

Relatores:

María Vilar, Pierre-Yves Gegout, Marianna Gavriiloglou, Elizabeth Ibrahim, y Alexia Larderet con la Dra. Catherine Petit y el Prof. Olivier Huck

Afiliación:

Programa de postgrado en periodoncia e implantología, Facultad de Odontología, Universidad de Estrasburgo, Francia

Traductores:

Markel Antonio Larrinaga, Ana M^a García-De-La-Fuente, Aitziber Fernández

Título propio en Periodoncia y Osteointegración, Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

estudio

Empleo de un biocomplejo de ingeniería tisular para la reconstrucción periodontal

Autores:

Danae A. Apatzidou, Athina A. Bakopoulou, Kokkona Kouzi-Koliakou, Vassilis Karagiannis, Antonis Konstantinidis

Antecedentes

Se han propuesto varios biomateriales innovadores, agentes bioactivos y diseños de colgajo para mejorar la cicatrización periodontal. Sin embargo, los resultados clínicos siguen sin resultar del todo claros. Para obtener resultados concluyentes, se necesitan protocolos establecidos para su aplicación, dosis adecuadas e indicaciones terapéuticas.

En la actualidad, las terapias basadas en el uso de células madre mesenquimales (CMMs; en inglés: "mesenchymal stem cells" o "MSCs") se están desarrollando como una forma alternativa, segura y predecible para la reconstrucción de defectos intraóseos. Las CMMs pueden cultivarse *ex vivo* a partir una pequeña biopsia de tejido o pueden manipularse mínimamente en forma de microinjertos. Además, las CMMs de médula ósea alveolar autólogas (CMMsMOA-a; en inglés: "autologous alveolar bone-marrow MSCs") se han utilizado habitualmente y han demostrado ser la fuente celular más adecuada para la aplicación clínica prevista.

Para guiar la regeneración de los tejidos, los andamios de colágeno desempeñan un papel fundamental al permitir la adhesión, la proliferación y la diferenciación de las células madre.

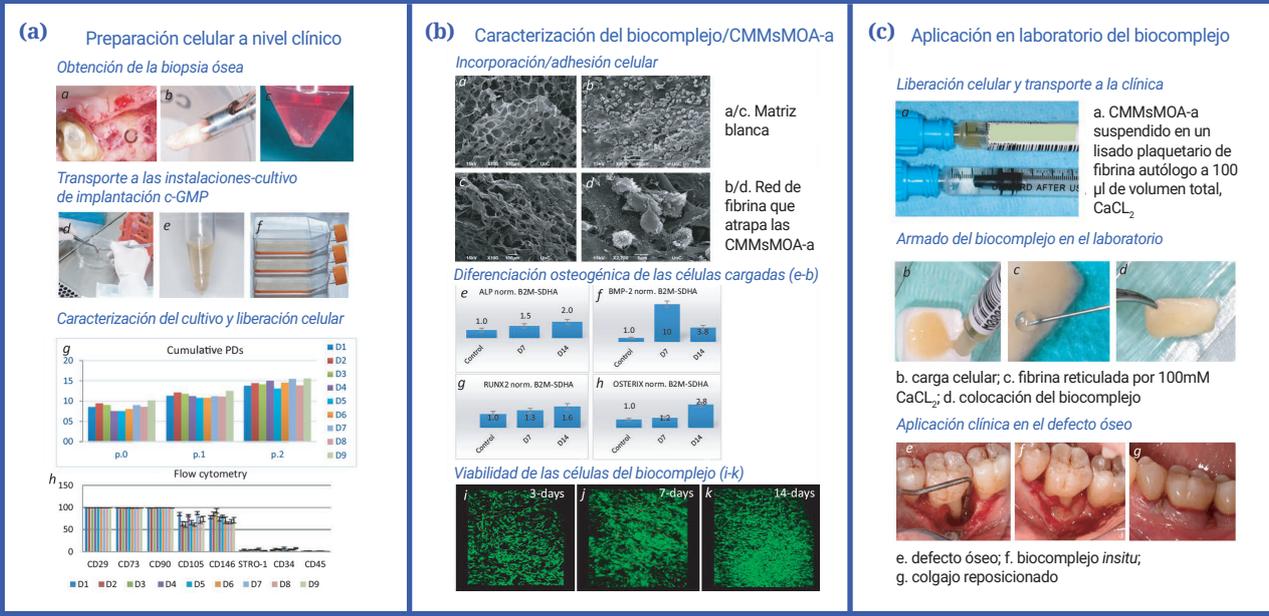
Además, los concentrados de plaquetas proporcionan una fuente de factores de crecimiento que pueden impulsar la regeneración tisular.

Objetivo

Este estudio propone una estrategia terapéutica alternativa para la regeneración de defectos intraóseos, usando las células madre mesenquimales de médula ósea autólogas (CMMsMOA-a) y un lisado de fibrina/plaquetas autólogas (LFP-a; en inglés: "autologous fibrin/platelet lysate") incorporados a una matriz/andamio de colágeno. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia clínica y los posibles efectos secundarios de esta estrategia terapéutica.

