en la sección de:
CIENCIAS BÁSICAS Y BIOMÉDICAS

El autor, abajo firmante, declara:

Que es un trabajo original, que no ha sido previamente publicado en otro medio, que no ha sido remitido simultáneamente a otra publicación, que todos los autores han contribuido intelectualmente en su elaboración y han leído y aprobado la versión final del manuscrito remitido.

En caso de ser publicado el artículo, se transfieren todos los derechos de autor al editor, sin cuyo permiso expreso no podrá reproducirse ninguno de los materiales publicados en la misma.

Si el artículo es aprobado para su publicación, a través de este documento, el **JOURNAL ODONTOLÓGICO COLEGIAL** asume los derechos exclusivos para editar, publicar, reproducir, distribuir copias, preparar trabajos derivados en papel, electrónicos o multimedia e incluir el artículo en índices nacionales e internacionales o bases de datos.

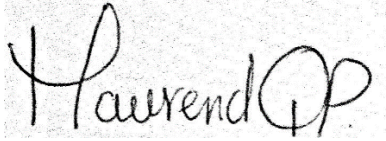
Recomendamos como posibles evaluadores del artículo a:

1. Dra. Diana Marcela Aragón Novoa
2. Dra. Sonia Rubiera Unriza Puin

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 08 de 49

Luis Carlos Bravo

Luis Carlos Bravo Bravo
C.C 1085253545 de Pasto
lcbravo@unicoc.edu.co



Maurend Esperanza Quinchanegua Puentes
C.C 1192762230 de Chía
mquinchanegua@unicoc.edu.co

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 09 de 49

FICHA TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN DE TRABAJO DE GRADO

TÍTULO DEL TRABAJO: **“USO DE LA METFORMINA COMO TERAPIA**

COADYUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

PERIODONTAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA”

AUTORES: Luis Carlos Bravo Bravo, Maurend Esperanza Quinchanegua Puentes

ASESOR CIENTÍFICO Dr. Hernán Santiago Garzón Vergara

ASESOR METODOLÓGICO: Dr. Hernán Santiago Garzón Vergara

MATERIAL ANEXO: 1 Artículo científico.

FACULTAD: Odontología.

TÍTULO OBTENIDO: Especialista en Periodoncia.

CATEGORÍA: Postgrado.

PALABRAS CLAVE: **METFORMINA, PERIODONTITIS, PERDIDA ÓSEA ALVEOLAR.**

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 010 de 49

DEDICATORIA

A Dios.

Por habernos permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr nuestros objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A nuestros padres.

Por su apoyo en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me han permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor y por esos ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que nos han infundado siempre.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 011 de 49

AGRADECIMIENTOS

A Dios en primera instancia

A la Institución Universitaria Colegios de Colombia UNICOC por permitirnos realizar el trabajo de campo en sus instalaciones, prestándonos la infraestructura y los equipos requeridos.

A nuestros padres por su apoyo financiero.

A todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr. Hernán Santiago asesor científico y asesor metodológico por la orientación, el seguimiento, la supervisión continúa del mismo, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años.

A la Dra. Sandra Elizabeth Aguilera Rojas por su interés mostrado en nuestro trabajo y las sugerencias recibidas.

A todos ellos, muchas gracias.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 012 de 49

PRESENTACIÓN Y FUENTE DE FINANCIACIÓN

La presente revisión sistemática fue desarrollada para la Institución Universitaria Colegios de Colombia, proyecto que fue financiado por el posgrado de Periodoncia y por los integrantes de la presente.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Para la realización de la siguiente revisión sistemática todos los miembros del grupo desarrollador diligenciaron el formato de declaración de conflicto de intereses, encontrando que ninguno ha recibido financiación por parte de entidad alguna.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 013 de 49

TABLA DE CONTENIDO

TRANSFERENCIA DE DERECHOS DE PUBLICACIÓN	4
INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
1. ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICO	¡Error! Marcador no definido.
1.1 Planteamiento del problema	19
1.2 Justificación	21
1.3 Propósito.....	¡Error! Marcador no definido.
1.4 Antecedentes	22
1.5 Marco teórico	24
1.6 Objetivos	31
1.6.1 Objetivo general	31
1.6.2 Objetivos específicos	31
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS	32
2.1 Tipo de estudio.....	32
2.2 Objeto de estudio	32
2.3 Material objeto de estudio	32
2.4 Unidad de observación.....	32
2.5 Muestra	32
2.6 Criterios de selección.....	32
2.6.1 Criterios de inclusión	33
2.6.1 Criterios de exclusión	33
2.7 Procedimiento	33
2.7.1 Estrategia de búsqueda	33
2.7.2 Términos de búsqueda.....	34
2.7.3 Ecuaciones de búsqueda	34
2.7.4 Operacionalización de las variables	34
2.7.5. Procedimiento	35
2.8 Aspectos éticos.....	37
3. RESULTADOS	37
3.1 Estudios incluidos	40
3.2 Riesgo de sesgo	¡Error! Marcador no definido.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 014 de 49

- 3.3 Resultados individuales de cada estudio ¡Error! Marcador no definido.
4. DISCUSIÓN ¡Error! Marcador no definido.
5. LIMITACIONES ¡Error! Marcador no definido.
6. CONCLUSIONES ¡Error! Marcador no definido.
7. RECOMENDACIONES ¡Error! Marcador no definido.
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ¡Error! Marcador no definido.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 015 de 49

LISTAS ESPECIALES

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Términos MESH utilizados para la búsqueda de literatura.....37

Tabla 2. Operacionalización de las variables.....37

Tabla 3. Resumen de los artículos escogidos para la revisión sistemática de literatura.....44

Tabla 5. Valoración de calidad y riesgo de sesgo, Resumen guía ROB 2 para ensayos clínicos aleatorizados.47

LISTA DE GRÁFICAS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de información.42

	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 016 de 49

GLOSARIO

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 017 de 49

INTRODUCCION

La enfermedad periodontal es una condición multifactorial crónica que está asociada a la progresiva destrucción ósea alrededor del diente que conlleva su pérdida. Esta patología tiene diferentes dinámicas entre patógenos microbiológicos específicos y la respuesta inmune del hospedero y los factores ambientales. A nivel mundial, aproximadamente el 11% de la población presenta enfermedad periodontal, afectando a 743 millones de personas. En estados unidos afecta al 50% de la población adulta(1)

