

UNIVERSIDAD DE GRANADA

TESIS DOCTORAL

UTILIZACIÓN DE LA AMOXICILINA VERSUS
CLINDAMICINA COMO PROFILAXIS
ANTIBIÓTICA. INFLUENCIA EN EL FRACASO
TEMPRANO DE IMPLANTES

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINAY SALUD PÚBLICA



Doctorando:

Diego Pradillo Gallego

Directores:

Francisco Javier Manzano Moreno

Maria Victoria Olmedo Gaya

Granada, 2025

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Diego Pradillo Gallego
ISBN: 978-84-1195-906-3
URI: <https://hdl.handle.net/10481/108577>

La presente tesis doctoral se encuentra avalada por el siguiente artículo científico:

Pradillo-Gallego D, Manzano-Moreno FJ, Ocaña-Peinado FM, Olmedo-Gaya MV (2024) Effects of clindamycin and amoxycillin as prophylaxis against early implant failure: double-blinded randomized clinical trial. Clin Oral Investig 28:643. <https://doi.org/10.1007/s00784-024-06050-1>

Agradecimientos

Llegar hasta aquí no ha sido un camino fácil, y no habría sido posible sin el apoyo de muchas personas a las que quiero agradecer de todo corazón.

En primer lugar a mis directores de tesis doctoral, el Dr. Francisco Javier Manzano Moreno y la Dra. Maria Victoria Olmedo Gaya. Fuisteis los primeros en confiar en mí y en este trabajo. Desde el inicio, cuando aún todo era incierto y su valía fue cuestionada en plena crisis del COVID, vuestro apoyo incondicional fue fundamental para que pudiera seguir adelante y mantener la fe en el proyecto. Gracias, de corazón, por todas esas tardes dedicadas, por sacrificar vuestro tiempo libre, incluso los fines de semana, para acompañarme en este camino.

Al Dr. Francisco M. Ocaña Peinado, por su valiosa contribución en el análisis estadístico, y a Richard, por su ayuda en la traducción y en la confección final del artículo. Gracias a ambos por vuestro tiempo, vuestra disposición y vuestra implicación en los momentos clave del trabajo.

A mi madre y a mi padre, por haber sido siempre un ejemplo en el que fijarme. Gracias por la educación que me disteis, por enseñarme a no rendirme y por estar a mi lado en cada paso. Nunca me dejasteis solo, siempre encontrasteis la manera de apoyarme, incluso en los momentos más difíciles. Vuestro apoyo ha sido fundamental para llegar hasta aquí y alcanzar este objetivo.

A Andrés, mi hermano, gracias por estar siempre, sin necesidad de que lo pidiera. Tus palabras, tu apoyo silencioso y tu forma de hacerme sentir acompañado incluso en la distancia han sido vitales para que pudiera llegar hasta aquí. No sabes cuánto ha significado para mí.

A Marta, mi compañera de vida, gracias por tu amor incondicional, por tu apoyo constante, y por estar a mi lado en cada momento, incluso cuando yo no estaba del todo presente. Gracias por sacrificar parte de nuestro tiempo juntos, por renunciar a viajes y planes para que yo pudiera volcarme en este proyecto. Por entender mis silencios, por animarme en los momentos de bajón y por recordarme quién soy cuando más lo necesitaba. Esta tesis también es un poco tuya.

A mis compañeros del máster en Cirugía e Implantología, con quienes compartí no solo horas de quirófano, sino también risas, dudas y muchas horas de trabajo. Afortunadamente, con la mayoría sigo manteniendo una relación que valoro enormemente. En especial, a Marta Vallecillo, por tu amistad, por estar ahí cuando lo necesitaba y por darme ese empujón en los compases finales que me ayudó a llegar hasta la meta.

Tampoco puedo olvidarme de mis compañeros de equipo, de mis amigos de la etapa universitaria y de los que me vieron crecer. Gracias por estar ahí, por tantas conversaciones, planes y momentos que me permitieron desconectar, reír y recargar fuerzas cuando más lo necesitaba. Habéis sido un equilibrio necesario en medio de este viaje.

RESUMEN

El fracaso temprano del implante dental se define como la pérdida de estabilidad o la necesidad de retirada del implante debido a una cicatrización ósea inadecuada durante los primeros meses tras su colocación, lo que impide su rehabilitación protésica. La profilaxis antibiótica en implantología oral está ampliamente documentada; sin embargo, persisten controversias en torno a su eficacia y seguridad, especialmente en lo que respecta al uso de clindamicina. Diversos estudios han sugerido que este antibiótico podría estar asociado a un mayor riesgo de fracaso temprano de los implantes, así como a un incremento en la incidencia de infecciones postoperatorias, particularmente en pacientes alérgicos a la penicilina.

Aunque durante años se ha recurrido al uso de profilaxis antibiótica como medida preventiva frente al fracaso temprano de los implantes, la tendencia actual en pacientes sistémicamente sanos es minimizar, e incluso prescindir, de su uso en procedimientos implantológicos. Esta tesis doctoral se centró en analizar específicamente el efecto de una dosis única de clindamicina en individuos no alérgicos a la penicilina, en comparación con el antibiótico de elección, la amoxicilina.

El objetivo de esta tesis doctoral fue comparar la incidencia de fracaso temprano del implante, la aparición de infecciones postoperatorias, el dolor/inflamación y la estabilidad del implante entre pacientes sanos no alérgicos a la penicilina, que recibieron una dosis profiláctica única de 600 mg de clindamicina frente a 2 g de amoxicilina, administrados una hora antes de la cirugía.

El estudio, de diseño doble ciego con grupos paralelos, incluyó a 82 pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de amoxicilina ($n = 41$) y clindamicina ($n = 41$). La variable principal fue el fracaso precoz del implante. Se evaluó la presencia de infección tras la cirugía y en los días 7, 14, 30 y 90. El dolor e inflamación se registraron durante los primeros siete días postoperatorios. La estabilidad primaria y secundaria del implante se midió mediante análisis de frecuencia de resonancia.

Se reportó un único caso de fracaso precoz (1/81), perteneciente al grupo de amoxicilina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de fracaso, infección postoperatoria, niveles de dolor/inflamación o estabilidad del implante.

En conclusión, una dosis única de 600 mg de clindamicina administrada antes de la cirugía de implantes en pacientes no alérgicos a la penicilina no incrementa el riesgo de complicaciones. Se requieren más investigaciones para determinar si el mayor riesgo de fracaso temprano de los implantes e infecciones postoperatorias en pacientes alérgicos a la penicilina se debe a la alergia en sí o al uso de clindamicina de manera prolongada.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Osteointegración	17
1.2. Estabilidad del implante	23
1.2.1 Concepto y tipos de estabilidad	24
1.2.2 Factores que influyen en la estabilidad.....	25
1.2.3 Métodos para medir estabilidad	31
1.3. Fracaso temprano y fracaso tardío	34
1.3.1 Fracaso temprano	34
1.3.2 Fracaso tardío.....	39
1.4. Profilaxis antibiótica. Principios generales de la terapia antimicrobiana y profilaxis antibiótica en implantes dentales	41
1.5. Resistencias antibióticas y efectos adversos.....	44
1.5.1 Mecanismo de acción de amoxicilina y tipos de resistencias bacterianas	45
1.5.2 Mecanismo de acción de la clindamicina y tipos de resistencias bacterianas	46
1.5.3 Resistencias bacterianas a amoxicilina y clindamicina	47
1.5.4 Efectos adversos	48
JUSTIFICACIÓN	51
OBJETIVOS	57
Objetivo primario	59
Objetivos secundarios	59
MATERIAL Y MÉTODO	61
4.1 Diseño del estudio	63
4.2 Pacientes y muestra.....	64
4.3 Material.....	67
4.4 Método.....	70
4.4.1 Primera fase: Intervención quirúrgica inicial.....	70
4.4.2 Segunda fase: Seguimiento postquirúrgico	74
4.4.3 Tercera fase: Segunda cirugía y comprobación de viabilidad	75

4.5 Variables estudiadas	77
4.5.1 Variables del Paciente.....	77
4.5.2 Variables del Implante	78
4.5.3 Variables de la Intervención	78
4.5.4 Variables Postoperatorias.....	78
4.6 Análisis estadístico	79
RESULTADOS	81
5.1 Análisis descriptivo	83
5.1.1 Descriptiva de los pacientes participantes del estudio	83
5.1.2 Descriptiva de los implantes empleados en el estudio	85
5.1.3 Descriptiva de las variables de la intervención.....	86
5.1.4 Descriptiva de la estabilidad primaria y secundaria de los implantes	87
5.2 Análisis bivalente de las variables de resultado	90
5.2.1 Fracaso temprano de implantes e infección postoperatoria	90
5.2.2 Seguimiento y signos de infección.....	92
5.2.3 Dolor, inflamación e ingesta de comprimidos durante la primera semana postoperatoria	94
5.2.4 Efectos adversos y satisfacción del paciente.....	96
5.2.5 Comparativa entre la estabilidad primaria y secundaria de los implantes	96
DISCUSIÓN	98
6.1 Impacto de la clindamicina en el fracaso de implantes y riesgo de infección postoperatoria	100
6.2 Eficacia de la clindamicina como profilaxis en comparación a la amoxicilina.....	102
6.3 Influencia de la clindamicina y amoxicilina en el proceso de osteointegración	106
6.4 Características intrínsecas de pacientes alérgicos a penicilina que podrían predisponer al fracaso de implantes.....	111
CONCLUSIONES.....	114
BIBLIOGRAFÍA	117
ANEXOS.....	136
Anexo 1. Hoja de recogida de datos	138
Anexo 2. Hoja de recogida de datos para el paciente	142

Anexo 3. Consentimiento informado para la participación en el estudio.....	143
Anexo 4. Hoja de información al participante.....	145

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia la reposición de la ausencia dental ha sido un gran reto en el campo de la Odontología. Esto cambia radicalmente en 1952 cuando Per-Ingvar Brånemark de forma no intencionada, descubre los implantes de titanio. Después de implantar una pieza de titanio en el fémur de un conejo, observó cuando lo iba a retirar que este se había fusionado con el hueso. Tras múltiples pruebas en conejos y perros en 1965 se lleva a cabo los primeros tratamientos con implantes de titanio en pacientes humanos edéntulos[1].

Desde entonces la implantología dental ha mostrado un gran desarrollo hasta hoy día donde a pesar de diferentes cambios de paradigma y protocolos, todo ello se sustenta en las bases de la osteointegración establecidas por Albrektsson y Brånemark[2].

Los protocolos de colocación de implantes dentales se clasifican en tres categorías según el tiempo transcurrido tras la extracción del diente: la colocación tardía se realiza después de más de 6 meses, una vez que la cicatrización ósea está completa; la colocación temprana ocurre entre 4–8 semanas o 12–16 semanas, durante la cicatrización de tejidos blandos o parcial del hueso; y la colocación inmediata tiene lugar el mismo día de la extracción, insertando el implante en el alveolo fresco[3]. A su vez los protocolos de carga de los implantes dentales se dividen en tres categorías: la carga convencional permite un período de cicatrización de más de 2 meses antes de conectar el implante a la prótesis; la carga temprana conecta el implante a la prótesis entre 1 semana y 2 meses después de su colocación; y la carga inmediata establece la conexión con la prótesis dentro de la primera semana posterior a la colocación del implante[3].

Actualmente el tratamiento con implantes dentales para pacientes parcial o totalmente edéntulos es una práctica muy frecuente en las clínicas dentales donde las últimas revisiones sistemáticas recientes encuentran una tasa de éxito a 10 años de 95,2%- 97,5%[4].

Los fracasos de implantes dentales se clasifican en fracaso temprano y fracaso tardío, dependiendo del momento en que se conecta la prótesis definitiva. Los fracasos tempranos ocurren antes de aplicar la carga funcional, mientras que los fracasos tardíos se producen después de la carga o tras la primera remoción de la restauración provisional en casos de carga inmediata[5]. La mayor parte de los fracasos a 10 años ocurren durante la fase de osteointegración, suponiendo un 83% del total de los fracasos[6]. Con el objetivo de disminuir el porcentaje de fracasos en este periodo se han

propuesto diferentes pautas antibióticas para limitar la aparición de infecciones postoperatorias. A pesar de que revisiones y metaanálisis recientes[7–9] encuentran una reducción en el fracaso temprano de implantes en pacientes sanos a los cuales se le administra una única profilaxis previa de antibiótico, existe controversia debido al riesgo que supone el dar antibiótico de forma indiscriminada a sujetos sistémicamente sanos, pudiendo desencadenar reacciones adversas y/o el desarrollo de resistencias bacterianas[10–12].

El antibiótico más ampliamente estudiado para la dosis profiláctica previo a la colocación de implantes dentales ha sido la amoxicilina. En aquellos pacientes alérgicos a la penicilina se administraba clindamicina, observando recientemente en revisiones sistemáticas de estudios retrospectivos y observacionales un incremento considerable de fracaso de implantes durante la fase de osteointegración en relación a pacientes no alérgicos a la penicilina[13, 14]. Este hallazgo ha provocado que se cuestione la clindamicina como antibiótico profiláctico e incluso si esta puede ser la responsable del incremento de fracasos en alérgicos a penicilina, aunque hoy día se desconoce la causa real de este suceso.

1.1 Osteointegración

El concepto inicial de osteointegración se describió en 1976 por Brånemark y cols.[15] Este aparece tras la realización de una serie de estudios in vivo en los años 60 donde el objetivo consistía en evaluar la respuesta de la médula ósea frente a estímulos mecánicos, térmicos, químicos y reológicos. Para ello implantaron unas cámaras de titanio con morfología de tornillo en el peroné de conejos y cuando fueron a retirarlas se dieron cuenta de que ésta estaban fuertemente adheridas al hueso, e incluso el hueso había crecido entre las irregularidades de las cámaras del titanio [1, 16]. Después de este hallazgo se llevan a cabo diversos estudios en perros y conejos donde utilizaban implantes de titanio puro para su posterior estudio microscópico observando que tras la colocación de un implante en el hueso y un periodo inmóvil de

cicatrización adecuado, encontraban hueso cortical alrededor del implante sin interposición de tejido blando en la interfase-hueso implante.

Brånemark y cols. [1, 16, 17] , definen la osteointegración como la unión directa, firme y duradera tanto estructural como funcional, entre la superficie del implante y hueso del paciente sin interposición de tejido blando entre ambas superficies. Actualmente sabemos que la osteointegración es una reacción inmunológica del huésped donde la deposición de hueso alrededor del implante pretende aislar el implante de la médula ósea[18–20]. El sistema esquelético y el sistema inmune e inflamatorio parecen independientes pero como hemos comentado anteriormente son inseparables y van a estar muy relacionados en el proceso de osteointegración[20, 21]. El reciente descubrimiento de la capacidad que tienen los macrófagos de llevar a cabo dos tipos de respuestas opuestas, una destructora (M1) y otra reparadora (M2), permite mantener la homeostasis en los organismos vivos[22]. Esto nos ha hecho entender que la formación y remodelado óseo va estar influenciado por el estado inflamatorio en el lecho implantario, y que el cambio eventual de fenotipo en los macrófagos juega un rol importante modulando la osteogénesis[20].Trinidad y cols.[18], en su estudio en conejos, encontraron diferencias cuando observan los marcadores y la cicatrización ósea en áreas donde realizaron osteotomía sin implante frente a las áreas donde colocaban el implante de titanio. Observaron que en la superficie del implante había formación de hueso a los 10 días, a diferencia de en la osteotomía donde no había implante en la cual la formación inicial de hueso solo se observaba en la periferia del defecto. También observaron a los 10 días una mayor concentración de macrófagos tipo 2 (M2) que presentan un fenotipo de carácter reparador, sugiriendo una respuesta inmune frente titanio tratando de aislarlo de la médula ósea. Esto se refuerza a los 28 días tras el periodo inflamatorio, donde en la interfase hueso implante se encuentran macrófagos tipo 1 (M1), M2, neutrófilos y C3ar1, que son componentes y células del sistema inmune.

Fases del proceso de osteointegración

El proceso de osteointegración podemos dividirlo en tres fases que se dan secuencialmente pero se superponen entre sí[23]:

- Fase inflamatoria- respuesta a la colocación del implante.
- Fase proliferativa- osteogénesis.
- Fase de maduración o remodelado óseo.

En primer lugar sabemos que tras el labrado y colocación del implante, existe un trauma óseo que responde formando un coágulo y estableciendo una inflamación que durará entre 1-3 días. Esta llegada de sangre al tejido en contacto con el implante, implica la llegada de glóbulos rojos, plaquetas y células inflamatorias granulocitos polimorfonucleares y monocitos, que se activan, liberan citoquinas, factores de diferenciación y de crecimiento[24–26].

Se pone en marcha la cascada de adhesión y agregado plaquetario dando lugar a la formación de una malla de fibrina (además de la liberación de factores de crecimiento como factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) que tiene efecto estimulante en la proliferación y migración de diferentes tipos celulares) que sirve de scaffold para la migración (osteoconducción), proliferación y diferenciación (osteoinducción) de leucocitos y células mesenquimales a la zona del implante.[25, 27] A partir de aquí pero durante todo el proceso de osteointegración, juega un papel fundamental la respuesta inmune, en concreto los macrófagos, donde un desequilibrio entre macrófagos M1/M2 puede desencadenar una fibrointegración evitando una correcta osteointegración del implante. Es crucial que desde las primeras fases exista un predominio de macrófagos M2 de carácter reparador, con capacidad de fomentar la osteogénesis en el lecho periimplantario[20].

Al mismo tiempo, el ambiente de hipoxia provoca la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), imprescindible en la revascularización[25, 27]. La liberación de VEGF induce la migración de células endoteliales y aumento de permeabilidad de los vasos aumentando la aportación de nutrientes, oxígeno, minerales necesarios para la osteogénesis incluso células osteoprogenitoras. No solo eso, sino que además estas células endoteliales liberan BMP-2 y BMP-4 promoviendo la diferenciación de osteoblastos y estos mismos liberan VEGF para una mayor angiogénesis estableciendo de esta forma un *feed back* positivo.[27–29]

En una segunda fase, pero que se superpone con la anterior (se lleva a cabo desde el primer día), tras la formación de la matriz de fibrina se produce una migración de células osteogénicas con capacidad de diferenciación (células mesenquimales) a la superficie del implante[25, 26]. Aquí es crítica la microestructura y caracterización de la superficie del implante, atrayendo a las plaquetas en un primer momento haciendo que precipiten sobre su superficie y liberen factores de crecimiento, además de que la malla tridimensional de fibrina quede estable y retenida sobre su superficie[25]. Esto a su vez va a permitir que células osteogénicas migren a través de esta malla de fibrina a la superficie del implante, estableciendo una osteogénesis por contacto, además de la osteogénesis a distancia que se da en la superficie del hueso[25, 26]. Esta es la fase más importante durante la cicatrización temprana del implante, que se produzca una migración de células mesenquimales a la superficie del implante para posteriormente realizar una osteogénesis en su superficie[25]. En este momento las células osteogénicas forman una primera capa de nuevo hueso, que es una capa de 0.5mm de grosor cuya composición es una matriz afribilar, con ausencia de fibras de colágeno, rica en fosfato de calcio (mineralizada), con dos proteínas no colágenas del hueso que son la osteopontina y sialoproteína ósea y dos proteoglicanos[25, 26]. Estos núcleos de fosfato de calcio presentes en la matriz darán lugar al crecimiento de cristales de hidroxiapatita, proporcionando a esta capa la capacidad de regular la adhesión celular (biomimética) y unión de minerales favoreciendo la osteogénesis alrededor del implante[25, 26]. Esto mismo sucede en hueso antiguo tras su reabsorción, que es colonizado por células osteogénicas que forman esta capa de cemento antes de la formación de nueva matriz ósea.[25]

La razón de por qué la formación de esa primera capa de cemento es tan importante, es porque va garantizar una unión biológica, una integración ósea funcional, dándole al implante una estabilidad biológica o secundaria[26]. Esta capa solo se formará si esta migración celular se da previa a la formación de la matriz ósea. Esto se debe a que la cicatrización del hueso intramembranoso presenta tres características[25]:

- La matriz ósea solo la sintetiza el osteoblasto. Al tratarse de una célula secretora, es una célula que es polarizada, esto significa que la dirección de su actividad secretora se encuentra opuesta al final del núcleo celular. Algunos osteoblastos quedarán rodeados por matriz mineralizada (pasarán a denominarse osteocitos) que se comunicarán a través de

canalículos con los osteoblastos superficiales. El osteoblasto está “condenado” a estar sobre la superficie de formación ósea.

- Como los osteoblastos son células polarizadas, el crecimiento de hueso solo se dará por aposición, por tanto la única forma de síntesis de hueso es el depósito de la matriz ósea sobre una superficie sólida preexistente y, por tanto, la única forma de síntesis de matriz ósea cuando un osteoblasto es rodeado por matriz y pasa a ser un osteocito, es la migración de células osteogénicas a la zona y que se diferencien en osteoblastos.
- Una vez sintetizada la matriz, esta no tiene capacidad inherente de crecimiento (a diferencia del hueso endocondral). En el momento en el que esta matriz es sintetizada, si no se da el fenómeno de osteogénesis por contacto en la superficie del implante, esta matriz y estas células no tendrán capacidad para unirse y colonizar la superficie del implante y por tanto conseguir una unión biológica.

De ahí que este fenómeno sea tan importante en la cicatrización temprana del implante, y por eso la microarquitectura y caracterización de la superficie del implante es determinante desde el momento de su colocación. No solo eso, si no que la superficie de estos implantes tiene que tener la capacidad de dirigir la inflamación durante la primera fase, induciendo un enfoque pro-regenerativo hacia macrófagos M2. De otra manera, un ambiente inflamatorio persistente donde predominen macrófagos M1, será más susceptible a la reabsorción ósea y consecuente encapsulación fibrosa del implante[20].

No debemos olvidar que al mismo tiempo que este proceso, se lleva a cabo una angiogénesis que permite la llegada de nutrientes, minerales y la migración y diferenciación de las células osteogénicas. Todo este tejido vascular se sostendrá sobre la matriz de fibrina (tejido de granulación) y posteriormente por un tejido conectivo (rico en colágeno) más maduro que formará la médula ósea. Estos vasos sanguíneos modifican su trayectoria en función del crecimiento óseo.[25]

Tras la formación de esta capa de cemento, los osteoblastos comienzan a secretar una nueva matriz calcificada rica en fibras de colágeno que es denominado *woven bone*. Este hueso se caracteriza por ser muy fibroso, contiene un alto contenido de fibras colágenas dispuestas

de forma desorganizada, con abundantes espacios medulares ricos en células vasculares y mesenquimales[25, 26]. Su síntesis comienza desde los primeros días y se hace evidente a partir del día 7 aproximadamente[30]. Este hueso tiene unas características mecánicas muy pobres y por eso a los pocos días (10-14 días) se establecen trabéculas (puentes óseos) estableciendo así una red tridimensional, cuya arquitectura permite hacer de ello un scaffold biológico ideal para la adhesión celular y formación ósea[26]. Esto da lugar a una fijación biológica del implante, que difiere de la estabilidad primaria que era de origen mecánico.

Para conseguir esta fijación biológica a los 10-14 días, la estabilidad primaria del implante es crucial, permitiendo que el espacio entre hueso e implante no exceda las 500µm, disminuyendo también los micromovimientos que se pueden generar en la interfase implante hueso que pueden provocar la formación de una membrana fibrosa[26].

A partir de aquí pasaríamos a la siguiente fase de remodelado óseo, que se da desde la 4ª semana, donde este *woven bone* que presenta una disposición de fibras de colágena desordenadas, es sustituido por un hueso lamelar que presenta un mayor grado de mineralización además una orientación de fibras de colágena de forma paralela dando lugar a la formación de osteonas o sistema de Havers[26]. Este remodelado óseo es guiado por los osteoclastos, que son los encargados de producir la reabsorción de *woven bone* para posteriormente los osteoblastos sintetizar un hueso lamelar[24].

A los 3 meses podemos encontrar una mezcla de *woven bone* y hueso lamelar, que se completará al año o incluso pasado el año. Se ha comprobado que el hueso hasta 1mm próximo al implante continúa con el remodelado en respuesta al estrés mecánico de las cargas después de años tras su colocación, formando nuevas osteonas paralelas a la superficie del implante y perpendiculares al eje mayor del mismo[24, 26].

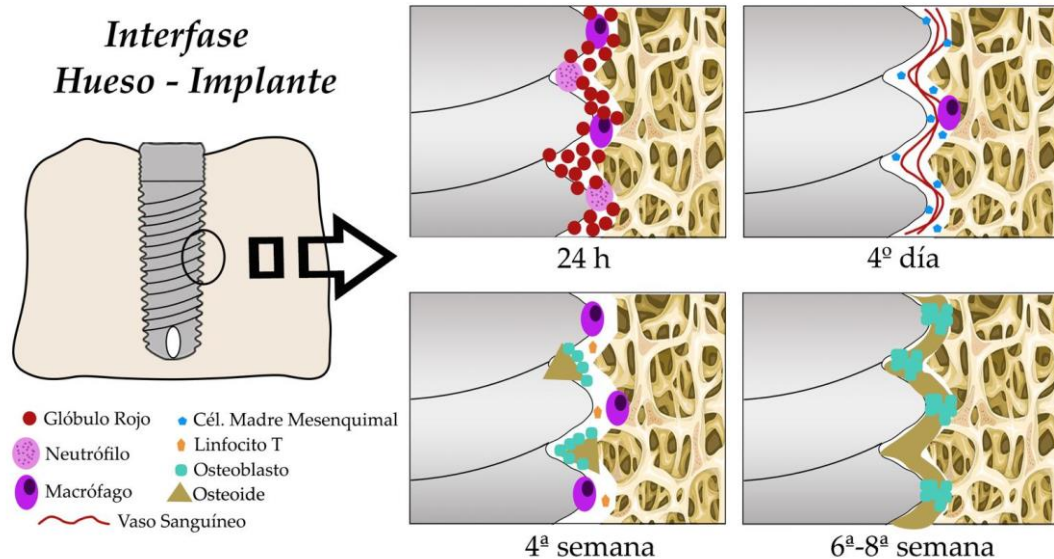


Figura 1. Interfase hueso-implante. Imagen reproducida con autorización de Marta Vallecillo Rivas, extraída de su tesis doctoral[31]

1.2. Estabilidad del implante

Desde la colocación quirúrgica del implante suceden toda la serie de acontecimientos comentados en el apartado anterior con el objetivo de formación de nuevo hueso sobre la superficie implantaria, consiguiendo de esta manera un dispositivo firme y estable para la carga funcional.

Desafortunadamente, este proceso no siempre resulta exitoso. El proceso de osteointegración se va a ver influenciado por una serie de factores entre los que destacan, factores relacionados con el paciente, como puede ser la calidad ósea, factores relacionados con la cirugía, como puede ser el sobrecalentamiento durante el fresado ocasionando una necrosis ósea del lecho, y factores relacionados con el implante, como el diámetro, longitud, tratamiento de superficie y macrodiseño[32, 33].

