

Células mononucleares autólogas en la reparación de defectos óseos provocados por la periodontitis crónica

Autologous mononuclear cells in the repair of bone defects caused by chronic periodontitis

Eridalia Fuentes Ayala,¹ Amparo Pérez Borrego,² Lisset León Amado,³ Danay Fleitas Vigoa,⁴ Leyda Yenima Pérez Hernández,⁵ Anadely Gámez Pérez,⁶ Celia de los Ángeles Rodríguez Orta⁶

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología "Raúl González". La Habana, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Provincial "Abel Santamaría", Pinar del Río, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Clínica Estomatológica Municipal Docente "Osmani Arenado". Pinar del Río, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Clínica Municipal Docente "Antonio Briones Montoto". Pinar del Río, Cuba.

⁶ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente "Comandante Pinares". Artemisa, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la periodontitis crónica es un proceso inflamatorio de origen bacteriano que afecta a los tejidos del periodonto y provoca la destrucción de los tejidos de soporte del diente. La terapia celular con células mononucleares autólogas constituye una nueva opción terapéutica para lograr la regeneración ósea.

Objetivo: evaluar la efectividad del tratamiento con células mononucleares autólogas implantadas en defectos óseos provocados por la periodontitis crónica.

Método: estudio cuasiexperimental que se realizó en la Clínica Provincial Docente "Antonio Briones Montoto" de Pinar del Río, en el periodo comprendido entre enero de 2012 hasta agosto de 2015. A los nueve pacientes del grupo de estudio, se le realizó la perfusión de células mononucleares siete días después de ser intervenidos quirúrgicamente (colgajo periodontal). La movilización a sangre periférica de células mononucleares autólogas se realizó con factor estimulante del crecimiento granulocítico Leukocim (FEC-G). Variables del estudio: dientes afectados, presencia de sangrado al sondeo, bolsas periodontales, movilidad dentaria, pérdida de inserción y evidencia radiográfica.

Resultados: posterior a la terapia celular se constató que las encías presentaron características de normalidad a los 7 días de implantados, a los 12 meses se observó hueso de neoformación y aumento de la densidad ósea.

Conclusiones: la terapia mostró ser un método factible, simple y seguro en la reparación de defectos óseos provocados por la enfermedad, evidenciando mejoría de los parámetros clínicos y radiográficos.

Palabras clave: células mononucleares; medicina regenerativa; periodontitis crónica.

ABSTRACT

Introduction: Periodontitis is an inflammatory process of bacterial origin that affects the tissues of the periodontium and causes the destruction of the tissues supporting the tooth. Cell therapy could be an effective therapeutic option to achieve bone regeneration.

Objective: To evaluate the effectiveness of treatment with implanted autologous mononuclear cells in bone defects caused by periodontal disease.

Methods: A quasiexperimental study was carried out in the Provincial Teaching Clinic "Antonio Briones Montoto", Pinar del Río, in the period from January 2012 to August 2015. The nine patients in the study group underwent perfusion of mononuclear cells seven days after surgery (periodontal flap). The mobilization to peripheral blood of autologous mononuclear cells was made with granulocytic leukocyte growth stimulating factor (FEC-G). Study variables: affected teeth, presence of bleeding on probing, periodontal pockets, tooth mobility, loss of insertion and radiographic evidence.

Results: After the cell therapy, it was found that the gums showed normality characteristics after 7 days of implantation, after 12 months neoformation bone and increase in bone density was observed.

Conclusions: The therapy showed to be a feasible, simple and safe method in the repair of bone defects caused by the disease, evidencing improvement of the clinical and radiographic parameters.

Keywords: stem cells; regenerative medicine; chronic periodontitis.

INTRODUCCIÓN

La periodontitis crónica es una infección bacteriana que puede provocar la pérdida de los dientes, tejido conectivo y hueso alveolar.¹ El problema de la pérdida ósea en la enfermedad periodontal, lleva a la pérdida dentaria y por consiguiente a la pérdida de la función de los dientes, la salud y estética del paciente, es objeto de estudio desde hace años. Las técnicas para resolverlo han evolucionado e incorporado nuevos elementos a lo largo del tiempo, aunque no siempre han sido totalmente exitosas y en ocasiones resultan sumamente costosas.^{2,3} Las investigaciones básicas y clínicas realizadas en los últimos años sobre las células madre, en particular las adultas, y sus posibilidades terapéuticas, han dado lugar a lo que ha sido llamado por algunos «una nueva revolución en la medicina», pues se han obtenido evidencias de que la potencialidad de algunos tipos de células madre adultas es mayor de lo que se pensaba. El tratamiento con células madre ha dado lugar a un nuevo tipo de tratamiento que se puede catalogar como terapia celular regenerativa.⁴⁻⁷ Sobre la base de estos datos, resulta razonable pensar que la terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas puede ser de utilidad en el tratamiento de la periodontitis, dada la posibilidad de regeneración ósea que puede derivar de este tratamiento.² El periodonto tiene un gran potencial para ello; existen reportes que lo evidencian.^{2,3}

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad del tratamiento con células mononucleares autólogas en la reparación de defectos óseos provocado por la periodontitis crónica.

