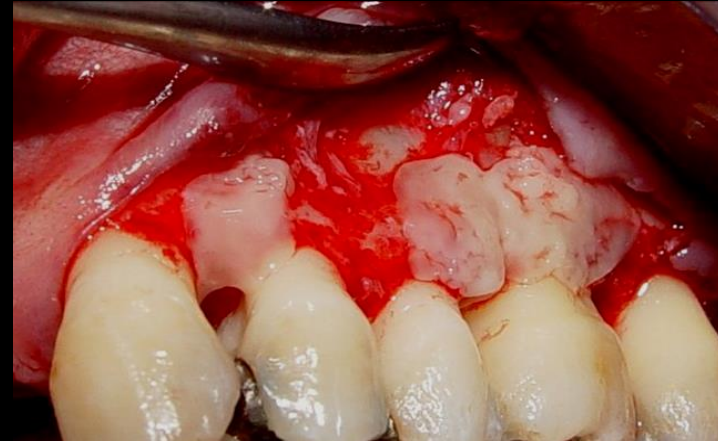


Tratamiento de la Periodontitis Crónica Utilizando Membranas de Factores de Crecimiento y Fibrina Autólogos con Aplicación Local de Doxyciclina: Resultados Clínicos



Mónica Restrepo, Elda Restrepo, Andrew Tawse-Smith,
Luisa Florez, Pilar Robayo, Liliana Martínez

Colegio Odontológico Colombiano- Postgrado de Periodoncia
Bogotá, D.C Colombia

Problema

La aplicación de factores de crecimiento polipéptidos, han demostrado la promoción y regeneración tisular en estudios realizados animales y en humanos.

¿Cuáles son los resultados clínicos obtenidos al utilizar factores de crecimiento y fibrina autólogos, con aplicación local de doxiciclina para el tratamiento de la enfermedad periodontal crónica moderada y/o severa?



Justificación

La periodontitis se caracteriza por la presencia de bolsas periodontales profundas, defectos infraóseos y lesiones de furca. Varias modalidades de tratamiento han sido utilizadas, para controlar la recurrencia y pérdida dentaria.

Las investigaciones clínicas que evalúan los resultados de la aplicación de factores de crecimiento y aplicación adjunta de antibióticos, son limitadas y se requiere mayor número de estudios para evaluar su potencial regenerativo.



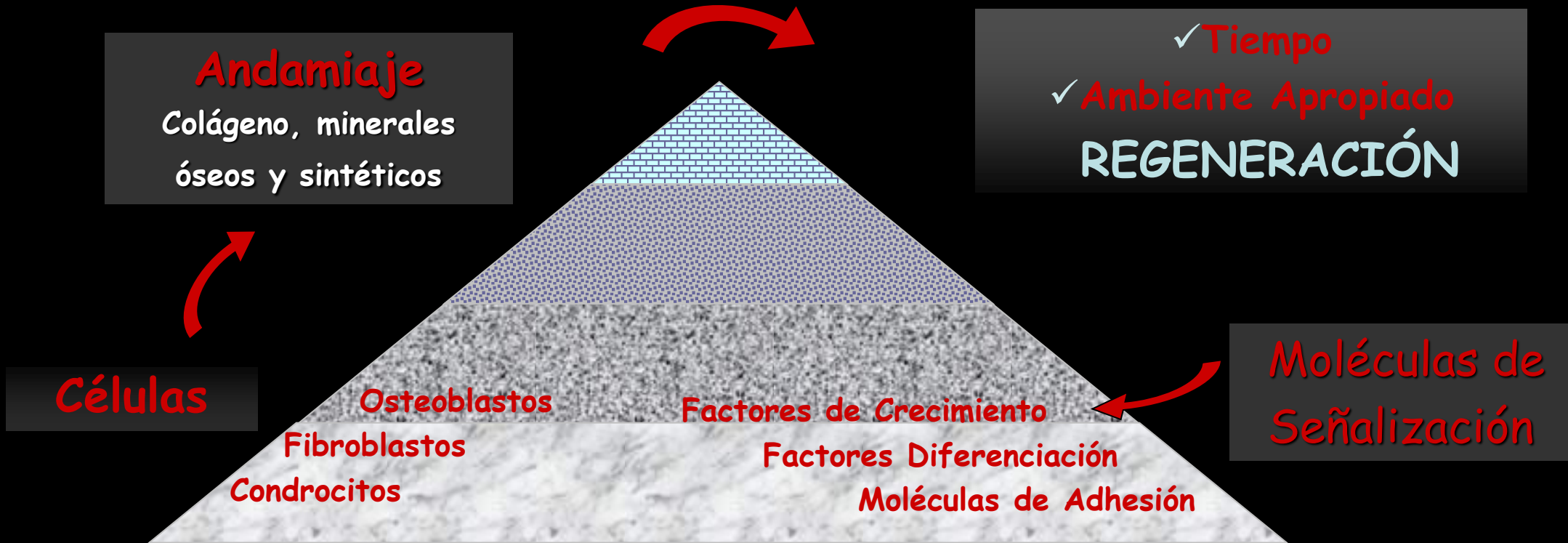
Propósito

El presente estudio pretende aportar evidencia de resultados clínicos obtenidos, al utilizar un procedimiento regenerativo que combina membranas elaboradas con factores de crecimiento y fibrina autólogos con aplicación local de doxiciclina, en pacientes con periodontitis crónica, evaluación a 1, 3 y 6 meses.



