

Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal

Therapeutic use of adult stem cells in periodontal diseases

Dra. Eridalia Fuentes-Ayala^I, Dra. Hetzel de la C Lourido-Pérez^{II}, Lic. Lisset León-Amado^{III},

Dr. William Quintero-Pérez^{IV}, Dra. Danay Fleitas-Vigoa^V, Dra. Leyda Yenima Pérez-Hernández^{II}

^I Policlínico Docente "Fermín Valdés Domínguez", Viñales, Pinar del Río, Cuba

^{II} Clínica Estomatológica Provincial Docente "Antonio Briones Montoto", Pinar del Río, Cuba

^{III} Hospital Provincial Docente "Abel Santamaría", Pinar del Río, Cuba.

^{IV} Universidad de Ciencias Médicas, Pinar del Río, Cuba

^V Clínica Estomatológica Municipal Docente "Osmani Arenado", Pinar del Río, Cuba

RESUMEN

La periodontitis 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. El objetivo de este trabajo es la presentación de un paciente masculino de 27 años de edad con defectos óseos provocados por la enfermedad en el sector posterosuperior izquierdo, al que se le implantaron células madre hematopoyéticas adultas autólogas movilizadas a la sangre periférica con factor estimulador de colonias de granulocitos, a los 7 días de haberse realizado el colgajo periodontal convencional. Las encías mostraron características de normalidad a los 7 días del implante; a los 12 meses se observó hueso de neoformación y aumento de la densidad ósea y se comprobó disminución del número de bolsas y de su

profundidad. Los resultados obtenidos con la técnica de colgajo más implantación celular fueron satisfactorios.

Palabras clave: células madre, periodontitis, terapia celular, medicina regenerativa.

ABSTRACT

Periodontitis is a set of inflammatory diseases of bacterial origin affecting the tissues of the periodontium and provoking the destruction of the tissues that surround and support the teeth. The aim of this article is to report the results obtained with the implantation of stem cells to regenerate the osseous tissue. A case of a 27 year-old male patient is presented. An implant of autologous-adult-haematopoietic stem cells mobilized to the peripheral blood with granulocyte colonies stimulating factor was performed in osseous defects provoked by the disease at the left posterosuperior sector, seven days after a conventional periodontal flap. Gums acquired normal characteristics seven days after implantation; at 12 months a bone neoformation and an increase of osseous density were observed and a reduction in the number of periodontal pockets and its deepening was obtained. The use of flap technique together with cell implantation showed satisfactory results.

Key words: stem cells, periodontitis, stem cell therapy, regenerative medicine

INTRODUCCIÓN

La periodontitis agresiva está caracterizada por la pérdida rápida de los dientes, tejido conectivo y hueso alveolar. El problema de la pérdida ósea en la enfermedad periodontal que 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 ido evolucionando e incorporando nuevos elementos a lo largo del tiempo, aunque no siempre han sido totalmente exitosas y en ocasiones resultan sumamente costosas.^{1,2} 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.³⁻⁶

Sobre la base de estos datos, resulta razonable pensar que la terapia celular regenerativa con células madre adultas puede ser de utilidad en el tratamiento de la periodontitis, teniendo en cuenta la posibilidad de regeneración ósea que puede derivar de este tratamiento.¹ El periodonto tiene un gran potencial para ello; existen reportes que lo evidencian.^{1,2} El objetivo de este trabajo es la comunicación de un paciente con periodontitis agresiva que presentó rápida mejoría después del tratamiento con células mononucleares obtenidas de la sangre periférica (CMN-SP). Este es el primer caso realizado con esta técnica en la provincia de Pinar del Río.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo masculino, de 27 años de edad, de piel blanca, que fue atendido en departamentos de periodoncia por sangramiento gingival. El interrogatorio aportó antecedentes familiares de la enfermedad. En el examen físico intraoral se observó un cepillado eficaz para un índice de Love = 10 %, dientes perdidos no restituidos protésicamente, relación diente-encía alterada, hiperemia generalizada, contactos deficientes, atascamiento de alimentos, hiperestesia de varios dientes, bolsas periodontales de 4 a 12 mm y movilidad grado I en varios dientes. El estudio radiográfico evidenció notable pérdida ósea maxilar (fig.1A).