La periodontitis está influenciada por enfermedades sistémicas como la diabetes y la obesidad. La diabetes no controlada agrava la periodontitis a través de una respuesta inflamatoria exagerada; mientras que la elevación de citoquinas proinflamatorias secretoras como resultado de la obesidad parece contribuir al desarrollo de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, la enfermedad periodontal puede verse influenciada por la condición sistémica del paciente y tener un efecto sustancialmente negativo en la calidad de vida(2)

Actualmente el tratamiento de la enfermedad periodontal, basado generalmente en un principio antiinfeccioso mediante el raspaje y alisado radicular, cuya reparación estará mediada por un epitelio largo de unión, dista de un fin regenerativo. Por lo tanto, establecer nuevos tratamientos coadyuvantes a la remoción mecánica del

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 018 de 49

biofilm que permitan la regeneración del tejido periodontal es un área de implicación clínica importante(2).

La metformina (MF) es una biguanida utilizado como uno de los fármacos hipoglucemiantes orales más comunes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. MF reduce la glucosa posprandial, y actúa inhibiendo la producción de glucosa por parte de las células intestinales mejorando la captación y utilización de glucosa. Otros beneficios además de reducir los niveles de glucosa en sangre, como la reducción de peso, es la reducción de los niveles de lípidos en plasma. El uso de la metformina también se demostró que tiene un efecto beneficioso sobre los tejidos óseos. Se han reportado estudios acerca de los efectos de este fármaco sobre el recambio óseo. La acción de la metformina en el desarrollo de líneas celulares similares a los osteoblastos con un efecto osteogénico directo sobre los osteoblastos en cultivo mediante un aumento de la fosfatasa alcalina, depósitos de colágeno tipo I y expresión de osteocalcina(3).

La influencia relacionada de la MF con el metabolismo óseo ha permitido generar hipótesis relacionadas con la posibilidad inhibir la destrucción ósea y da la plausibilidad de controlar la inflamación de los tejidos óseos periodontales. Teniendo en cuenta que la dupla RANKL/OPG en tejidos periodontales afectados presenta una mayor expresión del RANK o una disminución de la OPG, la MF se presentó como un fármaco terapéutico prometedor modulador del sistema RANKL,

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 019 de 49

conduciendo a un aumento de OPG y disminuyendo el RANKL, atribuyéndole entonces funciones de equilibrio en el sistema(4)

ASPECTOS TEÓRICO CIENTÍFICOS

1.1 Planteamiento del problema

En los últimos años el enfoque para tratar la enfermedad periodontal va desde una dirección antiinfecciosa haciendo referencia a la terapia periodontal no quirúrgica y quirúrgica con el fin de detoxificar las superficies y lograr una superficie lisa. Pero la inmunopatogénesis de la enfermedad periodontal resulta ser mucho más compleja, siendo necesaria una regulación extensa del proceso inflamatorio (1).

La enfermedad periodontal es una patología inflamatoria caracterizada por la pérdida ósea progresiva. Desde el punto de vista farmacológico se han buscado diferentes opciones que puedan ser inmunomoduladores o antiinflamatorios suministrados a nivel local o sistémico. Dentro de la gran variedad de medicamentos utilizados, uno de los medicamentos es la metformina por sus propiedades antiinflamatorias y moduladoras de la respuesta inmune, pueden ser beneficiosos en pacientes con enfermedad periodontal(5).

La metformina es un derivado sintético de la guanidina, aislado de los extractos de *Galega officinalis*, una planta con un efecto para pacientes diabéticos. Estudios recientes en humanos indican acciones pleiotrópicas novedosas de la metformina

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 020 de 49

que van desde su función en el tratamiento de la diabetes tipo 2, hasta varias propiedades reguladoras, que incluyen protección cardiovascular y nefroactiva, así como efectos anti proliferativos, anti fibróticos y antioxidantes(4) En los últimos 10 años se ha demostrado que la metformina también podría ser beneficiosa en varias enfermedades óseas como la osteoporosis donde su uso aumenta la densidad mineral ósea(6)

También hay evidencia de estudios de un efecto benéfico de la metformina a nivel óseo en modelos en ratas induciendo enfermedad periodontal. Los resultados evidencian una reducción de la producción de citocinas inflamatorias y la pérdida de hueso alveolar, donde el sistema RANKL es el encargado de la activación y diferenciación de células óseas como los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos; y si se presenta una alteración en uno de sus componentes influye en la regulación y en el ciclo de remodelación(7)

La enfermedad periodontal esta medida por una respuesta inflamatoria entre el hospedero y los complejos bacterianos. Para que la enfermedad se establezca se debe dar una relativa “susceptibilidad” del hospedero frente a la respuesta de la infección bacteriana(8). La alteración del equilibrio de la actividad de los osteoclastos dada por productos bacterianos y citoquinas proinflamatorias, son la principal causa subyacente de la perdida ósea dada por la inflamación, incluyendo el sistema RANK y RANKL, Interleucina 1 β , IL 6, TNF- α y PGE2 son los que regulan la actividad del osteoclasto (9)

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 021 de 49

Teniendo en cuenta la acción de este fármaco en el sistema óseo se ha evidenciado una mejoría en los defectos óseos en pacientes con enfermedad periodontal en estudios preliminares y el tratamiento enfocado como terapia periodontal coadyuvante puede tener un futuro promisorio. La presente revisión pretende recopilar la evidencia científica disponible para establecer sugerencias clínicas con respecto a su uso en la terapéutica periodontal.