1.2.1 Concepto y tipos de estabilidad

Se define estabilidad de un implante como la ausencia de movimiento de dicho implante tras su inserción quirúrgica, así como la resistencia y rigidez de la unión entre hueso y el implante antes de que se produzca la completa osteointegración, y una vez sometido el implante a carga oclusal[34].

La estabilidad de los implantes puede clasificarse en dos tipos o etapas:

- Estabilidad primaria resulta de la interacción mecánica entre el implante y las paredes óseas durante la inserción. Ésta va a depender de varios factores, incluyendo la calidad o densidad ósea, las características morfológicas del implante y la técnica quirúrgica utilizada para la inserción[35, 36]. La estabilidad primaria es un requisito indispensable para que se lleve a cabo una osteointegración adecuada y, por tanto, una correcta estabilidad secundaria, ya que micromovimientos en la interfase hueso-implante desencadenarán la encapsulación del implante por un tejido fibroso, terminando con el fracaso del tratamiento[37].
- Estabilidad secundaria es el resultado del proceso de osteointegración, y se considera una estabilidad biológica a diferencia de la estabilidad primaria que se trata de una estabilidad mecánica. Se va a ver influenciado en gran medida por la propia estabilidad primaria, el remodelado óseo y características microscópicas de la superficie del implante[38, 39].

Para hacernos una idea de cómo varía la estabilidad durante el proceso de osteointegración, la estabilidad primaria es crucial para la fijación del implante durante la primera semana tras la cirugía, pero después disminuye notablemente hasta niveles muy bajos alrededor de las dos semanas. Mientras que esta estabilidad inicial se consigue mediante técnicas quirúrgicas adecuadas para anclar el implante al hueso, la estabilidad secundaria depende de un proceso biológico llamado osteointegración. Este proceso implica la formación de un nuevo contacto estructural y funcional entre la superficie del implante y el tejido óseo circundante, tanto

preexistente como nuevo, gracias a la actividad osteogénica. La estabilidad secundaria aumenta gradualmente con el tiempo, acelerándose alrededor de las dos semanas y media después de la cirugía, hasta alcanzar su máximo alrededor de las 5 o 6 semanas. En total, la transición de la estabilidad primaria a la secundaria toma entre 5 y 8 semanas[39].

1.2.2 Factores que influyen en la estabilidad

A. Calidad y cantidad ósea

La disponibilidad y la calidad ósea son factores que determinan en gran medida la estabilidad primaria y por tanto la osteointegración del implante. Se trata de dos características inalterables del paciente a tener muy en cuenta en el momento del acto quirúrgico.

La disponibilidad ósea va estar influenciada por la anatomía, presencia de dientes contiguos al área a intervenir, pérdida de dientes y extracciones traumáticas entre otros. En el maxilar, el tamaño del seno maxilar es el factor que más limita la cantidad de hueso [40]. A nivel posterior mandibular los factores que más limitan la disponibilidad ósea son el canal del nervio dentario inferior y la concavidad mandibular[41].

El concepto de calidad ósea no está claramente definido en la literatura, incluye aspectos fisiológicos y estructurales, así como el grado de mineralización del tejido óseo. También se han destacado factores como el metabolismo óseo, la renovación celular, la maduración, la matriz intracelular y la vascularidad, aunque el papel de todos estos no se comprende completamente[42].

Son muchas las clasificaciones utilizadas para determinan la calidad ósea y la más aceptada en implantología es la propuesta por Lekholm y Zarb (1985)[43]. Esta se basa en la cantidad de hueso cortical y trabecular visible en las radiografías preoperatorias, y genera cuatro categorías o puntuaciones.

- Tipo I: el hueso se compone casi exclusivamente de hueso cortical homogéneo.
- Tipo II: el hueso cortical ancho rodea el hueso trabecular denso.
- Tipo III: la cortical delgada rodea el hueso trabecular denso.
- Tipo IV: la cortical delgada rodea el hueso trabecular poco denso.

Esta clasificación presenta cierta subjetividad porque además de basarse en radiografías preoperatorias, depende de la percepción táctil del cirujano en cuanto a la dureza del tejido óseo en el momento del fresado[42].

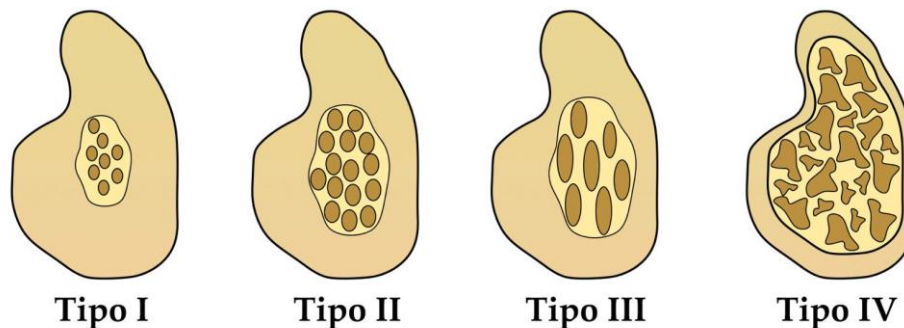


Figura 2. Densidad ósea según la clasificación de Lekholm y Zarb (1985). Imagen reproducida con autorización de Marta Vallecillo Rivas, extraída de su tesis doctoral[31]

B. Técnica quirúrgica

La preparación del lecho óseo donde se posicionará el implante y la inserción del mismo, son factores que van a influir directamente sobre la estabilidad primaria.

Cada sistema de implantes presenta un protocolo específico de fresado, con ciertas modificaciones que dependerán de la calidad ósea del área a intervenir. El protocolo de fresado va a ser más determinante, desde el punto de vista de la estabilidad, cuando el hueso presenta una calidad ósea muy débil, es decir un hueso con una baja densidad tipo IV, que normalmente se encuentra a nivel del maxilar posterior. Para éste último si se emplea un fresado convencional, la estabilidad

primaria descendería considerablemente respecto a valores obtenidos para huesos tipo II o tipo III[36]. Sin embargo, si para huesos tipo IV se emplean técnicas de infrafresado o expansores, hay un incremento notable de la estabilidad primaria con respecto al fresado convencional, aunque la estabilidad sea ligeramente inferior a la obtenida en huesos tipo II y III[33, 36].

Por otro lado, cuando nos encontramos con un hueso tipo I, cuya composición es prácticamente cortical en su totalidad, las complicaciones que se pueden encontrar no suelen relacionar a una baja estabilidad sino todo lo contrario. Desde un punto de biomecánico, el hueso trabecular es poroso y heterogéneo, a diferencia del hueso cortical que tiene un componente mineral mucho mayor provocando que el módulo elástico sea mucho más bajo[44]. Esto debe tenerse en consideración ya que infrafresar en huesos cuya composición sea cortical principalmente, ocasionará un exceso de torque de inserción, generando un sobrecalentamiento, y provocando necrosis para temperaturas superiores a 47°C[45]. Esto es más improbable en hueso trabecular porque disipan mejor el calor, sin embargo en huesos corticales se desencadenará la apoptosis de osteocitos además de un incremento del ligando de receptor activador para el factor nuclear factor-kappa B (RANKL) ocasionado osteoclastogénesis y reabsorción ósea[44]. En resumen, el sobrecalentamiento óseo compromete la capacidad regenerativa del tejido, lo que consecuentemente disminuye sus propiedades mecánicas pudiendo provocar la pérdida temprana del implante. Esto mismo puede suceder no solo durante la inserción del implante, si no durante el protocolo de fresado, de ahí la importancia de una abundante irrigación, control de la velocidad del fresado y mantenimiento del filo de corte de las fresas.

C. Macrodisño y superficie del implante

El diseño del implante es uno de los pilares fundamentales de los cuales depende la estabilidad primaria y secundaria del mismo. Los factores que influyen son el diámetro, la longitud y el diseño macroscópico y microscópico del implante.

En primer lugar, respecto al diámetro y longitud del implante, aunque actualmente existe cierta controversia, estudios in vitro encuentran que implantes de mayor diámetro obtienen valores más elevados para la estabilidad primaria debido a la mayor superficie de contacto, y de la misma manera que los implantes de mayor longitud[39].

En relación al material, los más comunes para implantes dentales son titanio, circonio y polietileno (PEEK). Los implantes de circonio presentan unas altas propiedades estéticas pero tasa de fractura moderada, que conlleva a un fracaso del implante. Los implantes de PEEK presentan una elevada tasa de fracaso, aunque se necesitan estudios multicéntricos a largo plazo que lo confirmen. El titanio es el material que mejor satisface los requisitos de la implantología dental, como la osteointegración, biocompatibilidad, resistencia mecánica y propiedades antibacterianas[46].

El macrodiseño del implante influye directamente sobre la estabilidad primaria. Una de sus funciones es alojar el implante en el lecho óseo, sin generar micromovimientos hasta que la osteointegración se produzca. Movimientos superiores a 150µm provocarán una encapsulación fibrosa y un fracaso de la osteointegración[47, 48]. De acuerdo a diferentes revisiones[47, 49] y estudios[50] se obtienen las siguientes conclusiones:

- Los implantes cónicos reducen el trauma durante su inserción y generan una compresión ósea más favorable, mejorando de esta forma la osteointegración con respecto a los implantes cilíndricos. La tasa de fracaso para implantes cónicos es inferior a los cilíndricos y el Bone Implant Contact (BIC) es superior para implantes cónicos.
- Microespiras a nivel del cuello del implante aumentan el BIC, frente a implantes que no presentan microespiras en el cuello.
- Implantes roscados presentan una mayor estabilidad primaria, una mayor superficie de contacto y un mayor BIC que implantes no roscados.
- Roscas en forma de “V” trapezoidales y roscas cuadradas anchas son los diseños que generan menos estrés. Los diseños trapezoidales presentan la desventaja de tener fuerza de corte y de tracción a diferencia de diseños de roscas cuadradas que generaban una mayor concentración de estrés. Los diseños en “V” permiten una mejor inserción del

implante en el hueso a diferencia de las roscas cuadradas, que generan una mayor resistencia en su colocación. Modificando el diseño en “V” en trapezoidal cambiando borde las roscas en un diseño paralelo al eje mayor del implante permite atenuar la reabsorción ósea provocada las fuerzas de corte. El diseño trapezoidal presentaba una osteointegración más rápida, debido a que el ángulo formado por el borde y la cara interna de rosca es menor, permitiendo un mayor crecimiento óseo hacia el paso de la espira.

- Pasos de roscas inferiores a 1mm para roscas cuadradas o 0.6mm para roscas trapezoidales generaban una peor osteointegración por falta de osteogénesis en la profundidad del paso de rosca. A su vez cuanto menor es el paso de rosca, mayor estabilidad mecánica inicial, mayor BIC, este tipo de diseños serán recomendados para huesos poco densos.
- A mayor profundidad de rosca, mayor torque y mayor BIC.
- A menor ángulo de hélice de rosca, mayor BIC pero menor velocidad de inserción.

Por otro lado, el microdiseño o superficie del implante influye directamente sobre la estabilidad secundaria. Existen infinidad de tratamientos de superficie de los implantes descritos en la literatura, pero podemos clasificarlos como mecanizados, pulidos, tratados e híbridos. La ventaja principal que presentan las superficies tratadas e híbridas, es que presentan un alto grado de hidrofiliidad y humectabilidad en comparación a superficies mecanizadas y pulidas[46]. Por ello, el aspecto más importante es la rugosidad de la superficie donde se ha podido observar que tienen una tasa de éxito mayor que superficies mecanizadas y pulidas[39]. En términos generales, una superficie es lisa cuando su rugosidad (Ra) es igual o menor a $1\mu\text{m}$, y las rugosas son las mayores de $1\mu\text{m}$ [51]. La rugosidad del material ofrece una mayor superficie de contacto, lo que resulta en un aumento en el número de colonias celulares que forman adhesiones fuertes en el sitio del implante. Esto potencia la proliferación y adhesión de osteoblastos, reduce la actividad osteoclástica y favorece la mineralización[52]. También se ha podido observar que estos implantes que presentan una superficie hidrofílica presenta un BIC mayor a superficies hidrofóbicas en las

fases tempranas de cicatrización[53]. Existen dos vías para conseguir la superficie rugosa en implantes:

- **Tratamiento de sustracción:** Este método consiste en la eliminación o modificación de la superficie del implante para crear microrugosidades. Se logra mediante procesos que alteran la superficie del material, aumentando su área de contacto con el hueso y mejorando la integración ósea. Los principales tratamientos en esta vía son[46, 51]:
 1. Chorreado (arenado): Se proyectan partículas abrasivas sobre la superficie del implante para crear asperezas.
 2. Grabado ácido: Consiste en sumergir el implante en soluciones ácidas que erosionan la superficie, formando hoyos y rugosidades.
 3. Combinación de chorreado y grabado ácido: Utiliza ambos métodos para aumentar la rugosidad y mejorar la aposición ósea.
 4. Tecnología Dual Acid Etch (DAE): Un proceso de grabado ácido sin arenado previo que mejora la integración ósea sin dejar residuos.
 5. Anodización electroquímica: Utiliza un proceso electroquímico para generar nanoporos en la superficie del implante, favoreciendo la integración de los tejidos blandos.

- **Tratamiento de adición:** En este caso, se añaden recubrimientos a la superficie del implante para mejorar sus propiedades de osteointegración. Los materiales añadidos proporcionan características específicas que favorecen la adherencia del hueso al implante y estimulan la regeneración ósea. Los tratamientos más comunes en esta vía son[46, 54]:
 1. Fosfato cálcico (CaP): Recubrimiento que mejora la osteogénesis y osteointegración, especialmente en las fases iniciales.
 2. Hidroxiapatita: Un material que favorece la osteoconducción, estimulando la proliferación de osteoblastos.
 3. Óxido de grafeno: Un nanomaterial con propiedades osteoinductivas, que también ofrece ventajas antibacterianas y promueve la regeneración ósea.

4. Pulverizado con plasma de titanio: Consiste en proyectar partículas de titanio sobre el implante para formar un recubrimiento que aumenta la superficie de contacto con el hueso.
5. Bioglass 45S5: Un material bioactivo que se utiliza para la regeneración ósea, estimulando la formación de nuevo hueso.
6. Cobre: Un material con propiedades antibacterianas que también favorece la osteogénesis y la angiogénesis.

Los estudios recientes se han centrado en implantes recubiertos con concentrados plaquetarios, los cuales son biocompatibles y biológicamente activos. Este recubrimiento mejora significativamente la adhesión de las células endoteliales a los implantes, favoreciendo una integración más efectiva con el hueso. Como resultado, se logran mejores índices de osteointegración y una notable reducción de las complicaciones postquirúrgicas[55].

1.2.3 Métodos para medir estabilidad

La estabilidad del implante es fundamental para asegurar la osteointegración y, por ende, el éxito a largo plazo. Sin una buena estabilidad, el implante no puede mantenerse adecuadamente. Es crucial llevar a cabo un seguimiento continuo, utilizando métodos cuantitativos y objetivos, para evaluar su estado y garantizar su estabilidad a lo largo del tiempo. Esto permite al cirujano tomar decisiones y modificaciones respecto a la rehabilitación protésica del implante limitando el fracaso por sobrecarga. La medición objetiva de la estabilidad del implante permite registrar los resultados clínicos del tratamiento, lo que puede ser valioso para futuras referencias si surge algún problema.

Existen diferentes procedimientos para cuantificar la estabilidad y podemos dividirlos en invasivos y no invasivos.

- **Procedimientos invasivos**[56]:

1. Análisis histomorfométrico: Obtención de muestras de la interfase hueso-implante para evaluar la cantidad de hueso y el contacto hueso-implante (BIC). Es preciso pero destructivo.
2. Test de tensión: Aplica una carga lateral para desinsertar el implante, pero su aplicación clínica es limitada.
3. Test de expulsión/extracción: Mide la resistencia a la desinserción aplicando fuerzas paralelas a la interfase hueso-implante.
4. Análisis del torque de desinserción: Mide el torque necesario para desinsertar el implante, pero puede dañar el implante.

- **Procedimientos no invasivos**[56–58]:

1. Percepción del cirujano: Evaluación basada en la resistencia al corte y torque de inserción. Útil solo para la estabilidad primaria.
2. Método por imagen: Utiliza radiografías para evaluar la cantidad y calidad ósea, pero tiene limitaciones para evaluar la pérdida ósea facial.
3. Torque de inserción: Influenciado por la calidad ósea, técnica quirúrgica y diseño del implante, pero no útil para evaluar la estabilidad secundaria.
4. Test de percusión: Estima la osteointegración mediante el sonido producido al golpear el implante. Depende de la experiencia del clínico.
5. Análisis modal o vibratorio: Mide cambios en las características vibratorias del implante. Algunos sistemas como ASIST (Advance System for Implant Stability Testing) se basan en este principio.
6. Prueba de impacto de martillo: Usa un martillo para generar sonidos que se analizan con tecnología avanzada (FFT), cuantificando propiedades físicas.
7. Periostest®: Evalúa la movilidad del implante mediante una carga de impacto controlada.
8. AnyCheck®: Mide la rigidez de la interfase hueso-implante con un movimiento pulsado, proporcionando un valor de estabilidad ósea.

9. Análisis de frecuencia de resonancia (RFA): El RFA es el método más utilizado. Desarrollado por Meredith y cols.[37], mide la estabilidad del implante y la densidad ósea a través de vibraciones y principios de análisis estructural. Utilizaron un transductor en forma de L que se fija al implante, el cual vibra a frecuencias de 5-15 kHz. A medida que la frecuencia se ajusta, se alcanza la resonancia del implante, lo que permite medir su estabilidad. Las versiones más recientes son inalámbricas y utilizan impulsos magnéticos para estimular el implante. Algunos dispositivos comerciales incluyen Osstell®, Penguin RFA® y Osseo 100®.

Osstell®

Fue el primer producto disponible comercialmente para medir la estabilidad de implantes combinaba un transductor, análisis computarizado y una fuente de excitación en una sola máquina. La unidad de medida utilizada es el Implant Stability Quotient (ISQ), con valores entre 0 y 100. Este sistema proporciona una referencia en el momento de la colocación del implante para futuras comparaciones. Actualmente, el producto Osstell® (Osstell, Gotemburgo, Suecia) utiliza frecuencias de resonancia de 3000 a 8500 Hz para traducirlas en valores ISQ de 0-100, siendo los valores más altos los que indican una mayor estabilidad del implante. El transductor que se atornilla al implante o pilares presenta un dispositivo magnético en la porción más superior. Este al ser activado mediante una sonda de frecuencia magnética, vibra, generando un voltaje que es registrado por un analizador de frecuencia magnética, obteniendo un valor ISQ. Es un método sensible a la técnica y con el objetivo de obtener resultados precisos se debe mantener una distancia de 1 a 3 mm, un ángulo de 90°, y el dispositivo magnético debe estar a 3 mm por encima del tejido blando. De lo contrario, los valores medidos pueden verse afectados[56, 57].

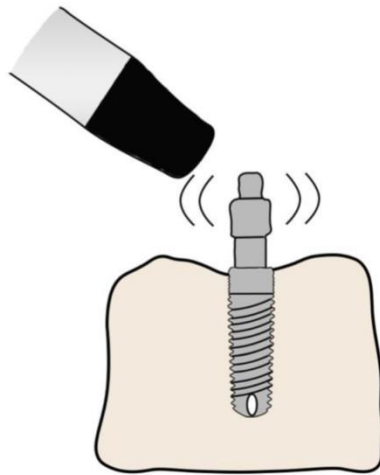


Figura 3. Toma de estabilidad mediante el dispositivo Osstell®.

1.3. Fracaso temprano y fracaso tardío

Entendemos como fracaso del implante cuando no se da el proceso de osteointegración o no se mantiene en el tiempo, provocando la pérdida del mismo. En función del momento podemos diferenciar si el fracaso es previo o durante la colocación de la prótesis como fracaso temprano, y si el fracaso se da tras la carga oclusal, después de la colocación de la prótesis, se tratará de un fracaso tardío[59]. El fracaso temprano supone el mayor porcentaje de los fracasos (71.8-83%) según estudios a largo plazo[6, 60].

1.3.1 Fracaso temprano

Cada uno de los fracasos va a estar influenciado por una serie de factores diferentes. Por un lado, el fracaso temprano, escenario donde jamás se consigue una osteointegración, está asociado a un proceso de cicatrización alterado dando lugar a una cicatriz fibrosa, en ocasiones a su vez, a un

crecimiento epitelial en la interfase hueso-implante desencadenando una marsupialización, y una posterior movilidad y pérdida del implante[61]. El fracaso de osteointegración del implante puede deberse a lo siguiente [24]:

1. Descenso en el número/actividad de células osteogénicas.
2. Incremento de la actividad osteoclástica.
3. Desequilibrio en los factores anabólicos y catabólicos durante la formación hueso.
4. Micromovimientos o estrés mecánico.
5. Vascularización deficiente del área periimplantaria.

El hecho de que se dé el fracaso temprano va a estar directamente relacionado con la respuesta osteoinmune, en concreto, con una persistente polarización de macrófagos M1. Una presencia prolongada de macrófagos M1 es significativa de una lesión persistente e inflamación susceptible a reabsorción ósea. A su vez el predominio de macrófagos M1 provoca una respuesta profibrótica por parte de macrófagos M2 secretando grandes cantidades de factores TGF- β y galactin-3 jugando un papel crucial en la fibrosis del implante[20].

Los factores que interfieren en estos eventos celulares primarios relacionados al fracaso temprano, son locales y sistémicos.[59, 61–63]

A. Factores sistémicos

Existen muchos factores sistémicos dependientes del paciente, que pueden alterar el proceso de osteointegración, como son enfermedades que impiden una correcta cicatrización. Aquí se engloban todas las enfermedades como la diabetes mellitus, xerostomía, osteoporosis o pacientes inmunodeprimidos que tienen mayor riesgo de padecer infección postoperatoria[6, 64]. Ferrer y cols.[65], tras realizar una revisión sistemática encontraron asociación entre los polimorfismos G-1607GG del gen MMP 1, C-799T del gen MMP 8 y -77 A>G del gen MMP 13, con inflamación y degradación de la matriz extracelular. Estos polimorfismos podrían estar relacionados con el fracaso temprano de implantes. También existe asociación entre bajos niveles de vitamina D y el

fracaso temprano de implantes. La vitamina D podría tener un importante rol en la osteointegración por su efecto modulador de sistema inmune y en el proceso de cicatrización[66]. Estudios recientes en animales han concluido que la suplementación en animales con déficit de vitamina D, osteoporosis, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, mejora la osteointegración[67]. También pacientes con enfermedad periodontal descontrolada o severa presentan un mayor riesgo de fracaso temprano de implantes[63].

También pacientes que ingieren fármacos antidepresivos presentan una mayor tasa de fracaso temprano porque interfieren en el metabolismo óseo[59]. Desde un punto de vista bioquímico es posible que el mecanismo neuroendocrino relacionado con el sistema de la serotonina, regule la diferenciación/activación osteoclástica. El transportador de la serotonina y otros receptores se expresan en osteoblastos y osteoclastos. La unión de la serotonina a estos receptores inhibe la formación ósea, al igual que el transportador de la serotonina necesario para la diferenciación osteoclástica se encuentra reducido en presencia del fármaco[68]. Asimismo, los pacientes que consumen inhibidores de la bomba de protones de forma crónica presentan un mayor riesgo de fracaso temprano del implante. Esta asociación se debe a que dichos fármacos disminuyen la absorción de vitaminas y nutrientes, lo que, mantenido en el tiempo, puede conducir a deficiencias de vitamina B12, hierro, calcio y magnesio. Estas carencias nutricionales pueden derivar en un balance negativo de calcio, pérdida de masa ósea y, en última instancia, osteoporosis[69]. Otro factor que influye desde el punto de vista sistémico es el tabaco. Los pacientes fumadores presentan una tasa de fracaso temprano de implantes de 2.23 veces mayor a los no fumadores [70]. El tabaco tiene un efecto negativo en la angiogénesis y en la osteogénesis. La nicotina inhibe la expresión de BMP-2, TGF- β 1, PDGF-AA y VEGF, afectando a la diferenciación/proliferación de osteoblastos y disminuyendo la angiogénesis[59]. También a su vez la nicotina provoca una vasoconstricción y venoconstricción, disminuyendo la perfusión sanguínea provocando una menor concentración de oxígeno[71].

B. Factores locales

En cuanto a factores locales que influyen en el fracaso temprano, debemos considerar factores intraoperatorios que alteren la homeostasis inmune durante el proceso de osteointegración. Por un lado tenemos factores locales de origen séptico, como es el caso de las bacterias, que causan un reclutamiento de células inflamatorias, generando un ambiente donde predomina la osteoclastogénesis[72]. En caso de persistir la infección, conllevará a la pérdida del implante siendo ésta una de las principales causas del fracaso temprano[62, 73]. En el otro lado tenemos factores de origen aséptico que pueden modificar el equilibrio osteoinmune durante el proceso, siendo los micromovimientos y fuerzas oclusales factores mecánicos que desencadenan una mayor actividad osteoclástica y la consecuente pérdida del implante[20].

Existen otra serie de factores riesgos locales dependientes del paciente, del implante y de la misma intervención que influyen en el fracaso temprano del implante. En este apartado se ha observado que los implantes postextracción presentan una tasa de fracaso temprano más elevada respecto a implantes sobre hueso cicatrizado[64, 74], implantes colocados sobre hueso regenerado presentan una mayor tasa de fracaso temprano de implantes[60, 75], y los implantes cortos también se asocian a un mayor fracaso temprano[61, 63]. El número de implantes es otro factor que aumentó el riesgo de fracaso temprano, cuantos más implantes coloquemos en un paciente en la misma sesión, más riesgo de fracaso temprano[76]. La densidad ósea es otro factor a tener en cuenta, las áreas con una menor densidad ósea presentaban una mayor tasa de fracaso temprano[61, 64], por ello, el maxilar superior presentaba un riesgo de 2 veces mayor a sufrir un fracaso temprano de implante con respecto a la mandíbula[77]. Influyen directamente otros factores críticos como la superficie del implante, torque de inserción, estabilidad primaria, protocolo quirúrgico y la propia higiene del paciente[78].

En relación a la superficie del implante, existe una mayor tasa de fracaso temprano en implantes con superficie mecanizada frente a superficies rugosas[78–81].

