

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA



ugr

Universidad
de Granada



INSTITUTO
SUPERIOR
DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE
EGAS MONIZ

**ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LAS
ALTERACIONES DE LOS TEJIDOS
BLANDOS PERIIMPLANTARIOS
A NIVEL DEL MUÑÓN**

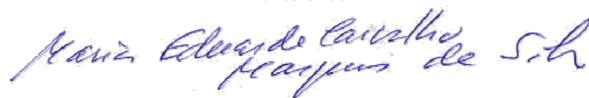
Tesis Doctoral

MARIA EDUARDA MARQUES DA SILVA

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Maria Eduarda Marques da Silva
D.L.: GR 1988-2014
ISBN: 978-84-9083-188-5

Maria Eduarda Marques da Silva es autora y presenta el trabajo de tesis doctoral titulado *“Estudio histológico de las alteraciones de los tejidos blandos periimplantarios a nivel del muñón”* bajo la dirección de los profesores Alberto Rodríguez Archilla (Universidad de Granada), Sérgio Antunes Félix (Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz) y José António Mesquita Martins dos Santos (Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz) para optar al Grado de Doctora por la Universidad de Granada.



Fdo.: Maria Eduarda Marques da Silva

La doctoranda Dña. **María Eduarda Carvalho Marques Da Silva** y los directores de la tesis D. **Alberto Rodríguez Archilla**, D. **Sérgio Antunes Felix** y D. **José António Martins dos Santos**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 10 de febrero de 2014

La Doctoranda



Fdo.: María Eduarda Carvalho Marques Da Silva

El/los Director/es de la Tesis



Fdo.: Alberto Rodríguez Archilla



Fdo.: Sérgio Antunes Felix



José António Martins dos Santos



Alberto Rodríguez Archilla, Profesor Titular de Medicina Bucal de la Universidad de Granada, Director de la Tesis Doctoral titulada: *“Estudio histológico de las alteraciones de los tejidos blandos periimplantarios a nivel del muñón”* de la que es autora Dña. **Maria Eduarda Marques da Silva**, realizada dentro del Programa de Doctorado *“Investigación en Estomatología”* desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su exposición y defensa pública de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas y científicas necesarias para optar al Grado de Doctora.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada a diez de febrero de dos mil catorce.

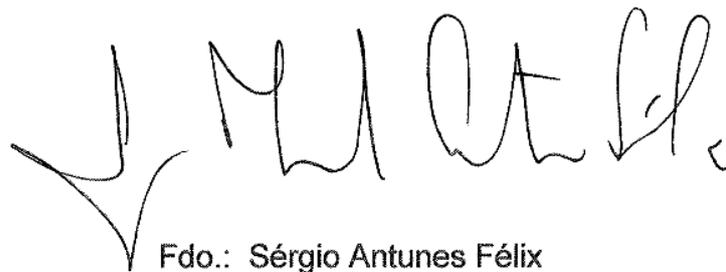
Fdo.: Alberto Rodríguez Archilla

Sérgio Antunes Félix, Profesor Asociado del Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (Lisboa, Portugal), Codirector de la Tesis Doctoral titulada: *“Estudio histológico de las alteraciones de los tejidos blandos periimplantarios a nivel del muñón”* de la que es autora Dña. **Maria Eduarda Marques da Silva**, realizada dentro del Programa de Doctorado *“Investigación en Estomatología”* desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su exposición y defensa pública de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas y científicas necesarias para optar al Grado de Doctora.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Lisboa a diez de febrero de dos mil catorce.



Fdo.: Sérgio Antunes Félix

José António Mesquita Martins dos Santos, Profesor Catedrático del Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz (Lisboa, Portugal), Codirector de la Tesis Doctoral titulada: *“Estudio histológico de las alteraciones de los tejidos blandos periimplantarios a nivel del muñón”* de la que es autora Dña. **Maria Eduarda Marques da Silva**, realizada dentro del Programa de Doctorado *“Investigación en Estomatología”* desarrollado por el Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su exposición y defensa pública de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Los trabajos efectuados en la elaboración de esta memoria han sido realizados bajo mi supervisión y dirección, reuniendo las condiciones académicas y científicas necesarias para optar al Grado de Doctora.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Lisboa a diez de febrero de dos mil catorce.



Fdo.: José António Mesquita Martins dos Santos

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco muy especialmente al Profesor Doctor D. *Alberto Rodríguez Archilla*, Decano de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, la valiosísima ayuda que me ha prestado sin la cual hubiera sido muy difícil llevar a cabo este trabajo y la tutela del mismo.

Al Profesor Doctor D. *Sérgio Antunes Félix* le agradezco el apoyo y la ayuda que me ha prestado.

Al Profesor Doctor D. *José António Mesquita Martins dos Santos* por toda la atención, los muy valiosos consejos y la ayuda que me ha brindado a lo largo de todo este tiempo.

Le agradezco también al Profesor Doctor D. *Alejandro Ceballos Salobreña*, Catedrático de Medicina Bucal, el haberme muy gentilmente invitado para presentar mi trabajo de tesis doctoral en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada y por su especial orientación.

Agradezco muy especialmente al Maestro Dr. D. *Souza Monteiro*, ya que sin el material que me ha proporcionado no hubiera sido posible este estudio.

Agradezco el apoyo de mis *hijas* y de *Sebastián Rodolfo Peña*.

Y por último agradezco muy especialmente a los *pacientes* que me permitieron realizar este estudio y a todos los *alumnos* que he tenido durante mis años de docencia.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
1. Cavidad oral: Mucosa bucal	10
1.1. Mucosa gingival	11
2. Relación tejidos blandos-implante	13
2.1. Interfase epitelio-implante	13
2.2. Interacción epitelio-implante	15
2.3. Interfase tejido conectivo-implante	16
2.4. Composición celular de la mucosa peri-implantaria	17
2.5. Dimensiones biológicas (“sellado biológico”) de la interfase mucosa/implante	19
2.6. Mantenimiento de las dimensiones biológicas (“sellado biológico”) de la interfase mucosa/implante	20
2.7. Aporte vascular a nivel de la encía y de la mucosa peri-implantaria	21
2.8. Evaluación clínica de la salud o enfermedad de los tejidos blandos peri-implantarios. Sondaje de los tejidos mucosos peri-implantarios	21
2.9. Características clínicas de los tejidos blandos peri-implantarios	24
OBJETIVOS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	32
1. Descripción de la muestra	32
2. Protocolo clínico	34
3. Estudio histopatológico	34
4. Estudio estadístico	36
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	67
BIBLIOGRAFÍA	70

INTRODUCCIÓN

1. CAVIDAD ORAL: MUCOSA BUCAL

La cavidad oral está constituida por un conjunto de órganos y estructuras con múltiples funciones específicas tales como: masticación, gustación, secreción de saliva, fonación, inicio de la absorción y todas dependientes de adaptaciones estructurales de los diferentes órganos relacionados con su función específica. Actualmente se considera un verdadero sistema con integración anatómica y funcional – sistema bucal (1).

La cavidad bucal está tapizada por una superficie húmeda: la mucosa bucal, constituida por epitelio, membrana basal y corion.

El epitelio es de tipo pavimentoso estratificado y puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado según la localización. La población celular intrínseca se caracteriza por 4 o 3 capas o estratos. El estrato basal o germinativo está constituido por células cúbicas, que son responsables por la renovación celular, tienen uniones intercelulares del tipo de los desmosomas y se conectan con la membrana basal mediante hemidesmosomas y puntos de anclaje (2). Esta capa es común a todos los epitelios pavimentosos. La capa o estrato intermedio está constituido por hileras de células poligonales unidas por puentes intercelulares que son haces de tonofilamentos que se expresan como citoqueratinas y constituyen los desmosomas. La capa o estrato granuloso está constituido por 2 o 3 capas de células aplanadas y su citoplasma está lleno de gránulos de queratohialina que van a contribuir para la formación de la capa córnea en el epitelio queratinizado. A veces el estrato córneo, más delgado que el de la epidermis presenta restos nucleares y restos celulares y se llama de paraqueratosis (3).

En el estrato basal hay una población extrínseca permanente: los melanocitos que observados con el microscopio óptico se presentan como células claras con prolongaciones y que observados con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se caracterizan por poseer numerosos gránulos precursores de melanina; las células de Merkel que en su base están en contacto con terminaciones nerviosas y las células de Langerhans con prolongaciones

dendríticas y granulaciones que contienen fosfatasa ácida y que procesan e presentan los antígenos a los linfocitos T -gránulos de Birbeck- (4).

En este estudio interesa la encía interdientaria que está constituida por el epitelio no queratinizado o con paraqueratosis, membrana basal y una delgada franja de corion. El epitelio se proyecta hacia el corion en forma de invaginaciones que se interdigitan con las papilas coriónicas – crestas epiteliales (5).

De todos los tipos de mucosa que posee el sistema bucal, sólo representa interés para este trabajo la mucosa masticatoria, y de ésta, la mucosa gingival.

1.1. Mucosa gingival

En la mucosa gingival se identifican tres zonas: la mucosa libre, la mucosa de unión y la mucosa interdientaria. Las mucosas libre y de unión pueden tener una hendidura, comúnmente conocida como surco gingival (2). Las células epiteliales están fuertemente adheridas entre ellas por estructuras específicas los desmosomas constituidos por tonofilamentos que unen células adyacentes y las células basales se unen al corion subyacente por hemidesmosomas (figuras 1 y 2).