1.2 Justificación

La presente investigación se enfocó en estudiar cuál es el efecto de la metformina para el tratamiento de la enfermedad periodontal pues se le ha atribuido un efecto sobre la actividad osteoclástica. Aunque su principal uso es para el control de la diabetes, recientemente se ha estudiado el uso de este fármaco como tratamiento para enfermedades inflamatorias como artritis y óseas, incluso la enfermedad periodontal. Sin embargo, la evidencia sigue siendo dispersa en el área y de allí surge la necesidad de esta revisión sistemática(10)

Se ha reportado que la metformina ha sido un medicamento que tiene influencia sobre el medio ambiente inflamatorio en enfermedades óseas, además de tener una actividad muy estrecha con la actividad de los osteoclastos evitando su diferenciación hacia osteoclastos maduros o en su acción. Por lo anteriormente

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 022 de 49

mencionado, en la presente investigación se busca profundizar en los conocimientos teóricos acerca del efecto biológico causado por la metformina en este tipo de patologías, y generar un conocimiento sobre el uso de este fármaco como posible coadyuvante de la terapia periodontal no quirúrgica(11)

La presente revisión sistemática también servirá como primer paso para abrir la puerta a nuevas investigaciones *in vitro* e *in vivo* en el área. Este tipo de investigaciones resumen la evidencia científica actual, siendo importante debido a que en el área de periodoncia la búsqueda de tratamientos más efectivos sobre enfermedades multifactoriales como lo es la periodontitis sigue siendo constante. Con el entendimiento de la enfermedad periodontal como una falta de regulación inmunológica, la búsqueda de medicamentos que puedan generar un equilibrio inmunológico se convertiría en una innovación en el medio(12)

1.3 Propósito

1.4 Antecedentes

La metformina es el fármaco antidiabético oral más antiguo y puede mejorar las complicaciones coexistentes de la diabetes. La metformina puede prevenir o aliviar favorablemente las enfermedades cardiovasculares, la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la osteoporosis, el cáncer, la periodontitis, el daño neuronal y las enfermedades neurodegenerativas, la inflamación, la enfermedad

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 023 de 49

inflamatoria intestinal (EII)(13).

El uso de la metformina se ha visto relacionado principalmente como tratamiento para la diabetes tipo II, sin embargo, este medicamento puede cumplir diferentes roles debido a su funcionamiento a nivel sistémico, desde cultivos celulares hasta estudios en humanos, que muestran que la metformina puede modular con frecuencia la inflamación, que es un importante estimulante del síndrome metabólico y el pilar de muchas enfermedades crónicas. La administración a largo plazo (12 meses) de metformina condujo a una leve reducción de la proteína C reactiva (PCR)(13).

Se ha observado una relación estrecha en la diferenciación de macrófagos, donde los macrófagos 2 (M2) ayudan a una mejor cicatrización y a estimular la respuesta antiinflamatoria. Esto a su vez se da por señalización de los inflamomas que son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células y estos actúan como sensores y mediadores del desarrollo de la inflamación(13,14). La metformina aumentó la población de células T Reg en las vías respiratorias de ratones asmáticos y limitó la producción de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)(13).

Además, la metformina recluta varios otros mecanismos para disminuir la tonicidad de los vasos sanguíneos, lo que produce vasodilatación y previene eventos cardiovasculares, el aumento del sistema de óxido nítrico después de la administración de metformina se asoció con la cardioprotección en un modelo de

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 024 de 49

infarto de miocardio en ratones. También la metformina puede actuar a través de diferentes mecanismos para provocar una pérdida de peso moderada, estos efectos pueden considerarse como ventajas adicionales de la metformina para pacientes obesos o con sobrepeso que usan metformina para la diabetes u otras razones(13).

Respecto a la administración local de medicamentos como tratamiento coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica, que se enfoca más específicamente a la naturaleza microbiana de la enfermedad periodontal. Existen muchos sistemas de administración local de fármacos, como la minociclina, la doxiciclina, la clorhexidina y la tetraciclina, que han demostrado ser beneficiosos. Recientemente, la metformina (MF), un fármaco antihiper glucémico oral, se introdujo como un nuevo sistema de administración local que promueve la formación ósea y estimula la diferenciación osteoblástica(15).

1.5 Marco teórico

Metformina

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 025 de 49

La metformina es una biguanida de segunda generación usada para controlar la diabetes mellitus tipo II (16) En la década de 1920, se sintetizó la metformina (clorhidrato de dimetilbiguanida). Desde entonces la metformina se convirtió en la primera opción para tratar la diabetes tipo 2 debido a su capacidad para disminuir los niveles de glucosa en plasma. En los últimos años se le atribuyeron otras funciones adicionales inesperadas. Estudios demostraron que este fármaco ejerce un efecto sobre algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del hígado, obesidad, enfermedades neurodegenerativas y renal(17) Hay datos que sugieren que la metformina disminuye la inflamación y el estrés oxidativo, y que además puede tener un efecto osteogénico al aumentar la proliferación de los osteoblastos y reducir la actividad de los osteoclastos. Por lo tanto, es plausible que este medicamento pueda ser beneficioso para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria crónica como la periodontitis(18).

El mecanismo de acción de la metformina se da principalmente a nivel de las mitocondrias de los hepatocitos, en donde la metformina interfiere con el manejo intracelular del calcio disminuyendo la glucogénesis. También inhibe la producción de especies reactivas de oxígeno mitocondrial inducida por productos finales de glicación avanzada en células endoteliales y de músculo liso (19).

Sin embargo, últimas investigaciones han arrojado una nueva acción terapéutica novedosa de la metformina para estimular la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. En un estudio *in vitro* donde se evaluaron los efectos de la metformina sobre el crecimiento y la diferenciación de los osteoblastos, en el cual

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 026 de 49

los resultados mostraron que la metformina promovió la diferenciación osteoblástica: aumento de la producción de Colágeno tipo I y nódulos de mineralización(19).

Periodontitis

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria e infecciosa crónica que afecta los tejidos periodontales alrededor de los dientes, caracterizada por la pérdida de inserción periodontal y reabsorción ósea (20).

El periodonto está formado por epitelio, tejido conectivo, cemento radicular y hueso alveolar. La unidad dento gingival protege al diente para evitar que los microorganismos patógenos atraviesen el epitelio de unión y empiecen a generar cambios patológicos en la estructura del periodonto. La enfermedad periodontal se encuentra entre las enfermedades más comunes en todo el mundo, donde la periodontitis tiene el mayor impacto en la salud bucal de la salud pública. En el Global Burden of Disease Study del 2015 la prevalencia de las formas graves de periodontitis se estimó en un 7,4% en todo el mundo(21).