MARCO
TEORICO

Determinantes de la Ingeniería Tisular



Bartold M, Xiao Y, Lyngstaadas P, Paine M & Snead M., 2006
Principles and Applications of Cell Delivery Systems for Periodontal Regeneration.
Periodontology 2000, Vol. 41, 123–13

La utilización o combinación de diferentes técnicas para el tratamiento enfermedad:

- ✓ Promueven la regeneración de defectos periodontales
- ✓ Técnicas convencionales como el debridamiento quirúrgico ofrecen un potencial limitado de regeneración

Parashis et al., 2004.,

Int J Periodontics Restorative Dent. Feb;24(1):81-90.

Wang y Cooke., 2005

Dent Clin North Am. Jul;49(3):637-59

La GTR es una técnica efectiva y consistente cuando se compara con el debridamiento quirúrgico:

- ✓ Reducción del sondaje periodontal
- ✓ Ganancia del nivel de inserción clínico

Murphy and Gunsolley., 2003

Ann Periodontol; 8:266-302



Ingeniería tisular y cicatrización de la herida mediante la aplicación controlada de factores de crecimiento:

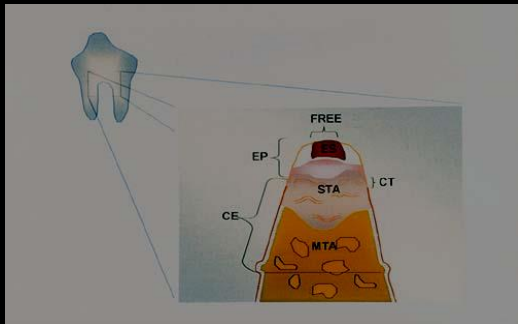
- ✓ Angiogenesis e inducción de la mineralización ósea

Rossa et al.,

J Periodontol 2000; 71:775-784

Elcin M., et al., 2001

Artificial Organs 25(7): 5585



Preparaciones de factores de crecimiento promueven la proliferación, quimiotaxis y diferenciación celular:

- ✓ La fibrina proporciona un efecto adhesivo
- ✓ Cementogénesis, osteogénesis y formación de tejido conectivo

Anitua et al., 2006

J Orthop Res. 2005 Mar;23(2):281-6.



Doxiciclina

La utilización de dosis moderadas (20mg) mejoran la efectividad del tratamiento periodontal:

- ✓ Pacientes con periodontitis
- ✓ Pacientes diabéticos
- ✓ Pacientes fumadores

Ciancio et al., 2000

J Periodontol ;71:521-532

Ha sido utilizada como terapia adjunta en el tratamiento periodontal por su acción antimicrobiana e inhibitoria de metaloproteinasas:

- ✓ Inhibe la reabsorción ósea
- ✓ Reduce la PS
- ✓ Favorece la ganancia de NIC



Objetivo General

Evaluar los resultados clínicos del tratamiento periodontal utilizando membranas con factores de crecimiento y fibrina autólogos (*FCF*), con aplicación local de doxiciclina (*FCFD* 20 mg) en pacientes con periodontitis crónica moderada y/o severa a 1, 3 y 6 meses post-operatorios.



Objetivos Específicos

- ✓ Determinar clínicamente la reducción de la profundidad de sondaje (PS) desde la línea base a 1, 3 y 6 meses post-operatorios.
- ✓ Evaluar los cambios en el nivel clínico de inserción (NIC) desde la línea base a 1, 3 y 6 meses post-operatorios.
- ✓ Interpretar radiográficamente el relleno óseo de los defectos infraóseos y lesiones de furcación a los 6 meses post-tratamiento (RO).



✓ Hipótesis Nula

No existen diferencias significativas al evaluar el tratamiento periodontal utilizando membranas FCF y FCFD 20 mg autólogos desde la línea base, 1, 3 y 6 meses postoperatorios.