El macrodiseño del implante es un factor a tener en cuenta, puesto que influye en la estabilidad primaria junto con la técnica quirúrgica y calidad y cantidad ósea[47]. Una de sus funciones es la de alojar el implante en el lecho óseo, sin generar micromovimientos hasta que la osteointegración

se produzca. Movimientos superiores a 150µm provocaran una encapsulación fibrosa y un fracaso de la osteointegración[47, 48]. Se recomienda un torque de inserción entre 25 y 45 Ncm para evitar micromovimientos. Sin embargo, lograr este nivel en hueso de baja densidad (tipo IV) puede ser un desafío. En estos casos, suele indicarse el infrafresado del lecho implantario[44]. Por otro lado, en huesos de mayor densidad, numerosos estudios han demostrado a nivel histológico, que la inserción de implantes puede generar sobrecalentamiento o compresión excesiva del hueso cortical [82, 83]. Cuando el implante entra en contacto con el hueso cortical, debido a su bajo módulo de elasticidad, puede generarse una fricción que eleva la temperatura del hueso por encima de los 47°C, lo que aumenta el riesgo de necrosis. Este exceso de estrés en esta zona puede provocar microfracturas, lo que no solo retrasa el proceso de curación y la pérdida ósea marginal[83], sino que también puede llevar a la necrosis ósea y a una fibrointegración[44].

C. Fracaso temprano en alérgicos a la penicilina

Carr y cols.[60], en su estudio a 14 años de seguimiento observaron que el fracaso temprano durante el primer año de seguimiento era del 70% del total de fracasos. Resulta interesante que la población de alérgicos a la penicilina, aproximadamente de un 8%[84], presenta un aumento del fracaso de implantes y una mayor tendencia a padecer infección postoperatoria[14]. Estos pacientes presentan un riesgo de padecer un fracaso de implantes de hasta 3 veces mayor que un paciente no alérgico a penicilina[13].

En este ámbito los artículos publicados hasta la fecha son la mayoría de carácter retrospectivo[85–88], en los cuales se observa que el 80% de los fracasos en pacientes alérgicos son previos a la carga protésica a diferencia de pacientes no alérgicos donde el fracaso temprano era del 54%. Dentro de este fracaso temprano en el trabajo de Salomó-Coll y cols.[85], el 87,5% era por una falta de osteointegración, por lo que el incremento de fracasos en pacientes alérgicos se concentra en los primeros meses tras la colocación del implante.

Estos estudios y revisiones sistemáticas posteriores[13, 14] cuestionan el efecto profiláctico de la clindamicina, pudiendo ser la responsable del incremento en el fracaso temprano de implantes y de una mayor tendencia a la infección. Esto puede deberse a tres causas principalmente que se describen en la revisión de Salgado-Peralvo y cols.[14]. En primer lugar, por una eficacia no óptima de la clindamicina pudiendo generar cepas resistentes a partir de los 10 días de su toma[89], encontrándose especies relacionadas con el fracaso temprano que presentan mayor resistencia a la clindamicina[90]. En segundo lugar, que la alergia a la penicilina sea *per sé* un factor predisponente que incremente el riesgo de fracaso temprano de implantes. Y en tercer lugar, que la clindamicina tenga un efecto negativo en la osteointegración. Aquí algunos autores refieren que la clindamicina in vitro a altas concentraciones tiene un efecto citotóxico frente a osteoblastos[91], además de que podría disminuir la diferenciación y la proliferación osteoblástica[92], pero no tienen en cuenta las concentraciones de clindamicina periimplantarias ni qué ocurre si estas concentraciones se prolongan en el tiempo.

1.3.2 Fracaso tardío

El fracaso tardío supone un 16,52% de los fracasos en un tiempo de seguimiento a 10 años[6]. A diferencia del fracaso temprano, el fracaso tardío no solo se asocia a complicaciones biológicas, también a complicaciones mecánicas[5]. Este tipo de fracaso tras la colocación de la prótesis se atribuye a sobrecargas y/o corrosión secundaria, donde en casos muy avanzados existe una gran pérdida de hueso marginal, movilidad del implante y un tejido conectivo estratificado encapsulando el implante[20]. Las complicaciones de carácter biológico van a estar relacionadas con la periimplantitis, donde se ha podido observar que en estos casos la respuesta por parte del sistema inmunitario es robusta, fomentando la polarización a macrófagos M1 y aumentando la degradación tisular[93]. Desde el punto de vista mecánico características como el diseño de la carga, el tipo de tornillo, la conexión entre implante y prótesis, el material y diseño de la supraestructura son algunos de los factores que pueden desencadenar un fracaso tardío[5].

Existen una serie de factores relacionados al fracaso tardío de implantes que podemos clasificarlos en tres subgrupos en función de si están relacionados con historia médica del paciente, parámetros clínicos y decisiones por parte del odontólogo[5]. Respecto a la historia médica del paciente, pacientes sometidos a quimio y radioterapia tienen un mayor riesgo de fracaso tardío del implante debido a que estos procesos comprometen el equilibrio de la cavidad oral[61, 94]. Pacientes con historia de periodontitis presentan un riesgo aumentado de fracaso tardío del implante, estos pacientes presentan una mayor inflamación y una mayor tendencia a desarrollar periimplantitis[95, 96]. Pacientes que han tenido fracaso temprano, tienen una mayor tendencia a padecer un fracaso tardío aunque se necesiten mayor número de estudios para confirmarlo[97]. El tabaco a pesar de ser un factor crítico para el fracaso temprano, no encuentra diferencias significativas para el fracaso tardío[5]. El bruxismo, por otro lado, es un factor determinante en el fracaso tardío del implante, debido a altas e impredecibles fuerzas oclusales desencadenadas por estos pacientes[5].

Respecto a parámetros clínicos, implantes colocados a nivel posterior, tanto a nivel mandibular como maxilar, presentan una mayor tasa de fracaso tardío. Esto podría deberse a que cuanto más posterior es el implante, mayores son las fuerzas oclusales que soporta, y más complicada es la higiene en el área[5]. También al igual que en el fracaso temprano, huesos de menor densidad, presentaban un riesgo incrementado de fracaso tardío[61, 97].

En cuanto a factores relacionados a decisiones por parte del odontólogo encontramos que, una baja estabilidad primaria, o la colocación de varios implantes de manera simultánea en el mismo paciente, aumentaba el riesgo de fracaso tardío del implante[61, 97]. También el uso sobredentaduras donde el método de retención sea conométrica, a diferencia de otros tipos de retención, presenta una mayor tasa de fracaso de implantes[98].

1.4. Profilaxis antibiótica. Principios generales de la terapia antimicrobiana y profilaxis antibiótica en implantes dentales

El término profilaxis antibiótica hace referencia a la ingesta pre o perioperatoria de antibiótico con el objetivo de prevenir complicaciones a nivel local y/o sistémico de carácter infeccioso y sus correspondientes consecuencias clínicas[99]. En cambio, los antibióticos terapéuticos se prescriben principalmente para tratar enfermedades ya existentes en los tejidos duros y blandos de la cavidad oral[100].

El objetivo de la profilaxis antibiótica en cirugía es prevenir la posible aparición de infección en la herida quirúrgica, creando un estado de resistencia a los microorganismos mediante concentraciones de antibióticos en sangre que eviten la proliferación y diseminación bacteriana desde el punto de entrada que representa la herida quirúrgica[99, 101]. Para ello la profilaxis antibiótica debe alcanzar niveles elevados de antibiótico en suero durante el proceso quirúrgico y durante algunas horas después del cierre de la incisión y, por tanto, la dosis empleada tiene que ser elevada, nunca inferior a la administrada durante un tratamiento terapéutico. Sólo en aquellos casos donde la vida media del antibiótico sea inferior a una hora y la duración de la intervención sea de dos, tres horas, o más del doble de la vida media del fármaco, sería necesario repetir la dosis del antibiótico. De la misma manera, si durante la acción quirúrgica se pierden más de uno o dos litros de sangre, se debe considerar la administración adicional de una dosis de antibiótico[99].

Esta profilaxis antibiótica a su vez podemos clasificarla en primaria o secundaria. La profilaxis primaria es la que se emplea para la prevención de una infección inicial, éste el caso de antibióticos administrados para prevenir infecciones en el sitio quirúrgico, mientras que la profilaxis secundaria se utiliza para prevenir una infección en un sitio distante; por ejemplo, los antibióticos administrados a pacientes con una condición cardíaca de alto riesgo para prevenir la endocarditis infecciosa[102].

En el ámbito de la cirugía oral la profilaxis antibiótica está únicamente recomendada en pacientes con riesgo de endocarditis, pacientes inmunodeprimidos, cuando la cirugía se desarrolla en áreas con infección, para cirugías extensas y prolongadas, y cuando se implantan biomateriales de gran tamaño[103, 104]. Teniendo en cuenta que la principal causa de fracaso temprano es la presencia de infección[62, 73], con el objeto de prevenir este fracaso temprano asociado a la contaminación bacteriana, se han propuesto diferentes terapias antibióticas pre- y post- a la cirugía de implantes en personas sistémicamente sanas [103, 105].

Parece lógico el control microbiológico mediante el uso de una profilaxis antibiótica para permitir un ambiente más aséptico durante la colocación del implante favoreciendo la cicatrización del tejido óseo y la osteointegración[106]. Pese a ello y a que existe mucha literatura publicada al respecto, existe cierta controversia. El antibiótico más empleado en los ensayos clínicos ha sido la amoxicilina pero en un inicio se plantearon diferentes pautas, donde se combinaba una pauta previa continuando varios días, o únicamente la terapia previa o la postoperatoria prolongada en el tiempo. Posteriormente en 2018, Rodríguez Sánchez y cols.[107], observaron que una terapia de amoxicilina 1 hora previa a la cirugía de implantes, presentaba el mismo efecto que si ésta se prolongaba en el tiempo, disminuyendo el fracaso temprano de implantes en aquellos sujetos que ingerían amoxicilina. Estos hallazgos se confirmaron con el ensayo de Tabrizi y cols.[108], y en la revisión y meta-análisis de Tan y cols. [109], en el que concluyen que una pauta preoperatoria de 2g de amoxicilina reduce de forma significativa el fracaso temprano de implantes en sujetos sanos.

Aunque la administración de una pauta antibiótica ha demostrado reducir el riesgo de fracaso temprano de los implantes[7], actualmente persiste controversia en torno a su indicación sistemática. Por un lado, el coste-efectividad desde el punto de vista del paciente es positivo, a pesar de que incrementa el coste del antibiótico puesto que este disminuye la tasa de fracaso haciendo el tratamiento más efectivo según un estudio publicado recientemente[110]. Pero en el otro extremo, la ingesta indiscriminada de antibiótico en sujetos sanos puede ocasionar el desarrollo de bacterias antibiótico-resistentes[10], afectando la salud pública y costes asociados[110]. Además, teniendo en cuenta que el antibiótico se prescribe con el objetivo de prevenir la infección postoperatoria, Khouly y cols.[111], en su revisión y meta-análisis no encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a infección tras la cirugía entre

aquellos que ingerían antibiótico y aquellos que tomaban placebo. De la misma Torof y cols.[112], analizaron el NNT (Número Necesarios a Tratar) para prevenir un fracaso de implante, siendo este de 14, es decir, había que administrar antibiótico a 14 pacientes para prevenir 1 fracaso de implantes provocado por infección. Momand y cols.[113], publican la revisión más reciente en este área, en que el tamaño de muestra es inferior (929 pacientes) a la revisión de 2023 de Torof y cols.[112], (1504 pacientes), justificando que los criterios de inclusión empleados eran más estrictos. En esta revisión sistemática[113] no encuentran diferencias significativas entre el uso de una profilaxis antibiótica o placebo para disminuir el fracaso de implantes, obteniendo una NNT de 143. Al tratarse de valores superiores a 5, nos indica que la intervención no es lo suficiente eficiente para utilizarse de forma rutinaria y que, por tanto, habría que individualizar cada caso. En cambio en aquellos casos donde los implantes se colocan simultáneamente a regeneración ósea o en implantes inmediatos postextracción, se recomienda un pauta previa de 2 o 3g de amoxicilina[114] y en caso de implantes inmediatos, continuar la pauta de 500mg de amoxicilina 1 cada 8 horas durante 5-7 días con objeto de prevenir infección[115].

En aquellos pacientes alérgicos a penicilina que, como se ha visto en el apartado anterior, presentan un fracaso de implantes aumentado, el antibiótico de elección y más empleado hasta ahora ha sido clindamicina[7, 9, 112, 116]. Actualmente Salgado-Peralvo y cols.[117] en el Consensus Report de la Asociación Española de Implantes sustituyen a la clindamina por azitromicina, también AHA(American Heart Association) y ADA(American Dental Association) han dejado de recomendar la clindamicina por el riesgo de colitis pseudomembranosa inducida por *C.difficile*[118]. Sin embargo, Caiazzo y cols.[119], en el Consensus Report de la Academia Italiana de Osteointegración mantienen la pauta de 600mg de clindamina 1 hora previa en pacientes alérgicas a la penicilina. Debido a esto, existe cierto desconocimiento entre qué antibiótico usar en alérgicos y la pauta más indicada.

1.5. Resistencias antibióticas y efectos adversos

Los antibióticos son el medicamento más exitoso que se haya empleado. Desde su descubrimiento en 1928, Sir Alexander Fleming avisaba del riesgo potencial de desarrollar resistencias por un exceso o mal uso del antibiótico[120]. Durante décadas la aparición de resistencias bacterianas se ha lidiado con la aparición de nuevos antibióticos, pero en la actualidad se ha frenado la creación de estos provocando un aumento de bacterias patógenas resistentes. Esto supone dos grandes problemas para la salud, por un lado tiene un efecto directo en la posibilidad de tratamiento de infecciones, y por otro lado puede comprometer tratamientos que requieren de inmunosupresión como trasplantes de órganos, cateterismo, quimioterapia entre otras, que necesitan el tratamiento antibiótico para prevenir infecciones[121]. Entendemos, por tanto, que un microorganismo es resistente a un antibiótico cuando es capaz de crecer, reproducirse o no morir en su presencia o cuando su crecimiento sólo se inhibe con concentraciones superiores a las que el fármaco puede alcanzar en el lugar del proceso infeccioso[122]. Existen dos tipos de resistencias, fenotípicas y genotípicas. Las fenotípicas no son de gran interés puesto que dependen de las características ambientales para que se produzcan y no dependen de los microorganismos. Por otro lado, las resistencias genotípicas se deben a propiedades naturales o intrínsecas de las bacterias o, lo que es de gran interés, a la aparición de características genéticas que previamente no existían. En este último apartado distinguimos entre resistencias genotípicas adquiridas cromosómicas, si se producen cambios espontáneos en el genoma bacteriano (poco frecuente), o resistencias genotípicas adquiridas extracromosómicas, que se producen por transferencia de genes de resistencia desde bacterias que ya los portaban, y por tanto resistentes, a otras que carecían de ellos[121, 122].

La amoxicilina y la clindamicina son antibióticos que presentan diferentes mecanismos de acción, y por ello, diferentes mecanismos de resistencia bacteriana.

1.5.1 Mecanismo de acción de amoxicilina y tipos de resistencias bacterianas

La amoxicilina pertenece al grupo de los inhibidores de la síntesis de mureína o peptidoglucano, más concretamente al grupo de los betalactámicos. Actúan en la fase final de la síntesis de mureína al presentar similitud estereoquímica con el dipéptido terminal D-alanina-D-alanina compitiendo con el sustrato natural de las PBP (Penicillin-Binding Proteins). Al fijarse estas enzimas a los betalactámicos, el complejo se vuelve inactivo deteniéndose la síntesis de mureína (efecto bacteriostático). La lisis bacteriana sucede por la actuación de los sistemas autolíticos al romperse el equilibrio síntesis-autólisis. Este proceso se lleva a cabo en la membrana citoplasmática por lo que el betalactámico tiene que atravesar la mureína en las bacterias grampositivas, que es permeable a estos compuestos, y la membrana externa en gramnegativas que constituye una barrera para alguno de estos antibióticos[122]. En el caso de la amoxicilina, es un betalactámico de amplio espectro tanto para bacterias grampositivas como gramnegativas, siempre teniendo un mayor efecto en bacterias grampositivas[123]. Es un antibiótico tiempo-dependiente, cuya acción terapéutica se manifiesta durante el periodo en que la concentración plasmática se mantiene por encima de la CMI (Concentración Mínima Inhibitoria), siendo de 0.06 µg/ml-4 µg/ml para la mayoría de microorganismos[123, 124]. Las resistencias a este antibiótico surgen por diversos mecanismos entre los que destacan[122]:

- Captación de los betalactámicos por proteínas de la membrana antes de que alcancen las PBPs. Suelen ser mutaciones cromosómicas.
- Cambios en las PBPs, como PBPs resistentes que reemplazan a las sensibles, modificación de las PBPs preexistentes o hiperproducción de una PBP resistente.
- Pérdida, reducción del número o cierre de las porinas que no solo afectaría a betalactámicos.
- Hidrólisis del anillo betalactámico por unas enzimas que se denominan betalactamasas.

1.5.2 Mecanismo de acción de la clindamicina y tipos de resistencias bacterianas

Por otro lado, la clindamicina pertenece al grupo de antibióticos que inhiben la síntesis proteica, en concreto al grupo de las lincosamidas. Se unen de forma reversible a proteínas con actividad peptidil-transferasa de la subunidad 50S, por lo que inhiben la transpeptidación. Es probable que también bloqueen la translocación, evitando el desplazamiento del ARN mensajero (ARNm) y bloqueo del ARNt interrumpiendo la síntesis proteica[122, 125]. Se trata de un antibiótico bacteriostático de espectro medio, susceptible principalmente a bacterias anaerobias facultativas, anaerobias estrictas, y grampositivas. Tiene una acción pobre frente a microorganismos gramnegativos debido a que tiene dificultad para penetrar la membrana externa, pero debido a su elevada acción frente a anaerobios, cubre gran parte de gramnegativos que ocasionan patología oral. Al igual que la amoxicilina es un antibiótico tiempo-dependiente cuya CMI para la gran mayoría de patógenos orales es inferior a 1.2µg/ml[125]. Las resistencias a este antibiótico surgen por diversos mecanismos entre los que destacan[122]:

- Enzimas de origen plasmídico, modificadoras e hidrolíticas.
- Eflujo activo de origen plasmídico o cromosómico.
- Modificación en la diana por metilación de la adenina situada en posición 2058 del ARN ribosómico (ARNr) 23S de la subunidad 50S (23 ARNr metilasa), con origen plasmídico.

1.5.3 Resistencias bacterianas a amoxicilina y clindamicina

En la revisión sistemática y metaanálisis de Lang y cols.[126], donde se analizan diferentes estudios que aíslan bacterias procedentes de infecciones agudas de origen endodóntico con objeto de evaluar la tasa de resistencia frente a diferentes agentes antimicrobianos, observaron que la amoxicilina y la amoxicilina junto con ácido clavulánico presentaban las menores tasas de resistencia bacteriana, siendo los valores más elevados para las tetraciclinas. La clindamicina presentaba valores intermedios (12.3%), pero considerablemente superiores a la amoxicilina (7.7%).

En los fracasos de implantes dentales las bacterias predominantes tanto en fracaso temprano como tardío son *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis*. En el caso del fracaso temprano también predominaba *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y existía una mayor heterogeneidad entre pacientes, además de una menor diversificación bacteriana que en el fracaso tardío[127]. En el caso de la periimplantitis además de las nombradas previamente, *Tannerella forsythia* y *Prevotella* spp. también se encontraron a mayores concentraciones que en implantes sanos[128]. Este grupo de bacterias anaerobias gramnegativas también son muy prevalentes en pacientes periodontales[122].

Con el conocimiento del grupo de bacterias que van a estar relacionadas al fracaso de implantes, hay que considerar las posibles resistencias bacterianas que puede derivar del uso de amoxicilina o clindamicina como profilaxis en la terapia de implantes. En los últimos 20 años en USA, se ha visto un incremento de *Porphyromonas gingivalis* resistentes tanto a clindamicina como amoxicilina, siendo considerablemente mayor el porcentaje para pacientes que tomaban clindamicina (9.3%) que aquellos que ingerían amoxicilina (2.8%)[90]. Resultados muy similares obtenidos por Thurnheer y cols.[129], para *Fusobacterium* y *Capnocytophaga* donde la amoxicilina presentaba menos resistencias y mayor efectividad que la clindamicina. Bhat y cols.[130], en su estudio realizado en la India, encuentran que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* será el microorganismo menos susceptible a los antibióticos empleados encontrando resistencias del 32% tanto para clindamicina como amoxicilina. Para el resto de microorganismos patógenos anaerobios

gramnegativos el porcentaje de bacterias resistentes era similar o levemente superior para la clindamicina.

1.5.4 Efectos adversos

Los antibióticos son la medicación más utilizada en Europa y Estados Unidos, prescribiéndose en un 16% de los pacientes durante visitas ambulatorias[11]. A parte del desarrollo de resistencias como problema principal, los riesgos inmediatos del uso de antibióticos en la comunidad, como los efectos adversos, suelen considerarse poco frecuentes y de carácter leve. A pesar de ello son impredecibles, repentinos y pueden tener un desenlace fatal. Dentro de los efectos adversos asociados a antimicrobianos podemos diferenciarlos en dos categorías[131]:

- Directos
 1. Alergia
 2. Toxicidad
 3. Interacciones con otros fármacos
 4. Fracaso terapéutico
- Indirectos
 1. Efectos en la flora del comensal, como es la infección por *Clostridium difficile*, o aumento de la probabilidad de infección por patógenos resistentes a medicamentos
 2. Efectos sobre la flora ambiental

Las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad pueden ser inmediatas (mediadas por IgE) o retardadas, y generalmente se manifiestan como una erupción cutánea. La anafilaxia es la manifestación más grave de la alergia mediada por IgE. Aunque en teoría puede ocurrir con cualquier antibiótico, la anafilaxia se asocia más comúnmente con los antibióticos β -lactámicos, siendo poco frecuente con antibióticos no β -lactámicos[131, 132].

En Estados Unidos, los antibióticos sistémicos estuvieron implicados en el 19.3% de todas las visitas a urgencias por eventos adversos relacionados a medicamentos, siendo las penicilinas y las cefalosporinas las responsables del 50% de estas visitas. El 78% de las visitas por antibióticos, se atribuyeron a reacciones alérgicas[11].

La toxicidad por fármacos no alérgica suele estar relacionada con dosis altas y/o un uso prolongado, aunque no siempre es así. Esta toxicidad es particularmente notable en pacientes con función renal o hepática comprometida, lo que dificulta la eliminación del fármaco. Algunos ejemplos incluyen nefrotoxicidad asociada a los aminoglucósidos, neurotoxicidad por penicilinas y neuropatía periférica en casos de uso prolongado de metronidazol[131].

Muchos antimicrobianos interactúan con otros medicamentos, lo que puede alterar sus niveles séricos y efectos, ya sea aumentándolos o disminuyéndolos. Esto es especialmente común con los antimicrobianos que se metabolizan a través del sistema enzimático del citocromo P450 o que influyen en él. Por ejemplo, la rifampicina actúa como un potente inductor, mientras que los macrólidos y los antifúngicos funcionan como inhibidores de estas enzimas[131].

El uso de antibióticos puede desequilibrar la flora intestinal normal de los pacientes, lo que facilita la proliferación de bacterias oportunistas, como *Clostridium difficile*. En determinadas situaciones, la infección por esta bacteria puede generar complicaciones graves. El desarrollo de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* requiere tres eventos fundamentales: la alteración de la flora colónica normal, la colonización del colon por *Clostridium difficile*, y la liberación de enterotoxinas que inducen inflamación y causan daño en la mucosa colónica. Las propiedades de los antibióticos que afectan la flora gastrointestinal incluyen: baja absorción oral, alta excreción biliar, y un espectro antimicrobiano que abarca la flora intestinal. Las propiedades farmacocinéticas de mala absorción oral y la excreción persistente en el tracto biliar conducen a concentraciones altas del fármaco en el lumen intestinal. Estos factores, junto con la actividad antimicrobiana contra la flora intestinal normal, pueden reducir la colonización por la flora habitual, seleccionar cepas resistentes y promover el sobrecrecimiento de patógenos potenciales. Los antibióticos con mayor riesgo de desencadenar este proceso son la ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas y clindamicina. El

espectro de síntomas asociados con esta infección puede variar desde diarrea leve y autolimitada hasta diarrea grave y colitis[133].

La alteración de la flora bacteriana en diferentes áreas del cuerpo puede resultar en infecciones por *Candida* spp. en la orofaringe o en la vagina. Hasta el 25% de las mujeres tratadas con un ciclo corto de antibióticos orales desarrollarán candidiasis vulvovaginal sintomática de 5 a 7 días después de iniciar el tratamiento[134].

JUSTIFICACIÓN

La pérdida dental es un problema de salud bucal que impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes, afectando tanto la función masticatoria como la estética facial y la autoestima. Ante esta situación, es fundamental elegir la opción de tratamiento más adecuada para restablecer la salud oral y mejorar el bienestar general del paciente. Aunque existen múltiples alternativas de reposición dental, como prótesis removibles y puentes fijos, los implantes dentales han emergido como la opción más efectiva y duradera.

Los implantes dentales ofrecen una serie de ventajas que justifican su elección frente a otras alternativas. Al integrarse directamente con el hueso maxilar a través del proceso de osteointegración, proporcionan una estabilidad y funcionalidad similares a las de un diente natural, superando las limitaciones de las prótesis tradicionales. Además, contribuyen a la preservación del hueso alveolar, previniendo su reabsorción, un problema frecuente con otros tratamientos. Desde una perspectiva estética, los implantes permiten resultados más naturales y personalizados, favoreciendo la armonía facial.

Por tanto, esta opción terapéutica no solo mejora la capacidad funcional del paciente, sino que también repercute positivamente en su calidad de vida a largo plazo, convirtiéndose en una solución integral y preferida en la odontología moderna.

Actualmente las tasas de éxito superan el 95% en la mayoría de los casos. Este elevado porcentaje de éxito está asociado a los avances en materiales biocompatibles, técnicas quirúrgicas precisas y un adecuado manejo protésico. No obstante, a pesar de esta alta predictibilidad, es importante destacar que los fracasos, aunque poco frecuentes, suelen ocurrir predominantemente en las fases iniciales del tratamiento, específicamente durante el proceso de osteointegración, antes de la carga protésica. Este fracaso temprano supone el 70-80% del total de fracasos según estudios con un seguimiento a más de 10 años[6, 60]. Esto implica que todos los esfuerzos en reducir el fracaso de implantes deben centrarse en esta primera fase, en concreto en el proceso de osteointegración.

La osteointegración, un proceso crítico que implica la formación de una conexión directa y estable entre el implante y el hueso circundante, determina la estabilidad a largo plazo del implante. Durante este periodo, diversos factores pueden comprometer el éxito del procedimiento, como la

calidad y densidad ósea del paciente, la técnica quirúrgica empleada, la presencia de infecciones o condiciones sistémicas que afecten la cicatrización.

Por ello, resulta fundamental una planificación minuciosa del tratamiento, así como un seguimiento riguroso en las primeras fases postquirúrgicas, para minimizar el riesgo de complicaciones y optimizar la integración del implante. Esta etapa inicial es crucial, ya que un fracaso en la osteointegración no solo compromete la viabilidad del implante, sino que también puede afectar el pronóstico de futuros intentos de rehabilitación implantológica.