Existen diferencias en cuanto a las condiciones ecológicas periodontales supragingivales y subgingivales; encontrándose comunidades microbianas específicas adaptadas estructural y funcionalmente organizadas en el biofilm de estos nichos ecológicos. Cuando estos complejos mantienen un equilibrio entre las especies bacterianas y el hospedero (eubiosis), encontramos un contexto de salud

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 027 de 49

periodontal, que incluso clínicamente un periodonto sano muestra un infiltrado inflamatorio limitado de células proinflamatorios en el epitelio de unión. Pero cuando ese equilibrio se altera, es decir un proceso de disbiosis bacteriana tiene una influencia significativa en el desarrollo de la enfermedad periodontal(21).

La colonización bacteriana de las superficies dentales inicialmente solo induce una reacción inflamatoria que será controlada por el mismo sistema inmune siempre y cuando sea retirada la placa bacteriana. Sin embargo, cuando se presenta un crecimiento excesivo de patobiontes específicos, van a inducir un cambio en ese biofilm en pro de una disbiosis microbiana. Esta disbiosis es el inicio de la enfermedad periodontal, teniendo más susceptibilidad en individuos que conllevara a una respuesta inflamatoria, degradación del tejido conectivo y posteriormente del hueso alveolar. Además de la etiología bacteriana, tanto el curso como la gravedad están también determinados por una serie de otros factores que influyen en ese equilibrio dinámico microorganismo-hospedero de estar presentes como son la diabetes mellitus, el consumo de cigarrillo, factores genéticos y locales, variables socioeconómicas, la exposición a factores de riesgo y practicas individuales de higiene bucal tienen una clara asociación(21).

En 2018 se publicó una nueva clasificación de las enfermedad y condiciones periodontales y peri-implantarías, donde la enfermedad periodontal la clasificaban según su gravedad en Estadios de I al IV donde se evalúa severidad y la

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 028 de 49

complejidad, que se basa principalmente en la pérdida de niveles de inserción y pérdida ósea y de dientes, ya sea su extensión en localizada o generalizada; y la tasa de progresión de la enfermedad en Grados del A al C, donde se determina principalmente la pérdida ósea de forma directa o indirecta según sea el caso con relación a la edad y la presencia de modificadores como el Cigarrillo y el valor de Hba1C en diabéticos(21).

En el contexto del taller mundial del 2017 se sugiere que se adopte una opción única para definición de caso de periodontitis:

- Un paciente es un caso de periodontitis cuando se presenta pérdida en los niveles de inserción interproximal en más de 2 dientes no adyacentes.
- El nivel de pérdida de inserción bucal igual o mayor a 3 mm con profundidades aumentadas al sondaje de más de 3 mm detectable en más de 2 dientes.

Donde la pérdida de esos niveles de inserción interproximales no puede atribuirse a causas no periodontales, es decir: recesión gingival por trauma, caries dental que se extiende a zona cervical del diente, pérdida de los niveles de inserción en distal de un segundo molar asociado con malposición o extracción de tercer molar, lesión endoperiodontal y fractura radicular vertical(22).

Reabsorción ósea

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 029 de 49

El hueso se remodela constantemente, el cual está controlado por las actividades de los osteoclastos y los osteoblastos. La reabsorción ósea dada por osteoclastos esta fisiológicamente equilibrada por la formación ósea dada por los osteoblastos. Cuando estamos frente a condiciones patológicas tales como: Osteoporosis, artritis reumatoide, enfermedad periodontal, es decir procesos inflamatorios que no se encuentran en equilibrio dan como resultado una perdida ósea. La pérdida de hueso alveolar es una característica destacable en la periodontitis donde citoquinas como IL-1 β e IL-18 están presentes en el desarrollo de ésta(19).

Últimos estudios encontraron que la patogenia de enfermedades inflamatorias crónicas de reabsorción ósea como lo es la periodontitis está relacionada con el estrés oxidativo causado por ROS (especies reactivas de oxígeno). El ROS se produce como un subproducto de muchos procesos fisiológicos normales. Pero la desregulación de muchos procesos celulares puede conducir a una acumulación toxica de ROS. Es decir que ese estrés oxidativo resulta de la producción excesiva de ROS debido a un metabolismo anormal en respuesta a estímulos endógenos o exógenos teniendo en cuenta el daño al sistema inmune que altera el equilibrio dinámico entre la producción y la eliminación de radicales libres de oxígeno. A nivel periodontal el ROS se acumula en el tejido periodontal agravando el daño(23).

En este proceso de recambio óseo también se encuentran dos citoquinas secretadas principalmente por los osteoblastos: RANKL y la Osteoprotegerinas. El

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 030 de 49

RANKL, al unirse al activador del receptor del factor RANK en la superficie celular de los osteoclastos, funciona para inducir la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos, mientras que la OPG, un receptor señuelo para RANKL, funciona para inhibir la osteoclastogénesis. Teniendo en cuenta el importante papel de OPG/RANKL en la regulación de la osteoclastogénesis y el efecto inhibidor de la metformina en la pérdida ósea. La Metformina podría regular la expresión de OPG y RANKL en los osteoblastos(24).

Analizando la metformina desde un punto de vista farmacológico se podría argumentar que los medicamentos usados para tratar la diabetes también pueden beneficiar a los pacientes con periodontitis, ya que la metformina es un medicamento pleiotrópico de este tipo, mostrando efectos positivos no solo en la diabetes si no también en la periodontitis (24).

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 031 de 49

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo general

Analizar el efecto de la metformina como coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad periodontal basados en la evidencia científica.

1.6.2 Objetivos específicos

- Entender la acción de la metformina sobre el metabolismo óseo en estado de salud y enfermedad.
- Describir la relación de la metformina sobre la actividad osteoclástica y su influencia en la enfermedad periodontal.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 032 de 49

2. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1 Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura

2.2 Objeto de estudio

Metformina como coadyuvante al tratamiento periodontal.

2.3 Material objeto de estudio

Literatura científica publicada relacionada con el tema que cumpla con los criterios de inclusión.