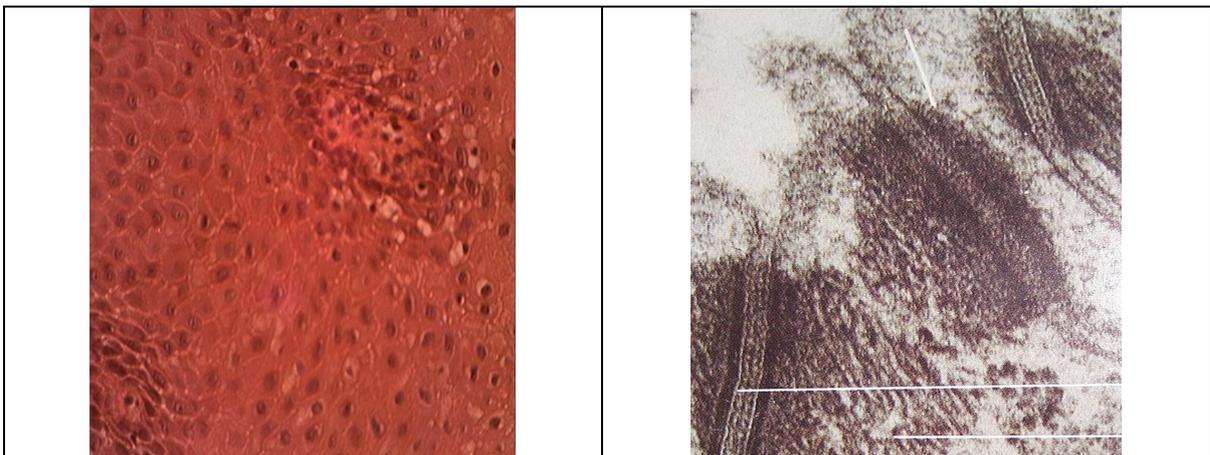


Figura 1.- Células epiteliales fuertemente adheridas entre sí. (H.E. x400). Tomado de: Stevens H. Histology, 2008.

Figura 2.- MET gran ampliación de los desmosomas principales responsables de la adhesión intercelular. Flecha superior: Desmosomas. Flecha inferior: tonofibrillas. Tomado de: Stevens H. Histology, 2008.

Siendo que estas estructuras son fisiológicamente importantes, también es verdad que toda manipulación de piezas dentarias implica no solo el conocimiento sino también la preocupación de no permitir que se pierda la fisiología de las estructuras antes referidas. Cuando se va a sustituir una pieza dentaria no es posible reproducir en su totalidad la fisiología normal, además el paciente ya tiene alteraciones causadas por la patología de la pieza que debe ser sustituida.

Es particularmente importante destacar las zonas de la encía sobre las que tiene una mayor repercusión la colocación de implantes dentales:

- 1- Encía libre,
- 2- Encía adherida;
- 3- Zona interdientaria de la encía.

La encía libre se encuentra alrededor del diente y va a definir el surco gingival. La encía adherida es la porción del epitelio que está unido al cuello del diente. La zona interdientaria se halla entre dos dientes adyacentes debajo de su punto de contacto (3).

El objeto de estudio se va a centrar desde la zona libre hasta la zona adherente que en casos de normalidad tiene un aspecto que se puede observar en la figura 3.

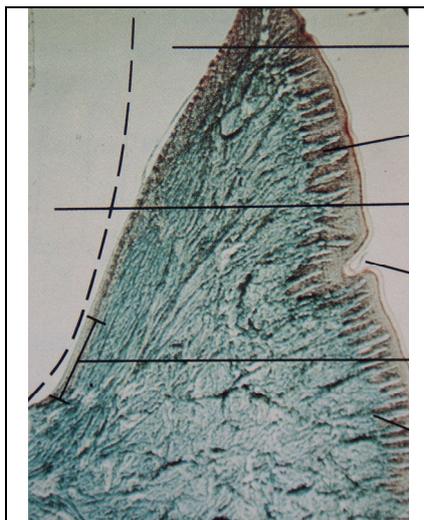


Figura 3.- Estructura de la papila interdientaria. (H. E. x100). Tomado de: Avery JK. *Essencial of Oral Histology and Embriology*, 1990.

2. RELACIÓN TEJIDOS BLANDOS - IMPLANTE

Se denomina tejidos mucosos o blandos peri-implantarios al epitelio y tejido conectivo presentes alrededor del cuello de los implantes.

Para Branemark (6) "la oseointegración es la conexión estructural funcional y directa la cual se logra sólo si la mucosa peri-implantaria cicatriza muy rápidamente en la región marginal, sellando a las estructuras de soporte más profundas".

Basados en este principio, el papel esencial del epitelio durante la cicatrización de la herida es cubrir la superficie de cualquier tejido conectivo descubierto durante la cirugía, las células epiteliales localizadas en la periferia de la herida, producidas al momento de la instalación del implante son codificadas para dividirse y migrar a través de las partes injuriadas hasta que la continuidad epitelial sea restaurada.

Las células epiteliales también tienen la habilidad de ponerse en contacto con la superficie del implante, formar una lámina basal, así como hemidesmosomas y establecer una barrera que tiene las características en común con el epitelio de unión. El tejido conectivo sano alrededor del implante tiene la capacidad mantener el sellado entre el medio ambiente intraoral y el sistema de soporte interno de los implantes (7).

2.1. Interfase Epitelio-Implante

El epitelio tiene la capacidad de proliferar y moverse sobre las superficies, por ello la estructura y función de la mucosa alrededor de los implantes y la encía alrededor de los dientes fue examinada por Berglundh y cols. (8) en los trabajos realizados en perros. Los tejidos blandos sanos alrededor de los dientes e implantes tenían un color rosado y una consistencia firme. Ambos tejidos estaban tapizados con un epitelio oral bien queratinizado continuo, con un epitelio de unión con dimensiones de aproximadamente 2 mm. a nivel de los dientes e implantes (8).

A partir de este estudio y otros (9,10) se encontró que a nivel de los dientes este epitelio de unión termina en la unión cemento-esmalte apical donde se halla el cemento de fibras extrínsecas, componente importante del aparato de inserción supra-alveolar. El epitelio de unión estaba separado del hueso alveolar por una zona de tejido conectivo de aproximadamente 1 mm de altura, zona rica en fibras colágenas que se proyectan desde el cemento hacia el tejido conectivo y el hueso.

El epitelio de unión se encuentra separado del tejido conectivo subyacente por una membrana basal rica en colágeno tipo IV y laminina (11).

La presencia de tejido conectivo es considerada como el factor que previene el crecimiento hacia apical del epitelio y ha sido demostrado en el modelo animal (12). De igual forma, parece que el tejido conectivo maduro interfiere más efectivamente que el tejido de granulación con el crecimiento apical epitelial (6).

El epitelio encontrado en el borde de la herida alrededor de los implantes es morfológica y fenotípicamente epitelio oral, se parece al que rodea a los dientes, se continua con el epitelio sulcular y de unión ambos no queratinizados, los cuales tienen diferente morfología, estructuras y expresiones fenotípicas (13).

Para Berglundh y cols. (8), la razón por la cual el epitelio detiene en su migración hacia apical, puede ser debido a la interacción entre el tejido blando y la capa de óxido de Titanio del implante.

Los tejidos blandos supracrestales peri-implantarios son similares a la encía presente alrededor de los dientes, poseen una lámina propia densa, rica en colágeno, recubierta con un epitelio oral escamoso estratificado. El epitelio de unión provee una unión epitelial entre el implante y la encía que lo rodea (13).

Cuando se examinó la mucosa en perros alrededor de implantes sumergidos Astra® con pilares colocados cuatro meses después de la colocación de implantes, se encontró que el epitelio tenía la apariencia de un collar formado

de múltiples capas de células planas unidas por desmosomas paralelas a la superficie del implante con una membrana basal relativamente recta (14).

El epitelio más externo sobre el implante estaba formado de un epitelio escamoso estratificado queratinizado similar al de la mucosa oral masticatoria. Se observó la presencia de la interdigitación de la papila de tejido conectivo con el tejido epitelial. Todas las células epiteliales basales estaban conectadas a la membrana basal mediante los hemidesmosomas.

Al microscopio electrónico se encontraron células típicas, tales como mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso, complejo de Golgi y tonofilamentos (14).

2.2. Interacción epitelio-implante

La verdadera interacción entre el epitelio y el implante aún no es totalmente conocida. Los conocimientos actuales acerca de esta interfase han sido obtenidos de experimentos in vitro mediante cultivos de células (15, 16), y en experimentos in vivo usando implantes plásticos cubiertos con capas de Titanio evaporado (17).

Los estudios revelaron que la interacción entre la superficie de Titanio (Ti) y las células epiteliales se da mediante un mecanismo de anclaje biológico formado por hemidesmosomas y una estructura colagenosa o lámina basal de grosor <200 nanómetros (nm).

La lámina basal esta formada de colágeno tipo IV y los hemidesmosomas funcionan como placas de anclaje que sujetan las células epiteliales a la lámina basal. Se encontró la presencia de laminina o enzima que actúa como agente molecular adhesivo entre las células epiteliales y los diversos estratos que forman la lámina basal (18).

La lámina basal presenta la lámina lúcida en contacto con la membrana de las células epiteliales, seguida por la lámina densa y por una estructura de glucosaminoglucanos (>200 nm) llamada cuerpo lineal.

Estos glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos) que están en contacto con el implante dental tienen propiedades adhesivas y forman de por sí el anclaje biológico y representan la barrera que resiste los traumatismos que puedan presentarse a este nivel (19).

Las características de inserción a la superficie de Ti/mucosa son similares a nivel del epitelio de unión y la zona de tejido conectivo si se usan sistemas de implantes de 1 paso o de 2 pasos (20).

