

¿Cuál es la indicación y eficacia de la terapia quirúrgica regenerativa en el tratamiento de la periimplantitis?

What is the indication and efficacy of regenerative surgical therapy in the treatment of peri-implantitis?

FABRIZI S*
ORTIZ-VIGÓN CARNICERO A*
BASCONES MARTÍNEZ A**

Fabrizi S, Ortiz-Vigón Carnicero A, Bascones Martínez A. ¿Cuál es la indicación y eficacia de la terapia quirúrgica regenerativa en el tratamiento de la periimplantitis? *Av Periodon Implantol*. 2014; 26, 2: 91-105.

RESUMEN

Objetivos: Revisar la literatura científica sobre la indicación y eficacia de la terapia quirúrgica regenerativa en el tratamiento de la periimplantitis.

Estrategia de búsqueda: se llevó a cabo una búsqueda en PubMed y una búsqueda manual de los artículos publicados en idioma Inglés desde el 1990 hasta el 8 de septiembre de 2010.

Resultados:

Indicación de la terapia regenerativa: Los factores relacionados con el paciente y con las localizaciones parecen tener algún tipo de influencia en el delicado proceso de la regeneración peri implantaria. Sin embargo, ni los estudios en animales ni los estudios en seres humanos proporcionan datos claros sobre la importancia de cada uno de estos factores en los resultados clínicos e histológicos de la regeneración periimplantaria.

Eficacia de la terapia regenerativa: a) *Estudios en animales:* La formación de hueso y la reosteointegración son objetivos factibles en los implantes previamente infectados. Sin embargo, la cantidad del nuevo hueso en contacto con el implante no es predecible. Las características de la superficie del implante y el diseño del implante pueden ser factores limitantes en la obtención de reosteointegración. b) *Estudios en humanos:* el abordaje quirúrgico asociados con los procedimientos de regeneración resultan ser eficaces en la reducción de la profundidad de sondaje, de ganancia en el nivel de inserción clínica así como también se encontró, un porcentaje moderado de relleno óseo clínico y radiográfico. Se encuentran resultados contrastante sobre el beneficio real de la colocación membranas junto con materiales de injerto óseo.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad periimplantitis; periimplantitis; defectos de la periimplantitis, terapia regenerativa, tratamiento quirúrgico, terapia quirúrgica, tratamiento regenerativo.

SUMMARY

Objectives: To review the literature on the indication and efficacy of regenerative surgical therapy in the treatment of peri-implantitis.

Search Strategy: A search of PubMed and a hand search of articles were conducted. English language articles published up to September 8, 2010 were included.

Results: *Indication of regenerative therapy:* Sites and patient related factors seem to have some kind of influence on the sensitive process of periimplant regeneration. However, neither ani-

* Odontólogo. Alumno Máster de Periodoncia. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

** Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia. Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial (Estomatología III). Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid. España.

mal nor human studies give clear data on the weight of each individual factor on the clinical and histological outcomes of periimplant regeneration.

Efficacy of regenerative therapy: a) *Animal studies:* Bone formation and re-osseointegration are feasible goals in previously infected implants. However, the amount of the newly formed bone in contact with the implant is not predictable. The implant surface features and implant design could be limiting factors in obtaining re-osseointegration. b) *Human studies:* The surgical approach associated with regenerative procedures resulted in being effective in reducing probing depth and gaining clinical attachment level. A moderate percentage of clinical and radiographic bone filling was also found. Contrasting results are found on the real adjunctive benefit of barrier membrane placement in conjunction with bone graft materials.

Clinical implications: even if the technique involves two simultaneous surgery sites, needing an high compliance by the patient, is unquestionable the vantage to can operate without narcosis, only availing of local anesthesia.

KEYWORDS: Peri-implant disease, peri-implantitis, peri-implant defects, regenerative therapy, surgical treatment, surgical therapy, regenerative treatment.

Fecha de recepción: 12 de septiembre de 2010.

Fecha de aceptación: 15 de octubre de 2010.

INTRODUCCIÓN

La periimplantitis es una enfermedad infecciosa que provoca la pérdida de hueso y tejidos blandos que rodean los implantes dentales previamente osteointegrados con éxito. Por definición, la infección bacteriana es causa del inicio del proceso inflamatorio a su vez responsable de la reabsorción del tejido óseo en contacto con la superficie del implante.

De acuerdo con el informe del consenso del Sexto Workshop Europeo en Periodontoncia (Lindhe and Meyle, 2008), sólo dos estudios transversales presentan los datos sobre la prevalencia de las enfermedades periimplantarias. La periimplantitis se identificó en 28% de los sujetos en uno y en más del 56% en el otro estudio. Cuando se calculaba la prevalencia a nivel de los implantes, se encontraba respectivamente un 12% y 43% de localizaciones periimplantarias afectadas.

Lang y colaboradores publicaron un artículo en el 2004 presentando las declaraciones del consenso y enumerando los procedimientos clínicos recomendados para el tratamiento de las periimplantitis que presentan los mejores resultados en cuanto a supervivencia de los implantes y las complicaciones a ellos relacionados (Lang et al, 2004).

Sobre la base de un diagnóstico periódico específico, "the Cumulative Interceptive Supportive Therapy

(CIST) protocol", se recomendaban 4 tipos de protocolos.

Recomendaciones científicas más claras se han hecho con respecto al desbridamiento mecánico, al tratamiento antiséptico y al tratamiento con antibióticos, mientras que el beneficio adjunto del tratamiento quirúrgico y de regeneración al tratamiento CIST fueron documentado por estudios de serie de casos, estudio de un solo caso y una serie de experimentos en animales.

En esos estudios el tratamiento regenerativo consistió en regeneración ósea guiada (ROG) con membrana reabsorbible y no reabsorbible, con materiales de injerto autólogo y xenoinjerto, con factores de crecimiento, y mediante el uso combinado de algunos de estos materiales. A menudo estos tratamientos fueron combinados con la descontaminación de las superficies de los implante mediante instrumentos rotatorio (mecánicos), con la aplicación de agentes químicos y mediante láser.

Hasta la fecha, no hay evidencia del efectivo beneficio adjunto del tratamiento quirúrgico de regeneración sobre el tratamiento de descontaminación y desbridamiento quirúrgico y no quirúrgico en la periimplantitis.

El objetivo de este artículo es revisar la literatura científica a disposición sobre las indicaciones y eficacia

de la terapia quirúrgica de regeneración en el tratamiento de la periimplantitis.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS

Para la revisión de la literatura, se llevó a cabo una búsqueda electrónica en PubMed utilizando los términos MeSH (peri implant disease OR periimplantitis OR peri-implantitis OR peri-implant disease OR peri-implant defects OR peri implant defects) AND (regenerative therapy OR surgical treatment OR surgical therapy OR regenerative treatment) desde el 1990 hasta el 8 septiembre de 2010.

Publicaciones citadas en otros estudios o revisiones se han utilizado como fuente para la búsqueda. Se hizo una búsqueda manual de los artículos publicados recientemente en JOMI, JCP, y JP. Se han incluido en la revisión sólo los artículos en idioma Inglés. De los 407 títulos encontrados, 74 era revisiones y 333 fueron artículos originales. La revisión de los títulos permitió la selección de 127 resúmenes. Al final se incluyeron un total de 44 estudios. Veintitrés de éstos eran estudios en animales y veintiuno en seres humanos. Además se enumeran las conclusiones de consensos y los resultados de revisiones sistemáticas.