2.4 Unidad de observación

Literatura científica que cumpla los criterios de inclusión.

2.5 Muestra

Las publicaciones seleccionadas para la RSL parten de la pregunta PICO planteada (P: Pacientes con enfermedad periodontal I: Uso de la metformina como coadyuvante en la terapia periodontal C: Terapia periodontal con y sin metformina como coadyuvante. O: profundidades de surco, niveles de inserción, BOP).

2.6 Criterios de selección

La presente revisión se estructuró de acuerdo con los lineamientos de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 033 de 49

2.6.1 Criterios de inclusión

Literatura científica que cumpla con:

- Estudios realizados en los últimos 10 años.
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados con un seguimiento de 6 meses, que tengan en cuenta las variables: Profundidad al sondaje, Niveles de inserción y BOP.
- Estudios realizados en humanos.
- Pacientes sistémicamente sanos

2.6.1 Criterios de exclusión

- Literatura en donde se use la metformina con otro medicamento en combinación.
- Estudios donde la metformina tenga un uso sistémico para tratamiento de enfermedades como la diabetes.

2.7 Procedimiento

2.7.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda de las publicaciones para el desarrollo del presente trabajo de investigación se realiza en motores de búsqueda de revistas indexadas: Scielo, MEDLINE vía Pubmed, Ebsco.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 034 de 49

Para la selección de estudios que cumplan con los criterios de inclusión antes descritos se aplica el diagrama de flujo PRISMA (26). Este diagrama de flujo se ha establecido como un mecanismo ordenado para el cribado de las publicaciones encontradas y sigue un orden lógico, en donde los criterios de inclusión y exclusión son determinantes para extraer únicamente los estudios que ayudan a responder las preguntas de investigación.

2.7.2 Términos de búsqueda

Español	Inglés
Periodontitis	Periodontitis
Metformina	Metformin
Osteoporosis	Osteoporosis
Actividad osteoclástica	Osteoclastic activity
Perdida ósea alveolar	alveolar bone loss

Tabla 1. Términos MESH utilizados para la búsqueda de literatura.

2.7.3 Ecuaciones de búsqueda

(Periodontitis) AND (metformin)(metformin) AND (bone loss alveolar) ((periodontitis) AND (metformin)) AND (osteoporosis), ((metformin) AND (periodontitis)) AND (osteoclastic activity)

2.7.4 Operacionalización de las variables

VARIABLES	DEFINICION	TIPO	CODIFICACION
-----------	------------	------	--------------

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 035 de 49

Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativa	1 hasta 150
Sexo	Condición de la paciente diferenciada genéticamente en hombre y mujer	Cualitativa	Hombre Mujer
Condición sistémica	Enfermedad que afecta a todos los elementos de un mismo sistema.	Cualitativa	Si No
Diabetes	Es una enfermedad metabólica que ocasiona diversos trastornos metabólicos	Cualitativa	Si No
Clasificación Diabetes	Los tipos de diabetes	Cualitativa	Diabetes Tipo 1 Diabetes tipo 2
Profundidad al sondaje	Distancia en mm desde el margen hasta la profundidad del surco	Cuantitativa	1 al 20
Nivel de inserción	Distancia en mm desde la UAC hasta el fondo del surco	Cuantitativa	1 al 20
Perdida ósea	Perdida ósea a lo largo del tiempo por un proceso de reabsorción fisiológica	Cuantitativa	Horizontal Vertical

Tabla 2. Operacionalización de las variables.

2.7.5. Procedimiento

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 036 de 49

1. Búsqueda de información científica en bases de datos de forma independiente por dos investigadores (LB y MQ). Si existía alguna diferencia entre los dos investigadores, un investigador experto solucionaría (HG).
2. Selección de artículos por criterios de inclusión y exclusión de forma independiente por dos investigadores. Los motivos de exclusión fueron registrados en una tabla (Anexo 1).
3. Eliminación de resultados repetidos.
4. Los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se sometieron a una evaluación de validez y extracción de datos. Las razones para rechazar algún estudio fueron registradas.
5. Escogencia de artículos. Los datos fueron extraídos de forma independiente por los dos investigadores (LB y MQ). Si existía alguna diferencia entre los dos investigadores, un investigador experto solucionaría (HG).
6. Los datos fueron extraídos de acuerdo con la matriz de análisis elaborada (Tabla 3). Las variables consignadas en esta matriz fueron: título, tipo de estudio, año, diagnóstico, participantes, profundidades al sondaje, pérdida ósea vertical, niveles de inserción, tiempo de seguimiento.
7. Valoración de calidad de la información según escalas y listas de chequeo. Para la evaluación del sesgo de los estudios se utilizaron las guías de riesgo de sesgo la Herramienta Cochrane ROB 2, para los 3 ensayos clínicos aleatorizados.