2.3. Interfase tejido conectivo-implante

Este compartimiento supracrestal juega un papel importante para mantener el sellado entre el medio ambiente intraoral y el sistema de soporte interno de los implantes. El tejido conectivo presente mantiene un contacto muy cercano con el implante y se encuentra en relación con el epitelio de unión y sulcular.

A nivel de los implantes, la porción apical del epitelio de unión está separada del hueso alveolar, pero continua con éste, por una zona rica en colágeno pero pobre en tejido conectivo de aproximadamente 1-1.5 mm de altura. Lo más importante de esta zona rica en colágeno es la orientación y disposición de las bandas de fibras que llegan al hueso marginal y corren más o menos paralelas a la superficie del implante. El epitelio de unión junto con la zona rica en colágeno ocupa un espacio de 3-4 mm en altura (7,8).

El tejido conectivo apical al epitelio de unión contiene sustancialmente más colágeno (85% versus 60%); pocos fibroblastos (1-3% versus 5-15%); pocos vasos sanguíneos (6.4% versus 7.3%) que las regiones correspondientes a los tejidos conectivos alrededor de los dientes.

La parte supra alveolar de la mucosa peri-implantaria en la interfase tejido conectivo/implante de Ti tiene las características de un tejido cicatrizal, rico en colágeno y pobre en células (6).

Otro estudio realizado en bloques de biopsias que contenían tanto al implante como los tejidos que les rodeaban encontró que la interfase tejido conectivo- implante presentaba fibroblastos, macrófagos y bandas de fibras colágenas separadas de la superficie de dióxido de Ti por la presencia de una capa de 20 nm de ancho formada de proteoglicanos (21).

En estudios inmunohistoquímicos realizados en la matriz extracelular de tejidos humanos sanos alrededor de implantes ITI[®], se encontró mucha similitud en el patrón de distribución del colágeno tipo I, III, IV, VII y la distribución de fibronectina y laminina en los tejidos gingivales.

Los tejidos conectivos peri-implantarios contenían mayor cantidad de colágeno tipo V y VI. La función del colágeno tipo VI es desconocida siendo este hallazgo difícil de interpretar.

La presencia de una cantidad predominante de colágeno tipo V resistente a la colagenasa en el tejido conectivo peri-implantario puede actuar como una barrera mecánica contra la penetración bacteriana (22).

El tejido conectivo localizado entre la cresta alveolar y la porción apical del epitelio de unión puede dividirse para su estudio en dos partes:

- La zona interna en directo contacto con la superficie del implante tiene un grosor de 50-100µm, es rica en fibras, con pocas células esparcidas y ocasionales vasos sanguíneos. El aspecto global de esta capa de tejido conectivo es la de un tejido cicatrizal (20,23-25).
- La zona más externa esta formada por fibras corriendo en diferentes direcciones, ricas en células y vasos sanguíneos (23).

2.4. Composición celular de la mucosa peri-implantaria

Se ha observado en experimentos realizados en el modelo animal y humano que la superficie del implante que se encuentre libre de placa y los tejidos

gingivales aparentemente sanos muestran a nivel histológico la presencia de células inflamatorias.

En un estudio de 18 biopsias tomadas de la región interproximal de implantes en sujetos clínicamente sanos y 9 biopsias tomadas de pacientes con evidentes signos de inflamación de los tejidos blandos, se encontró infiltrado inflamatorio en todos los especímenes, aún en aquellos clasificados como sanos (26).

Los sitios clínicamente inflamados presentaban mayor cantidad de infiltrados inflamatorios, en comparación con los sitios clínicamente sanos. Mediante el análisis inmunohistoquímico las secciones preparadas mostraron la presencia de predominante de linfocitos y macrófagos, con algunas células plasmáticas en una proporción menor al 10% de la población celular (26). Este trabajo concluyó que las lesiones inflamatorias encontradas en el tejido conectivo adyacente a los implantes de Ti como respuesta al ataque bacteriano, presentaban características asociadas con una respuesta bien controlada y estable por parte del hospedador.

Cuando se sometió a exámenes morfométricos e inmunohistoquímicos la mucosa de rebordes humanos parcialmente edéntulos al momento de la instalación de implantes Branemark[®] y a los seis meses después de la colocación del pilar, se encontró que la mucosa del reborde así como la mucosa peri-implantaria poseen un epitelio oral bien queratinizado y un tejido conectivo similar en términos de colágeno y estructuras vasculares.

La mucosa peri-implantaria, posee un epitelio de unión que permite la penetración de los productos desde la cavidad oral. Como resultado de esta penetración de productos bacterianos, la mucosa peri-implantaria sana también alberga una pequeña cantidad de infiltrado de células inflamatorias lateral al epitelio de unión. La mayoría de las células inflamatorias presentes en el infiltrado eran células T y sólo se encontraron algunas células B esparcidas (27).

El estudio de la composición de la placa asociada a lesiones en la encía y en la mucosa peri-implantaria, exitosamente tratada de enfermedad periodontal moderada a avanzada en voluntarios humanos parcialmente edéntulos, rehabilitados con implantes Branemark® demostró la presencia de infiltrado de células inflamatorias presentes en ambas muestras, ocupando un volumen similar en los dos tejidos localizados lateralmente al epitelio de unión.

Los linfocitos y células plasmáticas fueron más numerosos en las lesiones de la encía que en el infiltrado de la mucosa peri-implantaria y en ambas lesiones las células T se presentaban en mayor número que las células B (28).

Cuando se estudió en detalle de la composición celular de la mucosa clínicamente sana alrededor de los implantes ITI® comparándola con la que presenta la encía clínicamente sana, se encontró una constante presencia de infiltrado inflamatorio lateral al epitelio de unión y sulcular. No se encontraron diferencias significativas en la composición celular de los dos infiltrados (29).

La respuesta de los tejidos blandos alrededor de los dientes e implantes dentales no difieren significativamente. Se asocia la presencia de los linfocitos T, con una respuesta inmune, estable funcionalmente efectiva, y como un requisito para "el éxito clínico a largo plazo de los implantes dentales óseointegrados" (29).

2.5. Dimensiones biológicas ("sellado biológico") de la interfase mucosa/implante

Se han publicado diversos trabajos realizados en modelos animales y humanos acerca de las dimensiones biológicas encontradas en implantes con carga funcional y sin ella (25), usando diferentes tipos de implantes dentales (20), con diferentes tipos de materiales (30), con alteraciones en la dimensión vertical de los tejidos blandos (8), después de la conexión implante/pilar.

Estos trabajos indican que para lograr un sellado biológico estable se debe tener una superficie de 3 mm de longitud en dirección apico-coronal a nivel supracrestal.

El epitelio de unión ocupa una superficie de aproximadamente 2 mm y la adhesión de tejido conectivo de aproximadamente 1 mm. Este sellado biológico permanece estable si se mantiene un adecuado control de higiene oral mecánica y química (12).

2.6. Mantenimiento de las dimensiones biológicas ("sellado biológico") de la interfase mucosa/implante

Las dimensiones de la inserción mucosa-implante fueron estudiadas por Berglundh y cols. (8) en el modelo con perros beagle. Los premolares de la mandíbula de ambos cuadrantes fueron extraídos, instalándose implantes Branemark, después del periodo de cicatrización. Siguiendo el protocolo establecido se realizó las conexiones con pilares hechos de Ti comercialmente puro, manteniéndose el volumen del reborde de la mucosa en un lado, mientras que en el lado contralateral la dimensión vertical de los tejidos blandos fue reducida mediante técnica de colgajo aproximadamente 2 mm.

Después de seis meses de control de placa, los animales fueron sacrificados obteniéndose bloques de biopsias para su estudio. Los autores informan que la mucosa peri-implantaria clínicamente sana de ambos cuadrantes se insertó a la superficie del implante a través de un epitelio de unión de 2 mm de longitud y una zona de tejido conectivo de aproximadamente 1 mm de altura.

A pesar que la mucosa en la mandíbula derecha e izquierda a nivel de la conexión con el pilar fueron de diferente altura, la inserción resultante implante-mucosa en las dos partes de la mandíbula quedaron más o menos idénticas.

En los sitios donde la mucosa del reborde fue adelgazada (<2mm) la cicatrización de la herida incluyó reabsorción ósea a nivel del implante, para lograr establecer una inserción implante-mucosa con una altura aproximada de 3 mm.

2.7. Aporte vascular a nivel de la encía y de la mucosa peri-implantaria

El aporte vascular de la encía viene de dos fuentes diferentes:

- La primera es los vasos sanguíneos supraperiósticos, los cuales se dividen para formar: los capilares de la papila de tejido conectivo debajo del epitelio oral y el plexo vascular lateral al epitelio de unión.
- La segunda es el plexo vascular del ligamento periodontal, el cual da ramas que corren en dirección coronal, pasan la cresta de hueso alveolar y terminan en la porción supra-alveolar de la encía libre.

Los sitios de implantes carecen de ligamento periodontal y consecuentemente no tienen un plexo vascular que provenga de esta área (31). La topografía vascular alrededor de dientes e implantes fue estudiada en perros beagles. Se observó que el sistema vascular de la mucosa peri-implantaria viene únicamente de los vasos sanguíneos supraperiósticos por fuera del reborde alveolar. Estos vasos dan ramas que forman un plexo de capilares y vénulas encontrados por debajo del epitelio oral y de unión.

Los vasos sanguíneos adyacentes al epitelio de unión que se encuentran alrededor de los dientes e implantes revelan una característica de "plexo crevicular".

