

Terapia Periodontal Utilizando Matrices de Fibrina con Factores de Crecimiento Autólogas y Aplicación Local de Doxiciclina 20 mg: Resultados Clínicos



COLEGIO ODONTOLÓGICO COLOMBIANO
Área de Educación Continuada Y Avanzada
Postgrado de Periodoncia
Bogotá D, C.
2006

Investigadores Científicos

Mónica Restrepo G. Od., MsD
Especialista en Periodoncia
Master en Biología Oral

Elda Restrepo R. BL., Ms; PhD.
Magíster en Bioquímica
Doctor en Biología Molecular

Janeth Pedroza B. Od; Cert. Perio.
Especialista en Periodoncia

Co-Investigadores

Natalia P. Andrade C. Od.
Rocío P. Barragán B. Od.
Alejandro J. Ricaurte V. Od.
Diego A. Rodríguez R. Od.

Asesor Metodológico

Claudia Hurtado A., Od.
Especialista en Administración en Salud



Problema

La periodontitis es considerada una enfermedad infecciosa, de origen multifactorial, caracterizada por la presencia de inflamación gingival y pérdida de inserción de las estructuras de soporte periodontal.

En la actualidad, la terapia periodontal está encaminada hacia la regeneración tisular. Sin embargo, poca evidencia soporta la aplicación de matrices de fibrina con factores de crecimiento en cuanto a su potencial regenerativo.

¿Cuál es la efectividad clínica de la utilización de matrices de fibrina con factores de crecimiento autólogos y aplicación local de doxiciclina (20 mg) en la terapia periodontal?



Justificación

La aplicación de factores de crecimiento proporciona efectos importantes en la reparación y regeneración de defectos periodontales, favoreciendo la angiogénesis, mineralización ósea, proliferación y diferenciación celular.

Materiales biomiméticos como matrices de fibrina con factores de crecimiento autólogos actúan como vehículos para la liberación de moléculas de señalización celular, como reguladores solubles induciendo procesos mitogénicos y facilitando la liberación local de medicamentos.



Propósito

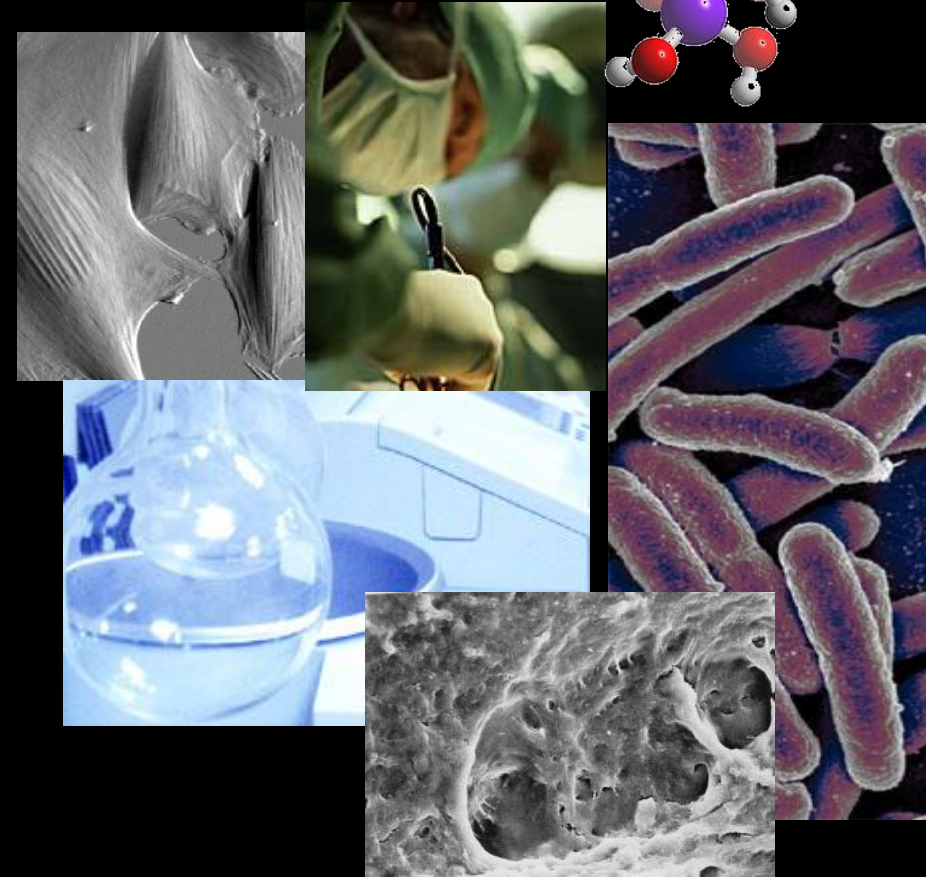
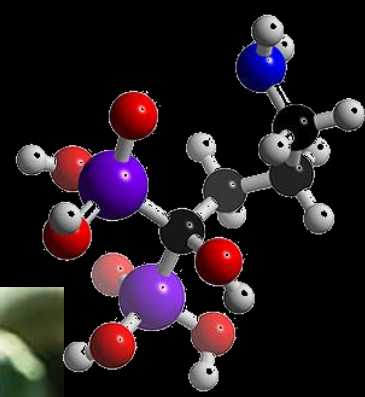
El presente estudio pretende proporcionar evidencia clínica de una opción terapéutica para tratar y reconstruir los tejidos periodontales perdidos por la enfermedad periodontal crónica, utilizando matrices de fibrina con factores de crecimiento autólogos y aplicación local de doxiciclina (20 mg) a 1, 3 y 6 meses.