Materiales y métodos

- En este ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo se incluyeron 27 pacientes diagnosticados de periodontitis avanzada, que tenían al menos un defecto intraóseo con una profundidad de sondaje (PS) y un nivel de inserción clínica (NIC) ≥ 6 mm con un componente intraóseo ≥ 3 mm, sin evidencia radiográfica de lesión de furcación/endodóntica que requiriera tratamiento quirúrgico.
- Los pacientes con enfermedades sistémicas o tratamientos que pudieran comprometer la cicatrización de la herida, los consumidores de alcohol, las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, los poco cumplidores, y aquellos con un índice de placa (IP) >30 % fueron excluidos del estudio.
- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos:
 - Grupo A: colgajo de mínimo acceso con CMMsMOA-a (recogidas del paciente en una biopsia ósea y cultivadas) y un trasplante LFP-a incorporado a una matriz de colágeno.
 - Grupo B: colgajo de mínimo acceso con una matriz de colágeno enriquecida con LFP-a pero sin CMMsMOA-a.
 - Grupo C: únicamente un colgajo de mínimo acceso.
- Todos los pacientes recibieron instrucciones de higiene oral y un tratamiento periodontal no quirúrgico.
- Los parámetros periodontales fueron recogidos tras la terapia periodontal no quirúrgica, previo al abordaje quirúrgico (al inicio), a los seis, nueve y 12 meses. Los resultados radiográficos se evaluaron a las seis semanas y a los tres, seis, nueve y 12 meses.
- Se llevó a cabo un estricto control de placa e instrucciones de higiene oral postoperatoria desde la semana hasta los 12 meses.
- La variable principal de este estudio fue la ganancia de NIC, tomando las medidas de las recesiones como la variable secundaria. Se realizó un análisis univariante de la varianza con una técnica de diseño de boca partida para las variables clínicas y radiográficas. Las comparaciones por pares con el ajuste de Bonferroni compararon las diferentes medias entre los grupos. El análisis de subgrupos para el tabaquismo se realizó mediante un ANOVA de dos factores antes/después del tratamiento.



(a) Preparación celular a nivel clínico. (b) Preparación del biocomplejo y posterior caracterización *ex vivo*. (c) Armado en el laboratorio y aplicación del biocomplejo en el defecto óseo.

Resultados

- Un total de 9/10 biopsias del grupo A superaron los controles de calidad que evaluaban la posible infección del cultivo y el análisis inmunofenotípico para la expresión de antígenos de superficie específicos, así como la tasa de crecimiento y la viabilidad de las CMMsMOA-a cultivadas.
- No se describieron complicaciones en la cicatrización durante los 12 meses del estudio, ni los tres años de seguimiento posteriores.
- Resultados clínicos:
 - Hubo una mejora significativa desde el inicio hasta los 12 meses. Para todos los grupos, la media marginal estimada para la ganancia del NIC fue de 3 mm (IC del 95 %: 1,9-4,1 mm), la reducción de la PS fue de 3,7 mm (2,7-4,8 mm) y el incremento de la recesión fue de 0,7 mm (0,2-1,3 mm).
 - No hubo diferencias significativas entre los grupos. A lo largo del estudio, los parámetros clínicos mejoraron continuamente. No se encontró ningún efecto de interacción significativo entre los grupos y el tiempo.
- En el 55,6 % de los defectos del grupo A y en el 50 % de los defectos de los grupos B y C se obtuvo un cierre de la bolsa (PS ≤4 mm) y una ganancia de NIC (≥3 mm). Durante el periodo de estudio, el IP se mantuvo en un nivel bajo y se redujo el sangrado al sondaje (SS).
- Resultados radiográficos: a los 12 meses, el grupo B mostró una menor reducción de la distancia entre la línea amelocementaria y la parte más apical del defecto (LAC-PAD) que los grupos A y C. La reducción media marginal estimada (IC del 95 %) fue de 1,8 mm (IC del 95 %: 1,4-1,2 mm), 0,3 mm (0-0,7 mm) y 1,4 mm (1-1,8 mm) para los grupos A, B y C, respectivamente.
- El 66,6 % (6/9), el 50,0 % (5/10) y el 62,5 % (5/8) de los pacientes de los grupos A, B y C eran fumadores, respectivamente. No se detectaron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores, ni tampoco en los resultados clínicos, ni en los radiográficos en ninguno de los tratamientos.

Limitaciones

- El tamaño muestral era pequeño (27 localizaciones). El cálculo del tamaño muestral se estimó en 22 localizaciones en cada grupo para detectar una diferencia real en el NIC de al menos 1 mm.
- La inclusión de pacientes fumadores y el amplio rango del consumo de tabaco (4-30 paquetes/año) entre los tres grupos podría conducir a resultados arbitrarios.
- La heterogeneidad de la distribución de los defectos intraóseos entre los grupos podría influir en los resultados del relleno óseo.
- El método del relleno óseo mediante mediciones en 2D podría conducir a resultados inexactos debido a la superposición de las paredes óseas.
- No existen datos que hagan referencia a la posición de los defectos intraóseos (molar/incisivo).

Conclusiones e impacto

- Este biocomplejo de ingeniería tisular requirió tres semanas de preparación en el laboratorio, tras 20 minutos de cirugía para obtener la biopsia del paciente. Fue bien tolerado y tuvo la ventaja de adaptarse a cualquier tipo de defecto óseo.
- Esta nueva y prometedora herramienta de bioingeniería podría favorecer la cicatrización, probablemente debido a la modulación de la inflamación local y la estimulación de las células locales del huésped. Se espera que otras terapias, basadas en el uso de componentes celulares aislados (factores de crecimiento, proteínas, exosomas, vesículas extracelulares, etc.) sean una alternativa a las células madre.
- A pesar de todo, este estudio presenta algunas desventajas ligadas directamente con la técnica, como el coste, la logística y el tiempo de preparación.
- Los estudios futuros deberían considerar un aumento del tamaño muestral y del periodo de seguimiento, así como el uso de defectos óseos anatómicamente más complejos (defectos intraóseos de dos paredes) para obtener resultados más precisos.