Asimismo no existe un plexo vascular cercano al implante que pueda compensar la falta del plexo vascular del ligamento periodontal. Como consecuencia, el tejido conectivo supra-alveolar o compartimiento apical al epitelio de unión en la mucosa peri-implantaria carece siempre de un suministro vascular (23).

2.8. Evaluación clínica de la salud o enfermedad de los tejidos blandos peri-implantarios. Sondaje de los tejidos mucosos peri-implantarios.

La sonda periodontal colocada en los "bolsillos profundos" identifica la terminación apical del epitelio dentogingival, de tal manera que el epitelio de unión no ofrece resistencia a la sonda.

Si una lesión inflamatoria (rica en leucocitos y pobre en colágeno) está presente en el tejido conectivo gingival, la sonda puede penetrar más allá de la terminación apical del epitelio y alcanzar el borde lateral del infiltrado. En ausencia de una lesión inflamatoria, después de una terapia exitosa, la sonda no puede alcanzar la parte más apical del epitelio de unión.

La profundidad al sondaje clínico de los niveles de inserción alrededor de los implantes pueden también ser medidos con una sonda periodontal (31).

Se realizaron estudios en perros beagle para validar las mediciones de la profundidad al sondaje de los tejidos blandos alrededor de los dientes e implantes conectados con pilares después de tres meses. Después de períodos de control de placa, la encía alrededor de los premolares inferiores y la mucosa alrededor de los implantes, se encontraba clínicamente sana.

Una sonda periodontal con un diámetro en la punta de 0.5 mm fue insertada dentro del bolsillo bucal usando una fuerza estandarizada de 0.5 N de presión. En el diente al sondar la interfase dentogingival resulta en una ligera compresión del tejido gingival, y la profundidad al sondaje determinada en secciones histológicas fue encontrada a 0.7 mm. La punta de la sonda fue localizada coronal a las células apicales del epitelio de unión y esta evaluación no implica la presencia de sangrado después del sondaje.

En los sitios de implante, el sondaje causó una compresión y dislocación lateral de la mucosa peri-implantaria, y el promedio de la profundidad al sondaje histológicamente fue significativamente mas profunda, principalmente 2.0 mm. La punta de la sonda fue posicionada mas profundamente en la interfase tejido conectivo/pilar y apical al epitelio.

En los sitios de implante la punta de la sonda estaba escasamente separada de la cresta ósea y la distancia fue de aproximadamente 0.2 mm, encontrándose por lo general sangrado al realizar la medición.

De estas observaciones los investigadores concluyeron que la punta de la sonda (0.5 mm de diámetro) alrededor de los dientes se encuentra coronal a la extensión apical del epitelio de unión, mientras que alrededor de los implantes se halla siempre apical al epitelio de unión y cercana a la cresta del hueso alveolar, determinando que la inserción entre la superficie del implante y la mucosa es más débil que la inserción correspondiente entre el diente y la encía (32).

Se debe considerar la presencia de las fibras de Sharpey en los dientes, las cuales se insertan a nivel supracrestal dentro del cemento, con lo cual dan mayor resistencia a la inserción de tejido conectivo, pudiendo resistir una presión de 0.5N e impedir que la sonda penetre más profundamente (6).

Otra investigación histológica del sondaje realizada en perros beagle en sitios de implantes ITI[®], insertando sondas estandarizadas y fuerzas pequeñas de sólo 0.2N, realizando frecuente control de placa. Se dividió a los perros en tres grupos, un primer grupo con encías sanas, otro grupo al cual se le permitió que acumulara placa de manera convencional y un tercer grupo al cual se le colocó ligaduras alrededor de los implantes permitiéndosele acumular placa.

Se recogieron biopsias en bloques de los sitios de implante con las sondas colocadas fueron recogidas y sometidas a estudio histológico (33). Los autores informan que el promedio de profundidad al sondaje histológicamente observado en sitios sanos fue de 1.75 mm. Las profundidades correspondientes en los sitios con mucositis y peri-implantitis fueron 1.62mm y 3.8 mm.

En los sitios sanos y en los sitios con mucositis la punta de la sonda logró identificar el "nivel de adhesión del tejido conectivo" (la base del epitelio de unión), mientras que en los sitios con peri-implantitis, la sonda excedió este nivel en un promedio de 0.52 mm y alcanzó la base del infiltrado de células inflamatorias.

Este trabajo concluye que el sondaje alrededor de los implantes es "una buena técnica para evaluar el estatus de salud o enfermedad de la mucosa peri-implantaria (33).

Comparando los hallazgos de los dos estudios es aparentemente significativo el valor de la fuerza al sondaje; si se emplea una mayor fuerza, la inserción entre la mucosa y la superficie del implante puede verse comprometida, la mucosa puede ser dislocada en dirección lateral- "apical" y la punta de la sonda llegar a las cercanías del nivel óseo. En este contexto, la fuerza al sondaje más comúnmente utilizada por los diferentes grupos de profesionales es tan alta como 0.44N (34).

Los factores que afectan la confiabilidad de las mediciones de la profundidad al sondaje en los dientes, también se ven implicados en la valoración que se realice alrededor de los implantes.

Factores tales como, el tamaño de la sonda, la fuerza aplicada, su dirección, la forma y superficie del implante, el tipo de tejido blando alrededor del implante, etc. pueden ser fuente de error de una real medición de la profundidad del surco y el nivel de inserción de los tejidos peri-implantarios (6).

2.9. Características clínicas de los tejidos blandos peri-implantarios

Es de utilidad considerar el estado de salud de los tejidos blandos peri-implantarios. Se debe evaluar la presencia o ausencia de tumefacción, enrojecimiento, alteración de la forma de los tejidos blandos, así como variaciones en los índices de placa y de sangrado (35). Los implantes dentales colocados sobre una mucosa queratinizada o no tienen un pronóstico similar siempre y cuando se acompañe el tratamiento con un buen control de placa (36).

Cuando se coloca un implante dental se desarrollan una serie de alteraciones patológicas más o menos graves derivadas de la actuación quirúrgica la cual, a pesar de ser cuidadosa y conservadora, tiene consecuencias sobre los tejidos. Una de las principales alteraciones es la atrofia gingival, que puede llegar a asociarse con otras situaciones que tales como sexo, edad y con otras situaciones propias de cada uno de los pacientes.

La mayoría de los estudios implantológicos se han centrado en la relación del implante con el hueso, y muchos menos trabajos han considerado las relaciones y dimensiones de los tejidos blandos alrededor de los implantes.

Gottlieb (37) y Orban y Mueller (38) describieron el complejo epitelial que recubre al diente. Estos estudios presentan un concepto original del epitelio que no era universalmente aceptado en aquella época. Los estudios de Waerhaug (39) y Orban y cols.(40), años después, describen el complejo epitelial que recubre al diente con secciones microscópicas de tejidos. De este modo, se estableció que el epitelio y el tejido conectivo contribuyen a un mecanismo de protección en un área crítica donde el diente natural penetra en la integridad del cuerpo.

Posteriormente, Sicher (41) describió una unión dento-gingival alrededor del diente que se compone de dos partes, complejo de tejido fibroso y complejo de epitelio. Cada parte está diseñada para realizar una función de separación. La firmeza del tejido se ha atribuido al complejo fibroso anclado en el cemento y la encía. Algunas fibras fueron descritas en forma circular y rodeando al diente. El epitelio está diseñado como una “abrazadera” que proporciona protección biológica al interior del cuerpo.

Muchos trabajos estudiaron las dimensiones y morfologías de los tejidos blandos. En 1961, Gargiulo y cols.(42) encontraron que la dimensión vertical de la unión dento-gingival, comprendida por el surco, el epitelio de unión y el tejido conectivo, es una forma fisiológica y dimensionalmente estable, posteriormente denominada “anchura biológica”, y que esta forma de unión se mantenga en un nivel depende de la localización de la cresta del hueso alveolar.

La dimensión y estabilidad del complejo dentogingival, como los cambios en la cirugía o procedimientos restaurativos, han sido ampliamente investigadas (43,44-52). La media de las dimensiones del complejo dentogingival desde una visión frontal fue 3 mm, mientras que en la cara interproximal se observaron mediciones de 4,5 mm. en diente natural.(42,53-57).

Posteriormente, una vez comprendida la morfología en los dientes el interés se desplazó a los tejidos blandos alrededor de los implantes. Buser y cols.(58) describieron el contacto del tejido conectivo a los implantes no sumergidos en un modelo animal. Estos investigadores demostraron que en una zona de 50 a 100 micras (μm) de ancho, se localizaban fibras densas circulares directamente adyacentes a la superficie del implante sobre el tejido alveolar. Esta zona no contenía sangre y aparece como un tejido cicatricial sin células inflamatorias. Exteriormente a esta zona interna, se encontró un tejido conectivo poco firme, el cual abarca elevados componentes vasculares. Estos hallazgos se confirmaron también mediante microscopia electrónica (59).

Estos trabajos establecieron, por tanto, que la zona de contacto del tejido conectivo adyacente a los implantes no era similar al complejo de tejido conectivo de alrededor del diente ya que entre otros elementos, no se encontraron inserciones de fibras perpendiculares. Los cambios en la mucosa perimplantaria se han descrito como un intento por parte de los mecanismos de reparación tisular para mantener una dimensión biológica estable (60). La mucosa perimplantaria, en contrapunto, es parecida al diente natural (el complejo dentogingival), componentes histológicos similares (surco gingival y epitelial y tejido conectivo) y dimensión -aprox. 3 mm- (58, 61, 62, 63-69).