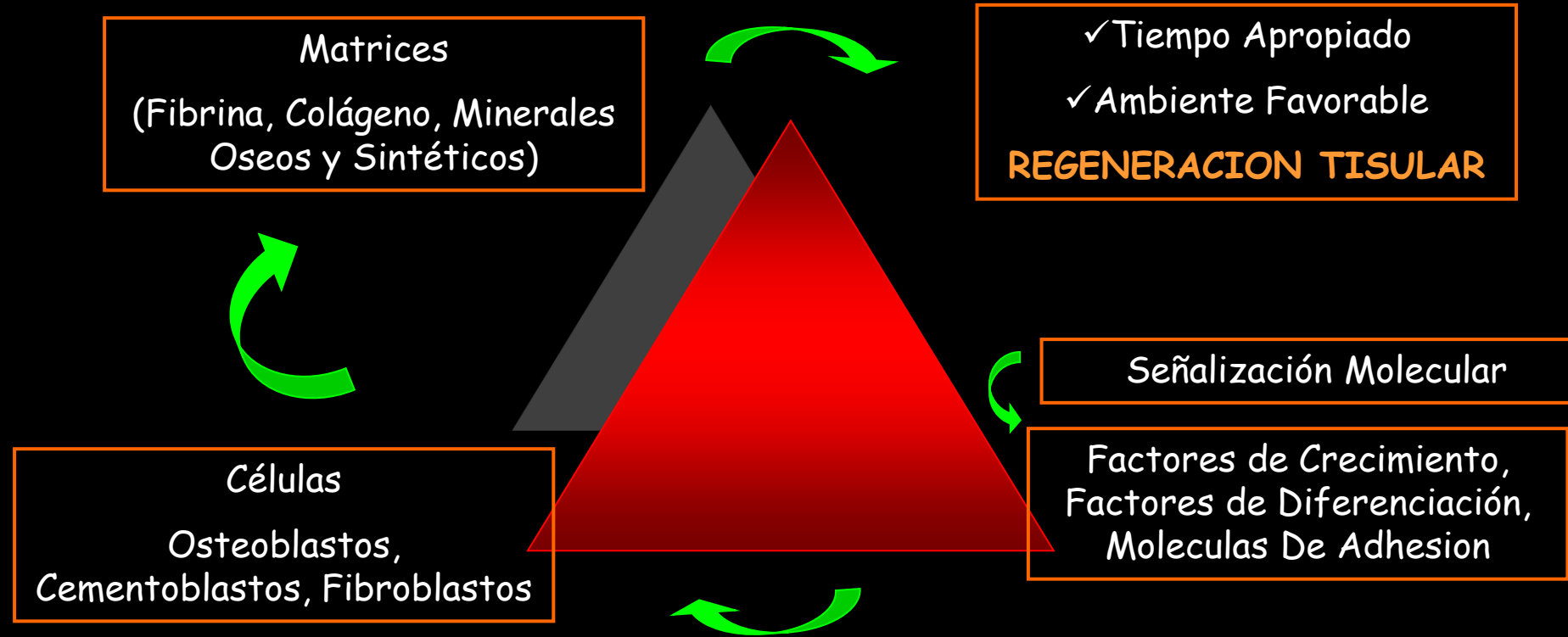
Marco Teórico

Principios de la Ingeniería Tisular

- **Melcher, 1976** participación de los diferentes tejidos periodontales durante la cicatrización.
- **Karring et al., 1981**, ligamento periodontal poseen la capacidad de regenerar el aparato de inserción perdido.
- **Murphy et al, 2000; Wei et al, 2004**, moléculas bioactivas → promoción de regeneración periodontal.
- **Giannobile et al., 2005** ingeniería tisular → materiales sintéticos o biológicos (Biomimética).



Determinantes de La Ingeniería Tisular



Bartold et al, Principles and Applications of Cell Delivery Systems for Periodontal Regeneration, Periodontology 2000, 2006, 123 -135.



La regeneración depende del tipo de células que recolonizan la herida durante la cicatrización y de factores como: Espacio, estabilidad de la herida, cicatrización por primera intención, características locales del sitio y técnica quirúrgica.

Polimeni et al., 2006

Periodontology 2000, Vol. 41, 2006, 30-47

Aplicabilidad de sistemas de liberación celular para la regeneración periodontal.

El trasplante de biomateriales con factores reguladores y matriz extracelular permiten el crecimiento y especialización de células.

Bartold et al., 2006

Periodontology 2000, Vol. 41, 123-135



Coágulo de Fibrina



Herida Quirúrgica



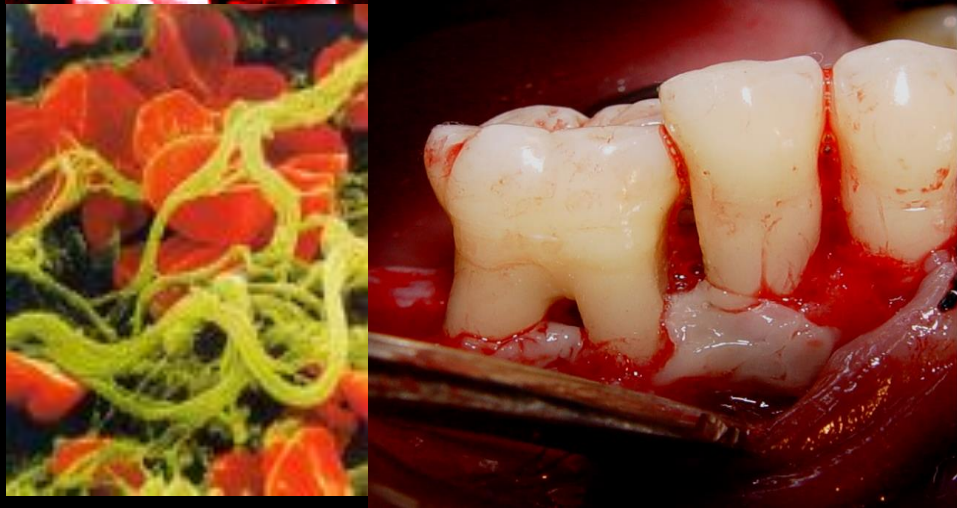
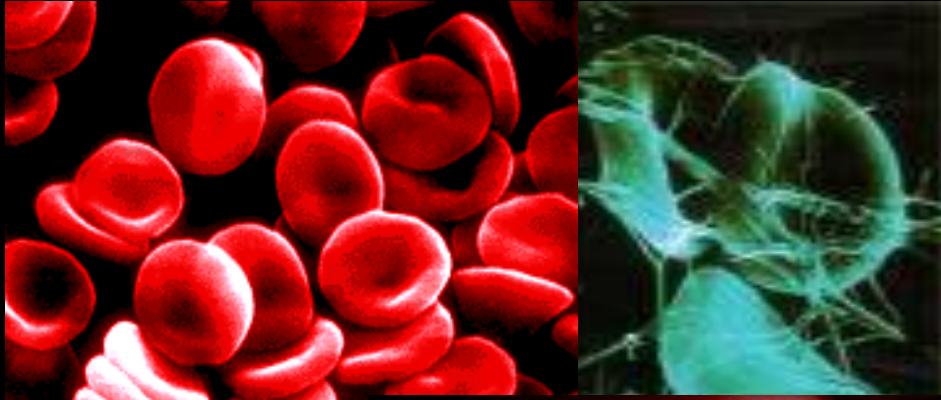
Plaquetas liberadas del plasma de la circulación, al exponerse al aire utilizan fibrinógeno para la formación de fibrina.



