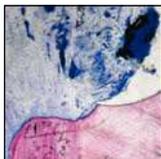


## Evaluación clínica e histológica del cemento óseo de fosfato cálcico en los defectos óseos interproximales en humanos: informe de 4 pacientes



James T. Mellonig, DDS, MS<sup>1</sup>  
 Pilar Valderrama, DDS, MS<sup>2</sup>  
 David L. Cochran, DDS, PhD<sup>3</sup>

*Este estudio evaluó los resultados clínicos e histológicos de un cemento óseo a base de fosfato cálcico en el tratamiento de los defectos intraóseos periodontales en seres humanos. Participaron cuatro pacientes con periodontitis avanzada crónica para los que se planificó un tratamiento con prótesis completas. El cemento se implantó en un defecto por individuo con una profundidad al sondaje anterior a la cirugía de como mínimo 7 mm y un defecto óseo radiográfico de como mínimo 4 mm. El mantenimiento periodontal de los pacientes se evaluó cada 2 semanas. A los 6 meses se repitieron las mediciones clínicas y el diente se extrajo en bloque para su procesamiento histológico. Los resultados demostraron que todos los defectos presentaron una reducción de la profundidad al sondaje y 3 de los 4 defectos presentaron una ganancia del nivel de inserción. Sin embargo, ningún diente presentó regeneración periodontal. No se apreció la formación de hueso nuevo. Se observaron grandes depósitos de cemento óseo encapsulados en el tejido conjuntivo. (Rev Int Odontol Restaur Period 2010;14:118-125.)*

<sup>1</sup>Professor, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas.

<sup>2</sup>Researcher, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas.

<sup>3</sup>Professor and Chair, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas.

Correspondencia: Dr James T. Mellonig, Periodontics Department, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas 78229-3900; e-mail: mellonig@uthscsa.edu.

El objetivo de utilizar un injerto de sustitución ósea para tratar los defectos óseos causados por la enfermedad periodontal es la regeneración de nuevo hueso, cemento y ligamento periodontal. Los materiales aloplásticos son muy aconsejables porque su cantidad es ilimitada, no presentan riesgo de enfermedades infecciosas, y eliminan la morbilidad de la zona donante. Hasta la fecha, ningún material aloplástico ha provocado regeneración periodontal<sup>1-8</sup>.

Se ha desarrollado un nuevo material aloplástico (Norian Periodontal Dental Cement [PDC], Shofu), un cemento óseo de fosfato cálcico inyectable, moldeable y de fraguado rápido, para uso periodontal<sup>9-11</sup>. Este cemento está formado por dos fosfatos de calcio diferentes: carbonato de calcio y fosfato de sodio. Estos componentes se mezclan en el momento de la intervención para formar una pasta que puede inyectarse o aplicarse manualmente. Una vez mezclada, la pasta puede trabajarse hasta 5 min y puede moldearse como se desee. Después de 10 min la pasta se endurece isotérmicamente formando un producto

de pH neutro y no tóxico. El PDC fragua en una apatita carbonatada similar a la hidroxiapatita, con la excepción de un grupo carbonato que sustituye a un grupo hidroxilo<sup>12</sup>. Los estudios ortopédicos y del material han demostrado que el PDC es biocompatible *in situ*<sup>9-13</sup>. Un estudio realizado en animales indicó que el PDC actúa como almacén para la formación ósea en el tratamiento de los defectos periodontales<sup>14</sup>. El PDC se ha evaluado clínicamente en pacientes sometidos a cirugía craneomaxilofacial y ha demostrado ser un sustitutivo mineral óseo adecuado<sup>12,15-18</sup>. Puesto que la regeneración solamente puede confirmarse mediante análisis histológicos, el objetivo de este estudio fue evaluar los resultados clínicos e histológicos de este nuevo cemento óseo inyectable de fosfato cálcico en el tratamiento de los defectos óseos interproximales en seres humanos.