Mientras la dimensión de cada componente debe cambiar con el tiempo, estos cambios no afectan significativamente a la dimensión total (62, 68, 70).

Un importante trabajo ya mencionado anteriormente fue el realizado por Berglundh y cols.(8) quienes compararon la estructura de la encía que rodea a los dientes y la estructura de la mucosa que rodea a los implantes. Los tejidos tenían varios rasgos microscópicos en común. Así, ambas unidades tisulares estaban tapizadas por epitelio bucal bien queratinizado que se continuaba con un epitelio de unión de unos 2 mm de largo. El epitelio estaba separado del hueso alveolar por una zona de tejido conectivo > 1 mm de altura. El hecho de que el epitelio de unión, en el caso de los implantes, después de la segunda etapa quirúrgica nunca llegaba a la cresta ósea, sino que constantemente terminaba a 1 mm del hueso, indica que durante la cicatrización de la herida se inicia y se mantiene una

interacción entre la superficie del implante (pilar) y la porción apical del tejido conectivo supralveolar. Estos autores llegaron a la conclusión de que hay una reacción que se produce entre el tejido conectivo y la superficie de óxido de titanio del pilar, a esta reacción la denominó "*connective-tissue integration*".

Del mismo modo, Cochran y cols.(71) demostraron la adhesión de las células del tejido epitelial y de los fibroblastos a las superficies rugosas y lisas del titanio. Sus resultados indicaron que la conexión entre conectivo-tejido podría evitar la emigración del tejido epitelial en las caras del titanio. La existencia de características similares de unión entre la mucosa y la superficie de titanio (epitelio de unión y zona de tejido conectivo) se comprobó posteriormente por estudios que valoraron sistemas de implantes diferentes con una o dos cirugías (66). Es decir, dada la seguridad de la estabilidad inicial para el implante después de la inserción, la cicatrización del tejido blando y la formación resultante de una adherencia mucosa a la superficie del titanio son rasgos aparentemente independientes de si el implante estuvo inicialmente sumergido o no (72).

En un experimento con perros en el cual se utilizaron implantes tipo Bränemark System[®], Berglundh y Lindhe (67) estudiaron la adherencia entre la mucosa y el implante. Al cabo de un periodo de seis meses, la mucosa perimplantar mostraba: un epitelio de unión de 2 mm de largo y una zona de tejido conectivo de alrededor de 1 mm de altura. En aquellas zonas donde antes de instalarse el pilar, la mucosa se había adelgazado, después de seis meses ésta había recuperado su altura en 3 mm pero a expensas de la reabsorción ósea y no en el pilar en sí. Por lo tanto, la adherencia entre la mucosa y un implante de titanio comprende un epitelio de unión, de unos 2 mm de altura, y una zona de tejido conectivo ≥ 1 mm.

Se sugiere que la adherencia sirve para proteger la zona de osteointegración de la placa y de la cavidad bucal. Respecto a las consideraciones histológicas Lindhe (72) ofreció un sólido resumen. Un análisis integral de la composición de los dos compartimientos de tejido conectivo reveló que la mucosa perimplantar contenía sustancialmente más colágeno (85% frente al 60%) y menos fibroblastos (1-3% frente a 5-15%) que las regiones

correspondientes en la encía. Es decir, la porción supralveolar de la mucosa perimplantar en la interfase de tejido conectivo y titanio tenía las características de un tejido cicatricial, rico en colágeno y con pocas células. El aporte vascular a la encía proviene de dos fuentes diferentes: la primera son los grandes vasos sanguíneos supraperiósticos, que emiten ramas para formar los capilares de las papilas del tejido conectivo bajo el epitelio bucal y el plexo vascular lateral al epitelio de unión; y la segunda es el plexo vascular del ligamento periodontal, desde el cual corren ramas en dirección coronaria, pasan la cresta ósea alveolar y terminan en la porción supralveolar de la encía libre. El implante carece de ligamento periodontal y, por lo tanto, de un plexo ligamentario (72). Berglundh y cols.(24) observaron que el sistema vascular de la mucosa perimplantaria se origina únicamente en el gran vaso sanguíneo supraperióstico por fuera del reborde alveolar. Este vaso forma con sus ramas un plexo de capilares y vénulas por debajo del epitelio bucal y el de unión. En otras palabras, los sistemas vasculares por debajo de los epitelios de la encía y de la mucosa perimplantaria tienen un origen común, sin embargo y según el mismo autor, parece ser que no hay ningún plexo vascular próximo al implante que pueda compensar la falta de un plexo del ligamento periodontal. Como consecuencia, el comportamiento del tejido conectivo supralveolar apical al epitelio de unión de la mucosa perimplantar casi carece de aporte vascular.

En resumen, la encía de los dientes y de la mucosa de los implantes tienen algunas características en común, pero se diferencian en la composición del tejido conectivo, el alineamiento de los haces de fibras colágenas y la distribución de las estructuras vasculares en el compartimiento apical al epitelio de unión.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Describir en dos grupos (control y pacientes), los cambios histopatológicos del epitelio y del tejido conjuntivo que rodean al muñón y al implante en su porción más superficial centrándose en concreto en el grado de inflamación, el grado de edema y las alteraciones nucleares encontradas.
- Relacionar estos cambios histopatológicos en ambos grupos con otros parámetros tales como la edad, el sexo, la longitud del implante y el diente del maxilar superior sustituido donde se ubica el implante.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La población estudiada fue de 20 pacientes que acudieron al dentista para sustituir una pieza dentaria ausente por un implante en el maxilar superior.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que:

- No poseían unos hábitos adecuados de higiene oral con, al menos, 2 cepillados al día.
- Fumaban y/o eran consumidores habituales de alcohol.
- Padecían alguna enfermedad sistémica crónica relevante (diabetes, patología ósea, hipertensión arterial, etc.) que contraindicara el tratamiento.
- Tenían hábitos parafuncionales (bruxismo, etc.).

Los pacientes incluidos en este trabajo tenían una edad media de $46,30 \pm 13,24$ años con un rango de edad que oscila entre los 25 años del paciente de menor edad y los 65 del paciente de mayor edad. Por sexos, 6 eran varones (un 30%) y 14 mujeres (un 70%). No existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0.48$) entre los grupos en cuanto a su edad y su sexo (tabla 1).

Tabla 1. Comparación entre el sexo y la edad (en años).

Sexo	Edad media \pm desviación estándar
Masculino	43,00 \pm 12,06 años
Femenino	47,71 \pm 13,89 años
Total	46,30 \pm 13,24 años

$p=0,48$

Como medida previa a la colocación de los implantes, a todos los pacientes les fue realizada una tartrectomía e instrucción en higiene oral.

Los implantes colocados a los pacientes de estudio fueron implantes 35 Mk II Brånemark System[®], Nobel Biocare (Göteborg, Suecia) con longitudes entre 10 y 12 mm. y un diámetro de 3.3 mm. La técnica quirúrgica, la colocación del

implante y la toma posterior de la muestra de tejido gingival fue realizada por el mismo operador.

Las alteraciones clínicas fueron consideradas evidentes cuando existía dolor y/o calor a la palpación de la zona, eritema o sangrado gingival.

Los pacientes incluidos en este estudio fueron divididos en dos grupos de 10 pacientes cada uno de ellos:

- GRUPO I: Grupo de pacientes sin alteraciones clínicas evidentes [Grupo Control] (n=10; 3 varones y 7 mujeres) constituido por enfermos en los que, tras la colocación del implante y su posterior evaluación, en sus tejidos no se aprecian alteraciones clínicas.
- GRUPO II: Grupo de pacientes con alteraciones clínicas evidentes [Grupo Pacientes] PACIENTES (n=10; 3 varones y 7 mujeres) constituido por enfermos en los que, tras la colocación del implante y su posterior evaluación, clínicamente se observan alteraciones tisulares evidentes.

Cuando se comparó la edad media de los pacientes considerando el grupo (tabla 2), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.49$).

Tabla 2. Distribución de la población de acuerdo con el grupo y su edad media.

Grupo	Edad media±Desviación estándar
Control	48,40±12,13 años
Pacientes	44,20±14,60 años
Total	46,30±13,24 años

$p=0,49$

Los pacientes de este estudio, fueron evaluados a los 12 semanas de la colocación del implante, coincidiendo con el momento del inicio de la fase protésica. A cada uno de ellos se le tomó una biopsia alrededor del muñón y la parte superficial del implante.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, aceptando participar en este estudio.

2. PROTOCOLO CLÍNICO

De cada paciente se recogieron datos acerca de:

- **Edad** (en años)
- **Sexo** (masculino, femenino)
- **Longitud del implante ubicado en el maxilar superior** (10 mm. y 12 mm.)
- **Diente sustituido.** Se indicó el código numérico del diente sustituido en el maxilar superior.

3. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Al laboratorio de anatomía patológica se remitieron 20 biopsias ya fijadas en formol tamponado al 10%.

Tras la fijación en formol al 10%, las muestras fueron sumergidas en H₂O durante 20 minutos, fueron de nuevo observadas y descritas macroscópicamente para la completa identificación de las diferentes superficies de acuerdo con los datos enviados, evitando de este modo el enrugamiento provocado por el formol.

Los fragmentos fueron procesados automáticamente (tissue TEK-II). Sumergidos en parafina formando un bloque que ha sufrido secciones seriadas (3/5 micrones en micrótopo de Minot) y la coloración usada fue la tinción de Hematoxilina-Eosina (HE).