MÉTODOS

Corte preliminar de 18 pacientes de un estudio cuasiexperimental con control simultáneo que se realizó, en la Clínica Provincial Docente "Antonio Briones Montoto" de Pinar del Río, atendidos en el servicio de Periodoncia en el periodo comprendido entre enero de 2012 hasta agosto de 2015, que cumplieron con los criterios de diagnóstico, inclusión y exclusión establecidos.

Criterios de diagnóstico se basaron en las características clínicas y radiográficas de la periodontitis crónica, descritas por Carranza FA, Sznajder NG.⁷ Los pacientes deben presentar las dos primeras características esenciales para hacer el diagnóstico: bolsas periodontales reales (al menos cuatro), pérdida ósea vertical en al menos dos dientes con evidencias radiográficas.

En el estudio se incluyeron como criterios la voluntariedad del paciente, pacientes no fumadores o que hayan abandonado este hábito por lo menos con tres años de anterioridad.

Se excluyeron los pacientes con enfermedades malignas activas o que hayan recibido tratamiento de quimio o radioterapia en los últimos cinco años, pacientes con maloclusión grave, embarazo y lactancia.

Instrumentos y técnicas: a los pacientes se le confeccionó historia clínica donde se reflejaron todos sus datos personales y de interés periodontal, se realizó estudio radiográfico, con la técnica paralaje, para corroborar la presencia de periodontitis crónica. Una vez identificados los pacientes

a incluir, estos se dividieron en dos grupos, un grupo estudio y un grupo control. Todos los pacientes fueron tratados siguiendo el plan de tratamiento aplicado a pacientes con periodontitis crónica.

Los pacientes del grupo estudio, en la etapa II del plan de tratamiento se le realizó la perfusión de células mononucleares siete días después de ser intervenidos quirúrgicamente (colgajo periodontal).

Previamente, los pacientes de este grupo asistieron a consulta médica con el objetivo de ser examinado minuciosamente y se le indicaron exámenes de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos totales, glicemia, conteo diferencial, creatinina. TGP y TGO. Si el paciente no presentaba ninguna afección general y todos los parámetros estudiados estaban dentro de los límites normales, se planificó la cirugía periodontal y se prepararon las condiciones para la movilización con factor estimulante del crecimiento granulocítico (FEC-G), (Leukocim, Centro de Inmunología Molecular, La Habana) en dosis de 40 µg/kg dividido en 4 subdosis de 10 µg/kg cada 12 h. Posteriormente asistieron al Banco de Sangre del Hospital Abel Santamaría, para la obtención y el procesamiento de las células mononucleares de sangre periférica.

Se utilizó una pequeña muestra de la suspensión de las células para la evaluación de la calidad del concentrado obtenido mediante: recuento celular por el método hemocitométrico convencional; estudio microbiológico y prueba de viabilidad mediante exclusión del azul Tripán.

El volumen final del concentrado celular fue de 50 mL con una viabilidad celular del 98 % y un contenido de células madre mononucleares (CMN) de $1 \times 10^9/L$.

Para la perfusión con células madre mononucleares, se depositaron aproximadamente 0,04 mL/defecto/mm de profundidad del defecto y 0,3 mL/diente en la encía circundante a los dientes afectado.

Luego de la perfusión de células mononucleares los pacientes fueron evaluados clínicamente en consulta a los 7, 15, 21 y 30 días. A partir de los 6 meses los pacientes fueron evaluados clínica y radiográficamente hasta los 24 meses. El grupo control fue evaluado siguiendo el mismo esquema.

Variabes del estudio: dientes afectados, presencia de sangrado al sondeo, bolsas periodontales, movilidad dentaria, pérdida de inserción y evidencia radiográfica. El nivel de inserción se midió en dientes que presentaban pérdida ósea vertical; índice de extensión y gravedad de la pérdida de inserción (ESI), de Carlos y cols.⁷ La evaluación radiográfica se realizó por la escala descrita por Pérez A.⁸

RESULTADOS

La evolución clínica de las variables periodontales estudiadas en ambos grupos al inicio y final del tratamiento se muestra en la tabla 1. Se apreció una disminución de todos los valores en las variables clínicas. En el caso de los dientes afectados, al final del estudio no existieron dientes afectados en el grupo estudio y en el grupo control dos dientes se mantuvieron afectados. El sangrado al sondeo, las bolsas periodontales y la movilidad dentaria no se observaron al final del estudio en ninguno de los grupos.