## Materiales y método

En este estudio participaron 4 pacientes que presentaban una periodontitis crónica severa y un pronóstico periodontal imposible. La profundidad al sondaje de todas las piezas era de como mínimo 7 mm y existían indicios radiográficos de pérdida de hueso vertical mayor de 4,0 mm. Todos los pacientes recibieron y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Institutional Board of the University of Texas Health Science Center de San Antonio. Además cada paciente recibió explicaciones verbales sobre todas las

ventajas e inconvenientes de participar en este estudio.

Se seleccionó para el tratamiento una zona de cada paciente. Se proporcionaron instrucciones sobre higiene oral a los pacientes pero no se realizaron desbridamientos ni ajustes oclusales antes de la cirugía. El día de la intervención (inicial) se registró la profundidad al sondaje, la recesión gingival y el nivel de inserción clínica mediante una sonda periodontal de 15 mm de la Universidad de Carolina del Norte (UNC 15) (Hu-Friedy). Las incisiones sulculares se extendieron como mínimo entre una y tres piezas mesiales y distales al diente tratado para asegurar la visualización del defecto y permitir un mejor manejo y colocación del material estudiado. Se elevaron colgajos mucoperiostícos vestibulares y linguales. Antes de realizar el raspado y alisado radicular se realizó una muesca a través y a lo largo de la extensión apical del cálculo<sup>19</sup>. Esto actuó como marca distintiva histológica y cumplió el criterio de superficie radicular contaminada sobre la que basar la regeneración periodontal. Posteriormente se rasparon y alisaron de forma exhaustiva las superficies radiculares y se retiró todo el tejido de granulación. No se utilizó la biomodificación de la superficie radicular. El material de injerto se preparó mezclando el polvo de fosfato monocálcico monohidrato, el fosfato tricálcico alfa y el carbonato de calcio con una solución de fosfato sódico. El polvo y el líquido se mezclaron en una cápsula con un triturador de amalgama durante 20 s. La pasta

resultante se inyectó en el defecto periodontal con un aplicador diseñado especialmente y se alisó. Los colgajos tisulares se colocaron coronalmente y se suturaron. Se dieron instrucciones postoperatorias a los pacientes y se solicitó que realizaran enjuagues con una solución de clorhexidina al 0,12 % dos veces al día. Se recetó hiclato de doxicilina (100 mg/día durante un mínimo de 10 días) e ibuprofeno (800 mg cada 8 h). Los puntos se retiraron de 10 a 21 días más tarde.

La evaluación de los individuos se realizó a intervalos de 2 semanas durante 6 meses, e incluyó la retirada de la placa bacteriana, el raspado y alisado radicular y el ajuste oclusal, en función de las necesidades. A los 6 meses de la cirugía se obtuvieron radiografías periapicales. Las mediciones clínicas se repitieron utilizando la misma sonda UNC de 15 mm. Se realizó una incisión submarginal bajo anestesia local dejando un cuello de 1,0 a 2,0 mm de margen gingival adyacente al diente y se elevaron colgajos de espesor total en los aspectos facial y lingual. El diente y la zona de interés se extirparon en bloque. Las dimensiones generales del bloque fueron tales que se dejaron 2,0 mm o menos de hueso adyacente al diente en la zona de interés. Una vez se liberó por completo la muestra deseada, se extirpó con cuidado y de forma atraumática, se lavó con una solución salina y se colocó en formalina al 10 % con tampón neutro. El defecto residual se reconstruyó con un aloinjerto óseo mezclado con un derivado de la matriz del

**Tabla 1** Evaluación clínica e histológica antes del tratamiento y 6 meses después

Paciente	Edad (a)	Sexo	Zona*	Mediciones clínicas							
				Pretratamiento			6 meses postratamiento				
				PS	REC	NIC	PS	REC	NIC	RPS	NIC2
1	63	Hombre	45 M	12	0	12	5	4	9	7	+3
2	53	Mujer	44 D	8	1	9	6	1	7	2	+2
3	62	Mujer	23 M	10	2	12	4	4	8	6	+4
4	63	Hombre	45 M	7	0	7	4	5	9	3	-2

PS = profundidad al sondaje; REC = recesión gingival; NIC = nivel de inserción clínica; RPS = reducción de la profundidad al sondaje; NIC2 = ganancia (+) o pérdida (-) del nivel de inserción clínica; M = mesial; D = distal.  
\*Sistema de numeración dental de la FDI.

esmalte y se cubrió con una membrana reabsorbible. Tras un período adecuado de cicatrización, el paciente fue remitido para su rehabilitación protésica.