El suero contiene plaquetas que liberan vesículas de secreción llamadas factores de crecimiento

Bellota, A., 2005





• **Wikesjö et al, 2006** La fibrina por su viscoelasticidad promueve la cicatrización y estabilización de la herida periodontal, favoreciendo la angiogénesis.

• **Hiatt et al, 1968** demuestra el papel fundamental de la fibrina en la adhesión del colgajo a la superficie radicular, previniendo la migración apical del epitelio de unión y favoreciendo la reparación y regeneración tisular.



Modulación del Huésped Mediante la Aplicación Local de Doxiciclina 20mg en Pacientes con Periodontitis Crónica

- ✓ Inhibe la acción de metaloproteinasas favoreciendo la inserción clínica y la disminución de la profundidad de sondaje periodontal.
- ✓ Proporciona estabilidad de resultados clínicos en pacientes con enfermedad periodontal moderada a severa a largo plazo.

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

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

*Lee, et al., 2004;
Journal of Periodontol, 75:453-463.*



Terapia Periodontal Adjunta Utilizando Dosis Subantimicrobiales de Doxiciclina 20mg

- ✓ **Tomasi y Wennstrom., 2004.** Terapia No Quirúrgica y Administración Local de Doxiciclina Provee Mejoría en Pacientes No Fumadores. *J Clin Periodontol.* Aug;31(8):589-95.
- ✓ **Williams et al., 2001.** Tratamiento de Periodontitis Crónica con Administración Local de Microesferas de Minociclina: Estudio Clínico Controlado. *J Periodontol*;72:1535-1544
- ✓ **Restrepo et al., 2007.** Tratamiento de la Periodontitis Crónica Utilizando Matrices de Fibrina con Factores de Crecimiento Autólogos y Aplicación Local de Doxiciclina 20mg: Resultados Clínicos. Para publicación parcial *J Periodontol* 2007.



Objetivo General

Evaluar los resultados clínicos de la terapia periodontal utilizando matrices de fibrina con factores de crecimiento autólogos (FGF), y aplicación local de Doxiciclina (FGFD_{20 mg}) en pacientes con periodontitis crónica moderada y/o severa a 1, 3 y 6 meses post-operatorios.



Objetivos Específicos

- ✓ Determinar clínicamente los cambios en 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 la presencia de relleno óseo en los defectos tratados a los 6 meses post-tratamiento (RO).



Hipótesis Nula

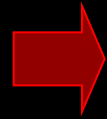
No existen diferencias estadísticamente significativas al evaluar el tratamiento periodontal utilizando matrices de FGF y FGFD 20mg autólogos, desde la línea base, 1, 3 y 6 meses postoperatorios en pacientes con periodontitis crónica. ($p \leq 0.05$)



Materiales y Métodos

Estudio Clínico Controlado- Criterios de Elegibilidad

Población
(No. = 50 Individuos)



Elegibles
(No. = 18 Individuos)



Excluidos No = 32
Abandonaron No = 6



Aleatorización



No. Individuos = 12
No. Dientes Tratados = 119
70 Supraóseos, 49 Infraóseos
(32 Lesiones de furca)

- Factores sistémicos:
 - ✓ Uso de antibióticos 2
 - ✓ Lupus Eritematoso 1
- Embarazo 1
- Falta de interés 2



Grupo Control (DQX): 26 Dientes (66 superficies)

Grupo Intervencional 1 (FGF): 29 Dientes (56 superficies)

Grupo Intervencional 2 (FGFD): 64 Dientes (230 superficies)



Criterios de Selección

Inclusión

- ✓ Aceptación voluntaria del paciente.
- ✓ Rango de edad entre 30 - 65 años
- ✓ Periodontitis crónica con pérdida de inserción moderada a avanzada
≥ 6 mm
- ✓ Defectos periodontales y lesiones de furca

Exclusión

- ✓ Índice de higiene oral mayor a 20%
- ✓ Embarazo
- ✓ Compromiso Sistémico
- ✓ Uso antibióticos los últimos 6 meses.
- ✓ Historia de reacción alérgica a las tetraciclinas.



Estandarización de Criterios

Examinador	Profundidad de Sondaje		Presencia de placa		Lesión de furca		Movilidad	
	Kappa	Acuerdo	Kappa	Acuerdo	Índice	Acuerdo	Kappa	Acuerdo
Examinador 1	1.00	Perfecto	1.00	Perfecto	0.86**	Muy bueno	0.84**	Muy bueno
Examinador 2	1.00	Perfecto	1.00	Perfecto	0.84**	Muy bueno	1.00	Perfecto
Examinador 3	1.00	Perfecto	1.00	Perfecto	0.86**	Muy bueno	1.00	Perfecto
Examinador 4	1.00	Perfecto	1.00	Perfecto	1.00*	Perfecto	1.00	Perfecto

* Índice de Kappa

** Coeficiente de concordancia tau-C de Kendall

La medición de la concordancia inter-observador de Índices Kappa según defectos, determino no variabilidad y alta reproducibilidad en los resultados.