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Anatomía Patológica del departamento de Anatomía de la Cooperativa Egas Moniz CRL, perteneciente al Instituto Superior da Saude Egas Moniz de Lisboa (Portugal). El estudio histopatológico fue realizado por la misma patóloga (MEMD), autora de este trabajo.

Los parámetros histopatológicos analizados fueron:

- **Inflamación a nivel del corion:**
 - Grado 1. *Inflamación leve*. Infiltrado subepitelial constituido por linfocitos y plasmocitos.
 - Grado 2. *Inflamación moderada*. Sobrepasa el área subepitelial pero no atinge toda a espesura del corion observado. El infiltrado inflamatorio es constituido por linfocitos y plasmocitos.
 - Grado 3. *Inflamación grave*. El infiltrado inflamatorio alcanza toda la espesura del corion observado y es constituido esencialmente por linfocitos.

- **Edema celular:**
 - Grado 1. *Edema leve*. Células con discreto edema a par de otras células sin alteraciones notorias. Se observa pérdida de la basofilia de algunas células más se puede reconocer las uniones intercelulares en la mayor parte de los campos observados.
 - Grado 2. *Edema moderado*. Células con edema más marcado, con pérdida de la basofilia debido a alteraciones del pH con las consecuentes alteraciones de las microestructuras citoplasmáticas. Los núcleos se presentan hipercromáticos a la par de otros con alteraciones de la distribución cromatínica. No se observa rotura de la membrana célula.
 - Grado 3. *Edema grave*. Las células se presentan descoloradas, de contornos mal definidos y algunas de ellas con rotura de la membrana celular. Se observan marcadas alteraciones nucleares.

- **Alteraciones nucleares:**
 - Grado 1. *Alteraciones nucleares ligeras*. Distribución cromatínica heterogénea. Núcleos hipercromáticos juntamente con otros con cromatina dispuesta en la periferia.
 - Grado 2. *Alteraciones nucleares moderadas*. Alteraciones marcadas de la distribución cromatínica. Núcleos hipercromáticos a par de

otros con cromatina periférica. Se observan distorsiones de la configuración nuclear.

- Grado 3. *Alteraciones nucleares graves*. Distorsión nuclear acentuada, hipercromatismo, imágenes sugestivas de núcleos en vías de fragmentación.

4. ESTUDIO ESTADÍSTICO

En este trabajo se realizó una estadística descriptiva con el cálculo de las medias aritméticas, la desviación estándar y los porcentajes. También se realizó una estadística analítica en la que:

- Para el contraste de variables cuantitativas se utilizó el test de student (t-student) para la comparación de dos medias.
- Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test chi-cuadrado. En tablas 2x2 se utilizó la corrección de Yates, y cuando alguna de las cantidades esperadas fue inferior a 5, se utilizó el test exacto Fisher bilateral.

Se consideró como nivel mínimo de significación un valor de $p < 0.05$.

Los datos fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 15.0.1 para Windows (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS ENCONTRADAS EN LOS DOS GRUPOS: CONTROL Y PACIENTES.

1.1. Grupo control

Este grupo presenta alteraciones muy ligeras principalmente, a nivel del epitelio, en forma de edema leve intracelular y en el corion además de una inflamación ligera no presenta alteraciones sustanciales. Se identifican los fibroblastos y las fibras colágenas.

La figura 4 presenta ligeras alteraciones epiteliales, se reconoce la capa basal pero la capa espinosa tiene alteraciones en su arquitectura y se observan algunas células con edema intracelular.

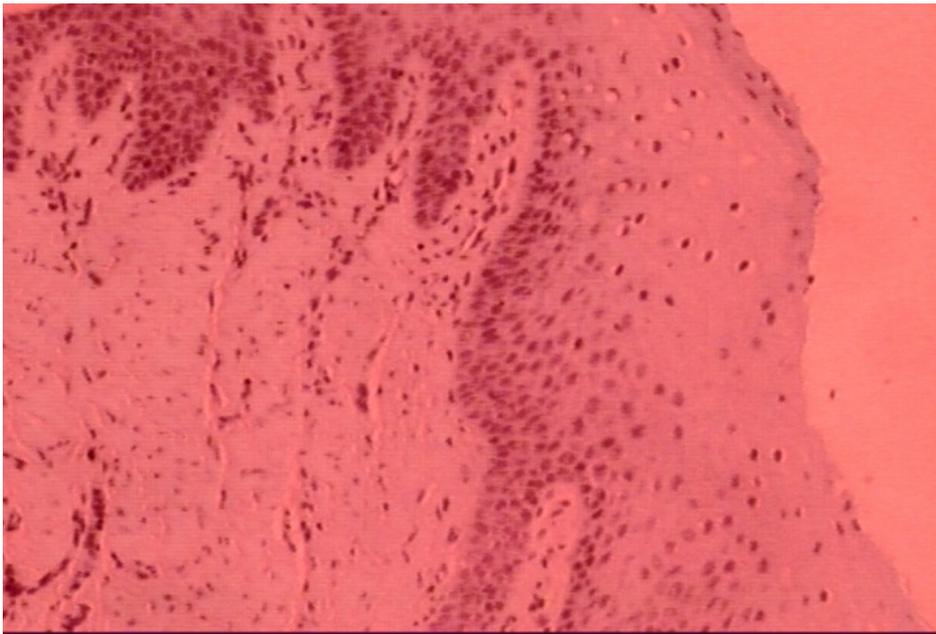


Figura 4.- Se identifica un leve edema intracelular en las células epiteliales. (H.E. x100).

En la figura 5 se aprecian alteraciones muy semejantes a las observadas anteriormente. Se puede ver erosión superficial, en el ángulo superior derecho de la imagen, algunas células superficiales con leve edema intracelular.

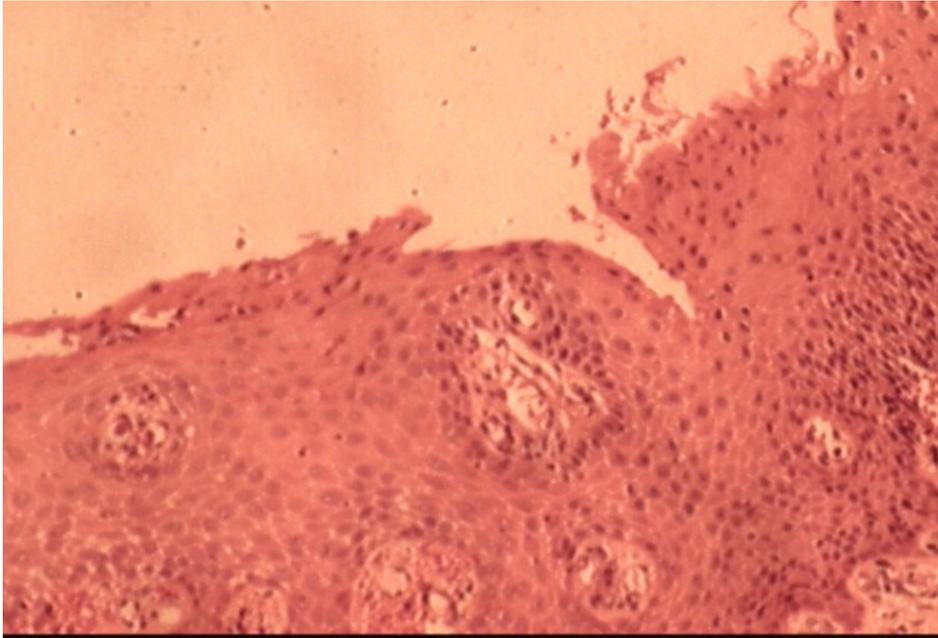


Figura 5.- En esta imagen se puede observar erosión superficial del epitelio. (H.E. x200).

La figura 6 es una imagen de un campo que muestra el corion. Se identifican las crestas epiteliales con algunas células inflamatorias en las papilas del corion superficial, entre las crestas epiteliales y el restante corion se presenta con los fibroblastos/fibrociitos y fibras de colágeno sin alteraciones notorias.

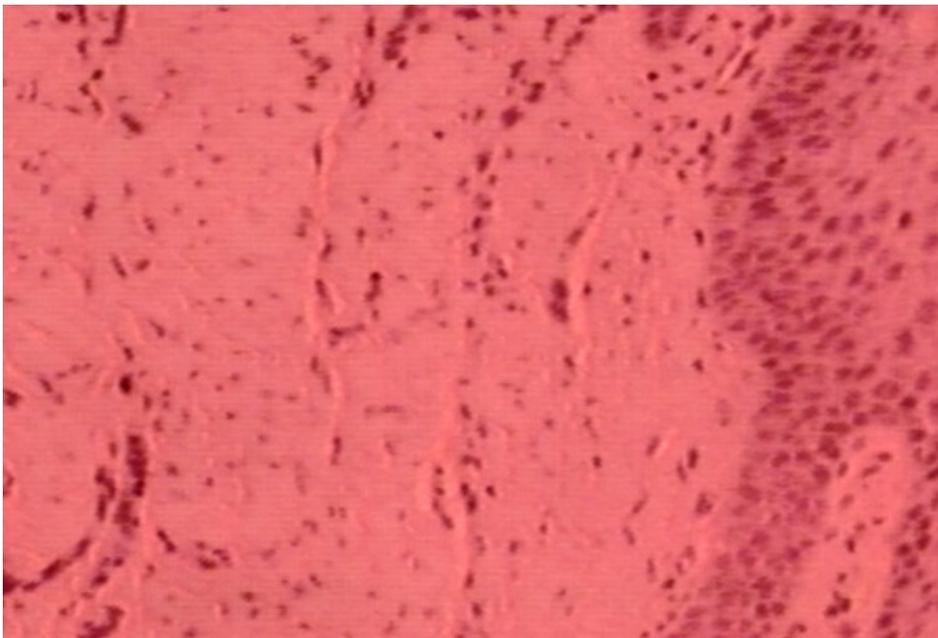


Figura 6.- Se observan los fibroblastos, las fibras colágenas, así como también vasos e infiltrado inflamatorio superficial. (H.E. x100).