Materiales y Métodos

Tipo de Estudio

Ensayo Clínico Controlado

Población de
Estudio

162 Defectos periodontales:

- ✓ 85 Supraóseos
- ✓ 47 Infraóseos
- ✓ 30 Lesiones de furca

Grupo
Experimental

1. Control Quirúrgico : 50 DQx
2. Intervencional 1 : 56 FCF
3. Intervencional 2 : 56 FCFD 20mg



Criterios de Selección

Inclusión

- ✓ Aceptación voluntaria del paciente.
- ✓ Rango de edad entre 30 y 65 años
- ✓ Periodontitis crónica con pérdida de inserción moderada a avanzada ≥ 4 mm
- ✓ Defectos infraóseos y lesiones de furca

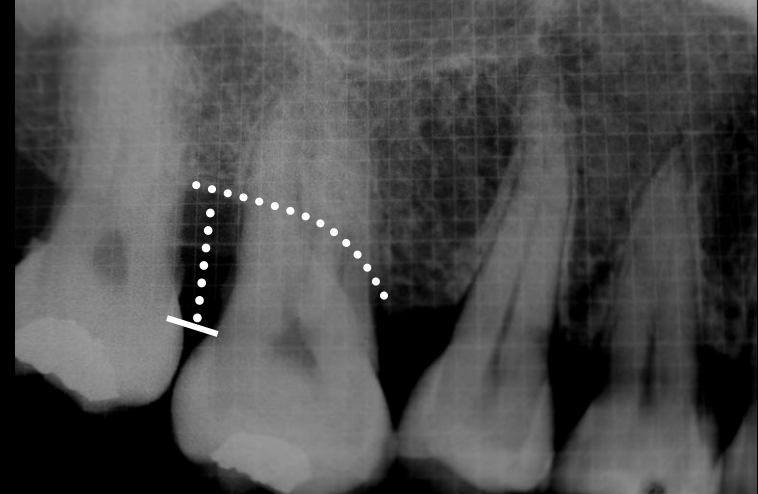
Exclusión

- ✓ Falta de motivación y control de placa
- ✓ Embarazo
- ✓ Compromiso Sistémico
- ✓ Uso antibióticos los últimos 6 meses



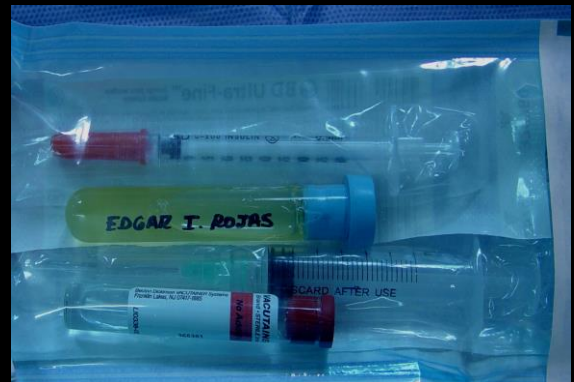
Fase Prequirúrgica

- ✓ Aceptación y firma del consentimiento informado (Helsinsky 1983)
- ✓ Medidas prequirúrgicas (PS, NIC) a línea base, 1, 3 y 6 meses postoperatorios
- ✓ Radiografías periapicales milimetradas- línea base y 6 meses postoperatorios
- ✓ Terapia Básica: control de placa, motivación del paciente, IHO, control de caries y R/AR

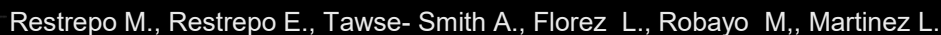


Preparación de Membranas Factores de Crecimiento y Fibrina (irt)

- ✓ Toma de 20 ml de sangre, 2 horas antes del procedimiento quirúrgico
- ✓ Obtención mediante centrifugado y barrido celular: fracción plaquetaria molecular y fibrina y la fracción iónica

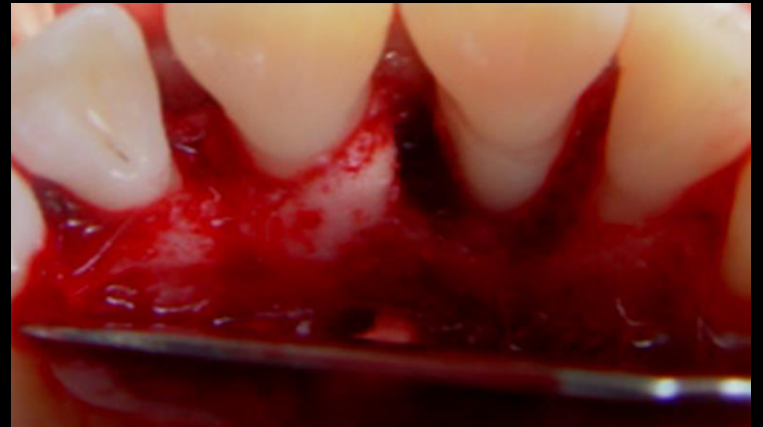


- ✓ Tiempo gelificación 30 minutos

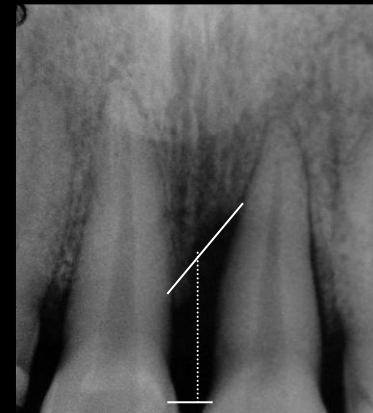


Fase Quirúrgica

- ✓ Anestesia infiltrativa y troncular
- ✓ Incisiones intrasulculares
- ✓ Elevación de colgajo mucoperióstico
- ✓ Raspaje y alisado radicular
- ✓ Debridamiento del defecto óseo y/o área de la furca