Tabla 1. Evolución clínica de variables periodontales estudiadas en ambos grupos al inicio y final del tratamiento

Variables	Terapia celular		Convencional	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Dientes afectados	210	0	215	2
Sangrado al sondeo	350	0	348	0
Bolsas periodontales	188	0	199	0
Movilidad dentaria	55	0	68	0

En la tabla 2 se aprecia la evolución radiográfica al final del tratamiento. Se evidencia la efectividad de la terapia con células mononucleares en los parámetros radiográficos respecto a la terapia convencional pues al finalizar el estudio, la totalidad de los pacientes del grupo estudio se encontraban en estadio 4; mientras que en el grupo control la mayoría estaba en estadio 3 y se mantuvieron pacientes en estadio 2.

Tabla 2. Evaluación radiográfica al inicio y final de aplicar tratamiento

Estadio	Terapia celular		Convencional	
	Inicial	Final	Inicial	Final
1	9	0	9	0
2	0	0	0	1
3	0	0	0	6
4	0	0	0	2

Los cambios ocurridos respecto a la pérdida de inserción ósea se muestran en la tabla 3. Los valores iniciales se mantuvieron a los 6 y 12 meses; sin embargo, a partir de los 12 meses y hasta los 24 meses se mostraron diferencias significativas entre los grupos con una reducción de la pérdida de inserción ósea en el grupo estudio ($p < 0,05$).

Tabla 3. Evolución temporal del nivel de pérdida de inserción periodontal según el tipo de tratamiento recibido

Período	Grupo estudio		Grupo control		Diferencia de medias	p
	X	DS	X	DS		
Pretratamiento	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	
6 meses	1,0	0,0	1,0	0,0	0,0	
12 meses	1,2	0,4	2,4	0,8	4,02*	0,001
18 meses	2,1	0,3	3,9	0,6	8,05*	0,000
24 meses	3,1	0,0	4,0	0,6	4,50*	0,001

DISCUSIÓN

La terapia celular regenerativa con células madre constituye un método novedoso y de amplio potencial terapéutico. En las afecciones periodontales ha sido usada con muy buenos resultados al lograr la regeneración ósea en afectados por periodontitis crónica.^{2,3} En la investigación se lograron resultados similares a los obtenidos por Pérez Borrego A;⁸ corroborando la efectividad del tratamiento con células mononucleares en pacientes con periodontitis crónica en los parámetros: presencia de sangrado al sondeo, bolsas periodontales, movilidad dentaria, pérdida de inserción y evaluación radiográfica.

Las investigaciones básicas y clínicas realizadas en los últimos años sobre las células madre y sus posibilidades terapéuticas, son en la actualidad temas de la medicina contemporánea. Se publican importantes avances y las notables ventajas que tienen las células madre adultas sobre las embrionarias, por resultar su manipulación más simple, económica y poder obtenerlas del propio individuo que va a ser tratado. En la actualidad hay gran tendencia a plantear el uso de subpoblaciones individuales de células madre, en particular de las células madre mononucleares (CMM), alegando una mayor capacidad regenerativa. Esta conducta se ha convertido en una de las mayores expectativas en este campo de la medicina.^{8,11}

El profesor Yoichi junto a un equipo de colegas de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nagoya, Japón comunicó la aplicación de células madre mesenquimales provenientes de la médula y plasma rico en plaquetas en los defectos óseos periodontales, obteniendo reducción de la profundidad de la bolsa, ganancia ósea y de la inserción clínica, así como desaparición del sangrado y la movilidad dentaria.¹² Por su parte, Yamada y cols, reportaron estudios en animales y clínicos a gran escala en pacientes, los que mostraron una buena formación de hueso al usar trasplante de células madre mesenquimales con un grado mínimo de invasividad.¹³ Hernández

Ramírez P ha planteado que el avance en los conocimientos actuales sobre los mecanismos de acción de las células madre, que hasta hace poco tiempo se pensaba que estaban solamente relacionados con la implantación de las células y su fusión o transformación en células del tejido implantado.¹⁴ En la actualidad, se acepta, de una manera progresiva, que la acción fundamental es secundaria a la liberación de múltiples factores con actividad sobre los tejidos y que actúan en una forma balanceada e integral, interviniendo de una forma rápida sobre las alteraciones de los tejidos afectados. Con posterioridad sí pueden intervenir las células que se han integrado al tejido dañado. En esta etapa las acciones son más lentas y derivadas de los contactos intercelulares y también, de forma destacada, de la continuidad en la liberación de factores bioactivos que estimulan a las células circundantes. Estas últimas, a su vez, producen factores estimuladores de los tejidos comprometidos. Este comportamiento es una explicación para las respuestas rápidas iniciales y más lentas pero progresivas que pueden verse con posterioridad.¹⁴