INDICACIONES DE LA TERAPIA QUIRÚRGICA REGENERATIVA EN LOS IMPLANTES INFECTADOS PREVIAMENTE OSTEOINTEGRADOS

De acuerdo con la revisión de Lang y colaboradores (Lang et al, 2004) solamente los defectos periimplantarios que sangran al sondaje (BoP+) y con pérdida ósea de más de 2 mm deberían ser tratados con procedimientos quirúrgico resectivo o de regeneración.

Lamentablemente no hay más recomendación sobre por ejemplo las variables a considerar a la hora de elegir paciente o el defecto periimplantario ideal para el tratamiento de regeneración periimplantaria.

Se han publicado numerosos estudios que demuestran la importancia de diferentes factores capaces de afectar el delicado proceso de la regeneración periodontal. Se ha comprobado que cuanto más profundo sea el defecto, mayor será la cantidad de mejoría clínica, mientras que el más amplio sea el defecto, menor es la ganancia de inserción y de relleno óseo (Tonetti et

al, 1993, Tonetti et al, 1996). También se ha demostrado que estos factores, junto con los números de las paredes óseas residuales, deben tenerse en cuenta para la elección del procedimiento quirúrgico y el material regeneración usado (Cortellini and Tonetti, 2005).

Pese a eso, no se han realizado estudios en humanos con el fin de aclarar si la anatomía ósea alrededor del implante pueda influir en la regeneración del defecto. Los resultados de un reciente artículo mostró muchas similitudes entre las configuraciones y tamaños de los defectos óseos periimplantarios inducidos por ligadura en perros y los defectos que ocurren naturalmente en los humanos (Schwarz et al, 2007) declarando así el modelo animal como un modelo viable para la valoración de la eficacia de la regeneración periimplantaria.

Según este estudio, tanto en humanos como en perros, se encontraron dos clases diferentes de defectos óseos periimplantarios. "Mientras que los defectos de clase I destacan componentes bien definidos de un defecto intraóseos, los defectos de Clase II se caracteriza por la pérdida ósea horizontal consistente, identificable como una exposición supraalveolar de las superficie estructurales del implante". Además, en los defectos de clase I, la posición de la componente intraósea, con respecto al cuerpo del implante, nos permite identificar cinco configuraciones diferentes. Estas diferencias se basan en el ancho de la componente vertical, horizontal y de la componente intraóseos circunferencial o de la combinación entre las diferentes componentes (Schwarz et al, 2007). Los resultados mostraron que los defectos periimplantarios de clase Ie (componente intraóseos circunferencial puro) son la configuración más común tanto en humanos como en animales. En otro estudio el mismo autor, encuentra que los defectos clase Ie tendían a mostrar mayor reducción media de la profundidad de sondaje (PS) y ganancia de inserción clínica cuando se comparan con los de clase Ib y de clase Ic (Schwarz et al, 2010).

En una revisión sistemática recientemente publicada se mostro que los efectos del tratamiento de la infección periimplantaria entre los estudios en animales y humanos muy parecidos. Se vio que no había diferencia estadísticamente en la reducción PS y en el ganancia de inserción clínica entre los estudios en animales y humanos. De todas formas los autores refieren que hubo una gran heterogeneidad entre los estudios en humanos y animales en términos de diseños de estudios y métodos de tratamiento. Por lo tanto, los resultados de esta metaanálisis deben interpretarse con cau-

tela. La heterogeneidad entre los estudios y sus causas merecen más investigaciones (Faggion et al, 2010).

Otros autores han investigado qué factores pueden influir sobre la morfología del defecto óseo alrededor de los implantes. Weng y colaboradores demuestran que la posición del implante, la ubicación y la configuración del microgap pueden influir en la morfología ósea periimplantaria (Weng et al, 2008, Wang et al, 2010). Por otra parte se ha demostrado, que el sistema de implante usado, el tipo de hueso en el que está insertado el implante y la morfología y posición de la restauración protésica son parámetros a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento a usar (Claffey et al, 2008).

Desafortunadamente la mayoría de los estudios aquí revisados no ofrecen datos claros sobre las características del defecto óseo periimplantario y en ningún estudio se han usado estos datos para comprobar si existe un posible efecto sobre los resultados obtenidos.

Los resultados de los estudios en animales donde los defectos periimplantarios se han creado artificialmente sugieren que cuanto mayor sea la brecha alrededor de los implantes, menos favorable son los resultados histológicos del tratamiento a corto plazo.

Por otra parte, los defectos más anchos parecían beneficiarse más de la colocación de injertos óseos (BioOss®) que los defectos más estrecho de 1 mm (Polyzois et al, 2007).

De acuerdo con estos hallazgos podemos especular que la configuración del defecto óseo puede ser un factor limitante para la regeneración periimplantaria. De esta manera, los defectos más estrechos parecen ser más favorable a la hora de obtener reosteointegración y relleno óseo.

Por otra parte se ha comprobado que los defectos circunferenciales con diversas dimensiones (ancho 1-2,25 mm) que se producen en la parte más coronal de las localizaciones receptoras tras la colocación del implante se resolvieron por completo durante la cicatrización (Botticelli et al, 2004). Sin embargo, en las localizaciones donde antes de la colocación del implantes se eliminó intencionalmente la pared ósea vestibular, la curación en este área llevó a una resolución incompleta del defecto. Mientras que en la cara mesial, distal y lingual del implante la curación fue completa (Botticelli et al, 2004).

Los autores especulan que en cierta medida este relleno óseo comprometido puede estar relacionado con

un inadecuado mantenimiento del espacio obtenido con la membrana barrera usada (Botticelli et al, 2004), así que en este caso la elección del procedimiento regenerativo seleccionados pudo haber influido en la regeneración ósea en el área específico alrededor del implante.

Como se ha mencionado, otros factores deben tenerse en cuenta cuando nuestro objetivo es la regeneración periimplantaria. También se ha investigado el efecto de la curación sumergida y no sumergida tras el tratamiento regenerativo periimplantario en defectos inducidos por ligadura (Singh et al, 1993, Grunder et al, 1993).

Los resultados de estos estudios son divergentes. En el estudio publicado por Singh y cols. (1993), la curación sumergida resultó tener ventajas respecto al otro enfoque en términos de regeneración ósea y osteointegración, mientras que en el estudio de Grunder y cols. (1993) no se han encontrado diferencias entre los dos tratamientos. La discordancia entre los estudios puede ser explicada por el diferente modelo animal usado y por las diferencias existentes en cuanto a configuración de los defectos.

La osteointegración se caracteriza por una conexión estructural directa y funcional entre el hueso vivo y la superficie de un implante, sin la intervención del tejido fibroso (Adell et al, 1985).

Se ha demostrado que las características de la superficie del implante son importantes en la interacción inicial entre la sangre y el implante (Lemons, 2004). Esos factores pueden alterar física y químicamente la reacción entre hueso e implante durante la formación inicial del hueso (modelado) alrededor del implante (Coelho and Lemons, 2009). De esta manera, como la osteointegración podría verse afectada por las características de la superficie del implante (composición química, fosfato de calcio (CaP) recubrimiento y rugosidad de la superficie) y el diseño del implante (Junker et al, 2009, Wennerberg and Albrektsson, 2009). Del mismo modo, la reosteointegración en implantes previamente infectados también pueden verse afectados por esos factores.

En ambos casos, se han encontrado dificultades en sacar sólidas conclusiones sobre el tema debido a las diferencias entre los protocolos de estudio usados, la inadecuada caracterización de la superficie de los implantes usado en los estudios revisados, y la escasa estandarización los métodos usados para medir y evaluar los resultados histológicos y clínicos.