En la figura 7 podemos observar parte del epitelio, aún con crestas epiteliales, son poder reconocer nítidamente la capa basal. En el corion subepitelial existe un infiltrado inflamatorio constituido especialmente por linfocitos y plasmocitos. En la parte superior de la imagen se reconoce una parte de una cresta epitelial borrada por el infiltrado inflamatorio.

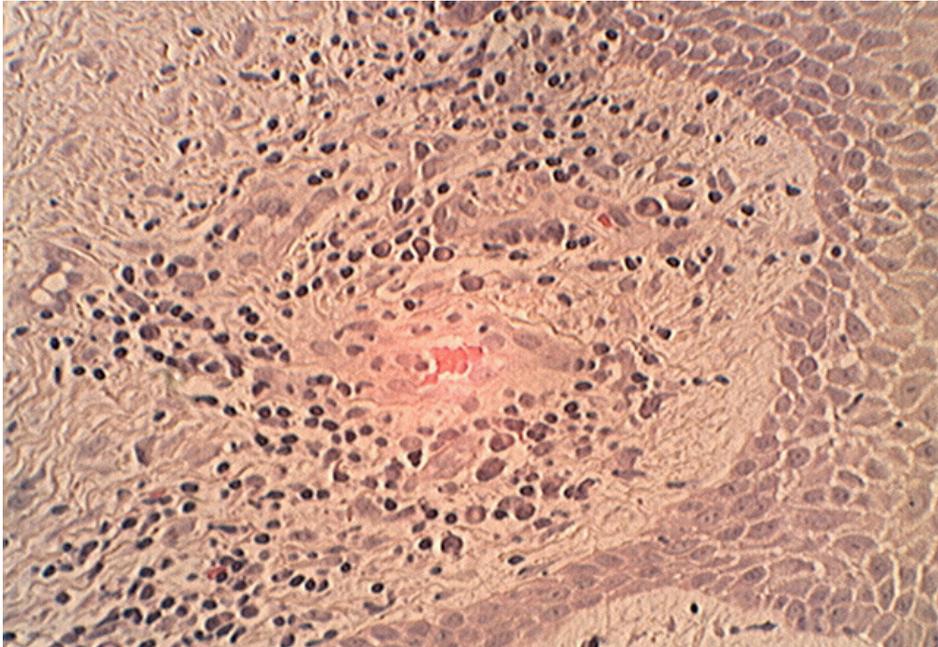


Figura 7 – Se puede observar la inflamación ligera subepitelial. (H.E. x200).

En la figura 8 es posible observar ya un leve edema intracelular pero más marcado en las células superficiales del epitelio junto al surco.

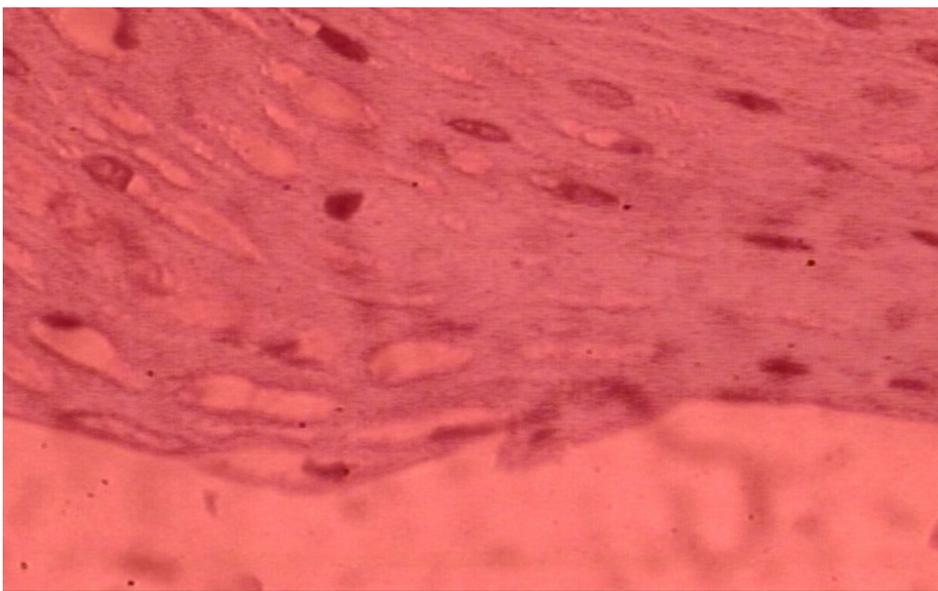


Figura 8.- Se observa un leve edema intracelular más marcado en las células superficiales del epitelio. (H. E. x400).

1.2. Grupo pacientes

En este grupo se encuentran edemas moderados a graves con alteraciones celulares que pueden llegar al punto de haber ruptura de la membrana celular y alteraciones nucleares muy marcadas con distribución cromatínica heterogénea, distorsión nuclear y fragmentación nuclear.

En la figura 9 ya se observa un edema celular epitelial muy marcado especialmente notorio en la parte superficial del epitelio que corresponde a la parte junto al surco. Además ya se observan alteraciones, no solamente en la coloración de los núcleos sino también en la distribución cromatínica nuclear.

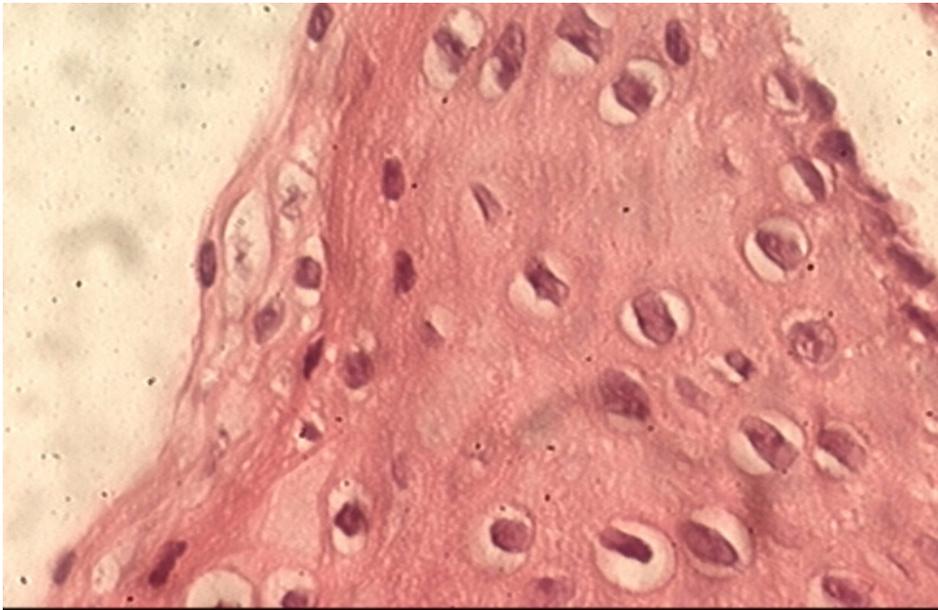


Figura 9.- Edema celular epitelial marcado especialmente en la zona más próxima del surco gingival. (H.E. x200).

En la figura 10 el edema celular epitelial es heterogéneo pero mucho más marcado en las células superficiales del epitelio junto al surco. No sólo se observa distribución cromatínica heterogénea sino que también se observan configuraciones anómalas.

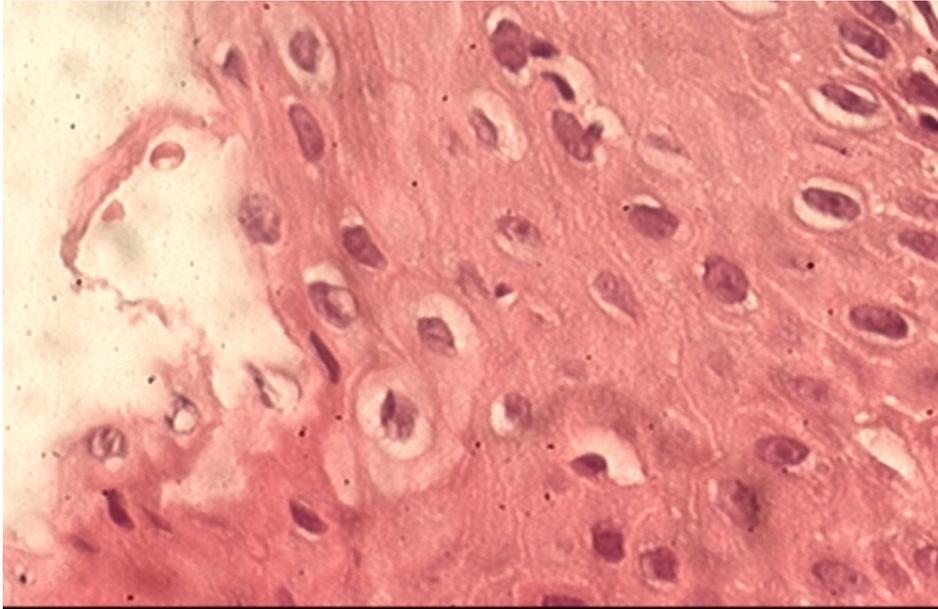


Figura 10.- El edema celular es heterogéneo. Alteraciones de distribución cromatínica nuclear. Alteraciones de configuración nuclear. (H.E. x200).