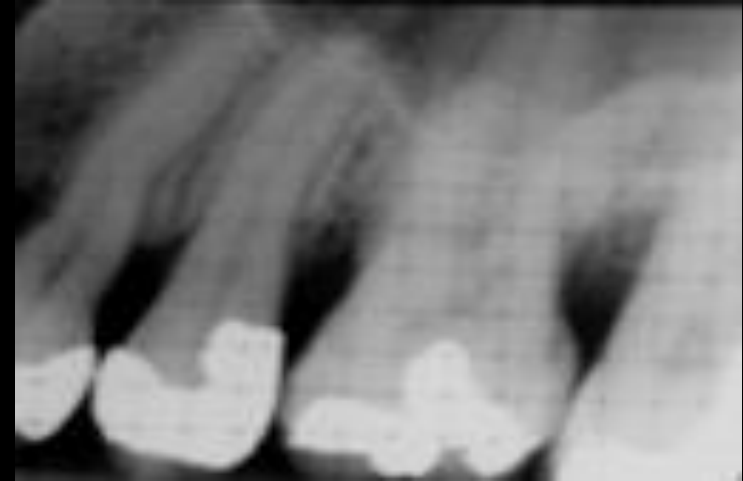
- ✓ Relleno del defecto con el material de regeneración (FCF-FCFD)
- ✓ Posicionamiento coronal del colgajo y sutura
- ✓ Instrucciones postoperatorias
- ✓ Controles Clínicos de PS, NIC a 1, 3 y 6 meses postoperatorios
- ✓ Control radiográfico a los 6 meses postoperatorios



Regeneración Tisular Periodontal Guiada Utilizando Membranas FCF (Intervencional 1)

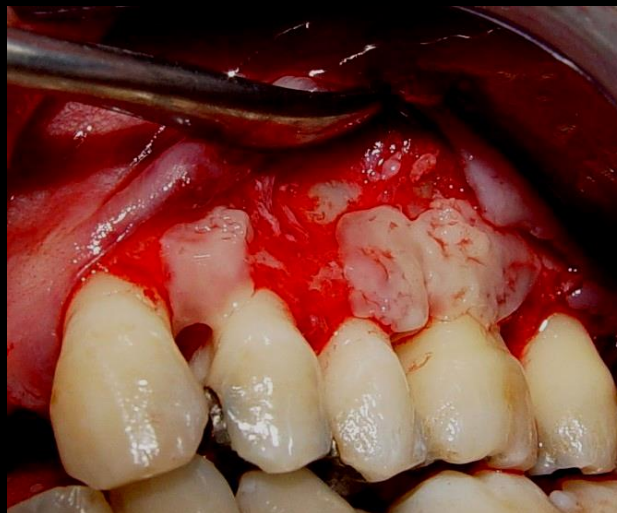


Pérdida dentaria, Restauraciones desadaptadas,
Inflamación gingival, Profundidad de sondaje de 6 a 11 mm
Sangrado al sondaje y Cálculos



Radiografías inicial
Presencia de defectos infraóseos y lesiones
de Furca

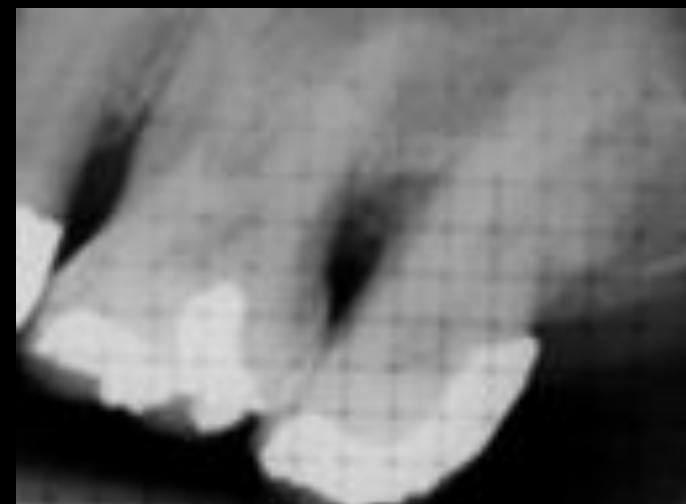




Debridamiento del área
Aplicación de las
membranas de FCF autólogos



Cicatrización 8 días



Control Radiográfico
6 meses



Regeneración Tissular Periodontal Guiada Utilizando Membranas de Factores de Crecimiento y Fibrina Autólogos con Aplicación Local de Doxyciclina 20 mg (Intervencional 2)