Una observación frecuente en muchos estudios en animales es el hecho de que parece difícil conseguir reosteointegración en los implantes previamente contaminados y a pesar de que con frecuencia se observase un aceptable aumento de volumen óseo (Grunder et al, 1993, Persson et al, 1999, Wetzle et al, 1999).

En los estudios de Grunder y cols. (1993) y Persson y cols. (1999) se utilizaron implantes de superficie mecanizada. En el primer artículo no se obtuvo ninguna ganancia ósea durante la cicatrización de defectos tratado con membrana no reabsorbible. En el segundo estudio se obtuvo una pequeña cantidad de relleno óseo, sin embargo la reosteointegración se produjo solamente en la parte apical de los defectos.

Solamente en el estudio Wetzle y cols. (1999) ha sido evaluado el efecto del diseño del implante y de las características la superficie sobre la terapia de regeneración periimplantaria. Se examinaron los potenciales de curación y la reosteointegración en defectos periimplantarios mesial y distal de implantes con diferentes superficies (Wetzle et al, 1999).

Los resultados obtenidos muestran una mejor reosteointegración (19,7%) y relleno óseo (83,4%) para los implantes con superficie SLA (chorreado y grabado al ácido) que respectivamente para las superficies (M) mecanizada (2% y 61,7%) y (con chorreado de plasma de titanio) TPS (13,6% y 72,6%).

De la misma manera los resultados de Shibli y cols. (2003) (Shibli et al, 2003) demuestran que en los implantes (HA), caracterizado por obtener la mayor proporción de hueso mineralizado en contacto con el implante, tenían el porcentaje más bajo de reosteointegración cuando se mide en la cara mesiodistal del implante. Entonces, la reosteointegración no ocurre como consecuencia directa del aumento del volumen óseo ganado alrededor del implante y parece que las características de la superficie del implante puedan tener un papel en este fenómeno.

Un estudio recientemente publicado confirma esos resultados (Parlar et al, 2009). En este experimento, los implantes colocados en mandíbulas de perros consistían de una parte basal y de un cilindro intercambiable intraóseo (EIIC).

La parte EIIC de los implantes consistió de tres superficies diferentes: (M), (SLA), o (TPS). Ocho semana post-implantación, se inició la periimplantitis inducidas por ligadura y prolongada hasta que la pérdida ósea lle-

gara al conexión entre la dos partes del implante. Se utilizaron tres modalidades de desinfección para tratar la infección periimplantaria: (T1) la EIIC fue cambiado por una EIIC prístina, (T2) la EIIC se chorreó in situ con solución salina, y (T3) la EIIC fue removido, limpiado fuera de la boca por pulverización de solución salina, esterilización, y a continuación se volvió a montar.

El procedimiento de regeneración consistió en regeneración ósea guiada, colocando una membrana de colágeno sobre cada implante y, más tarde, después de 3 meses, las muestras fueron procesadas mediante histología y análisis histomorfométrico. Para las mediciones se considerado sólo la cara lingual del implante. Según los resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la altura de hueso crestal (relleno óseo) entre los tipos de superficie, mientras que para el nivel de BIC, los resultados fueron significativamente mejores para la superficie SLA seguido por TPS en comparación con las superficies M.

Sorprendentemente, cuando los tratamientos se compararon entre sí, los resultados mostraron que T2 tiene el nivel más alto de BIC siendo significativamente mejor que los niveles de T1 y T3, mientras no se encontraron diferencia estadísticamente significativa en los valores de BIC entre las modalidades de tratamiento para el implante SLA (Parlar et al, 2009). Como se mencionó antes, no se pueden extraer ninguna conclusión decisiva de estos estudios (para una revisión ver (Renvert et al, 2009), pero, muy probablemente la superficie del implante puede ser, en el futuro, una variable limitante si nuestro tratamiento está dirigido a la obtención de reosteointegración.

La presencia o ausencia de mucosa queratinizada alrededor de un implante dental se ha demostrado ser una variable explicativa potencial para el mantenimiento del nivel óseo alrededor del implante (Roos-Jansaker et al, 2006). Warrer y cols. (1995) (Warrer et al, 1995) demostraron en un monos que la ausencia de mucosa queratinizada alrededor del implante agrava el impacto de la acumulación de placa y de la inflamación del tejido alrededor del implante. Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de demostrar que exista una cantidad determinada de mucosa queratinizada esencial para mantener una condición clínicamente sana alrededor del implante dental (Wennstrom et al, 1994, Bengazi et al, 1996, Zitzmann et al, 2001).

Entre los estudios revisados, sólo dos de ellos (Azzeh, 2008, Romanos and Nentwig, 2008) dan datos sobre el

nivel pretratamiento de la mucosa queratinizada, mientras que ninguno analiza su efecto sobre la regeneración periimplantaria.

Con respecto a la selección del paciente, la experiencia clínica y el árbol de decisiones basada en evidencia que ahora se aplica en la regeneración periodontal (Cortellini and Tonetti, 2005), podría tener útil aplicación en la toma de decisiones para la regeneración periimplantaria.

EFICACIA DE LA TERAPIA REGENERATIVA EN IMPLANTES INFECTADOS PREVIAMENTE OSTEOINTEGRADOS. RESULTADOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

La terapia de regeneración en implantes infectados previamente osteointegrados está dirigida a la obtención de la formación de nuevo hueso. Es decir, obtener "reosteointegración", sobre la superficie de un implante que perdió su "osteointegración" durante el proceso inflamatorio (Lindhe and Lang, 2008). Un procedimiento que pretende obtener reosteointegración debe (1) garantizar que la regeneración de hueso desde las paredes del defecto puede ocurrir, y que sea sustancial; y (2) que "re-juvenate" la superficie del implante contaminado (expuestos) (Lindhe and Lang, 2008).

La evaluación histológica y las mediciones histomorfométricas son los métodos más usados para evaluar la reosteointegración en modelos animales (Parlar et al, 2009, You et al, 2007, Deppe et al, 2001, Grunder et al, 1993, Hanisch et al, 1997a, Hall et al, 1999, Hurzeler et al, 1995, Hurzeler et al, 1997, Machado et al, 1999, Machado et al, 2000, Nociti et al, 2000, Nociti et al, 2001a, Nociti et al, 2001b, Schou et al, 2003a, Schou et al, 2003b, Schou et al, 2003c, Schou et al, 2003d, Sennerby et al, 2005, Shibli et al, 2003, Shibli et al, 2006, Wetzel et al, 1999, Schupbach et al, 1994, Singh et al, 1993, Kim et al, 2009, Ribeiro et al, 2010, Yan et al, 2009).

Estas herramientas proporcionan una descripción cualitativa (presencia de tejido mineralizado vs no mineralizado del tejido conectivo fibroso) y cuantitativa de la cicatrización ósea en la interfase hueso-implante, que se mide normalmente como el hueso en contacto con implante (BIC), la fracción de área que ocupación el hueso y las tasas de aposición mineralaria (Renvert et al, 2009).