Los cortes tisulares fijados en formalina neutra se lavaron con agua y se deshidrataron en una serie gradual de concentraciones incrementales de etanol. Cada muestra se procesó para su preparación utilizando el método Exakt. Las muestras se infiltraron en una resina de metilmetacrilato y después de su polimerización se cortaron longitudinalmente para obtener cortes histológicos de aproximadamente 150  $\mu$ m. Los cortes se redujeron mediante microtriturado y pulido hasta un grosor final de 20 a 30  $\mu$ m. Cada muestra produjo de 4 a 5 cortes histológicos por bloque.

Se realizó el análisis histomorfométrico de todos los cortes de cada

bloque. Se utilizó un microscopio óptico con cámara para el examen de las muestras y todas las imágenes obtenidas se guardaron como archivo .tiff en un ordenador y se analizaron mediante un programa especializado de análisis de imágenes (Image-Pro Plus, versión 6.0, Media Cybernetics). Antes de registrar ningún dato, el programa se calibró para obtener un cociente 1,0:1,0  $\mu$ m. El examinador desconocía el tipo de material injertado. Se obtuvieron las mediciones lineales de los siguientes parámetros desde la base de la muesca de la raíz: formación de hueso nuevo, cemento nuevo, nueva inserción de tejido conjuntivo y epitelio de unión. Se anotaron y se describieron otros parámetros presentes tales como reabsorción radicular, anquilosis, dirección de las fibras del ligamento periodontal y grado de inflamación.

## Resultados

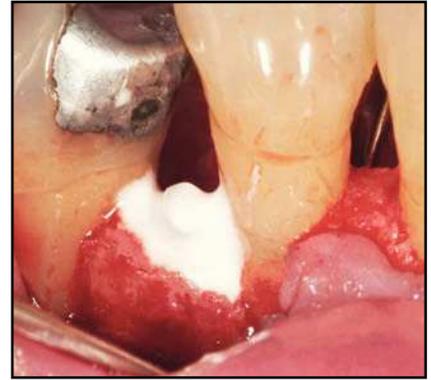
Los resultados de este estudio indican que si bien se produjo una mejoría clínica en todas las zonas, no se observó regeneración periodontal. La tabla 2 muestra los resultados de las mediciones clínicas iniciales y postratamiento. La tabla 1 también muestra el sexo y la edad de los pacientes. Ninguno de ellos era fumador y en todos ellos la cicatrización durante el primer mes fue mala. El tejido gingival estuvo muy inflamado y pudo observarse PDC entre los colgajos. Tras el primer mes, la cicatrización de la herida mejoró de forma espectacular, y hacia los 6 meses se situó dentro de los límites normales (figuras 1a a 1e). La evaluación radiográfica mostró el PDC como pequeños o grandes grupos de material radiolúcido en todas las muestras (figura 2).