VARIABLES de ESTUDIO

Tabla No. 1 **Parámetros de Inflamación** (Definición de Variables Independientes)

	Operacionalización	Definición	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Sangrado al Sondaje (S)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presencia ✓ Ausencia <p>V (M-C-D-); P (M-C-D-)</p>	Presencia de exudado hemorrágico proveniente de la bolsa periodontal.	Nominal	Cualitativa	Sonda Periodontal de Williams (mm)
Supuración (Sup)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Presencia ✓ Ausencia <p>V (M-C-D-); P (M-C-D-)</p>	Presencia de exudado rico en neutrófilos que emerge a través de la bolsa o fístula a la cavidad oral.	Nominal	Cualitativa	Sonda Periodontal de Williams (mm)



Tabla No. 2 Parámetros de Daño Tisular (Definición de Variables Independientes)

	Operacionalización	Definición	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Profundidad de Sondaje (PS)	Superficies por diente (6): V (M-C-D); P (M-C-D)	Distancia en mm desde el margen gingival al fondo de la bolsa	Discreta	Cuantitativa	Sonda Periodontal Williams (mm)
Nivel Clínico de Inserción (NIC)	Superficies por diente (6): V (M-C-D); P (M-C-D)	Medida en mm del LAC o un punto fijo al fondo de la bolsa	Discreta	Cuantitativa	Sonda Periodontal Williams (mm)
Movilidad (M) <i>Miller, 1993</i>	Clase I; Clase II; Clase III	Desplazamiento dentario Sentido meso- distal y antero- posterior (mm)	Ordinal	Cualitativa	Parte roma del mango de dos Espejos bucales
Lesión de Furca (F) <i>Tarnow y Fletcher, 1984</i>	Clase I < 3mm Clase II < 4-6 mm Clase III >7 mm Subclasificación A-B-C	Extensión de la enfermedad periodontal (pérdida ósea) dentro del área de la furca.	Ordinal	Cualitativo	Sonda de Nabers (mm) Sonda Periodontal de Williams (mm)



Tabla No. 3 Procedimientos Quirúrgicos (Definición de Variables Dependientes).

Operacionalización	Definición	Escala Medición	Categoría	Instrumento
DQX	Técnica quirúrgica para eliminar la biopelícula y reducir patógenos periodontales de la superficie radicular	Nominal	Cualitativa	Visión Directa
<i>Regeneración Tisular Matrices (FGF)</i>	Técnica quirúrgica utilizada para promover la formación de cemento, Ligamento periodontal y hueso alveolar utilizando matrices de FGF.	Nominal	Cualitativa	Visión Directa
<i>Regeneración Tisular (FGFD 20mg)</i>	Técnica quirúrgica utilizada para promover la formación de cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar utilizando matrices de FGFD 20 mg.	Nominal	Cualitativa	Visión Directa



Tabla No. 4 *Medición Cronológica de Evaluaciones Clínicas (Definición de Variables Dependientes)*

	Operacionalización	Definición	Escala Medición	Categoría	Instrumento
Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Línea Base ✓ 1 Mes ✓ 3 Meses ✓ 6 Meses 	Período en meses comprendido entre la iniciación y la finalización del estudio	Nominal	Cualitativa	Calendario




Instrumentos para Recolección de Datos

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

Parámetros Clínicos	Pre-quirúrgico			Post - Quirúrgico								
	Línea Base			1 Mes			3 Meses			6 Meses		
	M	C	D	M	C	D	M	C	D	M	C	D
Exudado (S/SUP)												
Profundidad de Sondaje (PS)												
Nivel Clínico de Inserción (NIC)												
Movilidad (M)												
Lesión de Furca (F)												



Instrumento No. 2 Evaluación Radiográfica a los 6 Meses Post-operatorios

	<p>Altura de Cresta Ósea Pre- Quirúrgica (LAC- CO)</p>		<p>Relleno Óseo Post- Tratamiento (LAC- CO)</p>	
<p>Defecto Óseo Localizado Entre Dientes No. ___ y No___</p>	<p>Normal</p>	<p>Anormal</p>	<p>Si</p>	<p>No</p>



Análisis Estadístico

Tabulación y Análisis de Datos

El análisis estadístico se realizó mediante Anova y t-Student para las variables PS y NIC con una significancia de ($P = 0.001$) y sus respectivos intervalos de confianza (95%). Adicionalmente, las observaciones del relleno óseo se validaron mediante la prueba Chi cuadrado.

La distribución de frecuencias se efectuó para análisis de variables como Movilidad, Lesión de Furca, Sangrado al Sondaje y Supuración.



Fase Prequirúrgica

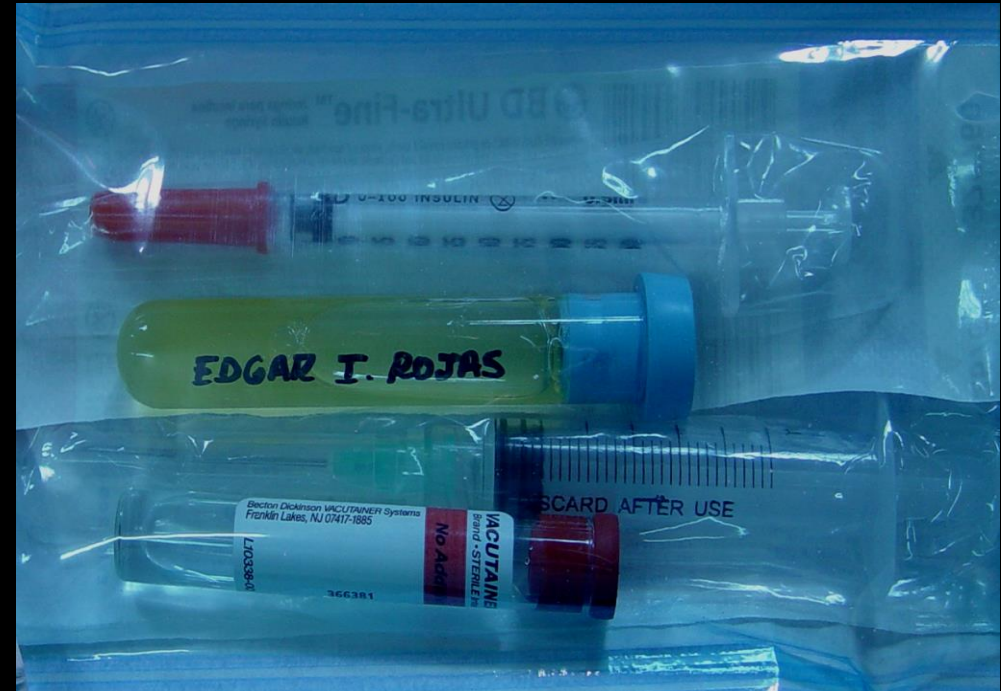
- ✓ Aceptación voluntaria y firma del consentimiento informado (Helsisky 1983)
- ✓ Medidas prequirúrgicas (PS, NIC) a línea base, 1, 3 y 6 meses postoperatorios
- ✓ Radiografías periapicales a la línea base y 6 meses postoperatorios
- ✓ Terapia Básica: control de placa, motivación del paciente, IHO,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