Por otra parte, por razones éticas, los resultados clínicos y radiológicos, como el relleno óseo clínico y ra-

diográfico, la reducción de la profundidad de sondaje y el porcentaje de la resolución de defectos, son las mediciones más utilizadas en seres humanos (Behneke et al, 2000, Behneke et al, 1997, Jovanovic et al, 1992, Khoury and Buchmann, 2001, Schwarz et al, 2006a, Roos-Jansaker et al, 2007b, Roos-Jansaker et al, 2007a, Haas et al, 2000, Azzeq, 2008, Romanos and Nentwig, 2008, Tozum and Keceli, 2008, Deppe et al, 2007, Buchter et al, 2004, Suh et al, 2003, El Chaar and Jalbout, 2002, Petrungaro, 2002, Tinti and Parma-Benfenati, 2001, Muller et al, 1999, von Arx et al, 1997, Hammerle et al, 1995, Romanos et al, 2009).

Por esta razón los estudios en animales y humanos se revisaran por separado.

ESTUDIOS EN ANIMALES

En el informe del consenso sobre las enfermedades periimplantarias (Sexto Workshop Europeo en Periodontoncia) (Lindhe and Meyle, 2008) se establece que el tratamiento no quirúrgico de la periimplantitis no es eficaz (Renvert et al, 2008).

De acuerdo con la revisión, el tratamiento no quirúrgico es efectivo para mejorar los parámetros clínicos de la periimplantitis mientras que el tratamiento quirúrgico asociado con la descontaminación de la superficie del implante y el uso de una técnica sumergida, obtenía mejores resultados en términos de ganancia ósea radiográfica, reosteointegración (Schwarz et al, 2006b) y parámetros microbiológicos (Hayek et al, 2005).

Del mismo modo, en el estudio realizado por Persson y cols. (1999) (Persson et al, 1999), la curación sumergida, después del desbridamiento con colgajo abierto y seguido de dos diferentes métodos de desinfección, produjo la resolución completa de la herida aunque los resultados fueron menos confortantes en cuanto a reosteointegración. Los hallazgos histológicos de este estudio muestran que el relleno óseo obtenido se debe a la osteogénesis aposicional de las paredes del defecto y que la superficie del implante se encontraba separada del hueso recién formado por una cápsula de tejido conectivo.

Estos hallazgos coinciden con los resultados de otros estudios (Hurzeler et al, 1997, You et al, 2007) donde se comparaban las curaciones de los tejidos periimplantarios previamente infectados, tras un tratamiento de solo desbridamiento con colgajo abierto (OFD) y de OFD asociado con procedimientos de regeneración.

Una serie de artículos escritos por Schou y colaboradores (Schou et al, 2003d, Schou et al, 2003c, Schou et al, 2003a) demuestran claramente que, comparado con el solo OFD, el OFD asociado con terapia de regeneración puede lograr una mejora de los resultados clínicos, radiológicos e histológicos. En este estudio se colocaron en los maxilares de ocho monos un total de 64 implantes con superficie TPS. Después de un periodo de cicatrización de 3 meses con estricto control de placa, se empezó y un modelo de periimplantitis experimental que se mantuvo durante 14-22 meses. Este se caracterizaba por pérdida de masa ósea alrededor del implante de 4 a 6 mm. Tras este periodo se volvía a establecer un estricto control de placa y se pasó a realizar los diferentes tratamientos quirúrgicos que involucraban respectivamente OFD más la colocación de hueso autólogo más membrana (B + M), OFD más el hueso autólogo (B), OFD más membrana (M), o OFD solo (control) (C). Los resultados del primer estudio (Schou et al, 2003c) mostraron una mayor ganancia ósea radiográfica de 4,7 mm alrededor de los implantes tratados con B + M, respecto a la ganancia registrada tras el tratamiento B (4,0 mm), M (3,0 mm), y C (1,9 mm) respectivamente.

En las evaluaciones estereológica e histológica (Schou et al, 2003d), se confirmó que el mayor porcentaje medio de BIC (BIC=45%) se obtuvo en los defectos tratados con B + M ($p < 0,05$). Los valores correspondientes para los grupos B, M, C y fueron de 22%, 21% y 14% respectivamente. Curiosamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos B, M y C. Estos resultados sugieren que la selección de un procedimiento regenerativo respecto a otro, podría ser de tremenda importancia con respecto a la calidad de los resultados que vamos a obtener. Al igual que en los últimos dos estudios, (Schou et al, 2003d, Schou et al, 2003c) donde el tratamiento de OFD asociado con la colocación de hueso autólogo y membrana parecía ser más eficaz que los tratamiento B o M, otros estudio presentan resultados parecidos en términos de reosteointegración (Wetzel et al, 1999) y de relleno óseo (Machado et al, 1999).

Contrariamente a cuanto visto, otros estudios no encontraron ventajas en el uso conjunto de membranas reabsorbibles/no reabsorbibles y material de relleno si comparados al solo uso del material relleno en términos de relleno óseo del defecto (Grunder et al, 1993, Nociti et al, 2001b, Hurzeler et al, 1995) y al BIC (Machado et al, 2000, Nociti et al, 2001a, Nociti et al, 2000). Según una revisión sistemática, los mejores resultados en cuanto a reosteointegración tienden a ocurrir cuan-

do se haga uso conjunto de una membrana asociada al material de injerto (Renvert et al, 2009).

Se han encontrado solamente dos artículos que comparan el uso de diferentes materiales de injerto en el tratamiento de la periimplantitis (Hall et al, 1999, Hurzeler et al, 1997). En el estudio Hürzeler y colaboradores, el tratamiento de la periimplantitis con aloinjerto canino de hueso desmineralizado liofilizado (DFDBA) solo y la colocación de DFDB más membrana (DFDBA + membrana) fue, respectivamente, mejor que la colocación de hidroxiapatita reabsorbible (HA) solo y de HA más membrana (HA + membrana) en términos de reosteointegración. En el estudio de Hall y colaboradores los defectos periimplantarios rellenos de DFDBA solo resultaron en mayor porcentaje de BIC y mayor porcentaje de nuevo hueso formado en el área injertada que los defectos rellenos de gránulos de vidrio bioactivo (BRG).

Para la regeneración periimplantaria se han usado otros tipos de procedimientos de regeneración y aún más materiales incluidos células madres del ligamento periodontal y células madres de la médula ósea aunque los resultados son preliminares (Kim et al, 2009, Ribeiro et al, 2010, Yan et al, 2009). You y cols. en el 2007 publicó un estudio que investiga los efectos de los injertos de hueso autógeno y cola de fibrina enriquecido en plaquetas para el tratamiento de la periimplantitis en perros. Tras el periodo de periimplantitis experimental, se llevaron a cabo los siguientes tratamientos quirúrgicos: OFD combinados con injertos de hueso autólogo y cola de fibrina enriquecida en plaquetas, OFD combinados con injertos de hueso autólogo solo, OFD combinados con la colocación de cola de fibrina enriquecida en plaquetas sola o una técnica de colgajo convencional (control). Seis meses después, las biopsias mostraron que la cantidad de la reosteointegración fue significativamente mayor en los defectos de periimplantitis tratados con la combinación de injertos de hueso autólogo y cola de fibrina enriquecida en plaquetas en comparación con los otros tratamientos. Es importante subrayar que alrededor de algunos de los implantes en el grupo de pacientes tratados con hueso autólogo solo y cola de fibrina sola se encontró la misma cápsula de tejido conectivo que se encontró en el grupo control (You et al, 2007).