Con objetivo de reducir la tasa de fracaso temprano de implantes, teniendo en cuenta que la cavidad oral alberga más de 600 cepas bacterianas que pueden contribuir a la contaminación y pérdida de la osteointegración durante la colocación del implante, se han propuesto terapias antibióticas preoperatorias y postoperatorias a la cirugía de implantes en personas sistémicamente sanas, a pesar de que la profilaxis antibiótica en cirugía solo está recomendada en pacientes con riesgo de endocarditis, pacientes inmunodeprimidos, cuando la cirugía se desarrolla en áreas con infección, para cirugías extensas o prolongadas y cuando se implantan biomateriales.

Tras años de estudio, el uso de profilaxis antibiótica en la cirugía de implantes sigue siendo un tema que genera controversia debido a los posibles riesgos asociados, como reacciones de hipersensibilidad, alergias, alteraciones en los niveles séricos, daño a órganos y el desarrollo de bacterias resistentes. Algunos estudios no han mostrado diferencias significativas respecto a las tasas de infección postoperatoria o complicaciones entre pacientes que reciben o no antibióticos. No obstante, se ha demostrado que una única dosis de antibiótico administrada antes de la cirugía, especialmente 2g de amoxicilina una hora antes, reduce de manera significativa el fracaso temprano de los implantes, sin necesidad de continuar con el tratamiento antibiótico de forma postoperatoria.

En pacientes alérgicos a la penicilina el antibiótico más empleado es la clindamicina, con una pauta de 600mg una hora previa a la colocación del implante. La alergia a la penicilina afecta entre el 8-10% de la población, y en estos pacientes se observa una mayor tasa de fracaso de implantes dentales y una mayor predisposición a infecciones postoperatorias. En estos casos, la clindamicina, antibiótico de elección, ha sido cuestionada en varios estudios retrospectivos, los cuales sugieren

que su uso podría estar relacionado con un incremento en los fracasos tempranos de implantes durante el proceso de osteointegración. Este fenómeno resalta la importancia de investigar más a fondo el papel de la clindamicina en estos pacientes para entender su posible impacto negativo en la supervivencia de los implantes.

La intención de este estudio es comparar el efecto profiláctico de la clindamicina frente a la amoxicilina, que es el antibiótico de elección, en sujetos sistémicamente sanos y no alérgicos a la penicilina, en relación al fracaso temprano de implantes, la presencia de infección postoperatoria, y el grado de osteointegración del implante.

OBJETIVOS

Teniendo en consideración lo expuesto anteriormente, nos planteamos los siguientes objetivos para la presente tesis doctoral:

Objetivo primario

- Evaluar el efecto de una profilaxis de clindamicina (600mg 1 hora previa a la cirugía) en sujetos no alérgicos a penicilina frente al antibiótico de elección que es la amoxicilina (2g 1 hora previa a la cirugía), en relación al fracaso temprano de implantes.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la eficacia de la clindamicina frente amoxicilina como profilaxis antibiótica en la prevención de infecciones postoperatorias tras la colocación de implantes en sujetos no alérgicos.
2. Evaluar el efecto de la profilaxis de clindamicina frente a la de amoxicilina, en relación al grado de osteointegración del implante, valorando la estabilidad primaria y secundaria del implante mediante el análisis de frecuencia de resonancia utilizando el Osstell® (Implant stability quotient, ISQ).
3. Comparar en términos de inflamación, dolor y calidad de vida el efecto de la profilaxis antibiótica de la clindamicina y amoxicilina.
4. Valorar posibles efectos adversos que sucedan en ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Diseño del estudio

Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado controlado, a doble ciego de un solo centro y grupos paralelos, con el objetivo de comparar el fracaso temprano de implantes empleando dos antibióticos; 600mg de clindamicina una hora previo a la cirugía frente a 2g de amoxicilina una hora previo a la cirugía en sujetos sanos en relación al fracaso temprano de implantes, la presencia de infección postoperatoria, y el grado de osteointegración del implante.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) proporcionan la mayor evidencia sobre el efecto de las intervenciones sanitarias, pero una metodología inadecuada puede resultar en estimaciones sesgadas, con los consecuentes problemas al sacar conclusiones y tomar decisiones clínicas o sanitarias. Es por ello por lo que el presente ensayo clínico sigue las recomendaciones del CONSORT 2010 para informar ensayos clínicos aleatorios [135, 136].

Todos los participantes firmaron el consentimiento para participar en el estudio, el cual siguió los principios éticos de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana (1016 CEIH/2019) de la Universidad de Granada. El ensayo fue registrado en el Registro de ensayos clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ANZCTR), número ACTRN12624000324516.

El estudio se realizó a doble ciego por lo que tanto el cirujano como el paciente desconocían a que grupo pertenecían. Las asignaciones se almacenaron en blísteres opacos numerados y sellados, que se abrieron 1 hora antes de la cirugía por un clínico encargado de administrar la medicación, quien no estuvo involucrado en la evaluación perioperatoria de los pacientes. Todas las cápsulas eran idénticas en tamaño, color y forma para garantizar el ciego. Los datos fueron recopilados por el investigador principal (D.P.G.), especialista en cirugía oral e implantología, quien no realizó las cirugías y desconocía las asignaciones. Los pacientes, cirujanos y consultores estadísticos también permanecieron cegados hasta el final del estudio.

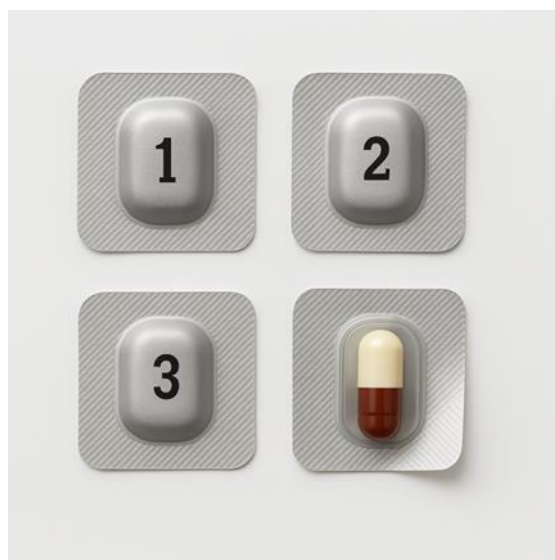


Figura 4. Imagen que ilustra el empaquetado de la mediación.

4.2 Pacientes y muestra

El ensayo clínico se desarrolló en el Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad de Granada. Pacientes derivados al máster debido a la pérdida dental, fueron evaluados de forma integral antes de ser incluidos en el estudio. Se realizó una historia clínica completa, que incluyó la recolección de datos personales, antecedentes médicos, alergias y tratamientos actuales. También se llevó a cabo una exploración clínica minuciosa del estado dental y periodontal, y se realizaron estudios radiológicos, como ortopantomografía y, en ciertos casos, una tomografía CBCT para evaluar la calidad ósea y las estructuras anatómicas cercanas, como el seno maxilar o el nervio dentario inferior.

Una vez finalizada la valoración clínica y radiográfica, y establecido el diagnóstico correspondiente, se procedió a informar a los pacientes indicados para rehabilitación con implantes. La información fue proporcionada de manera detallada, tanto oral como escrita, abarcando el protocolo del tratamiento, los procedimientos quirúrgicos y protésicos, los plazos

previstos y el seguimiento posterior, así como las posibles complicaciones. Posteriormente, los pacientes firmaron el consentimiento informado, autorizando el tratamiento propuesto.

De igual manera, aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio fueron invitados a participar, recibiendo una explicación detallada del objetivo del estudio, el procedimiento quirúrgico y las diferentes fases del tratamiento. A cada paciente se le entregó una hoja informativa para su lectura y comprensión, y, en caso de aceptar la participación, firmaron el consentimiento específico para el estudio.

Criterios de inclusión

- Pacientes ≥ 18 años,
- Sujetos controlados periodontalmente
- Implantes unitarios colocados en molares y premolares con presencia de hueso y tejido blando suficiente que no implique una cirugía de aumento en el momento de su colocación.

Criterios de exclusión

- Pacientes que por su condición médica requieren de una profilaxis antibiótica postoperatoria (ej: inmunodeprimidos etc).
- Pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello hace menos de dos años.
- Pacientes con antecedentes de infección previa con *Clostridium difficile* o de colitis ulcerosa.
- Diabéticos (controlados y no controlados).
- Alérgicos a la penicilina y/o clindamicina y/o ácido clavulánico.
- Pacientes tratados con fármacos antirresortivos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- Pacientes en tratamiento antidepresivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Pacientes fumadores.

- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes que estuvieran tomando antibióticos por otros motivos.
- Implantes postextracción o en los que se vaya a realizar carga inmediata.
- Implantes que requieren una regeneración ósea simultánea, o insertados en zonas donde se ha realizado regeneración ósea previa.
- Pacientes en tratamiento con estatinas.
- Pacientes en tratamiento con betabloqueantes.
- Pacientes en tratamiento con melatonina.

Diseño muestral

El tamaño de la muestra se calculó siguiendo las directrices de Wittes[137]. Para ello, se utilizaron los valores publicados por Edibam y cols. (2023), considerando una potencia estadística del 80% y una significancia del 5%. Las tasas de fracaso estimadas fueron del 3% en general, 9% para clindamicina y 3% para amoxicilina. Se determinó un tamaño de muestra de 74 pacientes, incrementado en un 10% (82 pacientes, 41 por grupo) para compensar posibles pérdidas.

Los pacientes fueron inscritos consecutivamente mediante randomización equilibrada cada 8 pacientes (4 por grupo), usando una secuencia generada por ordenador. Cada participante se asignó (proporción 1:1) a un código aleatorio (A o B):

- Grupo A: Amoxicilina 2g (1 cápsula oral)
- Grupo B: Clindamicina 600mg (1cápsula oral)

Administrados siempre 1 hora antes de la cirugía de implantes.

4.3 Material

El **sistema implantes** empleado para el ensayo clínico fue Zimmer Tapered Screw-Vent® (TSV), perteneciente a la casa comercial Zimmer Biomet (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA). Destacamos las siguientes características de este implante (TSVM MTX)[138]:

- Forma cónica.
- Triple rosca para inserción rápida en el hueso.
- Conexión interna hexagonal con Friction-Fit de 3.5mm y 1.5mm de profundidad.
- Cuello mecanizado de 0.5mm seguido de 1.8mm de microespiras (TSVM)
- Diámetro de implante 3.7mm, 4.1mm y 4.7mm
- Plataforma del implante 3.5mm para diámetros de 3.7 y 4.1mm; y 4.5 mm para el implante de 4.7mm
- Superficie MTX® a lo largo de todo el implante a excepción de en el cuello mecanizado. El tratamiento se basa en un arenado con hidroxiapatita a modo de chorreado y un lavado posterior secuencial con ácido nítrico no corrosivo y agua destilada para eliminar residuos generados[139].

Para este estudio se emplearon implantes 3.7, 4.1 y 4.7 con longitudes de 10 mm o superiores.

También para aquellos casos de atrofia ósea se incluyeron implantes Eztetic™ 3.1 también pertenecientes a la casa Zimmer Biomet (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA). Destacamos las siguientes características [140]:

- Forma cónica
- Triple rosca
- Conexión cónica doble Friction-fit
- Platform switching
- Conexión de 3mm de profundidad compuesto de una conexión cónica de 1.3mm y seguida de una conexión hexagonal interna de 1.7mm

- Diámetro de 3.1mm y plataforma de 2.9mm
- Superficie MTX®

Para este estudio sólo se empleó un implante de estas características con longitud 10mm.

El kit quirúrgico para la colocación de implantes Zimmer TSV y Eztetic 3.1 está diseñado y organizado mediante colores y barras, considerando tanto el diámetro de los implantes como el tipo de hueso en el área de inserción. El color verde corresponde a la secuencia de fresas necesarias para implantes de 3.7 mm, el blanco para 4.1 mm, el morado para 4.7 mm, y una barra adicional de color azul claro se utiliza específicamente para el implante Eztetic 3.1.

Respecto al tipo de hueso, las barras discontinuas indican la última fresa a emplear en caso de hueso blando, mientras que las barras continuas señalan la última fresa necesaria para hueso denso.



Figura 5. A la izquierda implante Zimmer Tapered Screw-Vent® y a la derecha implante Zimmer Eztetic™ 3.1.

En relación al **instrumental quirúrgico** empleado para la cirugía de inserción del implante se compone de lo siguiente:

- Espejos intraorales
- Separadores: Langenbeck y Farabeuf

- Jeringa de anestesia y carpules de anestesia 4% articaína 1: 100,000 epinefrina (Ultracain; Normon®)
- Suero fisiológico Vitulia 0.9% (Laboratorios ERN®)
- Agujas (Octoplus®)
- Mango de bisturí Bard-Parker y hojas de bisturí del n° 15C (Swann-Morton®)
- Periostotomos de Molt, P24 y Freer.
- Curetas quirúrgicas
- Pinzas de Adson con y sin dientes
- Compás quirúrgico
- Pinzas mosquito curvas
- Porta agujas
- Sutura no reabsorbible 5/0 (Seralon; Osteógenos®)
- Pieza de mano recta (Kavo®)
- Contraángulo de implantes (W&H®)
- Fresas redondas de Busch de Carburo de Tugsteno para pieza de mano
- Micromotor de implantes Surgic Pro (NSK®)

Para **medir la estabilidad de los implantes** empleamos el sistema Osstell IDx®. Es una herramienta innovadora que permite medir la estabilidad de los implantes dentales y evaluar su proceso de osteointegración de forma precisa. Utiliza tecnología de Resonancia de Frecuencia (RFA) para calcular el índice ISQ, un valor que oscila entre 1 y 100, donde un rango de 70 o más indica alta estabilidad, entre 60 y 69 sugiere estabilidad moderada, y valores inferiores a 60 señalan menor estabilidad y la necesidad de esperar más tiempo para la integración. Para realizar estas mediciones, el Osstell utiliza el SmartPeg, una sonda metálica que se acopla de forma precisa al implante o al pilar protésico. El SmartPeg transmite vibraciones que son analizadas por el dispositivo para calcular el ISQ, asegurando mediciones exactas y compatibles con diferentes marcas de implantes. Su diseño desechable garantiza seguridad e higiene en cada uso. Este sistema se destaca por su precisión, facilitando un seguimiento detallado del tratamiento y ayudando a los profesionales a tomar decisiones informadas para mejorar los resultados en implantología.

4.4 Método

El estudio para la presente tesis doctoral lo podemos dividir en tres fases bien diferenciadas:

- **Primera fase: Intervención quirúrgica inicial.** En esta fase, se administra una profilaxis antibiótica al paciente una hora antes de la intervención. Luego, se realiza la colocación del implante.
- **Segunda fase: Seguimiento postquirúrgico.** Se llevaron a cabo revisiones tras la intervención a los 7, 14 y 30 días.
- **Tercera fase: Segunda cirugía y comprobación de viabilidad.** La tercera fase se desarrolla a los 90 días, implica una segunda intervención quirúrgica en la que se realiza una incisión menor para exponer la cabeza del implante y colocar el pilar o componente protésico. En este momento, se evalúa la viabilidad del implante.

4.4.1 Primera fase: Intervención quirúrgica inicial

En una cita inicial, realizamos una historia clínica detallada y una exploración clínica exhaustiva para evaluar el estado general de salud del paciente y su condición bucal, además de un examen radiológico (radiografía panorámica). Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión definidos para el estudio fueron seleccionados e informados de manera detallada acerca del objetivo del trabajo, el procedimiento quirúrgico y las etapas del tratamiento. Se les entregó una hoja informativa con todos los detalles relevantes para que pudieran revisarla y resolver cualquier duda. Aquellos que aceptaron participar dieron su consentimiento de forma voluntaria mediante la firma del documento específico para el estudio, garantizando así su comprensión y acuerdo con el proceso planteado.

En el caso de participar en el estudio, se utilizó la Tomografía Computerizada de Haz Cónico (CBCT) para evaluar la calidad y cantidad ósea, e identificar posibles anomalías y planificar de forma precisa la ubicación, diámetro y longitud del implante.

Estos pacientes se citaron una hora previa a la cirugía y en este momento en función del código asignado a cada paciente, se le administraba una profilaxis antibiótica previa de amoxicilina 2g o clindamicina 600mg.

En todos los casos, la colocación de los implantes Zimmer TSV la realizaron dos cirujanos experimentados con un nivel de formación y experiencia similar (F.J.M.M, M.V.O.G) siguiendo un protocolo quirúrgico estandarizado, con el objetivo de garantizar una intervención aséptica y de máxima precisión:

- **Preparación preoperatoria:** Antes de la intervención, el paciente realizó un enjuague bucal con Clorhexidina (CHX) al 0,12 % y CPC al 0,05 % (Perio-Aid®, Dentaïd, Barcelona, España). A continuación, se desinfectó la zona perioral utilizando una gasa estéril empapada en CHX. Posteriormente, se cubrió la cabeza, los ojos y el torso del paciente con paños quirúrgicos para mantener un entorno aséptico.
- **Anestesia local:** Dependiendo de la ubicación de la intervención, se administró un bloqueo troncular del nervio dentario inferior para la colocación de implantes en mandíbula, y en el caso del maxilar superior se realizó una infiltración supraperiostica. El anestésico Ultracain® (Hidrocloreuro de Articaina 4% con Epinefrina 1:100,000), para asegurar una anestesia efectiva durante el procedimiento.
- **Incisión y despegamiento del colgajo:** Tras realizar una palpación detallada para identificar la zona a tratar y sus relaciones anatómicas, se procedió a realizar una incisión crestal o paracrestal utilizando un bisturí con hoja 15C. Si era necesario, se amplió la incisión mediante una descarga para asegurar una correcta exposición. Este paso facilitó la visualización completa del área operatoria, esencial para llevar a cabo el fresado y la colocación precisa del implante. Para despegar el colgajo, se utilizó un periostótomo, desplazándose primero en la zona vestibular y luego en la palatina o lingual, lo que permitió una visibilidad óptima de la zona quirúrgica.

- **Determinación de la posición del implante:** Empleando un compás quirúrgico, se estableció la posición exacta del implante, teniendo en cuenta las distancias recomendadas entre dientes, implantes y en la dirección vestíbulo-palatina, para asegurar una correcta alineación del implante[141].
- **Secuencia de fresado:** Con un micromotor quirúrgico (Surgic Pro, NSK®) y una irrigación constante con suero salino, se preparó el lecho implantario según la secuencia de fresado indicada en el kit de cada sistema de implantes. La elección de la fresa final dependió del diámetro del implante y la calidad ósea. Para huesos de menor densidad, se utilizó la fresa correspondiente al color de la barra discontinua del diámetro seleccionado, mientras que en huesos de mayor densidad, se utilizó la fresa indicada por la barra continua del color correspondiente.
- **Colocación del implante y tornillo de cierre:** Los implantes se insertaron con un torque entre 20 y 40 Ncm, asegurando una colocación firme. Tras la inserción, se evaluó la estabilidad primaria mediante el atornillado del SmartPeg, aproximamos la sonda del dispositivo Osstell IDx® sin llegar a tocar el SmartPeg en la parte superior realizando dos mediciones; una por mesial y otra por vestibular. Estos valores fueron anotados en una hoja de recogida de datos exclusiva para el estudio. Una vez evaluada la estabilidad, se colocó el tornillo de cierre para proteger el implante durante el proceso de cicatrización.
- **Reposición del colgajo y sutura:** Finalmente, después de haber enfrentado los bordes de la incisión, se procedió a suturar la herida utilizando poliamida no reabsorbible 5/0 (Seralon; Osteógenos, Madrid, España), asegurando una correcta adaptación del tejido blando y un cierre adecuado de la incisión para favorecer la recuperación postquirúrgica.
- **Cuidados postoperatorios:** Se proporcionaron instrucciones tanto orales como escritas sobre los cuidados postoperatorios. En cuanto al manejo del dolor postoperatorio, se recomendó la administración de 400 mg de ibuprofeno o 1 g de paracetamol cada 8 horas, según lo consideraran necesario. Se entregó la hoja de recogida de datos del paciente en la realizaba la evaluación diaria del dolor y la inflamación durante la primera semana, utilizando la Escala Analógica Visual (VAS) además del número de

comprimidos que tomaba cada día para controlar el dolor e inflamación postoperatorio. Se indicó a los pacientes que realizaran enjuagues con clorhexidina al 0,12% dos veces al día durante esa misma semana.

Primera Fase: Intervención Quirúrgica Inicial

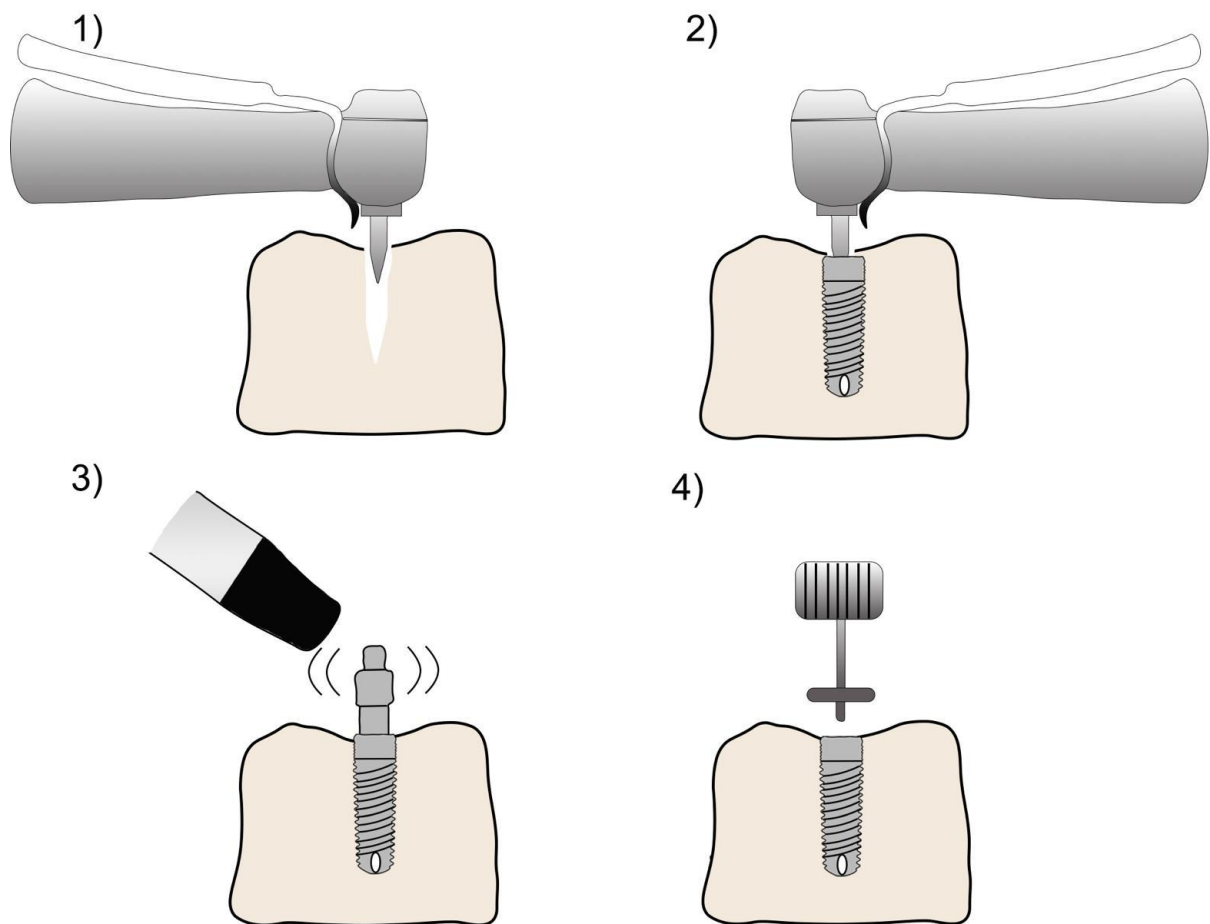


Figura 6. Procedimiento de la intervención quirúrgica inicial, 1) fresado de lecho implantario, 2) colocación del implante, 3) medición de la estabilidad primaria con el dispositivo Ostell IDx® y 4) colocación del tapón de cierre.

4.4.2 Segunda fase: Seguimiento postquirúrgico

El protocolo de seguimiento postquirúrgico fue diseñado para evaluar el proceso de recuperación del paciente y garantizar el éxito del tratamiento implantológico. Las revisiones se realizaron en momentos clave (días 7, 14 y 30) y se centraron en diferentes aspectos según la etapa de cicatrización:

- **Día 7:** En esta revisión inicial, se evaluaron los siguientes aspectos:
 1. Signos de infección en la zona quirúrgica, como enrojecimiento, inflamación excesiva, supuración, dolor persistente o fiebre.
 2. Posibles efectos adversos asociados a la profilaxis antibiótica administrada antes de la intervención.
 3. Encuesta de calidad de vida utilizando el cuestionario OHIP-14, para medir el impacto del procedimiento en la calidad de vida oral del paciente.
 4. Fracaso temprano del implante, descartando movilidad o signos de rechazo.
 5. Entrega de la hoja de recogida de datos del paciente, donde registró diariamente la percepción del dolor y la inflamación durante los primeros 7 días postoperatorios mediante la Escala Analógica Visual (VAS).

- **Día 14 y Día 30:** Durante estas visitas, las evaluaciones se enfocaron exclusivamente en:
 - Signos de infección en la zona quirúrgica.
 - Fracaso del implante, descartando movilidad o signos de rechazo.

Este esquema de seguimiento permitió una monitorización detallada del proceso de cicatrización y de la evolución del implante, asegurando la detección temprana de complicaciones y el éxito del tratamiento. En caso de infección postoperatoria, se administró amoxicilina-ácido clavulánico (875/125 mg) cada 8 horas durante 7 días.

Segunda Fase: Seguimiento Postquirúrgico

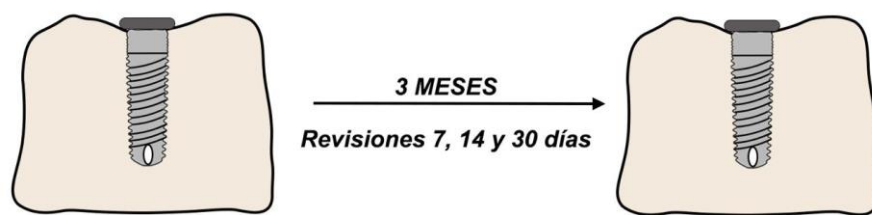


Figura 7. Seguimiento postquirúrgico

4.4.3 Tercera fase: Segunda cirugía y comprobación de viabilidad

En la revisión final correspondiente al día 90, se evaluó en primer lugar posibles signos de infección en la zona del implante y a continuación, se llevó a cabo la segunda cirugía, una etapa crucial en el protocolo postquirúrgico que permitió evaluar la viabilidad del implante y preparar la zona para la fase protésica. Durante esta intervención, se realizaron las siguientes acciones:

- 1. Colocación del pilar de cicatrización:** Se realizó una incisión mínima para exponer el implante y se procedió a colocar el pilar de cicatrización. Este procedimiento facilitó la adaptación del tejido blando periimplantario, garantizando una correcta integración con el futuro componente protésico.