Preparación de Matrices de Fibrina con Factores de Crecimiento Autólogas (FGF)



Flebotomía Estandarizada



Kit de Ingeniería Tisular



Fase I- Preparación

Fase II- Activación

Fase III- Gelificación



Fase Quirúrgica

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



Defectos Iniciales



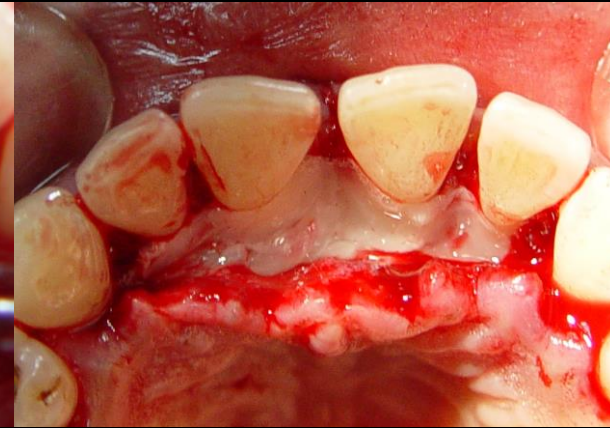
Fase Quirúrgica

- ✓ Relleno del defecto con el material de regeneración (FGF-FGFD)
- ✓ 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

Defecto Inicial



Matrices de FGF



Rx. Periapical Inicial



Evidencia radiográfica de relleno óseo a los 6 Meses



Resultados

- Se evaluaron 119 dientes para un total de 352 superficies afectadas por Periodontitis, PS \geq 6 mm.
- 70 dientes con defectos supraóseos, 49 dientes con defectos infraóseos, incluyendo 32 lesiones de furcación.
- Se realizaron 3 modalidades de tratamiento: DQx 26 dientes (66 superficies), matrices FGF 29 dientes (56 superficies), y matrices FGFD 20mg 64 dientes (230 superficies).



Resultados

- Reducción de la PS fue evidenciada ($p=0.001$ - IC 95%- 3.74 ± 1.21 mm) en los defectos tratados con matrices de fibrina con factores de crecimiento autólogos.
- Ganancia de NIC fue obtenida ($p=0.001$ - IC 95%- 2.81 ± 1.35 mm) en los defectos tratados con matrices de fibrina con factores de crecimiento autólogos y aplicación local de Doxiciclina 20mg.
- Relleno óseo fue observado radiográficamente en un 85.8 % de los grupos intervencionales vs. 14.2% de los grupos control.