Hanisch y cols. (Hanisch et al, 1997b) estudiaron la formación de nuevo huesos y la reosteointegración que ocurría tras la colocación quirúrgica de proteínas morfogenéticas-2 recombinante de hueso humano (rhBMP-2) en defectos alrededor de implantes dentales recu-

bierto con hidroxiapatita osteointegrados. Durante la cirugía reconstructiva, se asignó aleatoriamente cuales defectos periimplantarios en los cuadrantes mandibulares contralaterales iban a recibir rhBMP-2 en esponja de colágeno reabsorbible o solamente la esponja de colágeno usando estas localizaciones como control. Los resultados muestran una mayor reosteointegración alrededor de los implantes del grupo test en comparación al grupo control. Aún así, no se encontró una alta tasa (40%) de reosteointegración en relación con el hueso recién formado.

Se han sido publicados varios estudios sobre el uso de diferentes superficies del implante y su posible efecto sobre la regeneración periimplantaria. Wetzel y colaboradores (Wetzel et al, 1999) según cuanto hallado en su estudio, informaron que el porcentaje de hueso mineralizado en contacto con la superficie del implante depende de la misma superficie del implante. Los resultados demuestran que la proporción más alta de BIC se observó alrededor de los implantes tratados con chorro de arena y de los implantes con superficie de grabado ácido (SLA) (75,7) siendo estos resultados estadísticamente superiores a aquellos obtenidos alrededor de los implantes con superficies de plasma de titanio pulverizada (TPS) (68,1%) y con superficie mecanizada (M) (61,9%). Las superficies de TPS fueron significativamente mejores que las superficies M. Con estos resultados, concluyeron que las superficies ásperas interactúan mejor con la formación de nuevo hueso respecto a las superficies mecanizadas (Wetzel et al, 1999). Sus resultados coinciden con los de otros estudios (Shibli et al, 2003, Sennerby et al, 2005, Persson et al, 2004).

A pesar de haber pruebas suficientes de que la integración ósea, que ocurre tras la colocación de un implante, se ve afectada por la topografía de la superficie del titanio (Wennerberg and Albrektsson, 2009) no es posible aplicar este concepto a los principios de la reosteointegración en implantes previamente infectados. El tipo de tratamiento de desinfección y la elección de los procedimientos de regeneración hacen difícil diseñar un protocolo de estudio capaz de responder a esta pregunta. Todos los estudios revisados sobre este tema difieren en estos parámetros (Wetzel et al, 1999, Shibli et al, 2003, Sennerby et al, 2005, Persson et al, 2001, Persson et al, 2004) por lo que no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre cuál es la mejor superficie de implante a la hora de decidir si es oportuno regenerar un defecto periimplantario.

De acuerdo con los estudios en animales examinados, podemos concluir que la reosteointegración es

un objetivo viable en implantes previamente infectados, pero la cantidad de hueso en contacto con el implante que podemos obtener no es predecible. Se necesitan más estudios para comprender mejor qué factores son más importantes en los procesos de interacción hueso-implante durante los procedimientos de regeneración.

ESTUDIOS EN HUMANOS

Durante los años se han obtenido resultados limitados en el tratamiento de periimplantitis, ya sea con cirugía de acceso o con cirugía de colgajo reposicionado apicalmente asociados con la modificación de la superficie del implante (Claffey et al, 2008). Debido a eso, varios autores posteriormente han intentado buscar nuevas soluciones. Para el tratamiento regenerativo de los defectos periimplantarios en humanos se han usado membranas, injertos óseos, sustitutos de injerto óseo, o una combinación de estos (Tinti and Parma-Benfenati, 2001, Tozum and Keceli, 2008, Schwarz et al, 2009, Schwarz et al, 2008, Schwarz et al, 2006a, Roos-Jansaker et al, 2007b, Roos-Jansaker et al, 2007a, Romanos and Nentwig, 2008, Haas et al, 2000, Deppe et al, 2007, Buchter et al, 2004, Behneke et al, 1997, Behneke et al, 2000, Azzeh, 2008, Jovanovic et al, 1992, Houry and Buchmann, 2001, Lu and Huang, 2007).

Lamentablemente la calidad de los estudios disponibles es escasa. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y la mayoría de los artículos revisados son estudios de un caso clínico o serie de casos que producen un bajo nivel de evidencia sobre este tema. Por otra parte, los protocolos que se han utilizado son muy diferentes entre un estudio y otro, ya sea para el método de desinfección del implante usado o de los procedimientos de regeneración efectuados.

El estudio de Behneke y cols. (Behneke et al, 1997, Behneke et al, 2000) incluyen los casos tratados con múltiples injertos de hueso autólogo y con intervalos de observación que se extiende hasta 3 años. En ambos artículos, informan sobre una significativa mejoría de los parámetros radiológicos y clínicos de los defectos periimplantarios. En su segundo artículo (Behneke et al, 2000) se obtuvo el 90% de la reparación ósea inicial, lo que correspondió a una media de 5,2 mm de relleno óseo intraquirúrgico medido.

Otros estudios han investigado la efectividad del uso de la sola membranas en el tratamiento de lesiones

periimplantaria (Claffey et al, 2008). Los resultados indican que la exposición de la misma fue una complicación frecuente durante el proceso de curación y fue probablemente debido al uso de una técnica no sumergida. De todas formas, los resultados que provienen de estos estudios eran divergentes.

También contrastantes son los resultados mostrados en los estudios donde las membranas reabsorbible o no reabsorbibles se usaron en combinación con sustitutos de injerto. Haas y cols. (2000) encontraron que la mayoría de los tratados con membrana no reabsorbible (e-PTFE) la exposición fue muy frecuente. Ésta se produjo en todos los pacientes después de mediar 3 semanas (± 10 días) tras la operación. En el momento del retiro de la membrana en los defectos se había producido una ganancia ósea media de $1,2 \text{ mm} \pm 1,7 \text{ mm}$ en los 17 implantes de los 13 pacientes incluidos en el estudio. Los autores refieren que el haber mantenido las membranas expuestas in situ durante la curación produjo un efecto significativamente negativo sobre el crecimiento óseo. Cuanto más tiempo se dejaba la membrana expuesta, menor es la reducción del defecto óseo (Haas et al, 2000).

Los resultados coinciden con aquellos publicados en el estudio de Roos-Jansaker y cols. (2007) (Roos-Jansaker et al, 2007b). En este caso, a diferencia del estudio anterior (Haas et al, 2000) se usaron membranas reabsorbible y sólo el 3,1% de las membranas se expusieron en el periodo de 3 meses. Aun así no se encontró ninguna diferencia en cuanto a reducción de la profundidad de sondaje (PD), ganancia del nivel de inserción, recesión mucosa o relleno del defecto, entre el grupo de tratamiento 1, en el que junto con una membrana reabsorbible (Osseoquests®) se empleaba un sustituto óseo (Algipores®), y el grupo 2, en el que solo se empleaba el sustituto óseo. Estos resultados confirman que no existen ventajas en el uso de membranas concomitante a un sustituto óseo en el procedimiento de regeneración de los implantes dentales mecanizados.

Siempre el mismo autor publica un artículo donde se comparan los mismos procedimientos quirúrgico que antes aunque en este caso se sumergen los implantes (Roos-Jansaker et al, 2007a). La reducción media de la PS y el relleno medio de los defectos obtenido fue de $4,2 \text{ mm}$ (tratamiento 1) y $2,3 \text{ mm}$ (tratamiento 2), respectivamente. Estos valores son casi el doble de los obtenidos en el artículo anterior (Roos-Jansaker et al, 2007b). Sin embargo, también en este caso hubo exposición de las membranas en el 31,3% de ellas a las

2 semanas. Mirando a los resultados en ambos estudio se obtuvieron mejoras clínicas relativamente pequeñas tras el tratamiento (Roos-Jansaker et al, 2007a, Roos-Jansaker et al, 2007b). Las posibles explicaciones para esto podría ser la presencia de defectos intraóseo moderados (menos favorables que los defectos más profundos) y las características de superficie (superficies mecanizadas) de los implantes tratados.