2. **Medición de la estabilidad del implante:** Utilizando el sistema Osstell IDx y el SmartPeg específico para cada implante, se midió la estabilidad implantaria. Para obtener datos precisos y fiables, se registraron dos mediciones; una en la posición vestibular y otra en la posición mesial. Los valores obtenidos a través del índice ISQ reflejaron la estabilidad secundaria del implante, proporcionando una indicación objetiva del grado de osteointegración alcanzado hasta ese momento.
3. **Evaluación del fracaso temprano del implante:** Durante la intervención, se verificó la ausencia de movilidad del implante, signos de infección o pérdida ósea significativa. Este paso fue fundamental para confirmar el éxito del tratamiento hasta esta etapa.

La combinación de estos procedimientos permitió asegurar que el implante cumplía con los criterios de estabilidad y funcionalidad necesarios antes de proceder con la rehabilitación protésica definitiva.

Tercera Fase: Segunda Cirugía y Comprobación de viabilidad

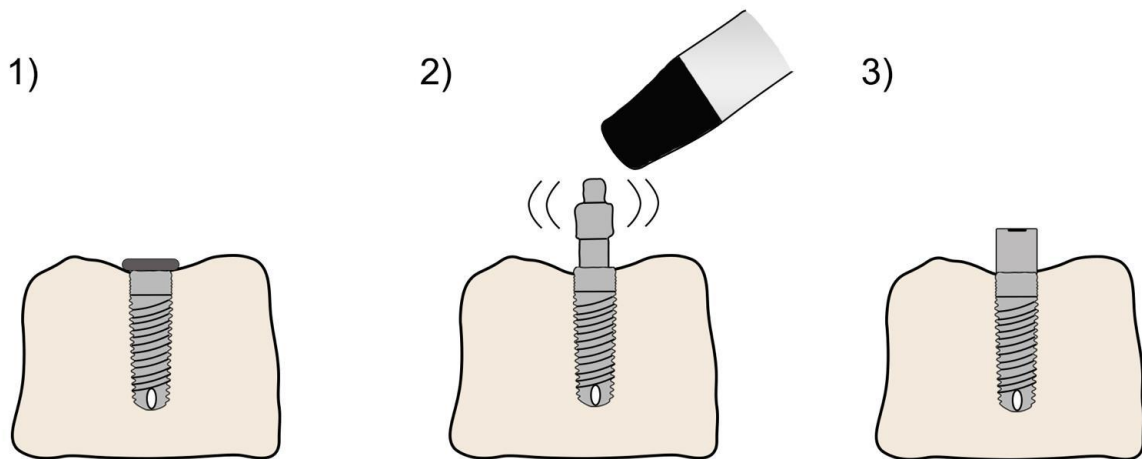


Figura 8. Tercera fase, 1) Acceso al tapón de cierre, 2) medición de la estabilidad secundaria con el dispositivo Osstell IDx® y 3) colocación de pilar de cicatrización.

4.5 Variables estudiadas

El seguimiento del estudio se realizó en intervalos de 7, 14, 30 y 90 días, evaluando diferentes parámetros relacionados con el paciente, el implante, la intervención y el postoperatorio. A continuación, se detallan las variables estudiadas:

4.5.1 Variables del Paciente

- **Edad y Sexo:** Se registró la edad y género de cada participante.
- **Salud general:** Se recogió si era un paciente ASA I o ASA II (Sociedad Americana de Anestesiología).
- **Medicación sistémica:** SI/NO
- **Calidad de la Higiene Oral:** Evaluada mediante el índice de O'Leary[142], midiendo las superficies teñidas tras el uso de pastillas reveladoras de placa. La higiene se clasificó como:
 - Mala: >30% de superficies teñidas.
 - Regular: 21-30%.
 - Buena: ≤20%.
- **Enfermedad Periodontal:** Los pacientes fueron clasificados como casos de periodontitis cuando presentaron[143]:
 - Pérdida de inserción clínica (PIC) o pérdida ósea interproximal en ≥2 dientes no adyacentes.
 - PIC vestibular/lingual de ≥3 mm con bolsas de >3 mm en ≥2 dientes.
- **Localización del Implante:** Se identificó el cuadrante y el diente que reemplaza.
- **Tipo de Hueso:** Clasificado según Lekholm y Zarb (1985) basándose en la resistencia percibida durante el fresado y una evaluación radiográfica.
 - Tipo I: Hueso cortical compacto.

- Tipo II: Hueso cortical compacto con trabeculado denso.
- Tipo III: Hueso cortical delgado con trabeculado denso.
- Tipo IV: Hueso cortical delgado con trabeculado de baja densidad.

4.5.2 Variables del Implante

- **Dimensiones del Implante:** Longitud y diámetro del implante colocado.

4.5.3 Variables de la Intervención

- **Tipo de Incisión:** Incluyendo si se realizó o no incisión, y en caso de realizarla, si esta iba acompañada de descargas.
- **Técnicas de Expansión:** Indicando si se emplearon o no expansores motorizados.
- **Elevación Sinusal Transcrestal:** Uso o no de esta técnica.
- **Estabilidad Primaria:** Medida mediante Osstell en dos puntos (vestibular y mesial), utilizando una escala ISQ (0-100), tomando como valor la media de estos.
- **Duración de la Cirugía:** Tiempo transcurrido entre la incisión y el cierre de la sutura (en minutos).

4.5.4 Variables Postoperatorias

- **Inflamación:** Evaluada por el paciente diariamente durante los primeros 7 días tras la intervención mediante una escala VAS (0 = sin inflamación, 10 = máxima inflamación).
- **Dolor:** Evaluada por el paciente diariamente durante los primeros 7 días tras la intervención a través de una escala VAS (0 = sin dolor, 10 = dolor máximo imaginable).
- **Consumo de Medicación:** Número de comprimidos de antiinflamatorios y analgésicos de rescate ingeridos.

- **Signos de Infección:** Identificados por dolor persistente (>48-72 h), inflamación duradera (>7 días), fiebre, supuración, eritema y calor en la zona.
- **Satisfacción del Paciente:** Evaluada mediante el cuestionario OHIP-14, una herramienta de evaluación que mide el impacto de los problemas de salud oral en la calidad de vida de una persona. Está compuesta por 14 ítems que abordan aspectos relacionados con el dolor, la incomodidad, el funcionamiento social y emocional, y la autoestima en relación con la salud bucal. Cada uno de los 14 ítems de la escala tiene cinco posibles respuestas que se puntúan de la siguiente manera: nunca = 0 puntos, casi nunca = 1 punto, ocasionalmente = 2 puntos, frecuentemente = 3 puntos y siempre = 4 puntos.
- **Reacciones Adversas:** Identificación de efectos secundarios comunes a los medicamentos, como molestias gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos), erupciones cutáneas o candidiasis mucocutánea.
- **Fracaso Temprano del Implante:** Definido como la necesidad de retirada del implante por movilidad, infección, dolor persistente o signos patológicos radiográficos o caída espontánea del implante.
- **Estabilidad Secundaria:** Medida mediante el Osstell en dos puntos (vestibular y mesial), tomando como valor la media de estos, proporcionando una valoración de la estabilidad secundaria del implante.

4.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS v 29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables cuantitativas se describen mediante coeficiente de centralización y dispersión (media aritmética y desviación típica). La normalidad de las variables fue comprobada mediante el test de Shapiro-Wilk. En el caso de las variables cualitativas, se describen frecuencias relativas (%), riesgo relativo y tablas de contingencia.

El análisis comparativo se realizó mediante el test de Mann-Whitney o el test de la t-de Student según correspondiera. En el caso del estudio de asociación entre variables cualitativas se utilizó el test de Fisher (para tablas 2x2) o el test de la Chi-Cuadrado. Asimismo se estimaron Odds-Ratio junto con un intervalo de confianza del 95% para esas estimaciones como medidas de factor de riesgo. En todos los test realizados se fijó el nivel de significación, α , en $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo

5.1.1 Descriptiva de los pacientes participantes del estudio

Ochenta y dos pacientes fueron inscritos en el estudio y asignados aleatoriamente al grupo tratado con amoxicilina ($n = 41$) o al grupo tratado con clindamicina ($n = 41$). Un paciente correspondiente al grupo de la clindamicina se perdió tras la realización del seguimiento la primera semana por cambio de domicilio que le impedía acudir a sus revisiones. Por tanto la muestra final del estudio fue de ochenta y un pacientes. Por otro lado, no se pudieron obtener las medidas ISQ para la estabilidad secundaria en cinco pacientes del grupo de la clindamicina y en un paciente del grupo amoxicilina, ya que aunque se les realizó un seguimiento completo, se rehabilitaron los implantes en clínicas privadas, fuera del Máster de Cirugía Bucal e Implantología de la Universidad de Granada.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo general de la muestra, evaluando las variables dependientes de los pacientes. Los resultados de este análisis se presentan de forma detallada en la Tabla 1.

La edad media de los participantes fue de 50.63 ± 11.67 y 39(48.1%) pacientes fueron hombres y 42(51.9%) mujeres. Respecto a la salud general, 55 pacientes eran ASA I (67.9%) y 26(32.1%) fueron ASA II, de los cuales 56(69.1%) no tomaban medicación sistémica y 25(30.9%) sí. En cuanto a la salud periodontal, 12 de los pacientes eran periodontales (14.8%) y 69 (85.2%) no. En función de la localización y la calidad ósea del lecho implantario, 38 (46.9%) implantes se colocaron en el maxilar posterior y 43 (53.1%) implantes en mandíbula posterior; y 9 (11.1%) de implantes se colocaron en hueso tipo I, 28 (34.6%) en tipo II, 36 (44,4%) en tipo III y 8 (9.9%) en tipo IV. (Tabla 1)

En general, los datos indican una distribución homogénea en las características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico entre los dos grupos estudio, sin variaciones significativas en las variables analizadas.

Tabla 1. Descripción de las variables principales de los pacientes.

Variable		Grupo Amoxicilina (n=41)	Grupo Clindamicina (n=40)	Valor p	Global (n=81)
Edad		50.37±11.07	50.90±12.4	0.814*	50.63±11.67
Sexo	Hombre	22 (53.7%)	17 (42.5%)	0.377	39 (48.1%)
	Mujer	19 (46.3%)	23 (57.5%)		42 (51.9%)
Salud general	ASA I	30 (73.2%)	25 (62.5%)	0.347	55 (67.9%)
	ASA II	11 (26.8%)	15 (37.5%)		26 (32.1%)
Medicación sistémica	Sí	11 (26.8%)	14 (35%)	0.477	25 (30.9%)
	No	30 (73.2%)	26 (65%)		56 (69.1%)
Calidad de la higiene oral	Excelente	8 (19,5%)	7 (17.5%)	0.922	15 (18.5%)
	Buena	28 (68.3%)	27 (67.5%)		55 (67.9%)
	Mala	5 (12.2%)	6 (15%)		11 (13.6%)
Periodontitis	Sí	8 (19.5%)	4 (10%)	0.349	12 (14.8%)
	No	33 (80.5%)	36 (90%)		69 (85.2%)
Localización implante	Posterior maxilar	18 (43.9%)	20 (50%)	0.659	38 (46.9%)
	Posterior mandibular	23 (56.1%)	20 (50%)		43 (53.1%)
Tipo de hueso	Tipo I	7 (17.1%)	2 (5%)	0.190	9 (11.1%)
	Tipo II	14 (34.1%)	14 (35%)		28 (34.6%)
	Tipo III	18 (43.9%)	18 (45%)		36 (44.4%)
	Tipo VI	2 (4.9%)	6 (15%)		8 (9.9%)

Valores p, obtenidos por el test exacto de Fisher

*Valor de p obtenido por el test de Mann-Whitney

5.1.2 Descriptiva de los implantes empleados en el estudio

Todos los implantes pertenecieron a la casa comercial Zimmer Biomet (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, USA). Respecto a la longitud de los implantes empleados a nivel global (n=81), los implantes de 8-10 mm constituyeron el 95.1% de la muestra, y los de más de 10 mm representaron el 4.9%. En el grupo tratado con amoxicilina (n=41), la mayoría de los implantes tuvieron una longitud de 8-10 mm, representando el 95.1% (39 implantes), mientras que los implantes de más de 10 mm fueron el 4.9% (2 implantes). En el grupo tratado con clindamicina (n=40), el 95% de los implantes (38 implantes) fueron de 8-10 mm y el 5% (2 implantes) superaron los 10 mm.

En relación al diámetro, en la muestra global, los implantes de 3.1 mm representaron solo el 1.2% (1 implante), mientras que los de 3.7-4.1 mm fueron los más comunes, con un 70.4% (57 implantes) y los implantes de 4.7 mm constituyeron el 28.4% de la muestra. En el grupo amoxicilina, el 2.4% de los implantes (1 implante) tenía un diámetro de 3.1 mm, el 70.7% (29 implantes) presentaba un diámetro entre 3.7 y 4.1 mm, y el 26.8% (11 implantes) tenía un diámetro de 4.7 mm. En el grupo donde se empleó clindamicina, no se emplearon implantes con un diámetro de 3.1 mm. El 70% (28 implantes) tuvo un diámetro de 3.7-4.1 mm y el 30% (12 implantes) presentó un diámetro de 4.7 mm. (Tabla 2)

En general, los datos indican una distribución homogénea de los implantes empleados entre ambos grupos de tratamiento, sin variaciones significativas respecto a la longitud y diámetro utilizados.

Tabla 2. Características de los implantes

Variable		Grupo Amoxicilina (n=41)	Grupo Clindamicina (n=40)	Valor p	Global (n=81)
Longitud implante	8-10mm	39 (95.1%)	38 (95%)	1.000	77 (95.1%)
	>10mm	2 (4.9%)	2 (5%)		4 (4.9%)
Diámetro implante	3.1mm	1 (2.4%)	0	0.592	1 (1.2%)

3.7-4.1mm	29 (70.7%)	28 (70%)	57 (70.4%)
4.7mm	11 (26.8%)	12 (30%)	23 (28.4%)

Valores p, obtenidos por el test exacto de Fisher

5.1.3 Descriptiva de las variables de la intervención

En cuanto al tipo de incisión, la mayoría de las intervenciones emplearon una incisión lineal (84%), con una proporción ligeramente mayor en el grupo tratado con amoxicilina (87.8%) en comparación con el grupo tratado con clindamicina (80%). Solo un 11.1% de los procedimientos se realizaron sin incisión, mientras que el uso de incisiones lineales con descargas fue mínimo (4.9%). En relación con la expansión o condensación ósea, esta técnica fue aplicada en el 8.6% de los casos, siendo más frecuente en el grupo clindamicina (12.5%) que en el grupo amoxicilina (4.9%). La elevación sinusal transcrestal fue realizada en el 12.3% del total de las intervenciones, con una distribución equitativa entre ambos grupos (12.2% en amoxicilina y 12.5% en clindamicina). Por último, la duración promedio de las cirugías fue de 32.42 ± 17.68 minutos. El grupo donde se empleó amoxicilina presentó un tiempo promedio de 32.98 ± 16.51 minutos, ligeramente superior al del grupo tratado con clindamicina (31.85 ± 18.99 minutos). (Tabla 3)

En general, los datos indican una distribución homogénea en las características de la intervención entre ambos grupos de tratamiento, sin variaciones significativas en las variables analizadas.

Tabla 3. Características de la intervención

Variable		Grupo Amoxicilina (n=41)	Grupo Clindamicina (n=40)	p value	Global (n=81)
Tipo de incisión	Sin incisión	4 (9.8%)	5 (12.5%)	0.513	9 (11.1%)
	Lineal	36 (87.8%)	32 (80%)		68 (84%)

	Lineal con descargas	1 (2.4%)	3 (7.5%)		4 (4.9%)
Expansión/condensación	Sí	2 (4.9%)	5 (12.5%)	0.264	7 (8.6%)
	No	39 (95.1%)	35 (87.5%)		74 (91.4%)
Elevación sinusal transcrestal	Sí	5 (12.2%)	5 (12.5%)	1.000	10 (12.3%)
	No	36 (87.8%)	35 (87.5%)		71 (87.7%)
Duración de la cirugía		32.98±16.51	31.85±18.99	0.259*	32.42±17.68

Valores p, obtenidos por el test exacto de Fisher

*Valor de p obtenido por el test de Mann-Whitney

5.1.4 Descriptiva de la estabilidad primaria y secundaria de los implantes

Los valores recogidos para la estabilidad del implante (ISQ) fueron registrados al momento de la colocación del implante (baseline) y a los 90 días.

En el grupo tratado con amoxicilina, el valor medio de ISQ inicial fue de 76.59 ± 8.34 , aumentando de forma significativa a 81.18 ± 5.91 a los 90 días ($p < 0.001$). De manera similar, en el grupo que recibió clindamicina, el ISQ medio incrementó desde 75.55 ± 8.62 en el momento basal hasta 81.00 ± 5.83 a los 90 días ($p < 0.001$). En ambos grupos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de ISQ entre las dos mediciones, indicando una mejora en la estabilidad del implante con el tiempo. Además, se identificó una asociación positiva entre los valores ISQ iniciales y los obtenidos a los 90 días, de modo que un mayor ISQ basal se relacionó con una mayor estabilidad final. (Tabla 4)

Tabla 4. Valores ISQ respecto al tipo de profilaxis antibiótica

	ISQ Baseline (Media±SD)	ISQ 90 días (Media±SD)	Valor p
Amoxicilina	76.59±8.34	81.18±5.91	<0.001
Medicación			
Clindamicina	75.55±8.62	81±5.83	<0.001

Valores de p obtenidos con el test de Mann-Whitney

SD desviación estándar

Se analizaron los valores ISQ según la localización anatómica de los implantes, diferenciando entre maxilar posterior y mandíbula posterior. Los implantes ubicados en la mandíbula posterior presentaron valores de estabilidad significativamente mayores tanto en la medición inicial (77.86 ± 9.05) como a los 90 días (83.05 ± 5.47), en comparación con los ubicados en el maxilar posterior, cuyos valores fueron de 74.05 ± 7.29 y 78.91 ± 5.51 , respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas en ambos puntos temporales ($p = 0.042$ en baseline; $p = 0.002$ a los 90 días). En el análisis global, el valor medio ISQ aumentó de 76.07 ± 8.44 a 81.09 ± 5.83 al finalizar el período de seguimiento. (Tabla 5)

Tabla 5. Valores ISQ respecto a la localización anatómica de los implantes

	Localización implante		Valor p	Total
	Maxilar posterior	Mandíbula posterior		
ISQ Baseline (Media±SD)	74.05±7.29	77.86±9.05	0.042	76.07±8.44
ISQ 90 días (Media±SD)	78.91±5.51	83.05±5.47	0.002	81.09±5.83

Valores de p obtenidos con el test de Mann-Whitney

SD desviación estándar

Se evaluaron los valores de estabilidad del implante según el tipo de hueso en el que fueron colocados, clasificados de tipo I a tipo IV. Los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tipos de hueso, tanto en la medición inicial como a los 90 días ($p < 0.0001$ y $p = 0.002$, respectivamente). Al momento de la colocación, los implantes insertados en hueso tipo I presentaron los valores ISQ más altos (84.22 ± 4.24), seguidos por tipo II (79.07 ± 7.78), tipo III (73.78 ± 7.18) y tipo IV (66.75 ± 7.40). Los valores ISQ a los 90 días mostraron una clara tendencia a la mejora en todos los tipos de hueso evaluados, aunque con diferencias notables en función de la densidad ósea. Los implantes colocados en hueso tipo I mostraron la mayor estabilidad tanto al inicio (84.22 ± 4.24) como a los 90 días (86.11 ± 4.43), lo que refleja una consolidación efectiva de la osteointegración en hueso de alta densidad. Por otro lado, los implantes en hueso tipo II presentaron una mejora significativa en la estabilidad, pasando de 79.07 ± 7.78 a 82.60 ± 6.01 a los 90 días. Los implantes en hueso tipo III y tipo IV mostraron una mejora en la estabilidad secundaria con el tiempo, alcanzando valores ISQ de 78.73 ± 7.93 y 80.43 ± 5.41 , respectivamente, lo que indica que, a pesar de la menor densidad ósea, la osteointegración fue favorable y progresó a los 90 días. (Tabla 6)

Tabla 6. Valores ISQ respecto al tipo de hueso donde fueron colocados los implantes

Tipo hueso						
	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV	Valor p	Total
ISQ Baseline (Media$\pm$SD)	84.22 $\pm$ 4.24	79.07 $\pm$ 7.78	73.78 $\pm$ 7.18	66.75 $\pm$ 7.40	<0.0001	76.07 $\pm$ 8.44
ISQ 90 días (Media$\pm$SD)	86.11 $\pm$ 4.43	82.60 $\pm$ 6.01	78.73 $\pm$ 7.93	80.43 $\pm$ 5.41	0.002	81.09 $\pm$ 5.83

Valores de p obtenidos con el test de Mann-Whitney

SD desviación estándar

5.2 Análisis bivalente de las variables de resultado

5.2.1 Fracaso temprano de implantes e infección postoperatoria

Sólo un fracaso temprano de implante sucedió del total recogidos (1/81) perteneciente al grupo tratado con amoxicilina (1/41). No hubo fracaso temprano de implantes en el grupo tratado con clindamicina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con amoxicilina frente a la clindamicina en cuanto a fracaso temprano de implantes se refiere ($p=0,961$). Por otro lado, cuatro pacientes padecieron infecciones postoperatorias (4/81), 2 pertenecientes al grupo de amoxicilina (2/41) y 2 al grupo de clindamicina (2/40) por lo que tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a infección postoperatoria entre los dos grupos de medicación. Todos ellos recibieron terapia antibiótica de rescate. La presencia de infección postoperatoria fue más frecuente en mujeres, pacientes ASA II, pacientes que tomaban medicación sistémica, implantes colocados a nivel mandibular y pacientes periodontales. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los pacientes periodontales donde se vió que los pacientes que padecían periodontitis presentaban un riesgo de 22 veces mayor de padecer infección postoperatoria tras la colocación de un implante que aquellos pacientes que no eran periodontales. (Tabla 7)

Ninguno de los implantes que presentó infección postoperatoria fracasaron.

Tabla 7. Fracaso temprano e infección postoperatoria

Variable		Fracaso temprano			Infección postoperatoria		
		Proporción	OR(95%CI)	Valor p	Proporción	OR(95% CI)	Valor p
Grupo tratamiento	Clindamicina	0/40	NS	0.961	2/40	1.026(0.137-7.662)	1.000
	Amoxicilina	1/41			2/41		
Sexo	Hombre	1/39	NS	>0.05	0/39	NS	0.117

	Mujer	0/42			4/42		
Salud general	ASA I	1/55	NS	>0.05	1/55	0.142(0.014-1.438)	0.095
	ASA II	0/26			3/26		
Medicación sistémica	Sí	0/25	NS	>0.05	3/25	7.500(0.740-76.055)	0.085
	No	1/56			1/56		
Calidad de higiene oral	Excelente	0/15	NS	>0.05	2/15	NS	>0.05
	Buena	1/55			2/55		
	Mala	0/11			0/11		
Periodontitis	Sí	0/12	NS	>0.05	3/12	22.667(2.124-241.880)	0.009
	No	1/69			1/69		
Localización del implante	Posterior maxilar	1/38	NS	>0.05	0/38	NS	0.119
	Posterior mandibular	0/43			4/43		
Tipo de hueso	I	0/9	NS	>0.05	0/9	NS	>0.05
	II	1/28			0/28		
	III	0/36			3/36		
	IV	0/8			1/8		
Longitud implante	8-10mm	1/77	NS	>0.05	4/77	NS	>0.05
	>10mm	0/4			0/4		
Diámetro de implante	3.1mm	0/1	NS	>0.05	0/1	NS	>0.05
	3.7-4.1mm	0/57			3/57		
	4.7mm	1/23			1/23		
Tipo de incisión	Sin incisión	0/9	NS	>0.05	0/9	NS	>0.05
	Lineal	1/68			4/68		

	Lineal con descargas	0/4			0/4		
Expansión/condensación	Sí	0/7	NS	>0.05	0/7	NS	>0.05
	No	1/74			4/74		
Elevación sinusal transcrestal	Sí	1/10	NS	>0.05	0/10	NS	>0.05
	No	0/71			4/71		

Valores p, obtenidos por el test exacto de Fisher

CI intervalo de confianza: NS no estimable

5.2.2 Seguimiento y signos de infección

La tabla 8 resume los signos de infección evaluados en los días 7, 14, 30 y 90 tras la intervención quirúrgica, comparando los grupos tratados con amoxicilina (n=41) y clindamicina (n=40). Los signos analizados incluyen calor, supuración, inflamación, dolor, fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), eritema y la presencia general de infección.

Día 7: En este período, la presencia de infección se detectó en un caso en cada grupo. En el grupo tratado con la amoxicilina, un caso presentó inflamación, dolor calor y eritema, mientras que el caso sucedido en el grupo tratado con clindamicina solo presentó dolor e inflamación, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 1$).

Día 14: A los 14 días, no se observaron casos de infección en el grupo tratado con amoxicilina, mientras que un caso en el grupo tratado con clindamicina presentó inflamación y dolor, aunque las diferencias no fueron significativas ($p = 0.494$). Los demás signos de infección permanecieron ausentes en ambos grupos.

Día 30: En este seguimiento, se detectó nuevamente un caso de infección pero en el grupo tratado con amoxicilina, asociado con inflamación, dolor, calor y eritema. En contraste, no se registraron

casos de infección ni signos asociados en el grupo tratado con clindamicina, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 1$).

Día 90: En este punto, no se observaron casos de infección ni signos asociados en ninguno de los grupos.

Respecto al único fracaso de implante perteneciente al grupo tratado con amoxicilina, sucedió entre el día 14 y 30 de revisión. Se diagnosticó por una caída espontánea del implante con ausencia de signos de infección.