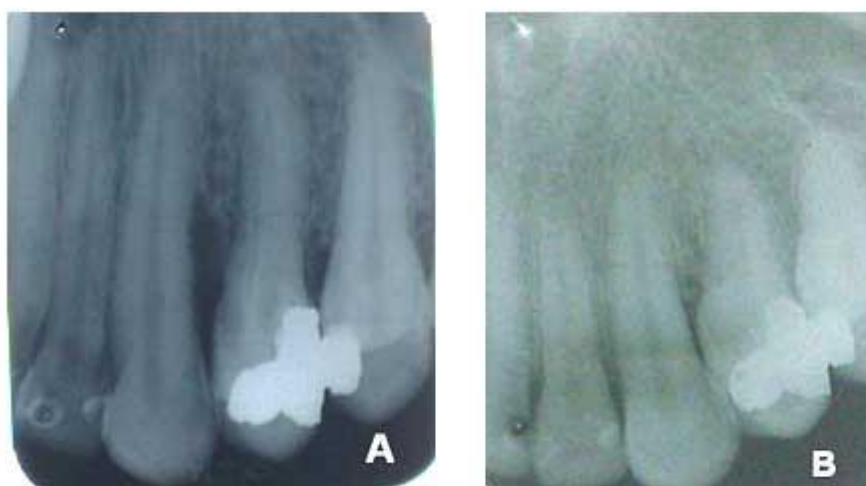


Fig. 1. Evolución radiológica del paciente con periodontitis

- A) Estudio preimplantación celular que evidencia marcada pérdida ósea maxilar.
- B) Doce meses después de la perfusión celular se comprobó notable regeneración ósea en las zonas afectadas.

Con posterioridad a la valoración periodontal se informó al paciente de los procedimientos, incluida la cirugía y el nuevo método de regeneración ósea. Se obtuvo su consentimiento para recibir el tratamiento y ser incluido en la investigación, lo que se recogió en la planilla de consentimiento informado de

acuerdo con lo establecido en la declaración de Helsinki sobre las investigaciones en seres humanos con fines terapéuticos ⁽⁷⁾. Una vez obtenido su consentimiento, se procedió a su evaluación por el servicio de hematología para determinar si el paciente tenía las condiciones requeridas para realizar la movilización de células madre a sangre periférica, tras lo cual resultó incluido.

En la consulta se dio inicio al plan de tratamiento que en su primera etapa incluyó: la educación y motivación del paciente, insistiéndole en la correcta higiene bucal; el control de la placa dentobacteriana; la remoción de cálculo y pulido de las superficies dentales. Dentro de los procedimientos no quirúrgicos se irrigaron las bolsas periodontales con clorhexidina al 0,2 %. Una vez concluido todo el tratamiento conservador se pasó al tratamiento quirúrgico, se realizó colgajo periodontal Kirkland o de bolsillo, en los dientes 23, 24, 25, 26 y 27. Pasados siete días de la intervención se aplicó la terapia celular mediante su perfusión en el maxilar (fig. 2A).

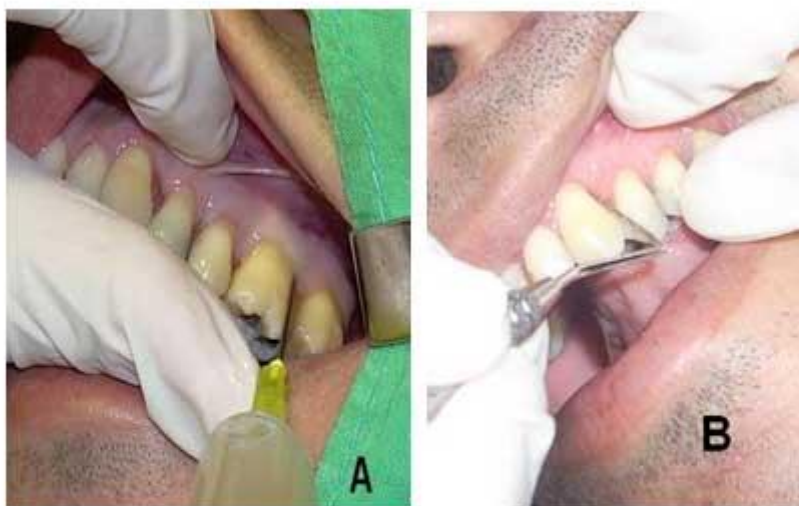


Fig. 2. Evolución clínica del paciente con periodontitis.