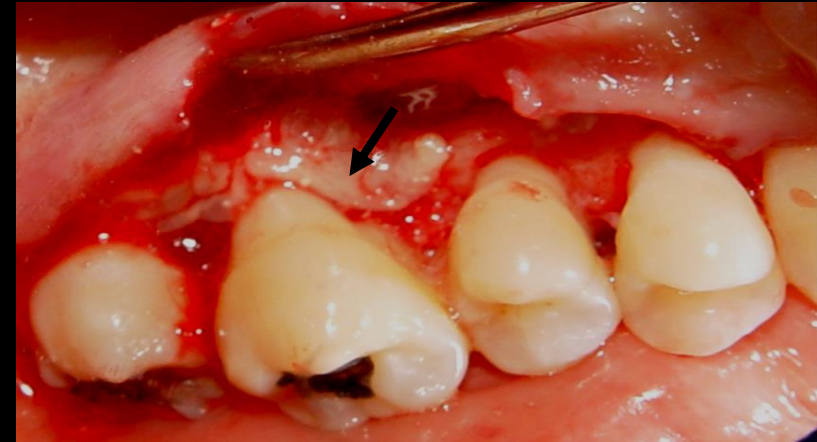
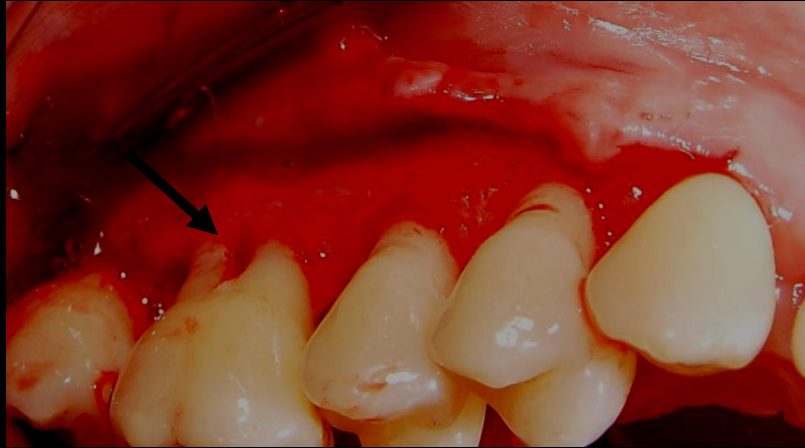


Recesión marginal de la encía- Malposición Dentaria
Profundidad de sondaje de 6 a 9 mm
Sangrado al sondaje y Cálculos



Defectos infraóseos- Pérdida ósea Generalizada
Evidencia radiográfica de cálculos





Cicatrización 8 días
Adaptación del tejido gingival,
firmeza y color

Control Radiográfico
Inicial y 6 meses: Relleno óseo del defecto infraóseo



Variables de Estudio

Tabla No. 1 Definición de Variables Independientes

Variables	Operaciona- lización	Definición	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Procedimientos Quirúrgicos	DQx	Técnica quirúrgica para eliminar la biopelícula y reducir patógenos periodontales de la superficie radicular	Nominal	Cualitativa	Visión directa
	RTPG con FCF	Técnica quirúrgica utilizada para promover la regeneración del cemento, LP y HA utilizando membranas de FCF autólogos	Nominal	Cualitativa	Visión directa
	RTPG con FCFD 20 mg	Técnica quirúrgica utilizada para promover la regeneración del cemento, LP y HA utilizando membranas de FCFD 20 mg para el control microbiano In Situ	Nominal	Cualitativa	Visión directa

Tabla No. 2 Definición de Variables Independientes

Variables	Operación- lización	Definición	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Tiempo	✓ Línea Base ✓ 1 Mes ✓ 3 Meses ✓ 6 Meses	Período en meses comprendido entre la iniciación a la finalización del estudio	Nominal	Cualitativa	Calendario



Tabla No. 3 Definición de Variables Dependientes

Parámetros Clínicos de Daño Tisular

Variables	Definición	Operaciona- lización	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Profundidad de Sondaje (PS)	Distancia en mm desde el margen gingival al fondo de la bolsa	Superficies por diente (6): V (M-C-D) P (M-C-D)	Discreta	Cuantitativa	Sonda Periodontal (Williams mm)
Nivel Clínico de Inserción (NIC)	Medida en mm del LAC o un punto fijo al fondo de la bolsa	Superficies por diente (6): V (M-C-D) P (M-C-D)	Discreta	Cuantitativa	Sonda Periodontal (Williams mm)
Movilidad (M) <i>Miller, 1993</i>	Desplazamiento dentario Sentido meso- distal y antero- posterior (mm)	Clase I Clase II Clase III	Ordinal	Cualitativa	Parte roma del mango de dos Espejos bucales