Tabla 8. Seguimiento y signos de infección

Seguimiento		Calor	Supuración	Inflamación	Dolor	Fiebre >38°C	Eritema	Presencia de infección
Día 7	Amoxicilina	1/41	0/41	1/41	1/41	0/41	1/41	1/41
	Clindamicina	0/40	0/40	1/40	1/40	0/40	0/40	1/40
	<i>p</i> -value	1	-	1	1	-	1	1
Día 14	Amoxicilina	0/41	0/41	0/41	0/41	0/41	0/41	0/41
	Clindamicina	0/40	0/40	1/40	1/40	0/40	0/40	1/40
	<i>p</i> -value	-	-	0.494	0.494	-	-	0.494
Día 30	Amoxicilina	1/41	0/41	1/41	1/41	0/41	1/41	1/41
	Clindamicina	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40
	<i>p</i> -value	1	-	1	1	-	1	1
Día 90	Amoxicilina	0/41	0/41	0/41	0/41	0/41	0/41	0/41
	Clindamicina	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40
	<i>p</i> -value	-	-	-	-	-	-	-

Valores *p*, obtenidos por el test exacto de Fisher

5.2.3 Dolor, inflamación e ingesta de comprimidos durante la primera semana postoperatoria

Respecto al dolor e inflamación postoperatorios evaluados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre antibióticos. A pesar de ello los valores tanto para inflamación, como para dolor, fueron ligeramente mayores para el grupo tratado con amoxicilina (Fig 9). En cuanto a la ingesta de comprimidos para el control del dolor e inflamación, no se hallaron diferencias significativas entre grupos, pero se observó que los pacientes tratados con amoxicilina ingirieron un mayor de número de comprimidos durante la primera semana que aquellos a los que se le administraba la clindamicina. (Tabla 9)

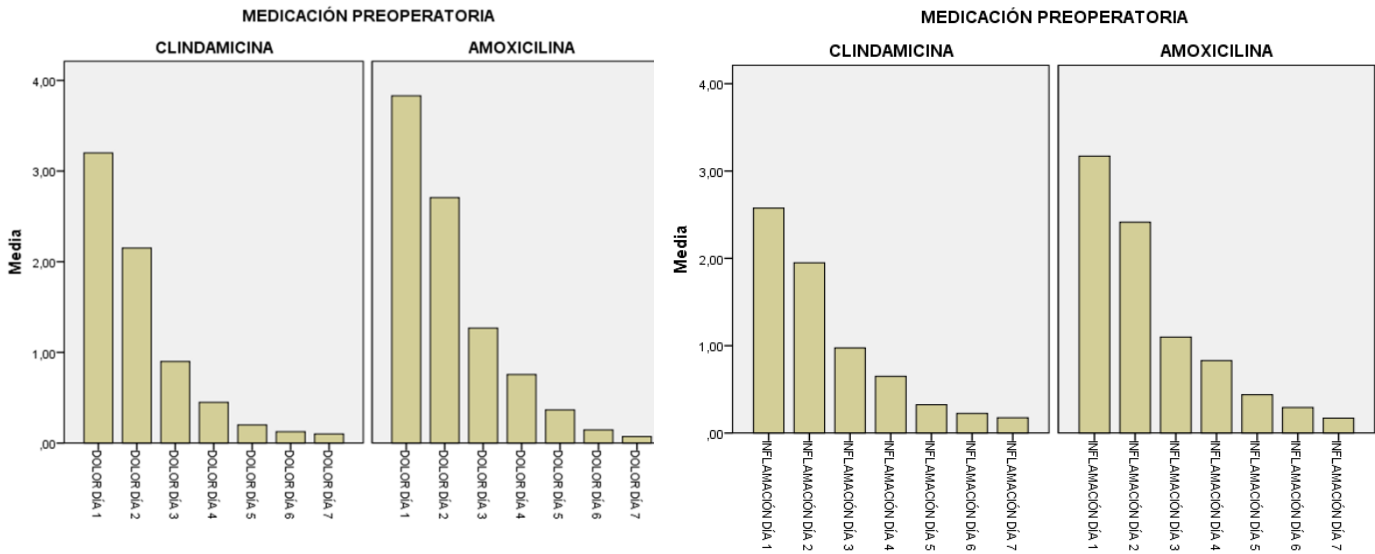


Figura 9. Dolor e inflamación en la primera semana postoperatoria

Tabla 9. Dolor, inflamación e ingesta de comprimidos durante la primera semana postoperatoria.

Seguimiento		Amoxicilina (Media $\pm$ SD)	Clindamicina (Media $\pm$ SD)	Valor p
Día 1	Dolor medio (escala 0-10)	3.83 $\pm$ 1.97	3.20 $\pm$ 1.96	0.218
	Inflamación media (escala 0-10)	3.17 $\pm$ 2.11	2.58 $\pm$ 2.35	0.137
	Comprimidos	2.20 $\pm$ 1.14	1.78 $\pm$ 1.19	0.203
Día 2	Dolor medio (escala 0-10)	2.71 $\pm$ 2.03	2.15 $\pm$ 2.09	0.152
	Inflamación media (escala 0-10)	2.41 $\pm$ 1.91	1.95 $\pm$ 2.42	0.110
	Comprimidos	1.61 $\pm$ 1.48	1.23 $\pm$ 1.21	0.277
Día 3	Dolor medio (escala 0-10)	1.27 $\pm$ 1.61	0.90 $\pm$ 1.48	0.242
	Inflamación media (escala 0-10)	1.10 $\pm$ 1.51	0.98 $\pm$ 1.90	0.315
	Comprimidos	0.98 $\pm$ 1.25	0.73 $\pm$ 1.09	0.323
Día 4	Dolor medio (escala 0-10)	0.76 $\pm$ 1.48	0.45 $\pm$ 0.93	0.550
	Inflamación media (escala 0-10)	0.83 $\pm$ 1.48	0.65 $\pm$ 1.72	0.311
	Comprimidos	0.63 $\pm$ 1.20	0.40 $\pm$ 0.93	0.192
Día 5	Dolor medio (escala 0-10)	0.37 $\pm$ 1.22	0.20 $\pm$ 0.61	0.769
	Inflamación media (escala 0-10)	0.44 $\pm$ 1.34	0.33 $\pm$ 1.05	0.577
	Comprimidos	0.32 $\pm$ 0.99	0.25 $\pm$ 0.74	0.987
Día 6	Dolor medio (escala0-10)	0.15 $\pm$ 0.57	0.13 $\pm$ 0.52	0.992
	Inflamación media (escala 0-10)	0.29 $\pm$ 0.96	0.23 $\pm$ 0.80	0.749
	Comprimidos	0.07 $\pm$ 0.47	0.13 $\pm$ 0.46	0.314

Día 7	Dolor medio (escala 0-10)	0.07±0.35	0.10±0.38	0.634
	Inflamación media (escala 0-10)	0.17±0.59	0.18±0.59	0.971
	Comprimidos	0.07±0.47	0.13±0.46	0.314

Valores de p obtenidos con el test de Mann-Whitney

SD desviación estándar

5.2.4 Efectos adversos y satisfacción del paciente

Sólo un paciente presentó reacciones adversas, en este caso exantema, perteneciente al grupo tratado con clindamicina (1/40), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Respecto al impacto de la salud oral en la calidad de vida, se utilizó el cuestionario OHIP-14 donde se obtuvieron valores más elevados para el grupo tratado con clindamicina (5.20) en relación al grupo tratado con amoxicilina (2.88) pero sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.554$)

5.2.5 Comparativa entre la estabilidad primaria y secundaria de los implantes

Se emplearon los valores obtenidos en la estabilidad primaria y secundaria como método para evaluar el proceso de osteointegración. Tras 90 días existe un incremento de los valores de ISQ con respecto a los valores iniciales recogidos el día de la cirugía, en el caso del grupo de amoxicilina de $4,64 \pm 6,60$ y en el grupo de la clindamicina de $4,94 \pm 6,83$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de medicación ($p=0,854$). En función del tipo óseo no se encuentran diferencias significativas entre antibióticos en el incremento de ISQ a los 90 días, tampoco en función de localización del implante. Datos recogidos en tabla 10. A nivel global, no se encuentran diferencias significativas en el incremento

de la estabilidad en función de la localización del implante ($p=0,428$), siendo el maxilar posterior de $4,74\pm5,53$ y a nivel mandibular $4,82\pm7,62$. En función del tipo de hueso si encontramos diferencias estadísticamente significativas donde el hueso tipo IV obtenía un incremento mayor en el valor de ISQ con respecto a los huesos tipo I, II y III ($p<0,05$).

Tabla 10. Comparativa entre ISQ 90 días – ISQ baseline, para el tipo de hueso y localización del implante.

			Amoxicilina (Media $\pm$ SD)	Clindamicina (Media $\pm$ SD)	Valor p	Total (Media $\pm$ SD)
			4.64 $\pm$ 6.60	4.94 $\pm$ 6.83	0.854	4.78 $\pm$ 6.66
ISQ 90 días – ISQ Baseline	Tipo de hueso	I	2.29 $\pm$ 2.81	0.50 $\pm$ 0.71	0.500	1.88 $\pm$ 2.57
		II	3.42 $\pm$ 6.39	4.08 $\pm$ 3.86	0.769	3.76 $\pm$ 5.12
		III	6.22 $\pm$ 7.38	3.00 $\pm$ 5.83	0.274	4.75 $\pm$ 6.81
		IV	6.00 $\pm$ 11.31	14.80 $\pm$ 9.20	0.571	12.28 $\pm$ 9.81
Localización implante		Maxilar posterior	5.24 $\pm$ 6.16	4.28 $\pm$ 4.99	0.883	4.74 $\pm$ 5.53
		Mandibular posterior	4.18 $\pm$ 7.03	5.65 $\pm$ 8.46	0.878	4.82 $\pm$ 7.62

Valores de p obtenidos con el test de Mann-Whitney

SD desviación estándar

DISCUSIÓN

En este ensayo clínico se compara una única profilaxis previa de 2g de amoxicilina frente a 600mg de clindamicina una hora antes de la cirugía de implantes en sujetos no alérgicos a la penicilina analizando como objetivo principal el fracaso temprano de implantes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sólo hemos encontrado un fracaso del total de la muestra (1/81) perteneciente al grupo de la amoxicilina.

La tasa de fracaso de nuestro ensayo clínico fue más baja que en otros ensayos clínicos recientes[76, 144, 145], probablemente debido a que se excluyeron a determinados sujetos que podían tener un mayor riesgo de fracaso temprano de implantes como fumadores[70], implantes postextracción[64, 74], implantes sobre hueso regenerado[75] o pacientes periodontalmente no controlados[63]. También el hecho de haber empleado una profilaxis antibiótica en ambos grupos, reduce el riesgo de sufrir un fracaso temprano como se ha podido comprobar en revisiones sistemáticas y metaánalisis recientes[7–9, 146, 147]. A pesar de que desde hace muchos años se ha utilizado la profilaxis antibiótica con el fin de prevenir el fracaso temprano de implantes[103–105], la tendencia actual es prescindir del mismo para cirugías implantológicas en pacientes sistémicamente sanos [112, 113]. Sin embargo el objetivo principal de esta tesis doctoral, no era justificar el uso o no de antibiótico con la intención de reducir el fracaso temprano de implantes, sino evaluar el efecto de una profilaxis de clindamicina en sujetos no alérgicos frente al antibiótico de elección que es la amoxicilina, ya que el uso de clindamicina en sujetos alérgicos podría tener relación con el aumento del fracaso temprano de implantes y de una mayor tasa de infección postoperatoria[13, 14].

6.1 Impacto de la clindamicina en el fracaso de implantes y riesgo de infección postoperatoria

Actualmente se desconoce el porqué del fracaso temprano de implantes y el riesgo de infección postoperatoria tras su colocación, en sujetos alérgicos a la penicilina es más elevado que en sujetos no alérgicos. Santamaría Arrieta y cols.[145], realizaron el único ensayo clínico previo al actual que evalúa el fracaso temprano de implantes y la presencia de infección postoperatoria en sujetos a

los que se les administra la clindamicina 600mg una hora previa a la cirugía. En este caso lo compararon con un placebo, realizando un seguimiento similar al ensayo clínico actual (1, 7, 14 y 56 días) y con un tamaño de muestra menor ($n=62$). Solo encontraron dos fracasos de implantes, ambos fueron pacientes a los que se les administró clindamicina aunque no encontraron diferencias estadísticamente significativas. Respecto a la infección postoperatoria sólo un paciente padeció de infección postoperatoria en el grupo tratado con clindamicina en comparación a dos pacientes en el grupo placebo, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Edibam y cols.[13], en su revisión sistemática y metanálisis encuentran que los sujetos alérgicos a la penicilina, a los cuales se les administró clindamicina, presentaban un riesgo de 3,30 veces mayor de tener un fracaso de implantes frente a no alérgicos que se les administraba amoxicilina. A su vez en el fracaso incrementado en alérgicos a la penicilina, el 80% sucedía de forma temprana[85, 86, 88]. Salgado-Peralvo y cols.[14], encontraron que los pacientes a los que se les realizaba cirugía de implantes tratados con clindamicina presentan un riesgo de 6 veces más de padecer infección postoperatoria que un paciente al cual se le administraba amoxicilina. Estos resultados difieren a los obtenidos en el presente estudio. Sin embargo, a diferencia del ensayo clínico actual, todos los estudios retrospectivos que evalúan el fracaso de implantes en alérgicos a penicilina empleaban un dosis de clindamicina que continuaba de forma postoperatoria durante 7-10 días a excepción de French y cols.[88], que solo la continuaba en los casos de implantes inmediatos o injerto simultáneo. Si excluimos los casos en los que se mantenía una pauta postoperatoria, la tasa de fracaso de implantes era similar entre en sujetos alérgicos (4/403, 0.99%) y no alérgicos (33/4476, 0.73%).

Es importante tener presente que todos los artículos recogidos en el meta-análisis[13] son estudios observacionales retrospectivos[85–88] por lo que el valor de la evidencia actual es limitada, de ahí la necesidad de realizar un ensayo clínico como éste.

Considerando el momento en que se concentran la mayoría de los fracasos en pacientes alérgicos, la incidencia de infección postoperatoria, y teniendo en cuenta que todos los estudios mencionados anteriormente se realizaron bajo un protocolo quirúrgico estándar, es probable que

la causa de este aumento esté relacionada con factores del antibiótico utilizado y/o específicos del paciente.

6.2 Eficacia de la clindamicina como profilaxis en comparación a la amoxicilina

Durante muchos años se ha empleado la clindamicina como alternativa en sujetos alérgicos a penicilina para el tratamiento de infecciones de origen odontogénico y como profilaxis antibiótica. Actualmente se cuestiona su efecto, ya que se ha podido observar que este grupo de la población presentaba un mayor riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas especialmente a la clindamicina[148, 149]. Este incremento de resistencias a clindamicina en alérgicos podría deberse a la exposición crónica de clindamicina, o a un desarrollo rápido de resistencias durante su toma a la hora del tratamiento de infecciones odontogénicas[148]. En relación a esto último Rashid y cols.[89], compararon el porcentaje de bacterias resistentes, que se encontraba a nivel de secreción nasal, piel, saliva y heces, en dos grupos de pacientes (un placebo y un grupo al cual se le administraba clindamicina 150mg 4 veces al día durante 10 días). Este proceso lo realizaron en 5 ocasiones, 10 días, 1 mes, 2 meses, 4 meses y 12 meses. Tomaban muestras antes de la administración de antibiótico o placebo y posteriormente a la administración de la medicación o placebo. Encontraron que había una mayor proporción de *Prevotella* spp. resistentes en saliva en aquellos pacientes tratados con clindamicina en todas las revisiones a excepción del cuarto mes. Por lo que el uso prolongado en el tiempo de la clindamicina podría ser una de las causas para el desarrollo de bacterias resistentes a clindamicina.

Otra razón por la que los pacientes alérgicos a penicilina presentan un mayor desarrollo de bacterias clindamicina resistentes es porque la clindamicina es menos efectiva para el tratamiento de infecciones odontogénicas en comparación con la amoxicilina-ácido clavulánico, a menudo requiriendo un régimen de tratamiento más prolongado y presentando una tasa de fracaso más alta[149]. Este hallazgo podría explicar el mayor riesgo de infección postoperatoria a la colocación de implantes en individuos alérgicos a la penicilina que reciben un tratamiento prolongado con clindamicina. De la misma manera Diz Dios y cols.[150], llevaron a cabo un estudio comparativo

entre tres antibióticos y un placebo, incluido la clindamicina (600 mg), como profilaxis previa a la exodoncia para prevenir la bacteriemia. Para evaluar su eficacia, se tomaron muestras de sangre en cuatro momentos: antes de la exodoncia, a los 30 segundos, a los 15 minutos y a la 1 hora después del procedimiento. Los resultados mostraron que la profilaxis con clindamicina no ofrecía resultados estadísticamente significativos frente al grupo control en la prevención de bacteriemia, a diferencia de la amoxicilina y el moxifloxacino, que sí demostraron una reducción significativa. En consecuencia, los autores concluyeron que el uso de clindamicina no es recomendable para prevenir la bacteriemia en este contexto.

Infección postoperatoria

Ninguno de los participantes en el presente ECA era alérgico a la penicilina, y no se observó diferencia en la tasa de infección postoperatoria entre la clindamicina y la amoxicilina como profilaxis antes de la cirugía de implantes. Resultados similares a los que obtuvieron Lindeboom y cols.[151], donde también compararon en dos grupos de pacientes no alérgicos a la penicilina, una profilaxis previa de 2g de penicilina y 600mg de clindamicina 1 hora previa a la cirugía de regeneración ósea. No encontraron diferencias en cuanto a infección postoperatoria, aunque se encontró un mayor porcentaje de infecciones en el grupo de la penicilina (5.3% vs 2.7%)[151].

Teniendo en cuenta que en el presente ensayo clínico se han empleado dos antibióticos diferentes y ningún placebo, la tasa de infección postoperatoria fue más elevada que otros ensayos clínicos recientes, (2/40 frente 1/31 para la clindamicina[145] y 2/41 frente 7/238 para la amoxicilina, respectivamente[76]). Sin embargo, los valores obtenidos en el presente ECA respecto a la infección postoperatoria se asemejan más a los obtenidos para el grupo placebo en estos estudios recientes (2/31[145] y 12/235[76]). Este hecho justificaría el no uso de antibióticos en pacientes sistémicamente sanos con el objetivo de prevenir una infección postoperatoria, como ya observaron Khouly y cols.[111].

La infección postoperatoria se asoció con la presencia de enfermedad periodontal, aunque esta siempre estuvo controlada en los pacientes del presente estudio. En su estudio en un entorno hospitalario, Cueto Urbina y cols. [152] también encontraron una asociación entre la enfermedad periodontal y una mayor tasa de complicaciones postoperatorias. Además, Sakkas y cols. [153]

informaron que la presencia de enfermedad periodontal aumentaba el riesgo de complicaciones después de la cirugía regenerativa con hueso autólogo. Todas las infecciones postoperatorias en el presente estudio ocurrieron en pacientes con implantes mandibulares(4/43), mientras que los tres casos de infección postoperatoria descritos por Santamaría Arrieta y cols.[145] involucraron implantes maxilares.

Dolor, inflamación e ingesta de comprimidos durante la primera semana postoperatoria

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento presentes en cuanto a las puntuaciones de inflamación/dolor. Resultados similares obtuvieron Tan y cols.[154], donde compararon diferentes pautas profilácticas de amoxicilina previa la colocación de implantes frente a un placebo, no encuentran diferencias estadísticamente significativa en ninguno de los grupos respecto a dolor e inflamación. Durand y cols.[155], compararon dos pautas de amoxicilina previa a la colocación de implantes, una previa de 2 g de amoxicilina como en el ensayo actual y en el otro grupo continuaban 500mg 3 veces al día durante una semana. No encontraron diferencias significativas a la semana pero si en el cuarto y quinto día postoperatorio donde el dolor percibido por los pacientes que solo habían recibido una dosis de amoxicilina era superior. Sin embargo Nolan y cols.[156], si encuentran diferencias estadísticamente significativas donde los valores de inflamación y dolor eran superiores para el grupo placebo frente al grupo tratado con amoxicilina durante la primera semana.

Respecto al consumo de analgésicos durante la primera semana posterior a la cirugía, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados fueron similares a los obtenidos por Durand y cols.[155], pero difieren a los obtenidos por Nolan y cols.[156], que observaron que el grupo placebo ingería un mayor número de comprimidos durante la primera semana de manera significativa.

Por otro lado, Escalante y cols.[157] en su ensayo clínico comparan una profilaxis de 2g de amoxicilina frente a 500mg de azitromicina previa a colocación de implantes con el objetivo de

valorar la concentración de antibiótico y mediadores inflamatorios en fluido gingival crevicular de dientes adyacentes y fluido crevicular periimplantario a los 6, 13 y 20 días. Observaron que la azitromicina estaba presente en el área intervenida durante un tiempo más prolongado que la amoxicilina y que existía una mayor concentración de mediadores proinflamatorios durante la fase inicial de cicatrización del implante en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con amoxicilina que aquellos a los que se les administraba azitromicina, lo que implica una resolución más lenta de la inflamación y la cicatrización.

Teniendo en cuenta lo anterior, aunque la clindamicina sigue siendo prescrita con gran frecuencia en la actualidad[158] y es el antibiótico más empleado como profilaxis en pacientes alérgicos a la penicilina durante la cirugía de implantes dentales, la azitromicina se perfila como una posible alternativa en estos pacientes. Esto con el propósito de reducir el riesgo de desarrollar colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*[118], el fracaso temprano de los implantes y la mayor predisposición a infecciones postoperatorias[159] asociadas al uso de clindamicina.

Efectos adversos y satisfacción del paciente

En el presente ensayo, solo se reportó un efecto adverso (1/40), el cual correspondió a un caso de exantema, resultado similar al descrito por Santamaría Arrieta y cols.[145], quienes encontraron un efecto adverso en 1 de 31 pacientes, manifestado como trastornos gastrointestinales y diarrea.

En los estudios que evalúan la clindamicina, ninguno evalúa la satisfacción del paciente tras la cirugía. En este caso pese a que las puntuaciones para dolor e inflamación fueron levemente superiores para el grupo tratado con amoxicilina, estos pacientes respondieron con valores en la encuesta OHIP-14 inferiores al grupo de la clindamicina, lo que implicó una mayor satisfacción del paciente, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

6.3 Influencia de la clindamicina y amoxicilina en el proceso de osteointegración

En el presente ensayo se evalúa el grado de osteointegración mediante el análisis de frecuencia de resonancia comparando las dos pautas antibióticas previo a la colocación del implante. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de antibiótico en cuanto al incremento de los valores ISQ iniciales y de ISQ a los 90 días. Los valores obtenidos para cada grupo fueron similares, incluso muy levemente superiores en el grupo tratado con clindamicina. Esto nos indica que no hay diferencias en la osteointegración entre el uso de una pauta de 2g de amoxicilina y una pauta de 600mg de clindamicina una hora previa a la colocación de implantes y que, por tanto, la clindamicina empleada a dosis única como profilaxis no tiene un efecto negativo en la osteointegración del implante. Respecto a los valores ISQ globales recogidos, son similares a los de otros estudios[160, 161]. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas donde los valores de ISQ recogidos en la segunda fase son superiores a los recogidos en el momento de la colocación del implante en cada uno de los grupos de antibiótico, tal y como describen Quesada-García y cols.[160], aunque el incremento fue mayor en el ensayo clínico actual. Los valores ISQ fueron superiores para los implantes colocados a nivel mandibular tanto para la estabilidad primaria como secundaria, al igual que observaron Quesada-García y cols.[160]. Esto podría explicar la causa del único fracaso temprano del ensayo en ausencia de infección, ya que el maxilar superior presenta un riesgo mayor de presentar un fracaso temprano debido a que los valores para la estabilidad primaria son inferiores a los obtenidos a nivel mandibular[77].

Pese a lo encontrado en el presente ensayo clínico, estudios de carácter retrospectivo[85–88] y revisiones sistemáticas posteriores[13, 14] han señalado que la clindamicina podría interferir en el proceso de osteointegración, afectando negativamente a este proceso.

Para entender los efectos que tienen la clindamicina y amoxicilina en la osteointegración, tenemos que saber que concentraciones alcanzan estos antibióticos en el lecho periimplantario y el tiempo que permanecen en el tejido.

Concentración de clindamicina y amoxicilina en el lecho periimplantario

Schüssl y cols.[162] comparan diferentes concentraciones que se obtienen en el alveolo, raíz y corona del diente tras su exodoncia, tras una profilaxis previa de amoxicilina 2g y clindamicina 600mg al menos 1h previa. Encontraron valores medios en el alveolo de 18.2µg/ml para la amoxicilina y de 9.53µg/ml para la clindamicina (estos valores se obtuvieron de la sangre del alveolo justo tras la exodoncia). Se alcanzaron concentraciones máximas para amoxicilina de 32,5µg/ml y de 16,3µg/ml para la clindamicina, valores muy similares a los encontrados por Bouazza y cols.[163], donde comparan dosis de 600mg de clindamicina vía oral y vía i.v para el tratamiento de la osteomielitis observando que las máximas concentraciones séricas tras una administración de 600mg, no sobrepasan los 16µg/ml en el caso de la vía oral ni los 18µg/ml en el caso de la vía i.v. Aravena y cols.[164] a la hora de colocar el implante obtienen una muestra sanguínea durante el fresado tras una profilaxis previa de 1g de amoxicilina obteniendo una concentración media de $5 \pm 2.63 \mu\text{g/ml}$.

Las concentraciones más altas en sangre tras una dosis de 600mg oral de clindamicina se obtienen a las 90-120min y nulas concentraciones a las 12h tras la administración[165]. En el caso de la amoxicilina las concentraciones más altas se obtienen en sangre a los 60-120min y al igual que la clindamicina concentraciones prácticamente nulas a las 12h tras su administración[166].

Efectos de la clindamicina y amoxicilina sobre los osteoblastos

Teniendo en cuenta los valores expuestos en el apartado anterior, la clindamicina no tiene efectos citotóxicos frente a osteoblastos, ya que estos tendrían que estar expuestos a concentraciones de 400-500µg/ml[91, 92].

En el estudio de Duewelhenke y cols.[91], encontraron que se empezaban a notar cambios tanto en osteoblastos (PHO) como en células osteosarcoma (MG63 cells) en cuanto citotoxicidad (LDH), actividad metabólica (MTT) y proliferación (BrdU) a partir de concentraciones de

25µg/ml, concentraciones a las cuales no llegamos en sangre tras una administración de 600mg de clindamicina. Sin embargo, cuando estudiaron como era la actividad metabólica (MTT) de los osteoblastos cuando estos estaban expuestos a bajas concentraciones de clindamicina, de 0.01µg/ml a 25µg/ml, durante 6 días en 3 sujetos diferentes encontraron que a los 6 días la actividad de los osteoblastos era dependiente de la concentración, es decir, que a mayor concentración existía una menor actividad osteoblástica.