En el estudio de Khoury y Buchmann (2001), se analizó la eficacia, de tres tipos de procedimientos de regeneración empleando una cicatrización sumergida. Se trataron los defectos con OFD más injerto de hueso autólogo (FG), OFD más injerto de hueso autólogo más membranas no reabsorbibles (MGF) o reabsorbibles (FGMR) todos ellos asociados a tratamiento antibiótico de apoyo. Aunque las comparaciones intra grupos muestran una significativa reducción del sondaje a hueso en los grupos de FG y MGF entre la visita basal y 3 años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las comparaciones inter grupos. Sin embargo se reportaron un total de 58,6% de complicaciones inmediatamente post-tratamiento siendo los porcentajes más altos para el grupo FMG (60%), FGRM (55,6%) y inexistentes para el grupo FG (0,0%) (Khoury and Buchmann, 2001).

Resultados contrastantes provienen de un estudio publicado recientemente (Romanos and Nentwig, 2008). Se trata de una serie de 19 implantes tratados con colocación de hueso autólogo o hueso xenogénico (BioOss®) en combinación con una membrana, tras la previa descontaminación con láser de dióxido de carbono (CO_2).

En este estudio, la pérdida ósea vertical alrededor del implante fue, al comienzo del estudio, de más de $1/3$ de la longitud del implante en todos los implantes. En el seguimiento postoperatorio, mediados 27,10 meses, 6 implantes mostraron componentes intraóseas verticales de $1/3$ de la longitud del implante, mientras que 13 mostraron una componentes intraósea verticales entre 0 y 2 mm.

Otro estudio publicado anteriormente (Deppe y cols, 2007) sugiere que a corto plazo la descontaminación con láser de CO_2 puede ser más eficaz que el tratamiento de descontaminación convencional.

Una serie de artículos publicados por Schwarz y cols. (2006a, 2008, 2009) evaluó la cicatrización de defectos intraóseos periimplantarios tras la aplicación aleatoria de una pasta de hidroxiapatita nanocristalina (NHA) o BioOss (geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza) en

combinación con Bio-Gides (geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suiza).

A continuación, se repartieron una serie de casos aleatoriamente en dos grupos y se siguieron en el tiempo; los parámetros clínicos se registraron al inicio del estudio y después de 6, 12, 18, 24 (Schwarz et al, 2008), 36 y 48 meses (Schwarz et al, 2009) de curación no sumergida.

Seis meses después de la cirugía (Schwarz et al, 2006a) ambos tratamientos resultaron en una importantes reducción de la PS y ganancia del nivel de inserción clínico. La curación postoperatoria se consideró generalmente sin complicaciones. Sin embargo las partículas de NHA parecían poner en peligro la adhesión inicial de los colgajos mucoperiostico en todos los pacientes.

A los 12, 18 y 24 meses (Schwarz et al, 2008), ambos tratamientos demostraron su eficacia en la resolución de la infección periimplantaria. Sin embargo, se encontraron mejores resultados para el grupo de tratamiento BioOss más BioGuide en términos de reducción de la PS y de la ganancia del nivel de inserción clínico.

A los 4 años de seguimiento (Schwarz et al, 2009), se obtuvieron resultados similares para los 19 implantes restantes. Dos de ellos habían sido excluidos a los 12 meses y uno a los 36 meses. Los tres implantes fueron excluidos del grupo test (NHA) y se descartaron debido a la formación grave de pus. En este momento el grupo control (BioOss más BioGuide) mostró una mayor reducción de la PS (2,5 vs 1,1 mm) y ganancias de nivel de inserción clínico (2,0 vs 0,6 mm) que el grupo test. La distribución de frecuencias de la ganancia en el nivel de inserción en el grupo control, reveló un aumento de nivel de inserción clínico de al menos 1 mm en el 70% de los defectos, mientras que en el grupo test el 44,4% de los sitios ganaban por lo menos 1 mm de inserción.

Como dicho antes, la mayoría de los estudios revisados son presentaciones de un único caso, series de casos o estudios controlados con bajos niveles de evidencia. El mejor diseño de estudio se encuentra en Schwarz y cols. (2006a, 2008, 2009) y Roos-Jansaker y cols. (2007a, 2007b). Sin embargo, el limitado número de implantes y pacientes tratados confiere una baja potencia estadística. Estos estudios sugieren que la descontaminación con láser y tratamientos de regeneración pueden obtener buenos en el tratamiento de

periimplantitis, tanto en términos de relleno óseo radiográfico, como en ganancia del nivel de inserción y reducción de la PS, aunque los resultados que se obtienen impredecibles.

Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados (ECA) bien diseñados y a largo plazo que nos permitan más claramente entender cuál de los tratamientos hoy en día disponibles pueden conseguir resultados más predecible.

CONCLUSIONES

Indicaciones para la terapia regenerativa en los implantes infectados previamente osteointegrados:

- Deben de ser tratados con procedimientos de regeneración solamente aquellos defectos periimplantarios que presenten sangrado al sondaje y con pérdida ósea de más 2 mm (Lang et al, 2004).
- Las características de la superficie del implante y el diseño del mismo puede influir sobre la reosteointegración en los implantes previamente infectados.
- Los datos disponibles sobre el efecto de la configuración de los defectos y sobre la importancia de los factores relacionados con la localización o con los pacientes para la regeneración periimplantaria son muy limitados

Eficacia de la terapia regenerativa en implantes infectados previamente osteointegrados

— Estudios en animales:

- Los procedimientos de regeneración son más eficaces que OFD en la obtención de nuevo hueso y reosteointegración en implantes previamente infectados.
- La cantidad de nuevo hueso en contacto con el implante no es predecible y varía considerablemente dentro y entre los estudios.
- La regeneración periimplantaria podrían estar afectada por las características de la superficie y del diseño del implante.
- Se encontraron resultados contrastantes cuando se investigó si el uso de las membranas, junto con injertos óseos, obtenía algunas mejoras en obtener reosteointegración en comparación con el uso de materiales de injerto óseo solo.

— Estudios en humanos:

- El tratamiento quirúrgico que conlleven la colocación de injertos óseos autólogos y/o la aplicación de sustitutos de óseo puede mejorar los parámetros clínicos de los defectos periimplantarios.