Para la herramienta Cochrane ROB 2

Juicio de riesgo de sesgo: Bajo / Alto / Algunas preocupaciones

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 037 de 49

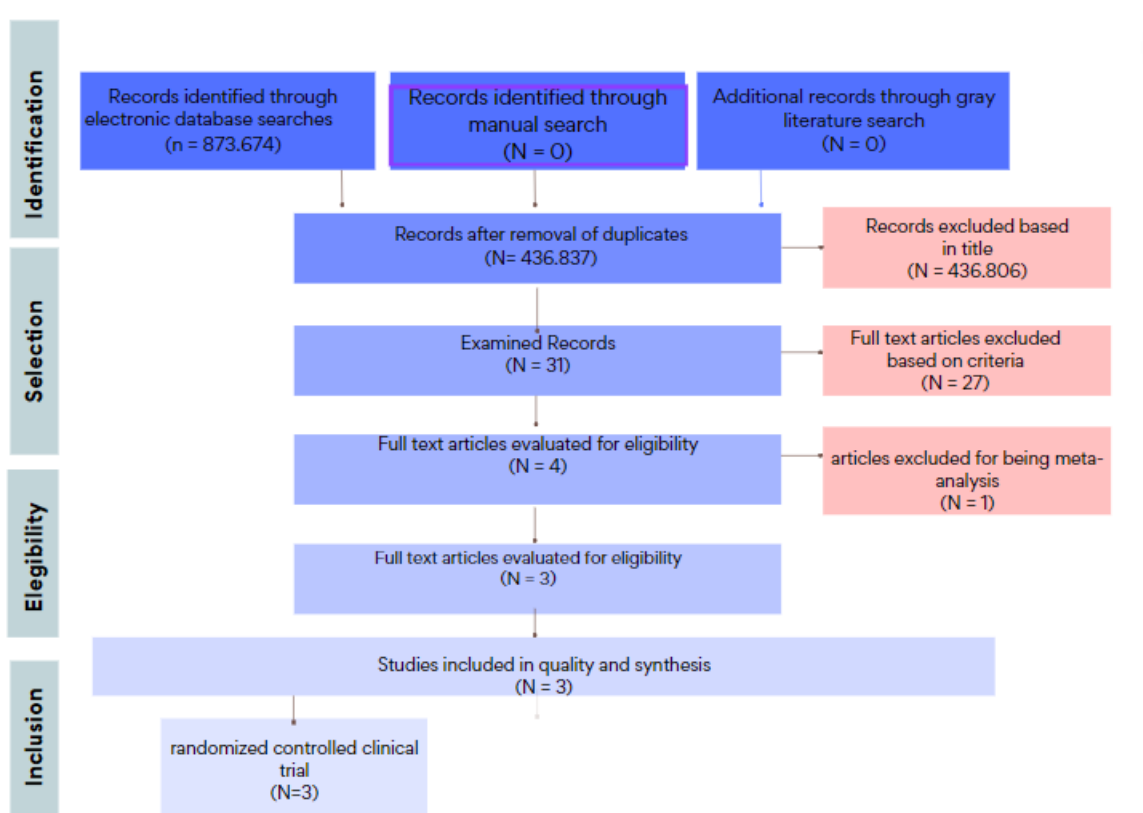
7. Escogencia final de los artículos.

8. Análisis de los artículos y obtención de resultados.

2.8 Aspectos éticos

No existe ningún nivel de riesgo inherente a su realización por lo que declaramos que no coexisten aspectos éticos a considerar según RESOLUCIÓN 8430 del 4 octubre de 1993, artículo 11.

RESULTADOS



 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 038 de 49

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de información. Diagrama de flujo

que muestra la selección de los artículos de la revisión sistemática.

Se Identificaron un total de 873.674 artículos, a través de la búsqueda electrónica, mediante la selección de bibliografía de artículos relevantes incluidos/excluidos para un total de 436.837 citas luego de la eliminación de duplicados.

Después de la exclusión de 436.837 publicaciones en función por sus títulos, quedaron 31 estudios para la evaluación. De los siguientes se excluyeron 27 estudios basados en resumen y evaluación de texto completo, quedaron 4 y finalmente se excluyo 1 por el tipo de estudio. Finalmente quedaron 3 estudios para la síntesis cualitativa (Figura1).

Luego de un análisis del artículo, se establecen criterios, de acuerdo con la clasificación ROB2, de la siguiente forma:

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
	1	pradeep 2017	NA	NA	NA	1							Low risk
	2	pradeep 2015	NA	NA	NA	2							Some concerns
	3	pradeep 2012	NA	NA	NA	1							High risk
													D1 Randomisation process
													D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

Tabla 3. Resumen guía ROB 2 para ensayos clínicos aleatorizados

Se evidencia que en los 3 estudios revisados se administraron metformina en gel.

La cual se preparó mediante una solución de 5 mg/ml de MF siendo diluido 100 mg en 20 ml de agua. Para determinar la eficacia del gel MF al 0.5 %, 1 % y 1.5 % en

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 039 de 49

el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica, se realizaron ensayos clínicos. Se encontró que una concentración del 1% en el gel de MF mostró un mejor patrón de liberación del fármaco y mejor eficacia clínica en comparación con el 0.5% y geles de metformina al 1.5 % (19).

En el 2012 se encontró que el 1% era la dosis efectiva para la mejoría de los siguientes parámetros en pacientes sistémicamente sanos: profundidad al sondaje, índice de placa y BOP. Además de esto, se tuvieron en cuenta los periodos de control que variaron de 3 a 9 meses siendo diferente en los tres estudios de Pradeep(19).

Respecto al índice de placa Pradeep (2012) evaluó a los 3 y 6 meses donde se daba una puntuación de 0 a 3 y se realizó una comparación entre el grupo placebo y grupo test con sus diferentes porcentajes. En el grupo placebo el puntaje tuvo un valor de 1 en la evaluación inicial con una muestra de 14 pacientes, 3 meses después, la muestra se redujo a 4 y a los 6 meses una muestra de 5, en comparación con el grupo test 1% de metformina con una puntuación inicial 1 la muestra fue de 15, a los 3 meses la muestra disminuyo a 5 y posteriormente en 6 meses aumento a 8. Teniendo en cuenta estos resultados no se evidenció una diferencia estadística significativa en cuanto al índice de placa (19). En Pradeep (2015) comparando el parámetro índice de placa se continúa la evaluación de 3 y 6 meses donde sí existe mejoría en la reducción de los valores de base respecto al grupo test, pero no es una diferencia estadísticamente significativa(25).

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 040 de 49

En el estudio de Pradeep (2017) el tiempo de evaluación cambió teniendo unos intervalos de 3, 6 y 9 meses. Con relación al índice de placa, se evidenció una mejoría estadísticamente significativa con el inicio del estudio de un valor p de 0.87, comparándolo en el intervalo de 6 y 9 meses con un valor p 0.010* y 0.048* respectivamente(26).

El estudio que ha evaluado la eficacia clínica del gel de metformina al 1 % como complemento del raspaje y alisado radicular para el tratamiento de defectos intraóseos en pacientes con periodontitis crónica, sí mostró una reducción significativamente mayor en la profundidad intraósea radiográfica y una mejora en los parámetros clínicos, en comparación con un gel de placebo(19).

2.1 Estudios incluidos

Los estudios escogidos y sus características se resumen en la Tabla 4.