**Figura 1a** Paciente 2. Se aprecia una profundidad al sondaje de 8,0 mm en la visita inicial.



**Figura 1b** Defecto amplio de dos o tres paredes con una profundidad de 7,0 mm.



**Figura 1c** El defecto intraóseo se rellena con el cemento óseo de fosfato cálcico.

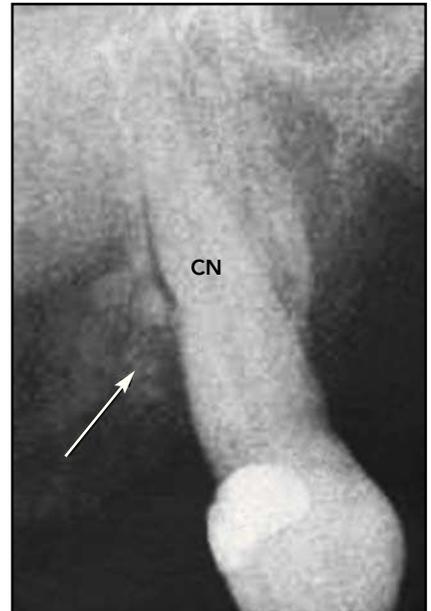


**Figura 1d** Encía inflamada 2 semanas postratamiento. Se observa la dehiscencia de la herida y el cemento óseo de fosfato cálcico.



**Figura 1e** Después de 6 meses, los tejidos ocupan los límites normales a pesar de la acumulación marginal de placa bacteriana.

**Figura 2 (derecha)** Radiografía del canino superior izquierdo del paciente 3 seis meses después de la cirugía. Se observan partículas de cemento óseo de fosfato cálcico (flecha). CN = muesca en el cálculo.



Los resultados histológicos se describen en la tabla 2. La cicatrización histológica fue evidente a través del epitelio de unión en todos los casos excepto en uno (figuras 3 y 4). En dos muestras se observó una pequeña cantidad de cemento e inserción de tejido conjuntivo nuevos (0,1 a 0,2 mm) en la base de la muesca de la raíz. Esta cantidad era tan pequeña que se consideró insignifi-

cante. En todos los cortes se pudieron observar partículas grandes y pequeñas de PDC encapsuladas en tejido conjuntivo. Hacia los 6 meses se había producido una ligera reabsorción del PDC. En dos muestras, el nivel óseo fue de 1,5 a 2,8 mm coronales a la muesca de la raíz. Este hueso estaba situado a 1,0-3,0 mm de la superficie de la raíz y tenía relación con las paredes del defecto óseo original. En dos

muestras se observó un tejido inflamatorio infiltrado predominantemente por linfocitos alrededor del material del injerto. No se observó reabsorción radicular ni anquilosis.

## Discusión

El PDC inyectable y moldeable, si bien demostró una reducción de la

**Tabla 2** Resultados histológicos de los defectos verticales con cemento de fosfato cálcico 6 meses postratamiento

Paciente	Zona*	Medidas histológicas			
		H	Cem	TC	EU
1	45 M	2,73 <sup>†</sup>	0,00	0,00	2,44
2	44 D	1,54 <sup>†</sup>	0,19	0,17	3,06
3	23 M	-1,02	0,10	0,12	4,72
4	45 M	-1,71	0,00	0,00	1,39

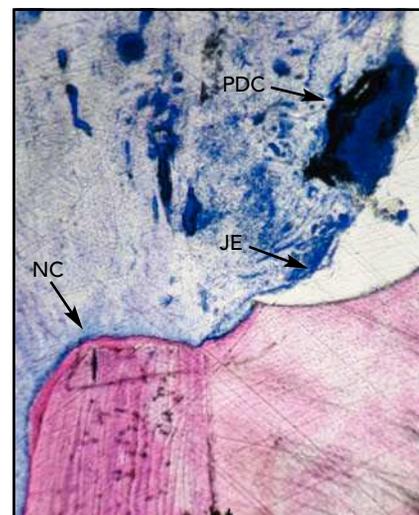
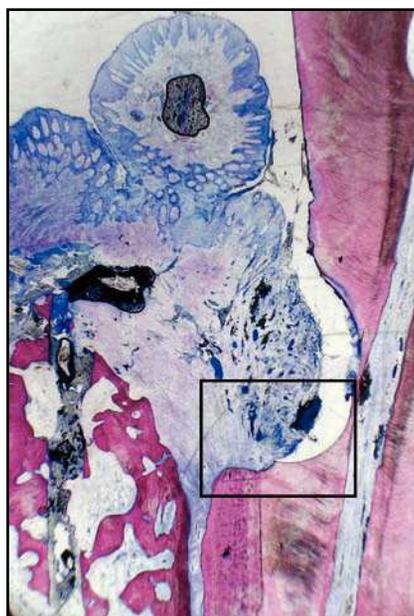
H = hueso por encima de la base de la muesca de la raíz; Cem = cemento nuevo por encima de la base de la muesca de la raíz; TC = tejido conjuntivo nuevo por encima de la base de la muesca de la raíz; UE = base del epitelio de unión al surco; M = mesial; D = distal