La Medicina Regenerativa es una disciplina que se ha desarrollado vertiginosamente desde inicios de este siglo, principalmente con la aplicación de células madre y de proteínas solubles bioactivas que constituyen dos pilares fundamentales de esta rama de la medicina, junto con la ingeniería de tejidos y la terapia génica.⁵ Esto ha facilitado la obtención de nuevos conocimientos sobre los elementos que la sustentan, particularmente los relacionados con las células madre, sus características y posibles aplicaciones terapéuticas.^{14,15}

Sin dudas, el desarrollo alcanzado nos sitúa entre los países con una mayor tasa de aplicación de la terapia celular por 10 millones de habitantes y, crea perspectivas de extender la terapia celular a toda la nación, de ampliar el número de enfermedades que podrían incluirse en el tratamiento, así como para optimizar el cultivo y conservación de CM.¹⁶ En ese sentido, se puede concluir que los resultados alcanzados en los parámetros clínicos y radiográficos permiten sugerir de forma satisfactoria que el implante de CMN-SP movilizadas con FEC-G es un método factible, simple y seguro en la reparación de defectos óseos provocados por la periodontitis crónica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sanders AE, Campbell SM, Mauriello SM, Beck JD, Jimenez MC, Kaste LM. Heterogeneity in periodontitis prevalence in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Ann Epidemiol.* 2014;24(6):455-62.
2. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta Zaida T, Hernández Ramírez P, Fernández Delgado N, González Iglesias AI, González Suárez T, et al. Eficacia del implante de células mononucleares autólogas en el tratamiento de la periodontitis crónica. *Rev Haban Cienc Méd.* 2015 Oct;14(5):639-50.
3. Pérez-Borrego A, Hernández-Aréchaga G, Fernández Delgado N, González-Iglesias AI. Lisado plaquetario y células mononucleares autólogas de la periodontitis crónica. Presentación de un caso. *Rev Haban Cienc Méd.* [Internet]. 2017 [citado 2016 Nov 30]; 16(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1990>

4. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N, González Iglesias AI, et al. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis crónica. Rev haban cienc méd [Internet]. 2013 [citado 2015 Nov 30]; 12(2): [Aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-19X2013000200010&script=sci_arttext
5. Navarro D. Medicina regenerativa aplicada en el tratamiento de defectos óseos del macizo craneofacial. Rev Cubana Estomatol. 2015 Mar;52(1):46-57.
6. Corrales Álvarez M, Arce González MA, Hernández Moreno VJ. Terapia celular en las periodontopatías: una realidad alentadora en Villa Clara. Medicentro Electrónica. 2014 Dic;18(4):201-3.
7. Carranza FA, Sznajder NG. Epidemiología. En: Carranza FA, Sznajder NG. Compendio de Periodoncia. 5th ed. Madrid:Médica Panamericana; 1996. p. 23.
8. Pérez Borrego A. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. [Tesis en Internet]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Pediátrico Docente "William Soler". 2013; 161. [Citado 26 May 2017]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/752/1/TESIS_COMPLETA_11_-_New.pdf
9. Yamada Y, Nakamura S, Ueda M, Ito K. Osteotome technique with injectable tissue-engineered bone and simultaneous implant placement by cell therapy. Clin Oral Impl Res. [Internet]. 2013 [citado 2015 Mar 30];24(4):[Aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0501.2011.02353.x/full>
10. Yufang S, Juanjuan S, Arthur IR, Peishun S, Rabson AB, Guangwen R. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. Trends Immunol. [Internet]. 2012 [citado 2015 Mar 30];33(3): [Aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490611002006>
11. Hernández Ramírez P, Artaza Sáenz H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández Delgado N, et al. Impact of the regenerative medicine in Angiology. Cuban experience. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2017 Jun;18(1):3-18.
12. Yoichi Y, Minoru U, Shunsuke B, Hideharu H. Nueva técnica de regeneración de tejidos periodontales con células madre mesenquimales y plasma rico en plaquetas mediante tecnología de ingeniería tisular: Caso clínico. Rev Internac Odontol Rest Perio. [internet]. 2006 [citado 2017 Dic.8];10(4): [Aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2110915>
13. Yamada Y, Nakamura S, Ito K, Umemura E, Hara K, Nagasaka T, et al. Injectable Bone Tissue Engineering Using Expanded Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells. 2013;31:572-80.

14. Hernández Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2014 Sep;30(3):298-303.

15. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2015 [citado 2017 Sep 22]; 31(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/362>

16. Morales Navarro D. Ingeniería tisular como puntal de la medicina regenerativa en estomatología. Rev Cubana Estomatol. 2014 Sep;51(3):288-304.

Recibido: 4 de junio de 2018.

Aprobado: 31 de agosto de 2018.

Dra. Eridaia Fuentes Ayala. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología "Raúl González", La Habana, Cuba.
Correo electrónico: eridaliafa@infomed.sld.cu