No. de artículo	Título de estudio	Año	Tipo de estudio	Diagnostico	Participantes	Profundidades al sondaje	Perdida ósea vertical	Niveles de inserción	Tiempo de seguimiento	Dosis MF y % de concentración
1	Efficacy of Varying Concentrations of Subgingivally Delivered Metformin in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial	2012	Estudio controlado aleatorizado	periodontitis crónica	41 paciente (20 hombres y 21 mujeres)	5 mm	3 mm	CAL 4 mm	Inicio del estudio 3 y 6 meses	5 mg/ml de MF diluido 100 mg en 20 ml de agua. 0.5%, 1%, 1.5%
2	Efficacy of locally delivered 1% metformin gel in the treatment of intrabony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial	2015	Estudio clínico controlado aleatorizado	periodontitis crónica	65 pacientes (38 hombres y 27 mujeres)	≥ 5mm	3mm	CAL ≥4 mm	Inicio del estudio 3 y 6 meses	5 mg/ml de MF diluido 100 mg en 20 ml de agua. 1%
3	Efficacy of 1% Metformin Gel in Moderate And Severe Chronic Periodontitis Subjects: A Randomized Controlled Clinical Trial.	2017	Estudio aleatorizado controlado a doble ciego	periodontitis crónica generalizada	(34hombres y 30 mujeres)	≥ 5mm	≥ 3mm	No reporta	inicio del estudio 3, 6 y 9 meses	5 mg/ml de MF diluido 100 mg en 20 ml de agua. 1%

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 041 de 49

Tabla 3. Resumen de artículos incluidos

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática resumió la literatura científica asociada con el efecto clínico de la metformina como coadyuvante para el tratamiento de la enfermedad periodontal. En general los resultados de este estudio respaldan esa asociación entre el uso de la metformina local para el tratamiento de la enfermedad periodontal en pacientes sistémicamente sanos, al evidenciar que con el uso en gel de metformina al 1% demostraron resultados favorables en parámetros clínicos, donde fue más eficaz en el tratamiento de sitios con periodontitis, en una profundidad de sondaje inicial de ≥ 5 mm(19).

En otro estudio donde de igual manera se evaluó la eficacia de la metformina en gel al 1% en sujetos fumadores con enfermedad periodontal comparándolo con un placebo, se encontró que el gel de metformina al 1% mostró mejoras significativas en los parámetros clínicos como profundidad al sondaje, ganancia de niveles de inserción y ganancia ósea en sitios con profundidad al sondaje inicial de ≥ 5 mm en comparación con el placebo (26).

Los tres estudios seleccionados fueron del mismo autor, Pradeep et. al, secuencialmente se evidenció que el uso de MF en pacientes con profundidades aumentadas y defectos óseos, donde se evaluaron parámetros similares y la concentración de gel de MF 1% como dosis ideal en un periodo de tiempo 3 a 9 meses(19).

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 042 de 49

Zhao, et al. (2020) (27) realizaron una comparación respecto al uso de gel de clorhexidina para tratamiento periodontal en pacientes con periodontitis con profundidades al sondaje ≥ 4 mm con aplicación subgingival versus raspaje y alisado radicular únicamente. No se observaron diferencias en las variables asignadas, por lo tanto, el uso de clorhexidina en gel como coadyuvante a la terapia periodontal no quirúrgica no es indispensable, a diferencia de la administración local de MF en gel que, si hay mejoría en las profundidades al sondaje, ganancia de niveles de inserción y mayor reducción del defecto óseo como se evidenció en los estudios seleccionados.

La MF también tiene el potencial de proteger el sistema cardiovascular, mejorar el exceso de lípidos en la sangre y promover la osteogénesis y la regeneración del tejido duro, además tiene la capacidad de inhibir la inflamación crónica para promover la osteogénesis y la regeneración del tejido óseo y la angiogénesis(28).

Últimamente la metformina se está estudiado como un andamiaje para la regeneración donde depende en gran medida del suministro de oxígeno y nutrientes proporcionados por los vasos sanguíneos, esto con el fin de lograr un tejido similar al nativo, puesto que la MF tiene un rol de activar la vía relacionada con la AMPK/óxido nítrico sintasa endotelial, promoviendo la remodelación vascular (28).

Respecto al funcionamiento de la MF puede tener un efecto directo en la diferenciación de las células progenitoras, los osteoblastos mediante la activación del complejo AMPK es un sensor energético clave, desempeña un papel importante

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 043 de 49

en la osteogénesis al regular la homeostasis energética intracelular y la secreción de hormonas relacionadas con la osteogénesis y el aumento de los niveles del factor de transcripción relacionado con (RUNX2) el cual se encarga de la diferenciación de osteoclastos mencionado anteriormente(29).

La acción directa en los receptores de insulina IGF-1 están ampliamente distribuidos en la superficie de las células osteogénicas y muestran una alta actividad en la diferenciación de osteoblastos. En los osteoblastos, la insulina o el IGF-1 regulan la actividad de RUNX2 mediante la vía clásica Wnt/ β -catenina y la inducción de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2). Además, la unión de la insulina a los receptores de los osteoblastos promovió la captación de glucosa para la formación ósea y la unión a los receptores de los osteoclastos aumentó la secreción de osteocalcina que regula la resorción ósea y la mineralización(29).

Es decir que juegan un papel importante en el recambio óseo tanto el receptor AMPKa y RUNX2 los cuales interactúa con la metformina, esta se dirige al complejo AMPK como un potente agonista y promueve la diferenciación y mineralización de los osteoblastos. RUNX2, como factor de transcripción específico de osteoblastos, desempeña un papel importante en la diferenciación de osteocitos y la formación de hueso(29).

La MF no solo tiene efecto positivo a nivel óseo, sino también a nivel inflamatorio donde se activa la AMP cinasa y conduce a varios efectos antiinflamatorios, entre los que destaca la inhibición de las vías de señalización de TNF- α , COX2, IL 6, los

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 044 de 49

cuales implica procesos proinflamatorios que da como resultados daños tisulares (30).