\*Sistema de numeración de la FDI

<sup>†</sup>No comporta la formación de hueso nuevo

**Figura 3a** (izquierda) Imagen a bajos aumentos del corte histológico en el paciente 2. Se observa la muesca en el cálculo radicular, las partículas del cemento óseo de fosfato cálcico y el defecto óseo residual (hematoxilina-eosina;  $\times 1$ ).

**Figura 3b** (derecha) Imagen a grandes aumentos del corte histológico de la figura 3a. Se aprecia una capa delgada de cemento nuevo (NC) en la base de la muesca del cálculo radicular. Se aprecia claramente el borde terminal del epitelio de unión (JE) y el cemento óseo de fosfato cálcico (PDC) (hematoxilina-eosina;  $\times 10$ ).

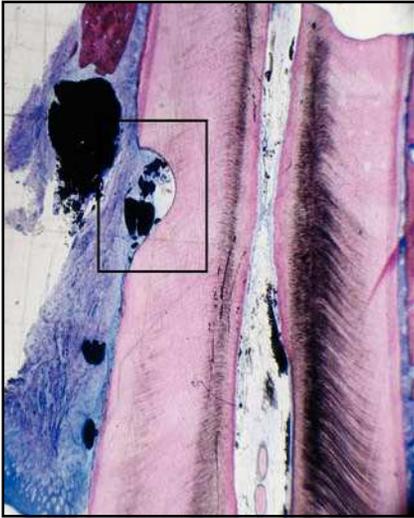


profundidad al sondaje de 2,0 a 7,0 mm y una ganancia del nivel de inserción clínica de 2,0 a 4,0 mm, no se vio acompañado por la regeneración de hueso, cemento o ligamento periodontal nuevos. Las cuatro muestras cicatrizaron por el epitelio de unión (figura 3). El PDC permaneció en forma de partículas de pequeño o gran tamaño encapsuladas en el tejido conjuntivo, de forma que, en su

mayor parte, no presentó inflamación (figura 4). Estos resultados son compatibles con otras observaciones histológicas de una variedad de materiales aloplásticos<sup>1-8</sup>.

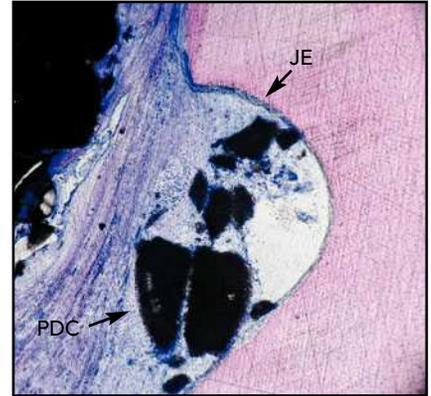
La cicatrización inicial de la herida del tejido blando fue mala ya que los tejidos gingivales estaban muy inflamados. En todos los casos, una vez que se retiraron los puntos se formaron cráteres en el tejido blan-

do y se expuso el fosfato cálcico del cemento óseo. En estas zonas la placa se eliminó de forma metódica y se instruyó a los pacientes en el uso de un cepillo interproximal empapado en clorhexidina. La mala cicatrización de la herida persistió durante 2 o 3 semanas y luego fue mejorando de forma gradual. Hacia los 6 meses las zonas ya no presentaban inflamación ni sangrado al son-



**Figura 4a** (izquierda) Imagen a bajos aumentos de un corte histológico del aspecto mesial del canino inferior izquierdo del paciente 3. Se observan grandes partículas del cemento óseo de fosfato cálcico (hematoxilina-eosina;  $\times 1$ ).