Resultados muy similares a los obtenidos por Naal y cols.[92] que observaron la proliferación celular (MTT), citotoxicidad (LDH), actividad metabólica (ALP) y calcificación de la matriz extracelular a diferentes concentraciones de clindamicina (0,10,25,50,100 y 500µg/ml) durante 24, 48 y 72h. Centrándonos en las concentraciones de 10 y 25µg/ml a las 24h, en cuanto a proliferación celular (MTT) y citotoxicidad (LDH) no existen cambios para las concentraciones de 10 y 25µg/ml. Respecto a la actividad metabólica (ALP) para ambas concentraciones había un incremento de la fosfatasa alcalina y, por tanto, un incremento de la actividad celular respecto al grupo control, encontrando diferencias estadísticamente significativas para la concentración de 10µg/ml. En el caso de la calcificación de la matriz extracelular se veía incrementada el triple para la concentración de 10µg/ml y el doble para la concentración de 25µg/ml. Estos efectos persistían si la concentración se seguía manteniendo 48h pero cambian sustancialmente cuando estas concentraciones se lo prolongaban a las 72h. Encontraron una disminución de la proliferación celular para ambas concentraciones encontrando diferencias estadísticamente significativas frente al control y también una disminución de la actividad celular para ambas concentraciones con respecto a las 24 y 48h. No había cambios en cuanto a citotoxicidad ni calcificación de la matriz extracelular. Estos datos sugieren que una exposición prolongada de clindamicina sobre osteoblastos, a concentraciones similares a las que se presentan en el entorno oral, puede tener un efecto negativo sobre estas células y podría influir en el proceso de osteointegración de los implantes.

Para la amoxicilina teniendo en cuenta las concentraciones que nos encontramos tras una dosis previa de 2 o 1g vía oral, encontramos en el estudio de Rathbone y cols.[167] que concentraciones de 100µg/ml durante 10 y 14 días disminuían el número osteoblastos y la actividad celular (ALP) entre un 26-49% con respecto al control, sin embargo concentraciones de 10µg/ml no

presentaban cambios. Giro y cols.[168] en un estudio en ratones comparan 4 grupos diferentes frente a un control donde dan la misma concentración de amoxicilina 40mg/kg, pero esta la prolongan en el tiempo en función del grupo. El grupo 1 solo le daban una profilaxis previa 1h antes, el grupo 2 la continuaban 3 días, el grupo 3 la continuaban durante 5 días y el grupo 4 la continuaban hasta 7 días. Observaron que conforme mayor era la exposición en el tiempo a la amoxicilina, mayor era el detrimento en Bone Implant Contact (BIC) y en Bone Area Fraction Occupancy (BAFO). No había diferencias estadísticamente significativas entre una única dosis y el control pero sí cuando el tratamiento se prolongaba postoperatoriamente.

Estudios recientes de Olvera-Huertas y cols.[169] y Manzano-Moreno y cols.[170] refuerzan lo visto anteriormente cuando comparan la clindamicina, amoxicilina y la clorhexidina como descontaminantes de injertos óseos intraorales. En ambos estudios exponen el injerto intraoral a 1 minuto en los diferentes descontaminantes con una concentración de clindamicina 150µg/ml, 500µg/ml de amoxicilina y clorhexidina 0.12-0.2% y posteriormente cultivaban estas células durante 24h y hasta 15 y 22 días para ver la calcificación en el caso de Olvera-Huertas y cols.[169]. Estos últimos encontraron que la clindamicina incrementaba la proliferación celular (MTT), la actividad celular (ALP) encontrando diferencias estadísticamente significativas y un mayor depósito de calcio a los 15 y 22 días. Por otro lado la amoxicilina no afectaba la viabilidad celular pero no aportaba ventajas frente a la clindamicina. Manzano-Moreno y cols.[170] observaron la expresión de diferentes marcadores relacionados con el crecimiento y diferenciación de osteoblastos tras la exposición de clindamicina 150µg/ml y amoxicilina 400µg/ml durante 1 min y posterior cultivo 24h. El tratamiento con clindamicina aumentaba de forma significativa la expresión de marcadores TGF-β1, TGF-βR1, TGF-βR2, TGF-βR3, RUNX-2, Col-1, OSX, OSC, BMP-2, BMP-7, ALP, VEGF, and RANKL y OPG. Por otro lado la amoxicilina únicamente aumentaba de forma significativa la expresión de marcadores GF-β R1, Col-I, OSC, RANKL y OPG. Por tanto concluyeron que la clindamicina a 150µg/ml es el agente descontaminante de elección para injertos óseos intraorales por su capacidad osteogénica y antibacteriana.

Estos hallazgos podrían explicar por qué los valores obtenidos en el presente estudio para evaluar la osteointegración son similares, o incluso ligeramente superiores, cuando se emplea una dosis

única de 600 mg de clindamicina frente a 2g de amoxicilina. Del mismo modo, también podrían justificar el mayor índice de fracaso en los implantes observados en pacientes alérgicos a la penicilina[13], ya que en todos los estudios incluidos en el metaanálisis se emplearon pautas prolongadas de clindamicina, con una duración de entre 7 y 10 días.

Efectos de la clindamicina y amoxicilina en la vascularización y sistema osteoimmune osteoblastos

Para entender cómo influyen la amoxicilina y la clindamicina en la osteointegración no solo debemos tener en cuenta su efecto sobre los osteoblastos, sino que además hay que tener en cuenta los otros tres pilares fundamentales que participan en esta osteointegración como son la vascularización, los leucocitos y las células mesenquimales.

Manzano-Moreno y cols.[170], encontraron diferencias estadísticamente significativas para la clindamicina en la expresión de VEGF a diferencia de la amoxicilina con la cual no encontraron cambios. Radomska- Leśniewska y cols.[171], observaron el efecto de clindamicina y lincomicina, durante 3 días, en la reacción de neovascularización sobre piel de ratón con presencia de células mononucleares recogidas de ocho voluntarios sanos. Encontraron que para la lincomicina no existían cambios con respecto al control, en cambio la clindamicina tenía un fuerte efecto estimulador de formación de nuevos vasos sanguíneos y un efecto beneficioso estimulador en los leucocitos para producir factores angiogénicos. Este efecto lo observaron para todas las concentraciones estudiadas (3mg/kg, 15mg/kg y 75mg/kg). Por otro lado y reforzando lo anterior Dubey y cols.[172], en un estudio con fines endodónticos comparan diferentes concentraciones de clindamicina y monociclina en células mesenquimales de la pulpa y en células endoteliales umbilicales con el objetivo de ver la citotoxicidad y capacidad angiogénica. Al tratarse de un estudio endodóntico, las concentraciones que emplean son muy elevadas, siendo de 30µg/ml la más baja que valoraron. A esta concentración no encontraron cambios citotóxicos a las 72h con respecto al control para ambos grupos celulares. En cuanto a proliferación (120h), se encontró un ligero aumento para las células endoteliales y ningún cambio para las células

mesenquimales de la pulpa con respecto al control. En cuanto al efecto angiogénico la clindamicina a bajas concentraciones (30-50µg/ml) y durante 24h a diferencia de la minociclina, que disminuía el efecto de VEGF y por tanto una reducción de formación de vasos sanguíneos, incrementaba el número de vasos sanguíneos y la longitud de los mismos, por tanto un efecto estimulante en la diferenciación de células endoteliales.

En cuanto al efecto sobre el sistema osteoimmune, Ahmad y cols.[173], comparan en ratones dos profilaxis de clindamicina y amoxicilina frente a un placebo para la colocación de implantes dentales que administraron después de la reanimación tras la anestesia y prolongaron hasta 3 días después que se correspondería en el caso de los humanos a 5-7 días puesto que la cicatrización en ratones es el doble de rápido que en humanos. Observaron para la clindamicina y amoxicilina había una alteración de la respuesta de las células T tras la cirugía, provocando una supresión en las células TH1, TH2 Y TREG, que contribuyen en la cicatrización del metabolismo óseo. También observaron una reducción en el número de osteoblastos, una reducción de tamaño de los osteoclastos en la interfase hueso-implante para los grupos de amoxicilina y clindamicina, encontrando un BIC (Bone implant contact) inferior en ambos grupos frente al placebo. En el caso de la clindamicina también se observó una reducción en BV/TV (Bone Volume per Tissue Volume fraction) (62,1%) que es un indicador de osteointegración y estabilidad primaria, frente al placebo (71,4%).

6.4 Características intrínsecas de pacientes alérgicos a penicilina que podrían predisponer al fracaso de implantes

Pese a que no fue objeto de este ensayo clínico, también se podría justificar este mayor fracaso reportado por la bibliografía en que la alergia a la penicilina sea *per sé* un factor predisponente que incremente el riesgo de fracaso temprano de implantes. Ferrer y cols.[65], tras realizar una revisión sistemática encontraron asociación entre los polimorfismos G-1607GG del gen MMP 1, C-799T del gen MMP 8 y -77 A>G del gen MMP 13, con inflamación y degradación de la matriz extracelular. Estos polimorfismos podría estar relacionados con el fracaso temprano de implantes.

Debemos tener en cuenta también la posible asociación que existe entre la alergia al titanio y la penicilina. A pesar de la baja incidencia, los sujetos alérgicos a metales presentan un vínculo genético y se encuentra asociada a pacientes con alergias a otros metales como níquel y cobalto, y otras alergias como a la penicilina[174, 175]. Podría relacionarse con aquellos fracasos de implantes donde no se encuentran otras causas. Futuros estudios son necesarios para ver la relación entre estos polimorfismos y alérgicos a penicilina.

Por otro lado, García-Sánchez y cols.[176], asociaron la alergia a la penicilina y la artritis reumatoide jugando un papel importante en el fracaso temprano de implantes. Relacionaron el amplio estudio del genoma de Krebs y cols.[177], en el que identificaron una variante genética en los genes antígeno leucocitario humano (HLA) asociada con la alergia a la penicilina. Se analizaron polimorfismos en personas con reacciones adversas a la penicilina y se detectaron dos regiones genómicas implicadas: una en el gen HLA-B del complejo mayor de histocompatibilidad y otra en el gen PTPN22. Los resultados mostraron que los portadores del alelo HLA-B*55:01 tienen un 33% más de riesgo relativo de desarrollar alergia a la penicilina. Además, estudios recientes han vinculado polimorfismos en estos genes con la artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria crónica que se ha identificado como un factor de riesgo en el fracaso de implantes dentales[178].

Se necesitan más estudios sobre el fracaso temprano de los implantes e infecciones postoperatorias en individuos alérgicos a la penicilina tras una profilaxis preoperatoria con una dosis única de clindamicina, placebo y/o antibióticos alternativos. Esos estudios son necesarios para dilucidar completamente en qué medida estos resultados son atribuibles a la exposición crónica a la clindamicina o a la alergia a la penicilina en sí.

CONCLUSIONES

Tras la discusión de los resultados, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La clindamicina utilizada como dosis única de 600mg, previa a la cirugía de implantes, no presenta una tasa mayor de fracaso temprano cuando se compara con una dosis de 2g de amoxicilina en pacientes no alérgicos a la penicilina.
2. La clindamicina utilizada como dosis única de 600mg, previa a la cirugía de implantes, no presenta una tasa mayor de infección postoperatoria cuando se compara con una dosis de 2g de amoxicilina en pacientes no alérgicos a la penicilina.
3. La clindamicina utilizada como dosis única de 600mg, previa a la cirugía de implantes, no tiene un impacto negativo en el proceso de osteointegración del implante, empleando la estabilidad primaria y secundaria para evaluarlo, cuando se compara con una dosis única de 2g de amoxicilina.
4. La clindamicina utilizada como dosis única de 600mg, previa a la cirugía de implantes, no implica valores de inflamación y dolor superiores, ni una mayor ingesta de antiinflamatorios cuando se compara con una dosis de 2g de amoxicilina.
5. Los efectos adversos tras el uso de una dosis única de clindamicina 600mg o de amoxicilina 2g, previa a la cirugía de implantes, son prácticamente nulos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Branemark P-I (1983) Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry* 50:399–410. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(83\)80101-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(83)80101-2)
2. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J (1981) Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 52:155–170. <https://doi.org/10.3109/17453678108991776>
3. Gallucci GO, Hamilton A, Zhou W, et al (2018) Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: A systematic review. *Clin Oral Implants Res* 29 Suppl 16:106–134. <https://doi.org/10.1111/clr.13276>
4. Howe M-S, Keys W, Richards D (2019) Long-term (10-year) dental implant survival: A systematic review and sensitivity meta-analysis. *Journal of Dentistry* 84:9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.03.008>
5. Do TA, Le HS, Shen Y-W, et al (2020) Risk Factors related to Late Failure of Dental Implant-A Systematic Review of Recent Studies. *Int J Environ Res Public Health* 17:3931. <https://doi.org/10.3390/ijerph17113931>
6. Staedt H, Rossa M, Lehmann KM, et al (2020) Potential risk factors for early and late dental implant failure: a retrospective clinical study on 9080 implants. *Int J Implant Dent* 6:81. <https://doi.org/10.1186/s40729-020-00276-w>
7. Roca-Millan E, Estrugo-Devesa A, Merlos A, et al (2021) Systemic Antibiotic Prophylaxis to Reduce Early Implant Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 10:698. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060698>
8. Kim A (Seongju), Abdelhay N, Levin L, et al (2020) Antibiotic prophylaxis for implant placement: a systematic review of effects on reduction of implant failure. *Br Dent J* 228:943–951. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1649-9>
9. Canullo L, Troiano G, Sbricoli L, et al (2020) The Use of Antibiotics in Implant Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis on Early Implant Failure. *Int J Oral Maxillofac Implants* 35:485–494. <https://doi.org/10.11607/jomi.7995>
10. Andersson DI, Hughes D (2011) Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations. *FEMS Microbiol Rev* 35:901–911. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x>
11. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS (2008) Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 47:735–743. <https://doi.org/10.1086/591126>
12. Viola M, Quarantino D, Gaeta F, et al (2005) Allergic reactions to antibiotics, mainly betalactams: facts and controversies. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 37:223–229

13. Edibam NR, Lorenzo-Pouso AI, Caponio VCA (2023) Self-reported allergy to penicillin and clindamycin administration may be risk factors for dental implant failure: A systematic review, meta-analysis and delabeling protocol. *Clin Oral Implants Res* 34:651–661. <https://doi.org/10.1111/clr.14073>
14. Salgado-Peralvo A-O, Peña-Cardelles J-F, Kewalramani N, et al (2021) Is Penicillin Allergy a Risk Factor for Early Dental Implant Failure? A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 10:1227. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101227>
15. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, et al (1977) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl* 16:1–132
16. Brånemark PI, Adell R, Breine U, et al (1969) Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3:81–100. <https://doi.org/10.3109/02844316909036699>
17. Adell R (1985) Tissue integrated prostheses in clinical dentistry. *Int Dent J* 35:259–265
18. Trindade R, Albrektsson T, Galli S, et al (2018) Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. *Clin Implant Dent Relat Res* 20:82–91. <https://doi.org/10.1111/cid.12578>
19. Albrektsson T, Wennerberg A (2019) On osseointegration in relation to implant surfaces. *Clin Implant Dent Relat Res* 21 Suppl 1:4–7. <https://doi.org/10.1111/cid.12742>
20. Albrektsson T, Tengvall P, Amengual L, et al (2023) Osteoimmune regulation underlies oral implant osseointegration and its perturbation. *Frontiers in Immunology* 13:1056914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1056914>
21. Takayanagi H (2007) Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 7:292–304. <https://doi.org/10.1038/nri2062>
22. Mills CD (2015) Anatomy of a Discovery: M1 and M2 Macrophages. *Front Immunol* 6:212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00212>
23. Araújo MG, Silva CO, Misawa M, Sukekava F (2015) Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontol* 2000 68:122–134. <https://doi.org/10.1111/prd.12082>
24. Lee JWY, Bance ML (2019) Physiology of Osseointegration. *Otolaryngol Clin North Am* 52:231–242. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.11.004>
25. Davies JE (2003) Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* 67:932–949

26. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC (2009) Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 9:61–71
27. Bartold M, Gronthos S, Haynes D, Ivanovski S (2019) Mesenchymal stem cells and biologic factors leading to bone formation. *J Clin Periodontol* 46 Suppl 21:12–32. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13053>
28. Grosso A, Burger MG, Lunger A, et al (2017) It Takes Two to Tango: Coupling of Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol* 5:68. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2017.00068>
29. Portal-Núñez S, Lozano D, Esbrit P (2012) Role of angiogenesis on bone formation. *Histol Histopathol* 27:559–566. <https://doi.org/10.14670/HH-27.559>
30. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J (2003) De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res* 14:251–262. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.00972.x>
31. Vallecillo Rivas M (2022) Estudio de la estabilidad en implantes insertados en hueso nativo y hueso regenerado. Doctoral thesis, Universidad de Granada
32. Manzano-Moreno FJ, Herrera-Briones FJ, Bassam T, et al (2015) Factors Affecting Dental Implant Stability Measured Using the Ostell Mentor Device: A Systematic Review. *Implant Dent* 24:565–577. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000308>
33. Palaskar JN, Joshi N, Shah PM, et al (2020) Influence of different implant placement techniques to improve primary implant stability in low-density bone: A systematic review. *J Indian Prosthodont Soc* 20:11–16. https://doi.org/10.4103/jips.jips_244_18
34. Meredith N (1998) Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *Int J Prosthodont* 11:491–501
35. Fanali S, Tumedei M, Pignatelli P, et al (2021) Implant primary stability with an osteocondensation drilling protocol in different density polyurethane blocks. *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 24:14–20. <https://doi.org/10.1080/10255842.2020.1806251>
36. Olmedo-Gaya M-V, Romero-Olíd M-N, Ocaña-Peinado FM, et al (2023) Influence of different surgical techniques on primary implant stability in the posterior maxilla: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 27:3499–3508. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-04962-y>
37. Meredith N, Alleyne D, Cawley P (1996) Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Implants Res* 7:261–267. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1996.070308.x>

38. Pandey C, Rokaya D, Bhattarai BP (2022) Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. *Biomed Res Int* 2022:6170452. <https://doi.org/10.1155/2022/6170452>
39. H H, G W, E H (2020) The clinical significance of implant stability quotient (ISQ) measurements: A literature review. *J Oral Biol Craniofac Res* 10:629–638. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.07.004>
40. Rues S, Schmitter M, Kappel S, et al (2021) Effect of bone quality and quantity on the primary stability of dental implants in a simulated bicortical placement. *Clin Oral Investig* 25:1265–1272. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03432-z>
41. Breeland G, Aktar A, Patel BC (2024) Anatomy, Head and Neck, Mandible. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
42. Marquezan M, Osório A, Sant’Anna E, et al (2012) Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 23:767–774. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02228.x>
43. Brånemark P-I, Brånemark P-I, Zarb GA, Albrektsson T (1985) Tissue-integrated prostheses : osseointegration in clinical dentistry
44. Antonacci D, Del Fabbro M, Bollero P, et al (2023) Clinical effects of conventional and underprepared drilling preparation of the implant site based on bone density: A systematic review and meta-regression. *J Prosthodont Res* 67:23–34. https://doi.org/10.2186/jpr.JPR_D_21_00275
45. Eriksson RA, Albrektsson T (1984) The effect of heat on bone regeneration: an experimental study in the rabbit using the bone growth chamber. *J Oral Maxillofac Surg* 42:705–711. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(84\)90417-8](https://doi.org/10.1016/0278-2391(84)90417-8)
46. Inchingolo AM, Malcangi G, Ferrante L, et al (2023) Surface Coatings of Dental Implants: A Review. *J Funct Biomater* 14:287. <https://doi.org/10.3390/jfb14050287>
47. Kreve S, Ferreira I, da Costa Valente ML, Dos Reis AC (2022) Relationship between dental implant macro-design and osseointegration: a systematic review. *Oral Maxillofac Surg*. <https://doi.org/10.1007/s10006-022-01116-4>
48. Lozano-Carrascal N, Salomó-Coll O, Gilabert-Cerdà M, et al (2016) Effect of implant macro-design on primary stability: A prospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 21:e214–e221. <https://doi.org/10.4317/medoral.21024>
49. Abuhussein H, Pagni G, Rebaudi A, Wang H-L (2010) The effect of thread pattern upon implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res* 21:129–136. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01800.x>

50. Chien S-K, Hsue S-S, Lin C-S, et al (2017) Influence of Thread Design on Dental Implant Osseointegration Assayed Using the Lan-Yu Mini-Pig Model. *Journal of Medical and Biological Engineering* 37:. <https://doi.org/10.1007/s40846-017-0240-6>
51. Silva-Miranda VH, Astudillo-Campos PP, Vélez-Sánchez MV, Sánchez-Valdiviezo MN (2017) Tipos de superficie en los implantes dentales. *P del C* 2:265–303. <https://doi.org/10.23857/pc.v2i6.136>
52. Asensio G, Vázquez-Lasa B, Rojo L (2019) Achievements in the Topographic Design of Commercial Titanium Dental Implants: Towards Anti-Peri-Implantitis Surfaces. *Journal of Clinical Medicine* 8:1982. <https://doi.org/10.3390/jcm8111982>
53. Velloso G, Moraschini V, Dos Santos Porto Barboza E (2019) Hydrophilic modification of sandblasted and acid-etched implants improves stability during early healing: a human double-blind randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48:684–690. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.09.016>
54. Blanco López PP, Monsalve Guil L, Matos Garrido N, et al (2018) La oseointegración de implantes de titanio con diferentes superficies rugosas. *Avances en odontoestomatología* 34:141–149
55. Lokwani BV, Gupta D, Agrawal RS, et al (2020) The use of concentrated growth factor in dental implantology: A systematic review. *J Indian Prosthodont Soc* 20:3–10. https://doi.org/10.4103/jips.jips_375_19
56. Swami V, Vijayaraghavan V, Swami V (2016) Current trends to measure implant stability. *J Indian Prosthodont Soc* 16:124–130. <https://doi.org/10.4103/0972-4052.176539>
57. Mall N, Dhanasekar B, Aparna IN (2011) Validation of implant stability: a measure of implant permanence. *Indian J Dent Res* 22:462–467. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.87071>
58. Okuhama Y, Nagata K, Kim H, et al (2022) Validation of an implant stability measurement device using the percussion response: a clinical research study. *BMC Oral Health* 22:286. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02320-0>
59. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A (2016) Factors Influencing Early Dental Implant Failures. *J Dent Res* 95:995–1002. <https://doi.org/10.1177/0022034516646098>
60. Carr AB, Arwani N, Lohse CM, et al (2019) Early Implant Failure Associated With Patient Factors, Surgical Manipulations, and Systemic Conditions. *J Prosthodont* 28:623–633. <https://doi.org/10.1111/jopr.12978>

61. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D (2007) Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol* 34:610–617. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01077.x>
62. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P (1998) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 106:721–764. <https://doi.org/10.1046/j.0909-8836..t01-6-.x>
63. Olmedo-Gaya MV, Manzano-Moreno FJ, Cañaveral-Cavero E, et al (2016) Risk factors associated with early implant failure: A 5-year retrospective clinical study. *J Prosthet Dent* 115:150–155. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2015.07.020>
64. Mohajerani H, Roozbayani R, Taherian S, Tabrizi R (2017) The Risk Factors in Early Failure of Dental Implants: a Retrospective Study. *J Dent (Shiraz)* 18:298–303
65. Ferrer N, Aceituno-Antezana O, Astudillo-Rozas W, Valdivia-Gandur I (2021) Genetic Polymorphisms Associated with Early Implant Failure: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 36:219–233. <https://doi.org/10.11607/jomi.8181>
66. Alsulaimani L, Alqarni A, Almarghlani A, Hassoubah M (2022) The Relationship Between Low Serum Vitamin D Level and Early Dental Implant Failure: A Systematic Review. *Cureus* 14:e21264. <https://doi.org/10.7759/cureus.21264>
67. Werny JG, Sagheb K, Diaz L, et al (2022) Does vitamin D have an effect on osseointegration of dental implants? A systematic review. *Int J Implant Dent* 8:16. <https://doi.org/10.1186/s40729-022-00414-6>
68. Ducy P, Karsenty G (2010) The two faces of serotonin in bone biology. *J Cell Biol* 191:7–13. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006123>
69. Insua A, Galindo-Moreno P, Miron RJ, et al (2024) Emerging factors affecting peri-implant bone metabolism. *Periodontol 2000* 94:27–78. <https://doi.org/10.1111/prd.12532>
70. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A (2015) Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 43:487–498. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.03.003>
71. Ma L, Zheng LW, Sham MH, Cheung LK (2010) Uncoupled angiogenesis and osteogenesis in nicotine-compromised bone healing. *J Bone Miner Res* 25:1305–1313. <https://doi.org/10.1002/jbmr.19>
72. Trindade R, Albrektsson T, Galli S, et al (2017) Osseointegration and foreign body reaction: Titanium implants activate the immune system and suppress bone resorption during the first 4 weeks after implantation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research* 20:. <https://doi.org/10.1111/cid.12578>

73. Pye AD, Lockhart DEA, Dawson MP, et al (2009) A review of dental implants and infection. *J Hosp Infect* 72:104–110. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.02.010>
74. Cosyn J, De Lat L, Seyssens L, et al (2019) The effectiveness of immediate implant placement for single tooth replacement compared to delayed implant placement: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 46 Suppl 21:224–241. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13054>
75. Clauser T, Lin G-H, Lee E, et al (2022) Risk of early implant failure in grafted and non-grafted sites: A systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Implantol (Berl)* 15:31–41
76. Momand P, Becktor JP, Naimi-Akbar A, et al (2022) Effect of antibiotic prophylaxis in dental implant surgery: A multicenter placebo-controlled double-blinded randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Rel Res* 24:116–124. <https://doi.org/10.1111/cid.13068>
77. Fouda AAH (2020) The impact of the alveolar bone sites on early implant failure: a systematic review with meta-analysis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 46:162–173. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2020.46.3.162>
78. Javed F, Romanos GE (2015) Role of implant diameter on long-term survival of dental implants placed in posterior maxilla: a systematic review. *Clin Oral Investig* 19:1–10. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1333-z>
79. Oh S-L, Shiau HJ, Reynolds MA (2020) Survival of dental implants at sites after implant failure: A systematic review. *J Prosthet Dent* 123:54–60. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.11.007>
80. Medikeri RS, Pereira MA, Waingade M, Navale S (2022) Survival of surface-modified short versus long implants in complete or partially edentulous patients with a follow-up of 1 year or more: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Implant Sci* 52:261–281. <https://doi.org/10.5051/jpis.2007340367>
81. Czumbel LM, Kerémi B, Gede N, et al (2019) Sandblasting reduces dental implant failure rate but not marginal bone level loss: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 14:e0216428. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216428>
82. Stocchero M, Jinno Y, Toia M, et al (2019) Intraosseous Temperature Change during Installation of Dental Implants with Two Different Surfaces and Different Drilling Protocols: An In Vivo Study in Sheep. *J Clin Med* 8:1198. <https://doi.org/10.3390/jcm8081198>
83. Duyck J, Corpas L, Vermeiren S, et al (2010) Histological, histomorphometrical, and radiological evaluation of an experimental implant design with a high insertion torque.