A) Perfusión del maxilar con células madre adultas.

B) Sondeo doce meses después de la perfusión con células madre adultas.

Para la movilización de las CMN-SP el paciente recibió tratamiento con factor estimulador de colonias granulocíticas (FSC-G), (Hebervital, HeberBiotec S.A, La Habana, bulbos de 300 µg) en una dosis total de 40 µg/ kg de peso dividida en 4 subdosis de 10 µg/kg cada 12 h, administradas por vía subcutánea.

Tres horas después de la última dosis se realizó la extracción de 500 mL de sangre total. Las CMN-SP se concentraron por sedimentación después de la adición a la sangre extraída de Gelofusine al 4 % en una proporción de 1:6 mL de sangre total. Se utilizó una pequeña muestra de la suspensión de las células para el

recuento celular, el estudio microbiológico y para la prueba de viabilidad mediante exclusión del azul Tripán. El recuento celular se hizo mediante el método hemocitométrico convencional con el empleo de una cámara contadora de Neubauer, y el diferencial se efectuó en una extensión realizada en una lámina portaobjeto que se coloreó con May-Grunwald-Giemsa. El volumen final del concentrado celular obtenido fue de 50 mL con una viabilidad celular del 98 % y un contenido de CMN de $1 \times 10^9/L$.

Desde el punto de vista periodontal el paciente fue tratado por el plan de tratamiento aplicado a un paciente con periodontitis agresiva, e incorporando en la etapa II la perfusión con CMN-SP en el sector postero superior izquierdo, la cual se realizó siete días después de intervenido el paciente. En cada sitio de implantación se infundió aproximadamente 1mL de concentrado celular para un total de 10 mL (fig.2A). Se indicaron colutorios de clorhexidina al 0,2 %, dos veces al día durante 10 días; y metronidazol 250 mg y amoxicilina 500 mg cada 8 h por siete días. El paciente no presentó complicaciones. Clínicamente, a los 7 días no se observaron signos de inflamación, la encía mostraba una coloración rosa coral. A los 15 días el paciente refirió sentirse muy bien y seguro durante el acto de la masticación. Se prosiguió con su evolución clínica y a los 21 días mantenía una evolución satisfactoria. A los 12 meses se realizó sondeo de las bolsas reales, que evidenció disminución de la profundidad de estas (fig. 2B). Se hizo un estudio radiográfico evolutivo en el que se observó formación ósea y mayor densidad ósea (fig.1B).

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha hecho evidente la potencialidad de las células madre adultas, entre ellas, las derivadas de la médula ósea. Un extraordinario avance en los conocimientos relacionados con diferentes ramas biomédicas, como la biología celular, ha dado un notable impulso a la nueva rama de la medicina denominada *medicina regenerativa*, disciplina que se ha desarrollado de modo acelerado debido, principalmente, a los nuevos conocimientos sobre la capacidad de las células madre de convertirse en células de diferentes tejidos.⁹ Un aspecto que se debe destacar y que conforma el elemento básico de este tipo de medicina, es que se apoya en los mismos factores intra e intercelulares que el organismo emplea para su autorreparación.⁽⁸⁾ El interés terapéutico relacionado con el potencial de las células madre para la regeneración de tejidos dañados se ha ido incrementando notablemente ante las evidencias de que algunas células madre adultas, en particular las que se encuentran en la médula ósea, pueden implantarse exitosamente en diversas localizaciones, fundamentalmente si el sitio receptor está dañado, donde después de acomodarse en un microambiente favorable que se ha

denominado "nicho", pueden diferenciarse, proliferar y contribuir a la regeneración del tejido dañado.^{8,9} Un dato importante que se debe destacar es que las CMN derivadas de la médula ósea, cuando se usan en su conjunto, aportan un "coctel" de células madre adultas incluidas en ese conjunto celular, que se encuentran estrechamente relacionadas y contribuyen en una forma más fisiológica a la regeneración de los tejidos dañados.⁵