- Se encuentran resultados contrastantes en cuanto al verdadero beneficio de la colocación adyuvante de membranas juntos a injertos óseos en comparación con los procedimientos de regeneración que sólo incluyen la colocación de materiales de injerto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adell R, Lekholm U, Branemark PI, Lindhe J, Rockler B, Eriksson B, Lindvall AM, Yoneyama T, Sbordone L. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. *Swed Dent J* 1985;Suppl 28:175-81.
2. Azzeh MM. Er,Cr:YSGG laser-assisted surgical treatment of peri-implantitis with 1-year reentry and 18-month follow-up. *J Periodontol* 2008;79:2000-5. doi:10.1902/jop.2008.080045.
3. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. Treatment of peri-implantitis defects with autogenous bone grafts: six-month to 3-year results of a prospective study in 17 patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:125-38.
4. Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B, Wagner W. Hard and soft tissue reactions to ITI screw implants: 3-year longitudinal results of a prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:749-57.
5. Bengazi F, Wennstrom JL, Lekholm U. Recession of the soft tissue margin at oral implants. A 2-year longitudinal prospective study. *Clin Oral Implants Res* 1996;7: 303-10.
6. Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J. Resolution of bone defects of varying dimension and configuration in the marginal portion of the peri-implant bone. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2004;31:309-17. doi:10.1111/j.1600-051X.2004.00502.x CPE502 [pii].
7. Buchter A, Kleinheinz J, Meyer U, Joos U. Treatment of severe peri-implant bone loss using autogenous bone and a bioabsorbable polymer that delivered doxycycline (Atridox). *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004;42: 454-6. doi:10.1016/j.bjoms.2004.06.008 S0266-4356(04)00126-3 [pii].
8. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2008;35: 316-32. doi:CPE1277 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2008.01277.x.
9. Coelho PG, Lemons JE. Physico/chemical characterization and in vivo evaluation of nanothickness bioceramic depositions on alumina-blasted/acid-etched Ti-6Al-4V implant surfaces. *J Biomed Mater Res A* 2009;90:351-61. doi:10.1002/jbm.a.32097.
10. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol* 2005; 76:341-50. doi:10.1902/jop.2005.76.3.341.
11. Deppe H, Horch HH, Henke J, Donath, K. Per-implant care of ailing implants with the carbon dioxide laser. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001;16:659-67.
12. Deppe H, Horch HH, Neff, A. Conventional versus CO₂ laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007;22:79-86.
13. El Chaar ES, Jalbout ZN. Regeneration of an osseous peri-implantitis lesion. *Periodontol Clin Investig* 2002; 24:5-10.
14. Faggion CM, Jr, Chambrone L, Gondim V, Schmitter M, Tu YK. Comparison of the effects of treatment of peri-implant infection in animal and human studies: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:137-47. doi:CLR1753 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2009.01753.x [doi].
15. Grunder U, Hürzeler MB, Schupbach P, Strub JR. Treatment of ligature-induced peri-implantitis using guided tissue regeneration: a clinical and histologic study in the beagle dog. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;8:282-93.
16. Haas R, Baron M, Dortbudak O, Watzek G. Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000; 15:374-82.
17. Hall EE, Meffert RM, Hermann JS, Mellonig JT, Cochran DL. Comparison of bioactive glass to demineralized freeze-dried bone allograft in the treatment of intrabony defects around implants in the canine mandible. *J Periodontol* 1999;70:526-35. doi:10.1902/jop.1999.70.5.526.
18. Hammerle CH, Fourmoussis I, Winkler JR, Weigel C, Bragger U, Lang NP. Successful bone fill in late peri-

- implant defects using guided tissue regeneration. A short communication. *J Periodontol* 1995;66:303-8.
19. Hanisch O, Cortella CA, Boskovic MM, James RA, Slots J, Wikesjo U. M. Experimental peri-implant tissue breakdown around hydroxyapatite-coated implants. *J Periodontol* 1997a;68:59-66.
 20. Hanisch O, Tatakis DN, Rohrer MD, Wohrle PS, Wozney JM, Wikesjo UM. Bone formation and osseointegration stimulated by rhBMP-2 following subantral augmentation procedures in nonhuman primates. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997b;12:785-92.
 21. Hayek RR, Araujo NS, Gioso MA, Ferreira J, Baptista-Sobrinho CA, Yamada AM, Ribeiro MS. Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in ligature-induced peri-implantitis in dogs. *J Periodontol* 2005;76:1275-81. doi:10.1902/jop.2005.76.8.1275.
 22. Hurzeler MB, Quinones CR, Morrison EC, Caffesse RG. Treatment of peri-implantitis using guided bone regeneration and bone grafts, alone or in combination, in beagle dogs. Part 1: Clinical findings and histologic observations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;10:474-84.
 23. Hurzeler MB, Quinones CR, Schupback P, Morrison EC, Caffesse RG. Treatment of peri-implantitis using guided bone regeneration and bone grafts, alone or in combination, in beagle dogs. Part 2: Histologic findings. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1997;12:168-75.
 24. Jovanovic SA, Spiekermann H, Richter EJ. Bone regeneration around titanium dental implants in dehiscence defect sites: a clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7:233-45.
 25. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:185-206. doi:CLR1777 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2009.01777.x.
 26. Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 2001;72:1498-508. doi:10.1902/jop.2001.72.11.1498.
 27. Kim SH, Kim KH, Seo BM, Koo KT, Kim TI, Seol YJ, Ku Y, Rhyu IC, Chung CP, Lee YM. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study. *J Periodontol* 2009;80:1815-23. doi:10.1902/jop.2009.090249 [doi].
 28. Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004;19 Suppl:150-4.
 29. Lemons JE. Biomaterials, biomechanics, tissue healing, and immediate-function dental implants. *J Oral Implantol* 2004;30:318-24.
 30. Lindhe J, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* 2008;2:1044-5.
 31. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2008;35:282-5. doi: CPE1283 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.
 32. Lu SY, Huang CC. Resolution of an active peri-implantitis in a chronic steroid user by bone augmentation with PepGen P-15 and a barrier membrane. *J Oral Implantol* 2007;33:280-7.
 33. Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW, Tramontina VA, Nociti Junior FH. Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by regenerative procedures: a clinical study in dogs. *J Oral Sci* 1999;41:181-5.
 34. Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW, Tramontina VA, Nogueira-Filho GR, Nociti Junior FH. Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by regenerative procedures. Part II: A histometric study in dogs. *J Oral Sci* 2000;42:163-8.
 35. Muller E, González YM, Andreana S. Treatment of peri-implantitis: longitudinal clinical and microbiological findings - a case report. *Implant Dent* 1999;8:247-54.
 36. Nociti FH, Jr, Caffesse RG, Sallum EA, Machado MA, Stefani CM, Sallum AW. Evaluation of guided bone regeneration and/or bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects: a morphometric study in dogs. *J Oral Implantol* 2000;26:244-9.
 37. Nociti FH, Jr, Machado MA, Stefani CM, Sallum EA. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects in dogs: a histometric investigation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001a;16:646-52.