Clin Oral Implants Res 21:877–884. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01895.x>

84. Macy E (2014) Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 14:476. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0476-y>
85. Salomó-Coll O, Lozano-Carrascal N, Lázaro-Abdulkarim A, et al (2018) Do Penicillin-Allergic Patients Present a Higher Rate of Implant Failure? *Int J Oral Maxillofac Implants* 33:1390–1395. <https://doi.org/10.11607/jomi.7018>
86. Zahra B, Nicholas B, Geoffrey R, et al (2022) Dental implant failure rates in patients with self-reported allergy to penicillin. *Clin Implant Dent Relat Res* 24:301–306. <https://doi.org/10.1111/cid.13082>
87. Wagenberg B, Froum SJ (2006) A retrospective study of 1925 consecutively placed immediate implants from 1988 to 2004. *Int J Oral Maxillofac Implants* 21:71–80
88. French D, Noroozi M, Shariati B, Larjava H (2016) Clinical retrospective study of self-reported penicillin allergy on dental implant failures and infections. *Quintessence Int* 47:861–870. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a36887>
89. Rashid M-U, Weintraub A, Nord CE (2015) Development of antimicrobial resistance in the normal anaerobic microbiota during one year after administration of clindamycin or ciprofloxacin. *Anaerobe* 31:72–77. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.10.004>
90. Rams TE, Sautter JD, van Winkelhoff AJ (2023) Emergence of Antibiotic-Resistant *Porphyromonas gingivalis* in United States Periodontitis Patients. *Antibiotics (Basel)* 12:1584. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111584>
91. Duewelhenke N, Krut O, Eysel P (2007) Influence on mitochondria and cytotoxicity of different antibiotics administered in high concentrations on primary human osteoblasts and cell lines. *Antimicrob Agents Chemother* 51:54–63. <https://doi.org/10.1128/AAC.00729-05>
92. Naal FD, Salzmann GM, von Knoch F, et al (2008) The effects of clindamycin on human osteoblasts in vitro. *Arch Orthop Trauma Surg* 128:317–323. <https://doi.org/10.1007/s00402-007-0561-y>
93. Galarraga-Vinueza ME, Obreja K, Ramanauskaite A, et al (2021) Macrophage polarization in peri-implantitis lesions. *Clin Oral Investig* 25:2335–2344. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03556-2>
94. Doll C, Nack C, Raguse J-D, et al (2015) Survival analysis of dental implants and implant-retained prostheses in oral cancer patients up to 20 years. *Clin Oral Investig* 19:1347–1352. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1359-2>

95. Levin L, Ofec R, Grossmann Y, Anner R (2011) Periodontal disease as a risk for dental implant failure over time: a long-term historical cohort study. *J Clin Periodontol* 38:732–737. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01745.x>
96. Dvorak G, Arnhart C, Heuberger S, et al (2011) Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol* 38:950–955. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01772.x>
97. Jemt T, Karouni M, Abitbol J, et al (2017) A retrospective study on 1592 consecutively performed operations in one private referral clinic. Part II: Peri-implantitis and implant failures. *Clin Implant Dent Relat Res* 19:413–422. <https://doi.org/10.1111/cid.12481>
98. Noda K, Arakawa H, Kimura-Ono A, et al (2015) A longitudinal retrospective study of the analysis of the risk factors of implant failure by the application of generalized estimating equations. *J Prosthodont Res* 59:178–184. <https://doi.org/10.1016/j.jpor.2015.04.003>
99. Gutiérrez JL, Bagán JV, Bascones A, et al (2006) Consensus document on the use of antibiotic prophylaxis in dental surgery and procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E188-205
100. Stein K, Farmer J, Singhal S, et al (2018) The use and misuse of antibiotics in dentistry: A scoping review. *J Am Dent Assoc* 149:869-884.e5. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.05.034>
101. Sancho-Puchades M, Herráez-Vilas JM, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C (2009) Antibiotic prophylaxis to prevent local infection in Oral Surgery: use or abuse? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14:E28-33
102. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR (2011) Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 86:686–701. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0012>
103. Resnik RR, Misch C (2008) Prophylactic antibiotic regimens in oral implantology: rationale and protocol. *Implant Dent* 17:142–150. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181752b09>
104. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV (2013) Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev* CD004152. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004152.pub4>
105. Sharaf B, Dodson TB (2011) Does the use of prophylactic antibiotics decrease implant failure? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 23:547–550, vi. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2011.07.008>

106. Laskin DM, Dent CD, Morris HF, et al (2000) The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months. *Ann Periodontol* 5:166–174. <https://doi.org/10.1902/annals.2000.5.1.166>
107. Rodríguez Sánchez F, Rodríguez Andrés C, Arteagoitia I (2018) Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Craniomaxillofac Surg* 46:722–736. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.02.004>
108. Tabrizi R, Mobin F, Dehghanpour M, Torabi ZS (2022) Comparison of three antibiotic protocols for prevention of infection in dental implant surgery: A randomized clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg* 50:293–297. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2022.03.003>
109. Tan LW, Ng YE, Giok KC, et al (2023) Comparative Efficacy of Different Amoxicillin Dosing Regimens in Preventing Early Implant Failure—A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel)* 12:512. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030512>
110. Zhurakivska K, Russo LL, Muzio LL, et al (2022) Antibiotic prophylaxis at the time of dental implant placement: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res* 22:1073. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08452-x>
111. Khouly I, Braun RS, Chambrone L (2019) Antibiotic prophylaxis may not be indicated for prevention of dental implant infections in healthy patients. A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 23:1525–1553. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2762-x>
112. Torof E, Morrissey H, Ball PA (2023) Antibiotic Use in Dental Implant Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 59:713. <https://doi.org/10.3390/medicina59040713>
113. Momand P, Naimi-Akbar A, Hultin M, et al (2024) Is routine antibiotic prophylaxis warranted in dental implant surgery to prevent early implant failure? - a systematic review. *BMC Oral Health* 24:842. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04611-0>
114. Salgado-Peralvo A-O, Mateos-Moreno M-V, Velasco-Ortega E, et al (2022) Preventive antibiotic therapy in bone augmentation procedures in oral implantology: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 123:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.01.011>
115. Salgado-Peralvo A-O, Peña-Cardelles J-F, Kewalramani N, et al (2021) Preventive Antibiotic Therapy in the Placement of Immediate Implants: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 11:5. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11010005>
116. Braun RS, Chambrone L, Khouly I (2019) Prophylactic antibiotic regimens in dental implant failure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 150:e61–e91. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.10.015>

117. Salgado-Peralvo A-O, Garcia-Sanchez A, Kewalramani N, et al (2022) Consensus Report on Preventive Antibiotic Therapy in Dental Implant Procedures: Summary of Recommendations from the Spanish Society of Implants. *Antibiotics (Basel)* 11:655. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050655>
118. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al (2021) Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 143:e963–e978. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
119. Caiazzo A, Canullo L, Consensus Meeting Group, Pesce P (2021) Consensus Report by the Italian Academy of Osseointegration on the Use of Antibiotics and Antiseptic Agents in Implant Surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 36:103–105. <https://doi.org/10.11607/jomi.8264>
120. Fleming A (1929) On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br J Exp Pathol* 10:226–236
121. Martinez JL (2014) General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol* 11:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
122. Ureña JL (2002) *Microbiología oral* 2 Ed. McGraw-Hill - Interamericana
123. Kaur S, Rao R, Nanda S (2011) Amoxicillin: A Broad Spectrum Antibiotic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* .3:30-37.
124. Patini R, Mangino G, Martellacci L, et al (2020) The Effect of Different Antibiotic Regimens on Bacterial Resistance: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 9:22. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9010022>
125. Brook I, Lewis MAO, Sándor GKB, et al (2005) Clindamycin in dentistry: More than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 100:550–558. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.02.086>
126. Lang PM, Jacinto RC, Dal Pizzol TS, et al (2016) Resistance profiles to antimicrobial agents in bacteria isolated from acute endodontic infections: systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48:467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.08.018>
127. Korsch M, Marten S-M, Stoll D, et al (2021) Microbiological findings in early and late implant loss: an observational clinical case-controlled study. *BMC Oral Health* 21:112. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01439-w>

128. Chun Giok K, Menon RK (2023) The Microbiome of Peri-Implantitis: A Systematic Review of Next-Generation Sequencing Studies. *Antibiotics (Basel)* 12:1610. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12111610>
129. Thurnheer T, Bensland S, Eick S, et al (2023) Antibiotic Resistance among *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, and *Leptotrichia* Species of the Oral Cavity. *Oral Health Prev Dent* 21:93–102. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b4009553>
130. Bhat KG, Ingalagi P, Patil S, et al (2021) Antimicrobial susceptibility pattern of oral gram negative anaerobes from Indian subjects. *Anaerobe* 70:102367. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2021.102367>
131. Leekha S, Terrell CL, Edson RS (2011) General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 86:156–167. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0639>
132. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al (2010) The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 126:477-480.e1–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.022>
133. Job ML, Jacobs NF (1997) Drug-induced *Clostridium difficile*-associated disease. *Drug Saf* 17:37–46. <https://doi.org/10.2165/00002018-199717010-00003>
134. J W, Ds P (2013) Complications of antibiotic therapy. *The Medical clinics of North America* 97:. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.02.006>
135. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340:c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
136. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al (2010) CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340:c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>
137. Wittes J (2002) Sample size calculations for randomized controlled trials. *Epidemiol Rev* 24:39–53. <https://doi.org/10.1093/epirev/24.1.39>
138. Implante TSV. In: Zimplant. <https://zimplant.com/marcas/zimvie-dental/implantes-dentales/implante-dental-tapered-screw-vent/>. Accessed 7 Dec 2024
139. Todisco M, Trisi P (2006) Histomorphometric evaluation of six dental implant surfaces after early loading in augmented human sinuses. *J Oral Implantol* 32:153–166. <https://doi.org/10.1563/812.1>
140. Implante Eztetic 3.1. In: Zimplant. <https://zimplant.com/marcas/zimvie-dental/implantes-dentales/implante-dental-platform-switching-eztetic-3-1/>. Accessed 22 Dec 2024

141. Ishikawa T, Salama M, Funato A, et al (2010) Requisitos tridimensionales de hueso y tejidos blandos para la optimización de los resultados estéticos en casos complicados con múltiples implantes. *Revista Internacional de Odontología Restauradora y Periodoncia* 14:502–511
142. O’Leary TJ, Drake RB, Naylor JE (1972) The plaque control record. *J Periodontol* 43:38. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38>
143. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol* 89 Suppl 1:S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
144. Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B (2019) Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early implant failure rate. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 21:278–283. <https://doi.org/10.1111/cid.12724>
145. Santamaría Arrieta G, Rodríguez Sánchez F, Rodríguez-Andrés C, et al (2023) The effect of preoperative clindamycin in reducing early oral implant failure: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 27:1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04701-9>
146. Rodríguez Sánchez F, Arteagoitia I, Teughels W, et al (2020) Antibiotic dosage prescribed in oral implant surgery: A meta-analysis of cross-sectional surveys. *PLoS One* 15:e0236981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236981>
147. Jain A, Rai A, Singh A, Taneja S (2020) Efficacy of preoperative antibiotics in prevention of dental implant failure: a Meta-analysis of randomized controlled trials. *Oral Maxillofac Surg* 24:469–475. <https://doi.org/10.1007/s10006-020-00872-5>
148. Chadha S, Troost JP, Shivers PL (2023) Does the Penicillin Allergy Label Affect Outcomes of Complicated Odontogenic Infections? *J Oral Maxillofac Surg* 81:1301–1310. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.07.001>
149. Mahmoud R, Arbel S, Ianculovici C, et al (2024) Antimicrobial therapy in the management of odontogenic infections: the penicillin-allergic patient. *Int J Oral Maxillofac Surg* 53:251–257. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2023.09.001>
150. Diz Dios P, Tomás Carmona I, Limeres Posse J, et al (2006) Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin, and moxifloxacin in prevention of bacteremia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2996–3002. <https://doi.org/10.1128/AAC.01550-05>
151. Lindeboom JA, Frenken JW, Tuk JG, Kroon FH (2006) A randomized prospective controlled trial of antibiotic prophylaxis in intraoral bone-grafting procedures: preoperative single-dose penicillin versus preoperative single-dose clindamycin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:433–436. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.01.003>

152. Cueto Urbina A, Guzmán Opazo J, Sagredo Ramírez K, et al (2023) Association between periodontitis and postoperative complications in hospital medical surgical procedures: a systematic review. *Rev Cient Odontol (Lima)* 11:e177. <https://doi.org/10.21142/2523-2754-1104-2023-177>
153. Sakkas A, Schramm A, Winter K, Wilde F (2018) Risk factors for post-operative complications after procedures for autologous bone augmentation from different donor sites. *J Craniomaxillofac Surg* 46:312–322. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.11.016>
154. Tan WC, Ong M, Han J, et al (2014) Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy - a multicenter randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 25:185–193. <https://doi.org/10.1111/clr.12098>
155. Durand R, Kersheh I, Marcotte S, et al (2021) Do postoperative antibiotics influence one-year peri-implant crestal bone remodelling and morbidity? A double-blinded randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 32:1318–1327. <https://doi.org/10.1111/clr.13832>
156. Nolan R, Kemmoona M, Polyzois I, Claffey N (2014) The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 25:252–259. <https://doi.org/10.1111/clr.12124>
157. Escalante MG, Eubank TD, Leblebicioglu B, Walters JD (2015) Comparison of Azithromycin and Amoxicillin Before Dental Implant Placement: An Exploratory Study of Bioavailability and Resolution of Postoperative Inflammation. *J Periodontol* 86:1190–1200. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150024>
158. Caiazzo A, Canullo L, Consensus Meeting Group, Pesce P (2021) Consensus Report by the Italian Academy of Osseointegration on the Use of Antibiotics and Antiseptic Agents in Implant Surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 36:103–105. <https://doi.org/10.11607/jomi.8264>
159. Salgado-Peralvo A-O, Peña-Cardelles J-F, Kewalramani N, Velasco-Ortega E (2022) Use of alternative drugs to penicillins as a possible risk factor in dental implant treatment. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 123:e10–e11. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.06.019>
160. Quesada-García MP, Prados-Sánchez E, Olmedo-Gaya MV, et al (2012) Dental implant stability is influenced by implant diameter and localization and by the use of plasma rich in growth factors. *J Oral Maxillofac Surg* 70:2761–2767. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.08.006>
161. Tallarico M, Lumbau AMI, Meloni SM, et al (2022) Five-Year Prospective Study on Implant Failure and Marginal Bone Remodeling Expected Using Bone Level Implants with

Sandblasted/Acid-Etched Surface and Conical Connection. *Eur J Dent* 16:787–795.
<https://doi.org/10.1055/s-0041-1739439>

162. Schüssl Y, Pelz K, Kempf J, Otten J-E (2014) Concentrations of amoxicillin and clindamycin in teeth following a single dose of oral medication. *Clin Oral Investig* 18:35–40. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-0958-7>
163. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al (2012) Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol* 74:971–977. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04292.x>
164. Aravena PC, Oyarzún CP, Arias MF, et al (2018) Single-Dose Bioavailability for Prophylactic Coverage in Patients Undergoing Dental Implant Surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants* 33:419–424. <https://doi.org/10.11607/jomi.5943>
165. Dan M, Yampolsky E, Poch F (1997) Serum concentrations and ex vivo inhibitory/bactericidal activity of clindamycin after administration of two oral dosages. *Chemotherapy* 43:227–231. <https://doi.org/10.1159/000239571>
166. Vitti TG, Gurwith MJ, Ronald AR (1974) Pharmacologic Studies of Amoxicillin in Nonfasting Adults. *The Journal of Infectious Diseases* 129:s149–s153
167. Rathbone CR, Cross JD, Brown KV, et al (2011) Effect of various concentrations of antibiotics on osteogenic cell viability and activity. *J Orthop Res* 29:1070–1074. <https://doi.org/10.1002/jor.21343>
168. Giro G, In J, Witek L, et al (2014) Amoxicillin administrations and its influence on bone repair around osseointegrated implants. *J Oral Maxillofac Surg* 72:305.e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.10.013>
169. Olvera-Huertas AJ, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, et al (2022) The Effect of Chlorhexidine, Amoxicillin, and Clindamycin on the Growth and Differentiation of Primary Human Osteoblasts. *Int J Oral Maxillofac Implants* 37:283–288. <https://doi.org/10.11607/jomi.9253>
170. Manzano-Moreno FJ, González-Acedo A, de Luna-Bertos E, et al (2023) Effect of amoxicillin and clindamycin on the gene expression of markers involved in osteoblast physiology. *Journal of Dental Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.07.015>
171. Radomska-Leśniewska DM, Skopińska-Różewska E, Malejczyk J The effect of clindamycin and lincomycin on angiogenic activity of human blood mononuclear cells. *Central European Journal of Immunology* 6
172. Dubey N, Xu J, Zhang Z, et al (2019) Comparative Evaluation of the Cytotoxic and Angiogenic Effects of Minocycline and Clindamycin: An In Vitro Study. *J Endod* 45:882–889. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.04.007>

173. Ahmad W, Pischevar N, Cochrane LJ, et al (2023) Antibiotic prophylaxis dysregulates dental implant placement surgery-induced osteoimmune wound healing and attenuates the alveolar bone-implant interface in mice. *J Clin Periodontol*.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.13875>
174. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, et al (2008) Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res* 19:823–835.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01544.x>
175. Singh R, Lehl G, Hussain AB, et al (2021) Prevalence of Titanium Hypersensitivity in Patients with Titanium Implants: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pharm Bioallied Sci* 13:S1345–S1349. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_159_21
176. Garcia-Sanchez A, Salgado-Peralvo A-O, Peña-Cardelles J-F (2022) Allergy to penicillin and rheumatoid arthritis: a link that could play a role in the risk of implant failure. *Br J Oral Maxillofac Surg* 60:861–862. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2022.01.013>
177. Krebs K, Bovijn J, Zheng N, et al (2020) Genome-wide Study Identifies Association between HLA-B*55:01 and Self-Reported Penicillin Allergy. *Am J Hum Genet* 107:612–621. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.08.008>
178. Raslan HM, Attia HR, Salama I, et al (2016) Association of PTPN22 1858C→T polymorphism, HLA-DRB1 shared epitope and autoantibodies with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 36:1167–1175. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3511-6>

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos

PTE Nº		FECHA INTERVENCIÓN		
NOMBRE Y APELLIDOS		EDAD		SEXO
		TFNO		

ANAMNESIS	
MEDICACIÓN ACTUAL	
ALERGIAS	
CALIDAD DE LA HIGIENE ORAL(MALA, BUENA O EXCELENTE)	
PACIENTE PERIODONTAL (SI/NO)	

Variables intraoperatorias

POSICIÓN (ARCADA Y DIENTE QUE REEMPLAZA)		
LONGITUD Y DIÁMETRO DE IMPLANTE		
TIPO DE INCISIÓN (LINEAL O CON DESCARGAS)		
TIPO DE HUESO (I-IV)		
ESTABILIDAD PRIMARIA (ISQ)	Mesial	Vestibular
TÉCNICAS DE EXPANSIÓN		
TÉCNICAS DE ELEVACIÓN SINUSAL TRANSCRESTAL		
DURACIÓN DE LA CIRUGÍA		

Variables postoperatorias / 7días

PRESENCIA DE INFECCIÓN	
CALOR	Si / No
SUPURACIÓN	Si / No
INFLAMACIÓN	Si / No
DOLOR	Si / No
PIEBRE	Si / No
ERITEMA	Si / No

Reacciones adversas (marcar):

Náuseas Vómitos Diarrea Exantema

Otras:

FRACASO TEMPRANO Y RETIRADA DE IMPLANTE

OHIP-14 QUESTIONNAIRE (redondear la respuesta)

- ¿Ha tenido problemas al pronunciar algunas palabras tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Ha tenido afectado el tacto o el gusto tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Ha tenido algún dolor en la boca?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Se ha sentido incomodo al comer ciertas comidas tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Se ha sentido cohibido tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Se ha sentido tenso por problemas tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Ha sido su dieta insatisfactoria por problemas tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca
- ¿Ha tenido que interrumpir una comida por problemas tras la intervención?
algunas veces frecuentemente siempre nunca casi nunca

9. ¿Le ha resultado difícil relajarse por problemas tras la intervención? nunca casi nunca
algunas veces frecuentemente siempre
10. ¿Ha sufrido situaciones embarazosas por problemas tras la intervención? nunca casi nunca
algunas veces frecuentemente siempre
11. ¿Se ha sentido irritado con otra gente por problemas tras la intervención? nunca casi nunca
algunas veces frecuentemente siempre
12. ¿Ha encontrado dificultades en su trabajo por tras la intervención? nunca casi nunca
algunas veces frecuentemente siempre
13. ¿Ha encontrado que la vida es menos satisfactoria en general por problemas tras la intervención?
nunca casi nunca algunas veces frecuentemente siempre
14. ¿Se ha sentido totalmente inhabilitado funcionalmente por problemas tras la intervención? nunca
casi nunca algunas veces frecuentemente siempre

Variables postoperatorias / 14 días

PRESENCIA DE INFECCIÓN	
CALOR	Si / No
SUPURACIÓN	Si / No
INFLAMACIÓN	Si / No
DOLOR	Si / No
FIEBRE	Si / No
ERITEMA	Si / No

FRACASO TEMPRANO Y RETIRADA DE IMPLANTE	
---	--

Variables postoperatorias / 30 días

PRESENCIA DE INFECCIÓN	
CALOR	Si / No
SUPURACIÓN	Si / No
INFLAMACIÓN	Si / No
DOLOR	Si / No
FIEBRE	Si / No
ERITEMA	Si / No

FRACASO TEMPRANO Y RETIRADA DE IMPLANTE	
--	--

Variables postoperatorias / 90 días

ESTABILIDAD SECUNDARIA (ISQ)	Mesial	Vestibular
FRACASO TEMPRANO Y RETIRADA DE IMPLANTE		

Anexo 2. Hoja de recogida de datos para el paciente

HOJA PARA EL PACIENTE



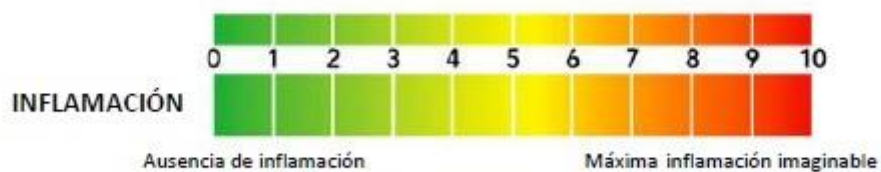
DOLOR

DÍA 1 nº de comprimidos DÍA 5 nº de comprimidos

DÍA 2 nº de comprimidos DÍA 6 nº de comprimidos

DÍA 3 nº de comprimidos DÍA 7 nº de comprimidos

DÍA 4 nº de comprimidos



DÍA 1 DÍA 5

DÍA 2 DÍA 6

DÍA 3 DÍA 7

DÍA 4

Anexo 3. Consentimiento informado para la participación en el estudio

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO SOBRE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN LA COLOCACIÓN DE IMPLANTES

Yo D/Dª con DNI /Pasaporte declaro que:

1. He recibido suficiente información en relación con el estudio por parte del Dr./Investigador. He sido informado de que formaré parte de uno de los grupos de estudio de la investigación, los cuales se diferencian en el método de profilaxis antibiótica utilizada.
1. He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas satisfactorias
2. Entiendo que la participación es voluntaria
3. Entiendo que puedo abandonar el estudio:
 - Cuando lo desee
 - Sin que tenga que explicar un por qué
 - Sin que ello afecte a mis cuidados médicos

5. He sido informado de forma clara, precisa y suficiente de las siguientes situaciones que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.

Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.

Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en

este acto.

Doy mi consentimiento sólo para la participación en la investigación de la que se me ha informado, sin posibilidad de compartir o ceder éste, en todo o en parte, a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para manifestar mi deseo de participar en este estudio de INVESTIGACIÓN sobre "INFLUENCIA DE DIFERENTES PAUTAS DE PROFILAXIS ANTIBIOTICA EN EL FRACASO TEMPRANO DE IMPLANTES" hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Fecha:

Nombre del paciente o sujeto colaborador:

DNI:

Firma:

Nombre del investigador:

DNI:

Firma:

Anexo 4. Hoja de información al participante

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

“ INFLUENCIA DE DIFERENTES PAUTAS DE PROFILAXIS ANTIBIOTICA EN EL FRACASO TEMPRANO DE IMPLANTES”

Va a ser invitado a participar en un proyecto de investigación. Antes de proceder a la firma de la hoja de consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas. Si decide que quiere participar, es importante que entienda por qué se realiza esta investigación y cómo se va a llevar a cabo. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer esta información cuidadosamente y para consultarla con otras personas si lo cree conveniente.

Naturaleza:

El objetivo de este estudio consiste en determinar la eficacia del uso de dos antibióticos para la colocación de implantes, usándolos de forma preventiva para disminuir el fracaso de implantes.

Importancia:

La participación en este estudio contribuirá a la investigación sanitaria, destinada a encontrar tratamientos eficaces y a obtener una mejor distribución de los recursos económicos empleados en sanidad.

Participación:

La participación que se le pide consiste en:

- 1.Acudir a la Facultad de Odontología, ser informado y realizar la pauta antibiótica que se le explique. Habrá dos grupos diferentes de estudio, de forma corresponden a dos pautas de antibióticos diferentes. La asignación a cada uno de los grupos se realizará de forma aleatoria.
- 2.Realizarse en el máster de Cirugía de la Universidad de Granada la colocación del implante osteointegrado
- 3.Acudir a las revisiones pertinentes para un seguimiento adecuado del postoperatorio

Implicaciones para el paciente:

- La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Por tanto, es totalmente libre para decidir si participa o no en el mismo. Una vez que decida participar, también debe saber que es libre de abandonar el estudio en cualquier momento del mismo, y sin necesidad de proporcionar ninguna explicación. Por otro lado, la negativa a su participación no tendrá ningún efecto en el resto de tratamientos que usted necesite.
- Los resultados de todas las pruebas realizadas durante el estudio serán utilizados única y exclusivamente para los objetivos del estudio que le hemos explicado y serán tratados por el equipo de investigación de manera totalmente confidencial. Todos los datos recogidos sobre su participación en este estudio serán considerados como confidenciales y sólo serán utilizados por los investigadores para finalidades científicas
- Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. Además, es importante destacar que todos los investigadores están obligados a guardar secreto profesional y su incumplimiento está penado por la ley. De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho a conocer los resultados que haya obtenido en cualquiera de las pruebas que se realicen con usted.

Riesgos de la investigación para el paciente:

Las terapias utilizadas en este estudio están avaladas por otras investigaciones del mismo tipo realizadas con anterioridad. Por tanto, no existen riesgos ni contraindicaciones conocidas asociadas a ninguna de las tareas que se realizarán en el proyecto. En ningún caso será sometido a ningún procedimiento que pueda perjudicar su salud.

No obstante, la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada cuenta con un seguro de responsabilidad civil, capaz de cubrir tanto al investigador como al paciente por los daños ocasionados en un supuesto altamente improbable.

Si requiere información adicional, se puede poner en contacto con nuestro personal investigador de la Universidad de Granada, Don Diego Pradillo Gallego, en el correo electrónico diegocr@correo.ugr.es

Si está de acuerdo en participar en este estudio, por favor lea y firme el consentimiento informado que se le presenta a continuación.