Tabla No. 4 Definición de Variables Dependientes

		Variables	Definición	Operacio- nalización	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Parámetros Clínicos de Inflamación	Daño Tisular	Lesión de Furca (F) Tarnow y Fletcher, 1984	Extensión de la enfermedad periodontal (pérdida ósea) dentro del área de la furca	Clase I : < 3mm Clase II : 4-6 mm Clase III : >7 mm Subclasificación A-B-C	Ordinal	Cualitativa	▪ Sonda de Nabers (mm) ▪ Sonda Periodontal de Williams (mm)
		<i>Sangrado al Sondaje (S)</i>	Presencia de exudado hemorrágico proveniente de la bolsa periodontal provocado al sondaje.	Presencia Ausencia V (M-C-D-) P (M-C-D-)	Nominal	Cualitativa	• Sonda Periodontal de Williams (mm)
		<i>Supuración Al Sondaje (Sup)</i>	Presencia de exudado rico en neutrófilos que emerge a través de la bolsa o fístula a la cavidad oral.	Presencia Ausencia V (M-C-D-) P (M-C-D-)	Nominal	Cualitativa	• Sonda Periodontal de Williams (mm)

Tabla No. 5 Definición de Variables Dependientes

	Variables	Definición	Operaciona lización	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Evaluación Radiográfica	<i>Relleno Óseo</i>	Restauración clínica de un defecto periodontal	Si No	Nominal	Cualitativa	Radiografías periapicales milimetradas



Recolección de Datos Instrumentos

Instrumento No. 1 Evaluación de Parámetros Clínicos Pre-quirúrgicos y Post-quirúrgicos.

Parámetros Clínicos	Pre Quirúrgico			Post Quirúrgico								
	Línea Base (Inicial)			1 mes			3 meses			6 meses		
	M	C	D	M	C	D	M	C	D	M	C	D
Exudado S/Sup												
NIC												
PS												
M												
F												



Instrumento No. 2 Evaluación Radiográfica a los 6 meses post-operatorios



Defecto Oseo
localizado entre
dientes
No. ____ y ____

Altura de Cresta Osea Pre- Quirúrgica (LAC- CO)		Relleno Oseo Post- Tratamiento (LAC- CO)	
Normal	Anormal	SI	NO



Análisis Estadístico

Tabulación y Análisis de Datos

En el análisis estadístico se realizó mediante Anova y t-Student para las variables PS y NIC con una significancia de ($P \geq 0.05$) y sus respectivos intervalos de confianza (95%). Adicional, Chi cuadrado para RO.

Análisis de distribución de frecuencias se realizó para las variables M, F, S y Sup.



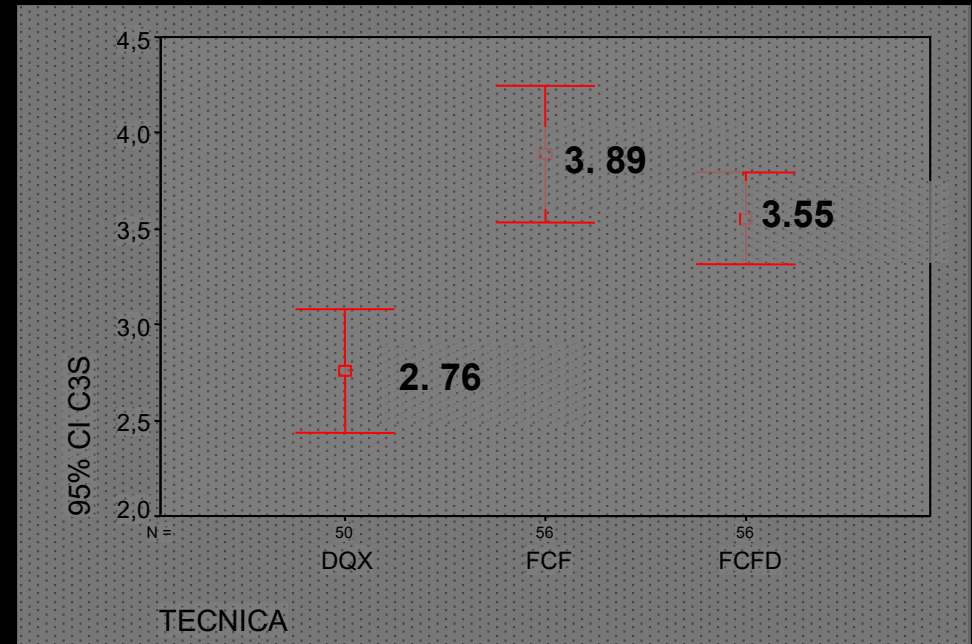
Resultados

- Se evaluaron 162 áreas afectadas por Periodontitis, PS $\geq$ 6mm (73 dientes): 85 defectos supraóseos, 47 infraóseos y 30 lesiones de furca.
- Se realizaron 3 modalidades de tratamiento: DQx (50 defectos, 21 dientes), FCF (56 defectos), 29 dientes y FCFD 20mg (56 defectos), 23 dientes.
- Las áreas interproximales más afectadas fueron las superficies VM (23.5%) y PM (20.4%) de dientes multiradicales.