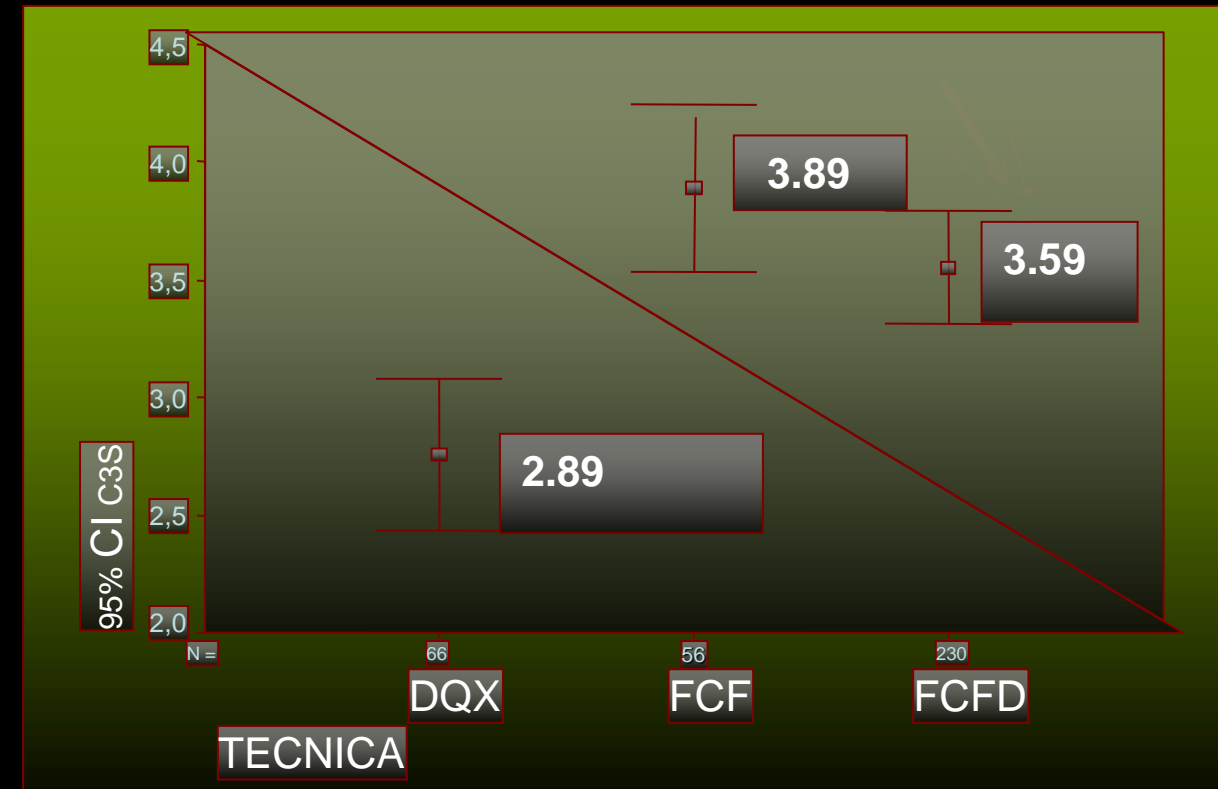
Rx. Periapical Inicial



Rx. Periapical Control a los 6 Meses Post-tratamiento



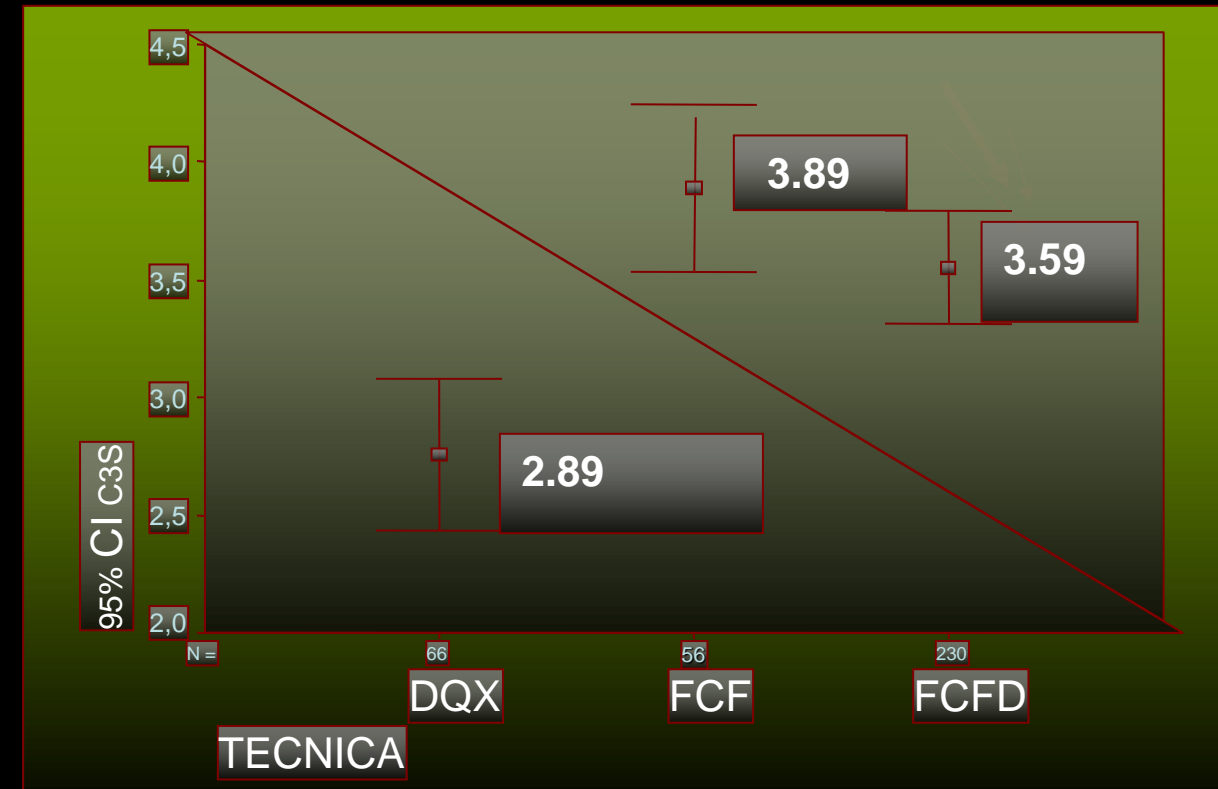
- Reducción en la PS post-tratamiento fue evidenciada en el grupo tratado con matrices FGF ($3.13 \pm 1.40\text{mm}$) al mes, ($3.73 \pm 1.33 \text{ mm}$) a los 3 meses y ($3.89 \pm 1.33\text{mm}$) a los 6 meses. Similar comportamiento fue observado en el grupo FGF 20mg ($3.21 \pm 1.25 \text{ mm}$) al mes, ($3.48 \pm 1.17\text{mm}$) a 3 meses y (3.59 ± 1.10) a 6 meses.



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



• Contrariamente, el grupo DQx. presento una reducción menor en PS (3.26 ± 0.90 mm) al mes, (3.53 ± 1.03 mm) a 3 meses y (2.89 ± 1.14) a 6 meses.