**Figura 4b** (derecha) Imagen a grandes aumentos de la zona de la muesca radicular del corte histológico de la figura 4a. JE = epitelio de unión, PDC = cemento óseo de fosfato cálcico (hematoxilina-eosina;  $\times 10$ ).



daje, a pesar de una cierta acumulación marginal de placa bacteriana.

Debe hacerse énfasis en que todos los pacientes fueron visitados para realizar el mantenimiento periodontal cada 2 semanas hasta el momento de la biopsia a los 6 meses. El mantenimiento consistió en un raspado con instrumental ultrasónico para eliminar la placa bacteriana y el cálculo supragingival y realizar los ajustes oclusales necesarios. Todas las piezas presentaron una movilidad de Miller inicial de grado 1 o 2. El control de la movilidad de las piezas se consideró extremadamente importante ya que un exceso de movilidad afecta de forma negativa a la cicatrización de la herida<sup>20,21</sup>.

Las zonas de las que se extrajeron las resecciones en bloque cicatrizaron sin complicaciones y con la reconstrucción de la cresta alveolar completa. Se proporcionaron todos los cuidados restauradores necesarios sin ningún coste adicional para los pacientes, y eso

incluyó los implantes dentales endoóseos para estabilizar las prótesis en caso necesario.

En las intervenciones de injerto óseo de sustitución realizadas en la práctica clínica, sin una finalidad investigacional, se utiliza rutinariamente la biomodificación de la superficie radicular. Con anterioridad se ha descrito, aunque nunca se ha confirmado, que es posible un resultado regenerador gracias a la aplicación de ácido cítrico en la superficie radicular antes del cierre del colgajo<sup>19</sup>. En el estudio aquí descrito no se utilizó la biomodificación de la superficie radicular ya que suponría la adición de otra variable y podría dar lugar a resultados confusos.

Un comentario reciente cuestionó la necesidad de la resección en bloque para su análisis histológico, por razones humanitarias o incluso éticas<sup>22</sup>. Un comité institucional de evaluación autorizó el protocolo de este estudio y todos los pacientes que participaron leyeron y firmaron el

consentimiento informado. Además, cada paciente recibió información y asesoramiento adicional sobre los detalles de su participación, riesgos incluidos, y dispuso de libertad para abandonar el estudio en cualquier momento. En este comentario también se sugirió que «un estudio bien diseñado que utilizase imagenología dental y resultados clínicos durante un período de tiempo adecuado permitiría evaluar el éxito de una intervención regeneradora»<sup>22</sup>. La regeneración periodontal solamente puede confirmarse mediante análisis histológicos.

Lieb y Kowalski<sup>22</sup> creyeron que los estudios histológicos de las resecciones en bloque deben evaluarse exclusivamente por sus méritos en investigación y que no cumplen el *gold standard* de la investigación basada en la evidencia. La histología humana para evaluar la regeneración periodontal es el nivel más alto disponible de investigación basada en la evidencia. Hasta que la metodología

científica no permita analizar el hueso, cemento y ligamento periodontal de nueva formación, la histología humana deberá seguir siendo el *gold standard* como estudio demostrativo preliminar de cualquier producto regenerativo en seres humanos.

## Conclusión

Este estudio, así como otros que han utilizado una variedad de materiales aloplásticos, indica que la profundidad al sondaje y la inserción clínica mejoraron de forma significativa en comparación con los valores iniciales. Sin embargo, ningún material aloplástico ha demostrado la regeneración periodontal en seres humanos<sup>1-8</sup>. Este estudio demostró que Norian Periodontal Dental Cement indujo una cicatrización histológica similar a la de otros materiales aloplásticos: encapsulación fibrosa del material aloplástico acompañada por epitelio de unión.