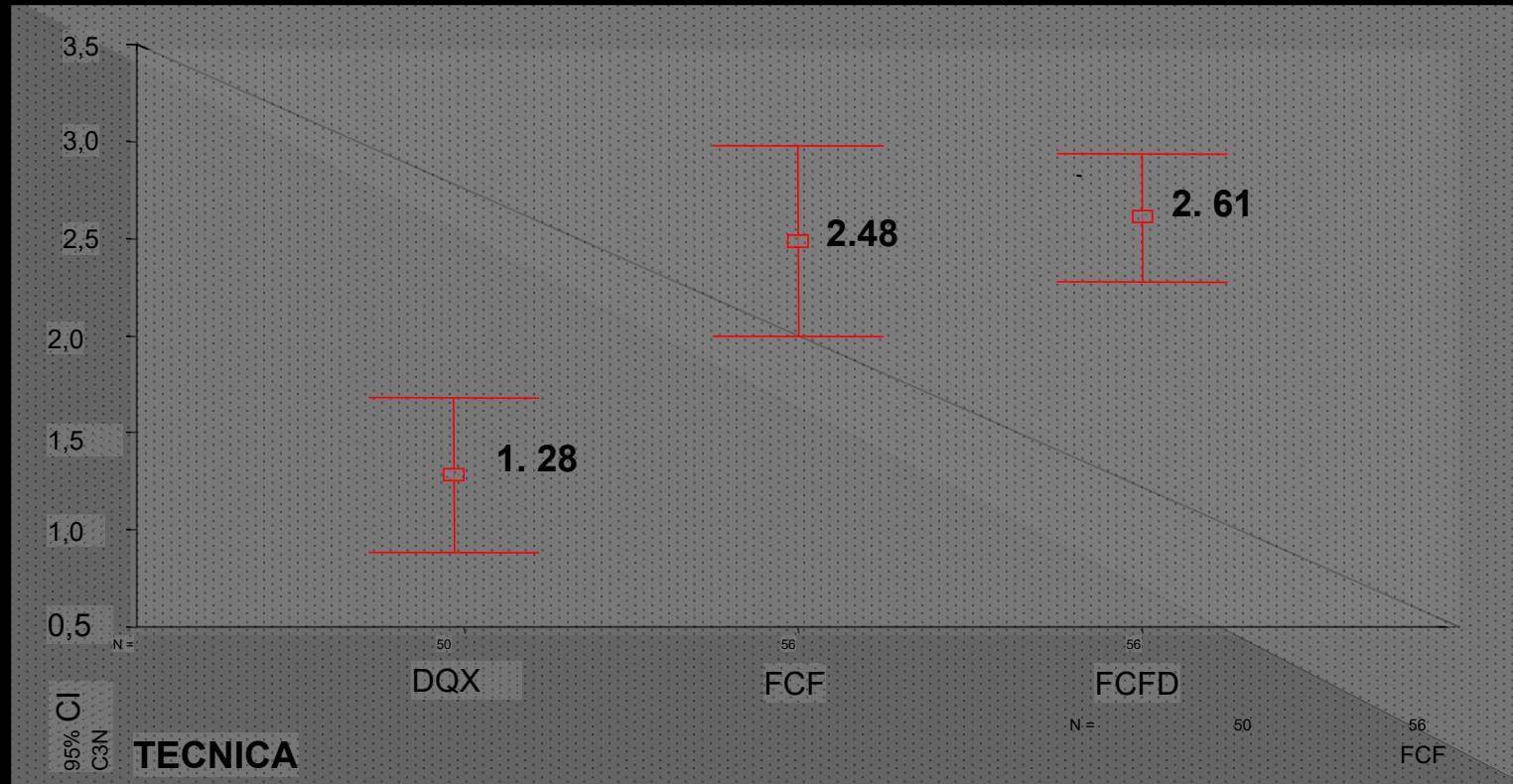
• Significante reducción de la profundidad de sondaje clínico fue obtenida con la utilización de FCF autólogos, independientemente de la aplicación local de Doxiciclina 20mg.

• La disminución de la PS a los 6 meses post tratamiento con FCF fue de $(3.89 \pm 1.33\text{mm})$, FCFD (3.55 ± 0.89) y de (2.76 ± 1.13) DQx.