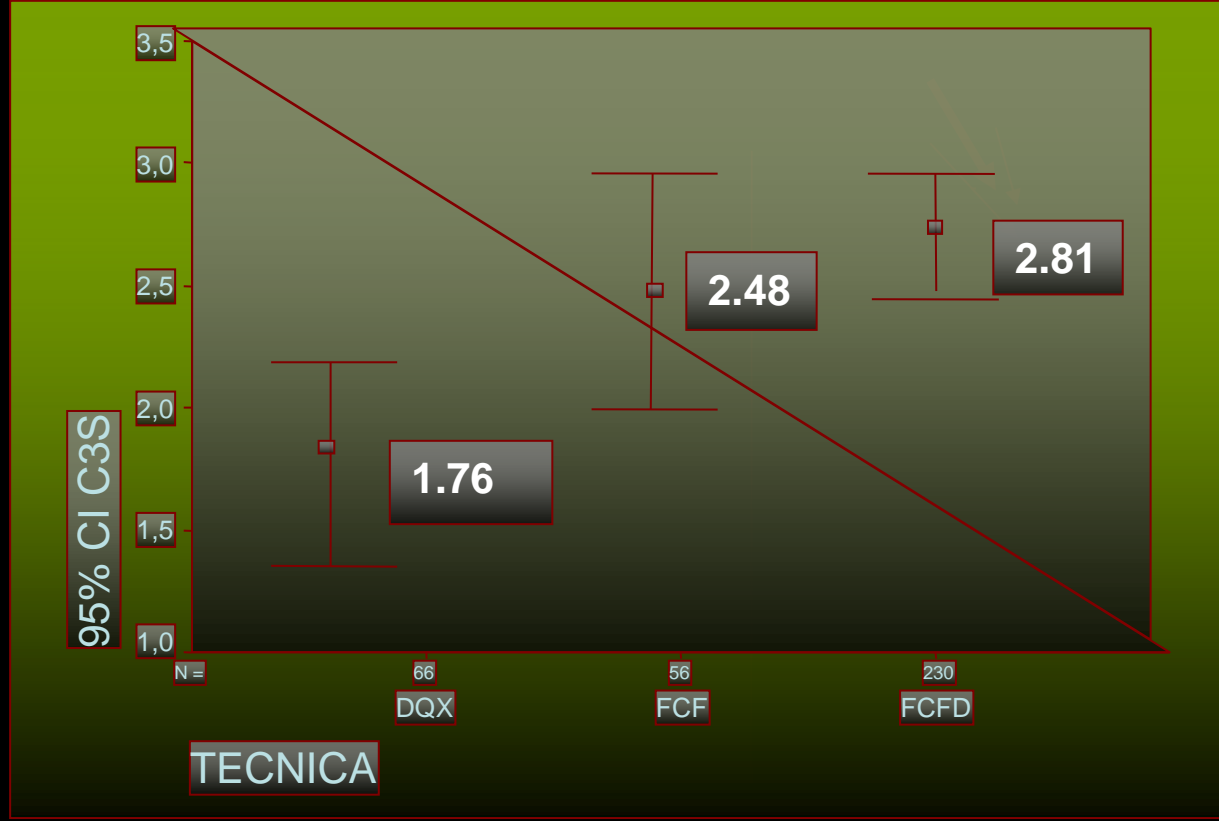


Grafica No. 1 Promedio de la Reducción del Sondaje Clínico Periodontal a los 6 Meses de Acuerdo a la Técnica Quirúrgica



- Diferencias significativas en ganancia clínica de inserción fueron encontradas en los grupos intervencionales tratados con matrices FGFD 20mg ($p=0.001$ - $2.81 \text{ mm} \pm 1.35$), y matrices FGF ($p=0.001$ - $2.48 \text{ mm} \pm 1.84$).

- La ganancia clínica de inserción fue significativamente menor para el grupo control- DQx ($1.76 \text{ mm} \pm 1.56$).



Grafica 2. Promedio de Ganancia Clínica de Inserción Según Procedimientos Quirúrgicos a los 6 Meses Post-operatorios

• Relleno óseo fue evidenciado en los grupos intervencionales: (93.3%) en 60 defectos tratados con matrices FGFD 20 mg, y (78.6%) en 22 defectos tratados con matrices FGF (P =0.001).

• Comparativamente, en el grupo control- DQx el relleno óseo fue de (14.3%) en 4 defectos.

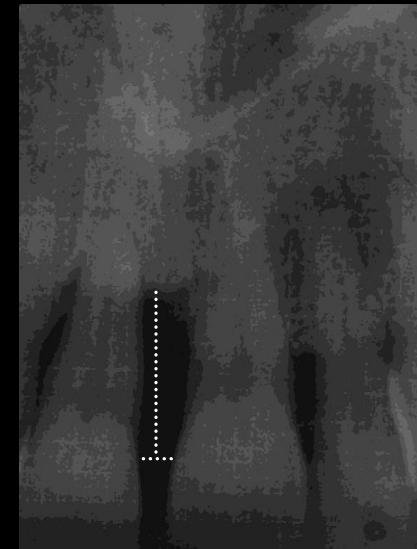
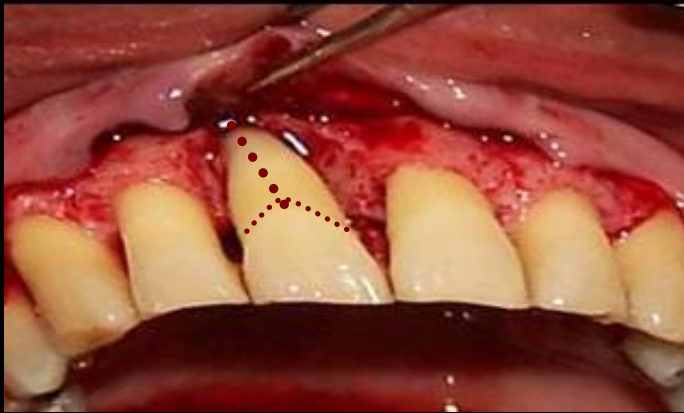
Tabla No. 1 Distribución Porcentual del Relleno Óseo Según la Técnica Quirúrgica a 6 meses Post-tratamiento

Técnica		Relleno Óseo		Total
		NO	SI	
DQX	No. Defectos	22	4	26 100%
	%	85,7 %	14,3 %	
FGF	No. Defectos	7	22	29 100 %
	%	21,4 %	78,6%	
FGFD	No. Defectos	4	60	64 100%
	%	7.0 %	93,0%	
Total		33 27.8%	86 72.2%	119 100%



• La reducción del sondaje clínico periodontal fue más evidente cuando se utilizaron matrices de FGF; mientras que la aplicación de Doxiciclina 20 mg favoreció la ganancia de inserción clínica.

• Sin embargo, diferencias no significativas fueron encontradas al comparar ambas modalidades de tratamiento.