La metformina se ha probado como coadyuvante para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, en un estudio en ratas se implementó el uso de MF como andamiaje en defectos óseos alveolares donde promovió la síntesis de proteínas osteogénicas, osteonectina y colágeno tipo I, que conlleva a una formación ósea con presencia de poros interconectados que llevan a una buena vascularización. Estos análisis se realizaron con una tinción inmunohistoquímica donde se demostró que había una mayor concentración de células óseas y proteínas osteogénicas, igualmente se realizó la aplicación local de MF y quitosano subgingival para evaluar el efecto antimicrobiano en defectos óseos además de implementarse como andamiaje donde hay una respuesta favorable con relación al aspecto microbiológico y de formación ósea, teniendo características tanto osteoinductor y osteogénico como efecto antimicrobiano(31) Sin embargo, la consecución comercial de este tipo de geles de MF no es ampliamente utilizada, razón por la cual en algunos países puede dificultar su obtención.

El mismo autor de los artículos de la presente revisión, Pradeep et. al., en 2015 realizó estudios implementando rosuvastatina en gel (1,2mg/ 0,1ml) que es una estatina sintética de segunda generación la cual tiene efectos positivos en la respuesta antiinflamatoria y mejora la función microvascular y los procesos de

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 045 de 49

cicatrización. Las estatinas estimulan la formación ósea por medio de factores anabólicos óseos ayudando a la diferenciación de los osteoblastos y la mineralización de células óseas, como respuesta de los tejidos periodontales ante esta terapia coadyuvante por vía subgingival promueve la formación ósea con secuelas de la enfermedad periodontal y teniendo ganancia de niveles de inserción(25).

Todo lo anterior puede ser visto desde el desarrollo de materiales, pues en general la gran dificultad reportada por los artículos son las formas de administración del fármaco. La colocación en geles dentro del surco puede verse sujeta al barrido normal durante la producción del fluido crevicular, la masticación o incluso el hecho de comer. Esto hace pensar que, aunque la acción está claramente demostrada en la literatura, la forma de llevarlo eficazmente al sitio donde debería colocarse, sigue siendo motivo de investigación.

	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 046 de 49

Conclusión

La administración local de gel MF al 1% como terapia coadyuvante del raspaje y alisado radicular, para la enfermedad periodontal con profundidades al sondaje inicial de ≥ 5 mm trae mejorías en los parámetros clínicos y radiográficos tanto en los defectos óseos, como en las ganancias de los niveles de inserción, respecto a la frecuencia e implementación de este gel es limitado puesto que no está disponible en el mercado, aunque puede tener una nueva dirección el tratamiento de la enfermedad periodontal, aún se desconoce y se necesitan más estudios para confirmar si presenta mayores beneficios.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 047 de 49

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Periodontología clínica e implantología odontológica / . Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009.
3. Fan KJ, Wu J, Wang QS, Xu BX, Zhao FT, Wang TY. Metformin inhibits inflammation and bone destruction in collagen- induced arthritis in rats. *Ann Transl Med.* 2020 Dec;8(23):1565–1565.
4. 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(JUN):1–12.
5. 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.
6. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(2):133–49.
7. 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.
8. Loktionov AL, Konoplya AI, Lunev MA, Karaulov A V. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya.* 2015;36(5):319–28.
9. 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):1–22.
10. Fan KJ, Wu J, Wang QS, Xu BX, Zhao FT, Wang TY. Metformin inhibits inflammation and bone destruction in collagen- induced arthritis in rats. *Ann Transl Med.* 2020 Dec;8(23):1565–1565.
11. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.
12. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.
13. Ala M, Ala M. Metformin for Cardiovascular Protection, Inflammatory Bowel Disease, Osteoporosis, Periodontitis, Polycystic Ovarian Syndrome, Neurodegeneration, Cancer, Inflammation and Senescence: What Is Next? Vol. 4,

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 048 de 49

ACS Pharmacology and Translational Science. American Chemical Society; 2021. p. 1747–70.

14. Qing L, Fu J, Wu P, Zhou Z, Tang J. mTOR/NLRP3 inflammasome signaling pathway [Internet]. Vol. 11, Am J Transl Res. 2019. Available from: www.ajtr.org
15. Patil KS, Mahajani M, Choudhary SH, Aldhuwayhi SD, Thakare A, Mustafa MZ. Efficacy of 1.5% metformin gel as an adjuvant to scaling, root planing, and curettage for the treatment of infrabony defects in chronic periodontitis patients. *Contemp Clin Dent*. 2022 Jan 1;13(1):18–23.
16. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2753–86.
17. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. 2020;11(April):1–10.
18. Adaptación A. en Estadios I-III en Estadios I-III.
19. 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.
20. Chen Y, Yang Q, Lv C, Chen Y, Zhao W, Li W, et al. NLRP3 regulates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis by promoting osteoclastic differentiation. *Cell Prolif*. 2021;54(2):1–15.
21. Dannewitz B. Parodontitis – Therapie einer Volkskrankheit. 2021;931–40.
22. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis : Framework and proposal of a new classification and case definition. 2018;89(February):159–72.
23. Liu S, Du J, Li D, Yang P, Kou Y, Li C, et al. Oxidative stress induced pyroptosis leads to osteogenic dysfunction of MG63 cells. *J Mol Histol*. 2020;51(3):221–32.
24. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. 2011;112(10):2902–9.
25. 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.
26. 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.
27. Zhao H, Hu J, Zhao L. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *BMC Oral Health*. BioMed Central Ltd.; 2020.

 unicoc Institución Universitaria Colegios de Colombia	INSTITUCIÓN UNIVERSITARIA COLEGIOS DE COLOMBIA	
	COLEGIO ODONTOLÓGICO NORMAS PARA LA ENTREGA DE TRABAJO DE GRADO	Versión: 1.1
Fecha de creación 24/07/2019	Centro de Investigaciones del Colegio Odontológico CICO	Página 049 de 49

28. 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. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
29. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.
30. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: A short review. Vol. 251, Journal of Endocrinology. BioScientifica Ltd.; 2021. p. R11–22.
31. Mu W, Liang G, Feng Y, Jiang Y, Qu F. The Potential Therapeutic Role of Metformin in Diabetic and Non-Diabetic Bone Impairment. Vol. 15, Pharmaceuticals. MDPI; 2022.