Grafica No. 1 Promedio de la Reducción del Sondaje Clínico Periodontal a los 6 Meses de Acuerdo a la Técnica Quirúrgica





Grafica No. 2 Diferencias significativas en la ganancia de inserción fueron encontradas al evaluar las 3 modalidades terapéuticas a los 6 meses: FCFD 20 mg (2.61 ± 1.22), FCF (2.48 ± 1.84), la ganancia en ambas fue significativamente mayor ($P > 0.001$) en comparación con DQx (1.28 ± 1.4).

Tabla No. 1 Distribución Porcentual del Relleno Oseo Según la Técnica Quirúrgica a 6 meses Post-tratamiento

TECNICA		RELLENO OSEO		TOTAL
		NO	SI	
DQX	No. Defectos	12	3	15
	%	80	20	100
FCF	No. Defectos	3	11	14
	%	21,4	78,6	100
FCFD	No. Defectos		18	18
	%		100	100
TOTAL	No. Defectos	15	32	47
	%	31,9	68,1	100

- La utilización de FCFD 20 mg demostró (100%) de relleno en 18 defectos infraóseos, similares resultados fueron obtenidos con FCF (78.6%) en 11 defectos, ($P > 0.001$).
- Contrariamente, el DQx demostró ser la técnica menos favorable en términos de RO con (20%) en 3 defectos.



• El promedio de la reducción del sondaje clínico periodontal fue más evidente cuando se utilizaron membranas de FCF; mientras que la aplicación de Doxiciclina 20 mg a las membranas de FCF favoreció la ganancia de inserción clínica.

Sin embargo, no fueron encontradas diferencias significativas al comparar ambas técnicas regenerativas.



Discusión

Ingeniería tisular mediante la aplicación de factores de crecimiento:

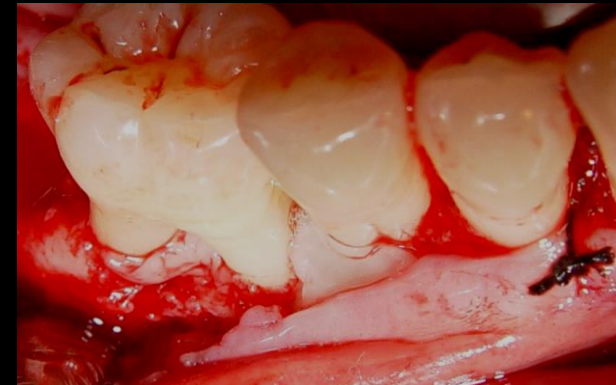
- ✓ El coágulo de fibrina regula la síntesis de colágeno y el fibrinógeno convertido en fibrina, en combinación con los FC promueven la cicatrización en defectos periodontales
- ✓ Los FCF tienen variedad de efectos incluyendo proliferación y morfogénesis de células y tejidos incluyendo conectivo, cemento, LP y HA

Yasuko et al.,

J Periodontol 2004;75:243-248

El presente estudio reporta:
Efectos favorables obtenidos al utilizar FCF autólogos durante la cicatrización de la herida:

- ✓ La fibrina proporcionó un efecto adhesivo del colgajo y del antibiótico
- ✓ Los factores de crecimiento promovieron la regeneración de defectos infraóseos



Evaluaron la utilización de terapia adjunta antibiótica en términos de ganancia de nivel de inserción:

- ✓ Independientemente del procedimiento clínico utilizado, la administración de antibióticos en bajas dosis provee mejoras clínicas significativas
- ✓ Similar efecto se presenta independientemente de los antibióticos utilizados

Haffajee et al.,

Ann Periodontol. 2003 Dec;8(1):115-81

Greenstein, G.

J Periodontol. 2006; Apr;77(4):565-78



El presente estudio determinó una consistente reducción en la profundidad del sondaje periodontal y ganancia de inserción clínica cuando se aplicaron FCF autólogos, FCFD 20mg comparados con el debridamiento quirúrgico convencional



Evidenciaron la cicatrización de la defectos periodontales después de realizar terapia convencional y regenerativa mediante la utilización de sustracción digital radiográfica:

- ✓ No correlación significativa con respecto a defectos y medidas óseas vs. Técnicas convencionales

*Eickholz y Hausmann.,
J Clin Periodontol. 2002 Oct;29(10):922-8*

El presente estudio reporta:

- ✓ Reducción Profundidad de Sondaje

FCF de 3.89 mm

FCFD de 3.55mm

- ✓ Ganancia Clínica de Inserción

FCF de 2.48 mm

FCFD de 2.61mm

- ✓ La evaluación radiográfica demostró resultados clínicos estables en los 6 meses de observación



Recomendaciones

1. La realización de estudios histológicos en humanos para determinar In Vivo el potencial regenerativo de los FCF y FCFD 20 mg en pacientes con periodontitis crónica moderada a severa
2. Comparar los resultados clínicos de la aplicación local de diferentes tipos antibióticos a las membranas de FCF en pacientes afectados periodontalmente
3. Evaluar prospectivamente el comportamiento de los resultados obtenidos en la presente investigación





Hunter Cairns