## Bibliografía

1. Stahl SS, Froum S. Histologic evaluation of human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. I. Three to eight months. *J Periodontol* 1986;57:211-217.
2. Stahl SS, Froum SJ, Tarnow D. Human clinical and histologic responses to the placement of HTR polymer particles in 11 intrabony lesions. *J Periodontol* 1990;61:269-274.
3. Nevins ML, Camelo M, Nevins M, et al. Human histologic evaluation of bioactive ceramic in the treatment of periodontal osseous defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2000;20:458-467.
4. Stahl SS, Froum SJ. Histologic and clinical responses to porous hydroxylapatite implants in human periodontal defects. Three to twelve months postimplantation. *J Periodontol* 1987;58:689-695.
5. Froum SJ, Kushner L, Scopp IW, Stahl SS. Human clinical and histologic responses to Durapatite implants in intraosseous lesions. Case reports. *J Periodontol* 1982;53:719-725.
6. Baldock WT, Hutchens LH Jr, McFall WT Jr, Simpson DM. An evaluation of tricalcium phosphate implants in human periodontal osseous defects of two patients. *J Periodontol* 1985;56:1-7.
7. Froum S, Stahl SS. Human intraosseous healing responses to the placement of tricalcium phosphate ceramic implants. II. 13 to 18 months. *J Periodontol* 1987;58:103-109.
8. Carranza FA Jr, Kenney EB, Lekovic V, Talamante E, Valencia J, Dimitrijevic B. Histologic study of healing of human periodontal defects after placement of porous hydroxylapatite implants. *J Periodontol* 1987;58:682-688.
9. Constantz BR, Ison IC, Fulmer MT, et al. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science* 1995;267:1796-1799.
10. Jupiter JB, Winters S, Sigman S, et al. Repair of five distal radius fractures with an investigational cancellous bone cement: A preliminary report. *J Orthop Trauma* 1997;11:110-116.
11. Cohen MS, Whitman K. Calcium phosphate bone cement—The Norian skeletal repair system in orthopedic surgery. *AORN J* 1997; 65:958-962.
12. Gómez E, Martín M, Arias J, Carceller F. Clinical applications of Norian SRS (calcium phosphate cement) in craniofacial reconstruction in children: Our experience at Hospital La Paz since 2001. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:8-14.
13. Goodman SB, Bauer TW, Carter D, et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(348):42-50.
14. Shirakata Y, Oda S, Kinoshita A, Kikuchi S, Tsuchioka H, Ishikawa I. Histocompatible healing of periodontal defects after application of an injectable calcium phosphate bone cement. A preliminary study in dogs. *J Periodontol* 2002;73:1043-1053.
15. Wolff KD, Swaid S, Nolte D, Böckmann RA, Hölzle F, Müller-Mai C. Degradable injectable bone cement in maxillofacial surgery: Indications and clinical experience in 27 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32:71-79.
16. Stanton DC, Chou JC, Carrasco LR. Injectable calcium-phosphate bone cement (Norian) for reconstruction of a large mandibular defect: A case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:235-240.
17. Verret DJ, Ducic Y, Oxford L, Smith J. Hydroxyapatite cement in craniofacial reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:897-899.
18. Chambers PA, Loukota RA, High AS. Vascularisation of Norian CRS bone cement and its replacement by autologous bone when used for orbital reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45:77-78.
19. Cole RT, Crigger M, Bogle G, Egelberg J, Selvig KA. Connective tissue regeneration to periodontally diseased teeth. A histological study. *J Periodontol Res* 1980;15:1-9.
20. Fleszar TJ, Knowles JW, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR, Ramfjord SP. Tooth mobility and periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1980;7:495-505.
21. Burgett FG, Ramfjord SP, Nissle RR, Morrison EC, Charbeneau TD, Caffesse RG. A randomized trial of occlusal adjustment in the treatment of periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 1992;19:381-387.
22. Lieb AM, Kowalski CJ. Human histological research: Is it necessary? Humane? Ethical? *J Periodontol* 2005;76:1207-1210.