Rx. Inicial

Rx. Control 6 Meses

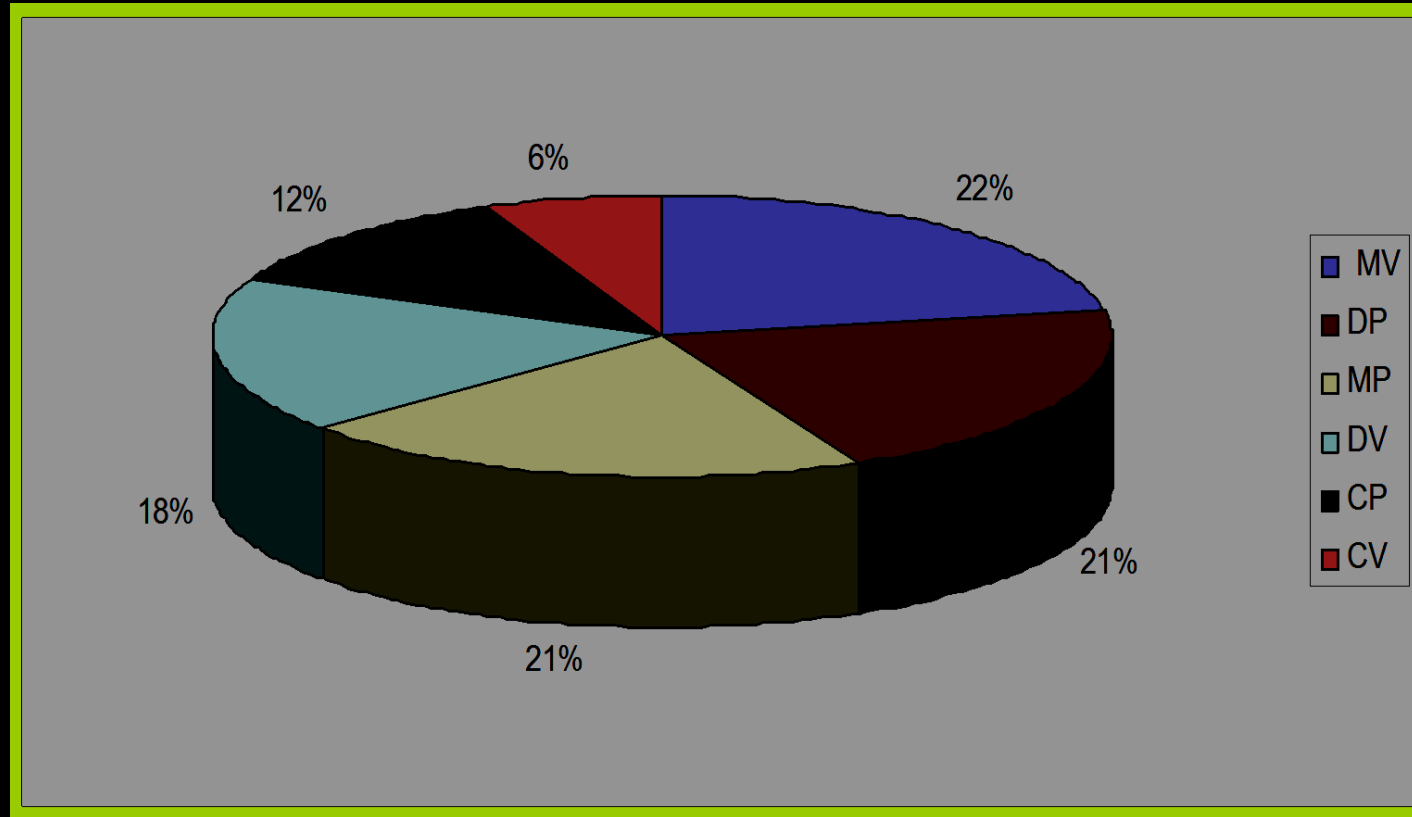


Relleno óseo fue evidenciado clínica y radiográficamente en el área de la furca Clase I y II en las superficies distales de molares maxilares con la técnica FGFD 20 mg (11.6%), y de (6.9%) con FGF en las superficies mesiales.

Tabla 2. Distribución Porcentual del Relleno Óseo Obtenido Según Modalidad de Tratamiento y Superficie de la Furca a los 6 Meses-

Procedimiento	Furca Mesial Maxilar		Furca Vest. Maxilar		Furca Distal Maxilar		Furca Vest. Mandibular	
	I	II	I	II	I	II	I	II
FGFD 20mg	4.3(3)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	11.6 (8)	11.6(8)	-	-
FGF	6.9(2)	6.9(2)	3.4(1)	-	-	3.4(1)	-	-
DQX	-	-	-	-	3.7(1)	-	3.7(1)	3.7(1)





Grafica No. 3. Porcentaje del Grado de Destrucción Tisular Periodontal Según Superficie



Discusión

- ✓ El coágulo de fibrina regula la síntesis de colágeno y el fibrinógeno convertido en fibrina, en combinación con los FG promueven la cicatrización en defectos periodontales.
- ✓ Los FGF tienen variedad de efectos incluyendo proliferación y morfogénesis celular y tisular incluyendo tejido conectivo, cemento, LP y HA.

Yasuko et al.,

J Periodontol 2004;75:243-248

El presente estudio reporta:

Efectos favorables obtenidos al utilizar FGF autólogos durante la cicatrización de la herida:

- ✓ La fibrina proporcionó un efecto adhesivo del colgajo y del antibiótico.
- ✓ Los factores de crecimiento promovieron disminución de profundidad de sondaje, ganancia clínica de inserción y relleno óseo de los defectos tratados.



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

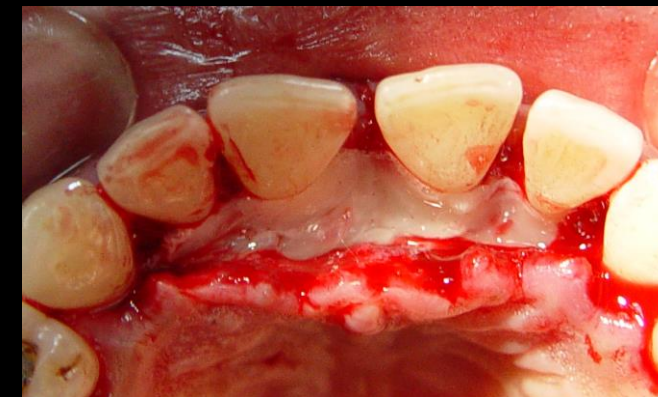
- ✓ Independientemente del procedimiento clínico utilizado, la administración de antibióticos en bajas dosis provee mejorías clínicas significativas.
- ✓ Similar efecto se presenta independientemente de los antibióticos utilizados.

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 FGF autólogos, FGFD 20mg comparados con el debridamiento quirúrgico convencional



Evidenciaron la cicatrización de los 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

FGF de **3.89 mm**

FGFD 20mg de **3.59mm**

- ✓ Ganancia Clínica de Inserción

FGF de **2.48 mm**

FGFD 20mg de **2.81mm**



Recomendaciones

1. La realización de estudios histológicos en humanos para determinar "In Vivo" el potencial regenerativo de los FGF y FGFD 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 FGF en pacientes afectados periodontalmente.
3. Evaluar prospectivamente el comportamiento de los resultados obtenidos en la presente investigación.



Agradecimientos

- Dra. Claudia Hurtado A.
- Instituto de Regeneración Tisular (Irt)
- Monica Pachon.

Reconocimientos

- www.cellalive.com; por algunas de las imágenes utilizadas durante la presentación oral.
- Las fotografías clínicas y radiográficas son evidencia original de la presente investigación.





Muchas Gracias!