38. Nociti FH, Jr, Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW. Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature-induced peri-implantitis defects in dogs. Part I. A clinical investigation. *Clin Oral Implants Res* 2001b;12:115-20. doi:clr120204 [pii].
39. Parlar A, Bosshardt DD, Cetiner D, Schafroth D, Unsal B, Haytac C, Lang NP. Effects of decontamination and implant surface characteristics on re-osseointegration following treatment of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:391-9. doi:CLR1655 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2008.01655.x.
40. Persson LG, Araujo MG, Berglundh T, Grondahl K, Lindhe J. Resolution of peri-implantitis following treatment. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:195-203.
41. Persson LG, Berglundh T, Lindhe J, Sennerby L. Re-osseointegration after treatment of peri-implantitis at different implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2001;12:595-603. doi:120607 [pii].
42. Persson LG, Mouhyi J, Berglundh T, Sennerby L, Lindhe J. Carbon dioxide laser and hydrogen peroxide conditioning in the treatment of periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res* 2004;6:230-8.
43. Petrungaro PS. Treatment of the infected implant site using platelet-rich plasma. *Compend Contin Educ Dent* 2002;23:363-6, 368-70 passim; quiz 378.
44. Polyzois I, Renvert S, Bosshardt DD, Lang NP, Claffey N. Effect of Bio-Oss on osseointegration of dental implants surrounded by circumferential bone defects of different dimensions: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:304-10. doi:CLR1207 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2007.01207.x.
45. Renvert S, Polyzois I, Maguire R. Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:216-27. doi:CLR1786 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2009.01786.x.
46. Renvert S, Roos-Jansaker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol* 2008;35:305-15. doi:CPE1276 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2008.01276.x.
47. Ribeiro FV, Suaid FF, Ruiz KG, Salmon CR, Papparotto T, Nociti FH, Jr, Sallum EA, Casati MZ. Periosteum-derived cells as an alternative to bone marrow cells for bone tissue engineering around dental implants. A histomorphometric study in beagle dogs. *J Periodontol* 2010;81:907-16. doi:10.1902/jop.2010.090604 [doi].
48. Romanos G, Ko HH, Froum S, Tarnow D. The use of CO(2) laser in the treatment of peri-implantitis. *Photomed Laser Surg* 2009;27:381-6. doi:10.1089/pho.2008.2280.
49. Romanos GE, Nentwig GH. Regenerative therapy of deep peri-implant infrabony defects after CO2 laser implant surface decontamination. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008;28:245-55.
50. Roos-Jansaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine-to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol* 2006;33:283-9. doi:CPE907 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2006.00907.x.
51. Roos-Jansaker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert, S. Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: a case series. *J Clin Periodontol* 2007a;34:723-7. doi:CPE1098 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2007.01098.x.
52. Roos-Jansaker, A. M, Renvert, H, Lindahl, C. & Renvert, S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol* 2007b;34:625-32. doi:CPE1102 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2007.01102.x.
53. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Wenzel A. Anorganic porous bovine-derived bone mineral (Bio-Oss) and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2003a;14:535-547. doi:911 [pii].
54. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Wenzel A. Implant surface preparation in the surgical treatment of experimental peri-implantitis with autogenous bone graft and ePTFE membrane in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2003b;14:412-22. doi:912 [pii].
55. Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Wenzel A. Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. I. Clinical and radiographic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2003c;14:391-403. doi:120909 [pii].
56. Schou S, Holmstrup P, Skovgaard LT, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Gundersen HJ. Autogenous bone graft and

- ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2003d;14:404-11. doi: 120910 [pii].
57. Schupbach P, Hurzeler M, Grunder U. Implant-tissue interfaces following treatment of peri-implantitis using guided tissue regeneration: a light and electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:55-65.
 58. Schwarz F, Bieling K, Latz T, Nuesry E, Becker J. Healing of intrabony peri-implantitis defects following application of a nanocrystalline hydroxyapatite (Ostim) or a bovine-derived xenograft (Bio-Oss) in combination with a collagen membrane (Bio-Gide). A case series. *J Clin Periodontol* 2006a;33:491-9. doi:CPE936 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2006.00936.x.
 59. Schwarz F, Hertzen M, Sager M, Bieling K, Sculean A, Becker J. Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:161-70. doi:CLR1320 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2006.01320.x.
 60. Schwarz F, Jepsen S, Hertzen M, Sager M, Rothamel D, Becker J. Influence of different treatment approaches on non-submerged and submerged healing of ligature induced peri-implantitis lesions: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 2006b;33:584-95. doi:CPE956 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2006.00956.x.
 61. Schwarz F, Sahm N, Bieling K, Becker J. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol* 2009;36: 807-14. doi:CPE1443 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2009.01443.x.
 62. Schwarz F, Sahm N, Schwarz K, Becker J. Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2010;37:449-55. doi:CPE1540 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2010.01540.x [doi].
 63. Schwarz F, Sculean A, Bieling K, Ferrari D, Rothamel D, Becker J. Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane. *J Clin Periodontol* 2008;35:80-7. doi:CPE1168 [pii] 10.1111/j.1600-051X.2007.01168.x.
 64. Sennerby L, Persson LG, Berglundh T, Wennerberg A, Lindhe J. Implant stability during initiation and resolution of experimental periimplantitis: an experimental study in the dog. *Clin Implant Dent Relat Res* 2005;7:136-40.
 65. Shibli JA, Martins MC, Nociti FH, Jr, García VG, Marcantonio E, Jr. Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration: a preliminary histologic study in dogs. *J Periodontol* 2003;74:338-45. doi:10.1902/jop.2003.74.3.338.
 66. Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS, García VG, Nociti FH, Jr, Marcantonio E, Jr. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:273-81. doi:CLR1167 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2005.01167.x.
 67. Singh G, O'Neal RB, Brennan WA, Strong, SL, Horner JA, Van Dyke TE. Surgical treatment of induced peri-implantitis in the micro pig: clinical and histological analysis. *J Periodontol* 1993;64:984-9.
 68. Suh JJ, Simon Z, Jeon YS, Choi BG, Kim CK. The use of implantoplasty and guided bone regeneration in the treatment of peri-implantitis: two case reports. *Implant Dent* 2003;12:277-82.
 69. Tinti C, Parma-Benfenati, S. Treatment of peri-implant defects with the vertical ridge augmentation procedure: a patient report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16:572-7.
 70. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol* 1993;64:934-40.
 71. Tonetti MS, Pini Prato G, Stalpers G, Cortellini P. Guided tissue regeneration of deep intrabony defects in strategically important prosthetic abutments. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996;16:378-87.
 72. Tozum TF, Keceli HG. Treatment of peri-implant defect with modified sandwich bone augmentation. Case report and follow-up. *NY State Dent J* 2008;74:52-7.
 73. von Arx T, Kurt B, Hardt N. Treatment of severe peri-implant bone loss using autogenous bone and a resorbable membrane. Case report and literature review. *Clin Oral Implants Res* 1997;8:517-26.
 74. Wang D, Nagata MJ, Bell M, de Melo LG, Bosco, AF. Influence of microgap location and configuration on peri-implant bone morphology in nonsubmerged implants: an experimental study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25:540-7.

75. Warrer K, Buser D, Lang NP, Karring T. Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res* 1995;6:131-8.
76. Weng D, Nagata MJ, Bell M, Bosco AF, de Melo LG, Richter EJ. Influence of microgap location and configuration on the periimplant bone morphology in submerged implants. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1141-7. doi: CLR1564 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2008.01564.x.
77. Wennerberg A, Albrektsson T. Effects of titanium surface topography on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;20 Suppl 4:172-84. doi: CLR1775 [pii] 10.1111/j.1600-0501.2009.01775.x.
78. Wennstrom JL, Bengazi, F, Lekholm U. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res* 1994;5:1-8.
79. Wetzel AC, Vlassis J, Caffesse RG, Hammerle CH, Lang NP. Attempts to obtain re-osseointegration following experimental peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:111-9.
80. Yan MN, Dai KR, Tang TT, Zhu ZA, Lou JR. Reconstruction of peri-implant bone defects using impacted bone allograft and BMP-2 gene-modified bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res A* 2009;93:304-13. doi:10.1002/jbm.a.32464 [doi].
81. You TM, Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY, Lee HJ, Li J. Treatment of experimental peri-implantitis using autogenous bone grafts and platelet-enriched fibrin glue in dogs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:34-7. doi:S1079-2104(06)00007-2 [pii] 10.1016/j.tripleo.2006.01.005.
82. Zitzmann NU, Berglundh T, Marinello CP, Lindhe J. Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol* 2001;28:517-23. doi:cpe280603 [pii].

CORRESPONDENCIA

Simone Fabrizio
Via Rotabile, 48
03022 Boville Ernica, Fr
Italia
Correo electrónico: simonefabrizi@gmail.com