La recopilación de toda la información que se ha aportado ofrece una visión general de los avances que se han obtenido con la terapia celular, así como sus perspectivas. En la actualidad se han publicado varios trabajos en los que se ha utilizado la terapia celular en pacientes con periodontitis y se obtuvieron resultados prometedores.^{1,2}

Un dato relevante del caso y coincidente con los anteriormente publicados, es la rápida evolución clínica, y en la evolución a los siete días la coloración rosa coral y ausencia de inflamación. Para la explicación de este hecho se toman en cuenta los posibles mecanismos de acción de las células madre implantadas que pudieran explicar los rápidos cambios clínicos iniciales que podrían estar relacionados con la liberación de factores de crecimiento, entre ellos, citocinas, con capacidad antiinflamatoria, angiogénica y vasodilatadora, entre otras funciones; elementos estos que se señala pueden tener una capacidad autocrina al actuar sobre las propias células implantadas; y también paracrina, por su acción sobre las células vecinas al tejido que fue implantado con células madre. Este mecanismo es en la actualidad un aspecto que se ha destacado para explicar la acción rápida observada en algunos casos después de la implantación celular. Por otra parte, además de este efecto liberador de sustancias solubles, se plantea la capacidad de transdiferenciación y de fusión celular a las células del tejido dañado que pueden efectuar las células madre transplantadas, mecanismo que sería más lógico para explicar los cambios observados evolutivamente en el tejido óseo.¹ La no existencia de manifestaciones secundarias al tratamiento regenerativo es coincidente con otros autores que han empleado este proceder terapéutico en otras entidades.^{1, 2, 5,6}

Los resultados obtenidos muestran las perspectivas de la terapia celular para los pacientes con periodontitis, con probabilidades de que cada evolución médica sea mejor. Esto nos motiva a plantear la necesidad de incrementar el número de pacientes incluidos para obtener mayor evidencia de este proceder terapéutico que brinda tantas esperanzas para el enfermo periodontal y puede estimular a la comunidad de periodontólogos a continuar con la investigación en esta línea tan promisoriosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Borrego A, Domínguez Rodríguez L, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P. Utilización de células madre en el tratamiento de defectos óseos periodontales. Rev Cubana Estomatol [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2013 Mar 30]; 46(4): 122-128. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000400012&lng=es.
2. Pérez Borrego A, Ilisástigui Ortueta ZT, Hernández Ramírez P, Domínguez Rodríguez L, González Iglesias AI, Martínez de Pinillo MÁ, et al. Historia de la aplicación de la terapia celular en periodoncia. Rev Haban Cienc Méd [revista en la Internet]. 2009; 8(supl 5)[citado 2013 Abr 01]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000500002&lng=es.
3. Hernández P. La mucosa nasal como vía y fuente para la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2011; 27(3) [Internet]. [citado 26 jun 2012]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_3_11/hih05311.htm
4. Hernández P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2006[citado 26 de junio 2012]; 22(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es
5. Hernández Ramírez P, Alfonso Simón A, Aparicio Suárez JL, Artaza Sanz H, Baganet Cobas A, Blanco Díaz A, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2011 Ene-Mar [citado 1 Abr 2011];27(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Mena Pérez R, Fernández Delgado ND, Garmendía García F. Uso de la medicina regenerativa en el tratamiento del síndrome del túnel del carpo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2011 Sep [citado 2013 Mar 30]; 27(3): 309-314. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300006&lng=es.
7. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos. (Citado 1 de agosto 2008). Disponible en: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaración_helsinki.asp.

8. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2009 Abr [citado 2013 Mar 21]; 25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es.
9. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2004 Dic [citado 2013 Mar 21]; 20(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001&lng=es.

Recibido: abril 26, 2013

Aceptado: junio 18, 2013

Dra. Eridalia Fuentes Ayala. Policlínico Docente "Fermín Vladés Domínguez",
Viñales, Pinar del Río, Cuba.

Email: erikaf@princesa.pri.sld.cu