En la figura 11 podemos ver el edema intracelular muy marcado, acompañado de alteraciones nucleares. En las células del epitelio superficial junto al surco los límites celulares están borrados y los núcleos se encuentran desdibujados.

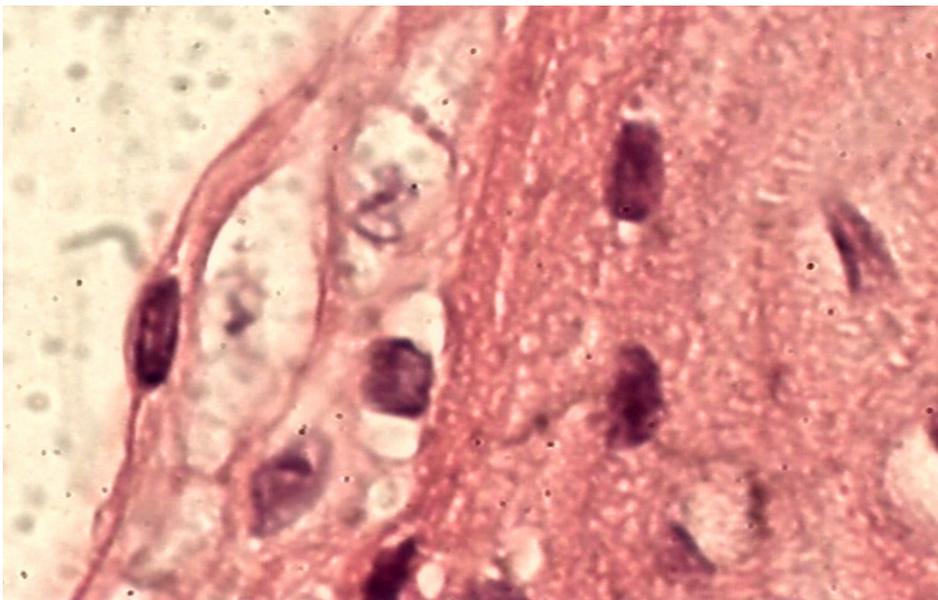


Figura 11.- Edema intracelular muy marcado y ya con alteraciones a nivel nuclear. (H.E. x400).

En la figura 12 se ve un edema intracelular muy marcado con ruptura de la membrana celular. La cromatina nuclear presenta alteraciones visibles con hipercromasia y otros núcleos con decoloración o cromatina periférica. También se pueden observar núcleos con configuraciones anómalas.

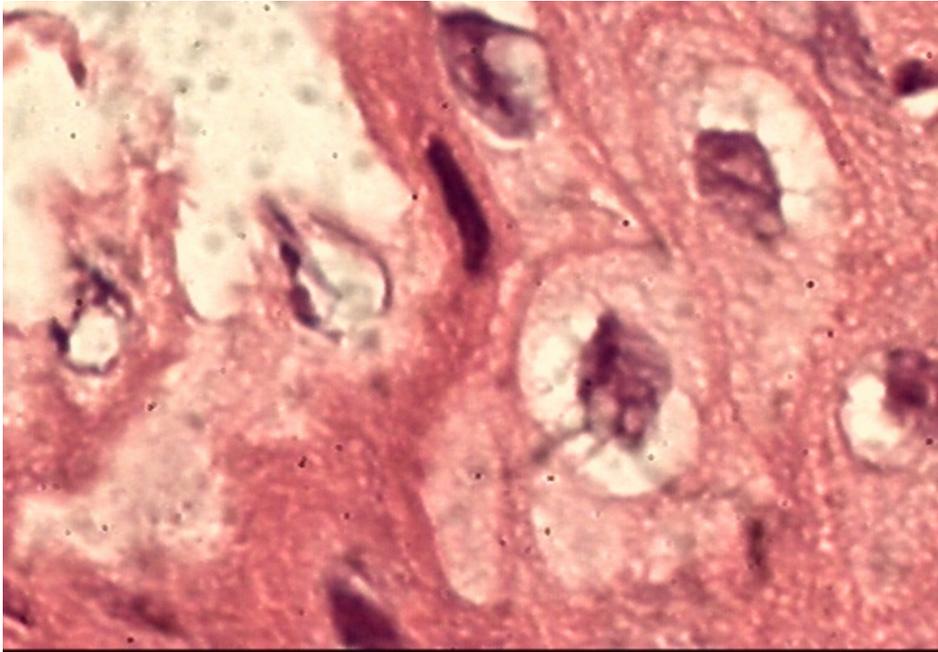


Figura 12.- Muy marcado edema intracelular. Ruptura de membrana celular. Núcleos hipercromáticos con distorsión. (H.E. x1000).

En la figura 13 se observa muy nítidamente las alteraciones de edema intracelular que se concentran en la parte superficial del epitelio junto al surco (en la parte derecha de la imagen). Se observan células espaciadas con núcleos pignóticos, otras con núcleos anómalos, y en la superficie se nota una tendencia al desgarramiento.

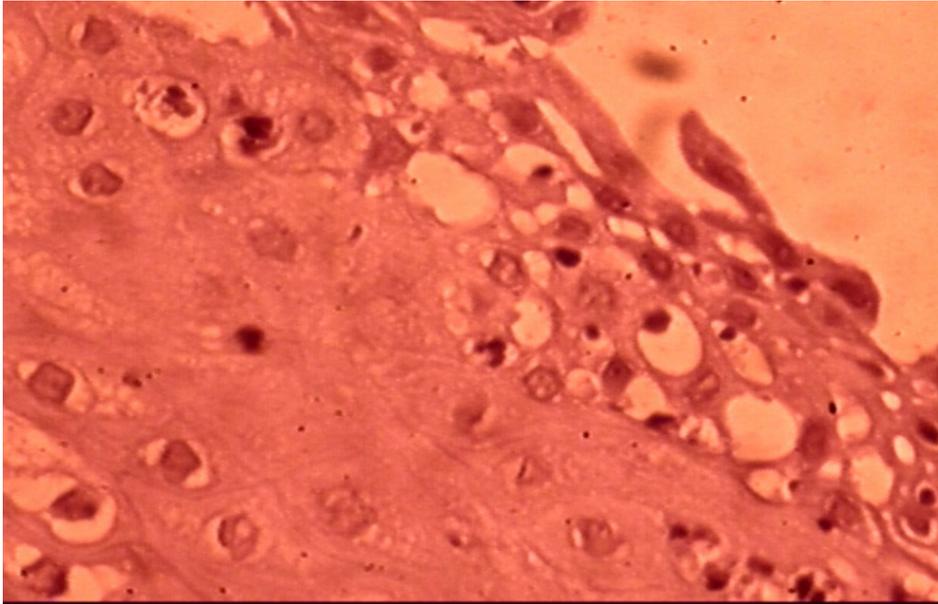


Figura 13.- Edema intracelular con alteraciones nucleares y desprendimiento de células con núcleos alterados, núcleos pignóticos a la par de otros hiper cromáticos y distorsionados. (H.E. x400).

En la figura 14 se observa otra zona de alteraciones no solo de edemas intracelulares así como alteraciones nucleares, en especial heterogeneidad de la disposición cromatínica nuclear. Se observan núcleos con configuraciones anómalas y células donde el núcleo no se puede identificar puesto que está desdibujado.

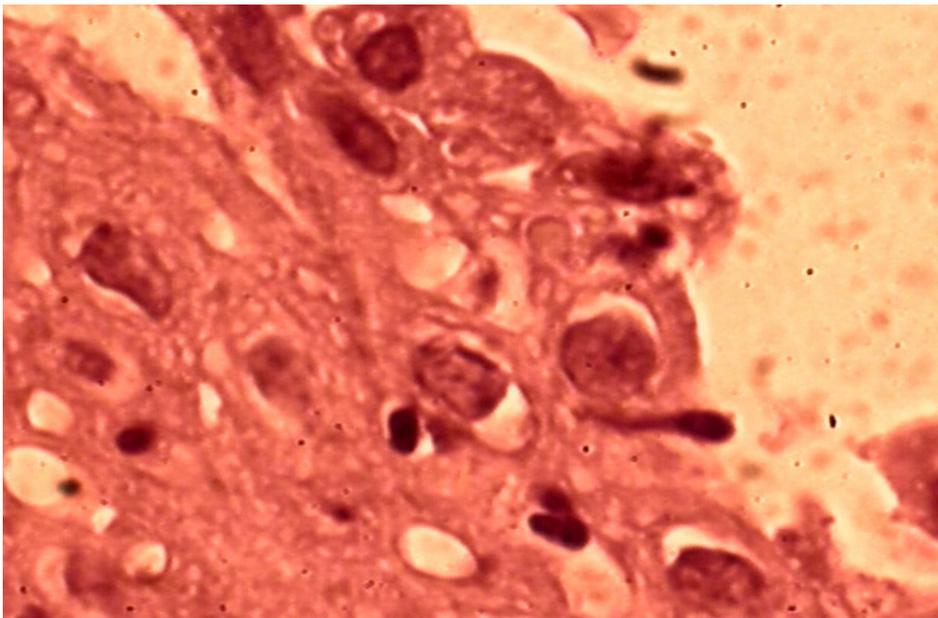


Figura 14.- Las alteraciones provocadas por el edema van a repercutir sobre el núcleo que presenta pleomorfismo y alteraciones cromatínicas. (H.E. x1000).

En la figura 15 se ven células vaciadas, otras con núcleos heterogéneos y desgarramiento celular.

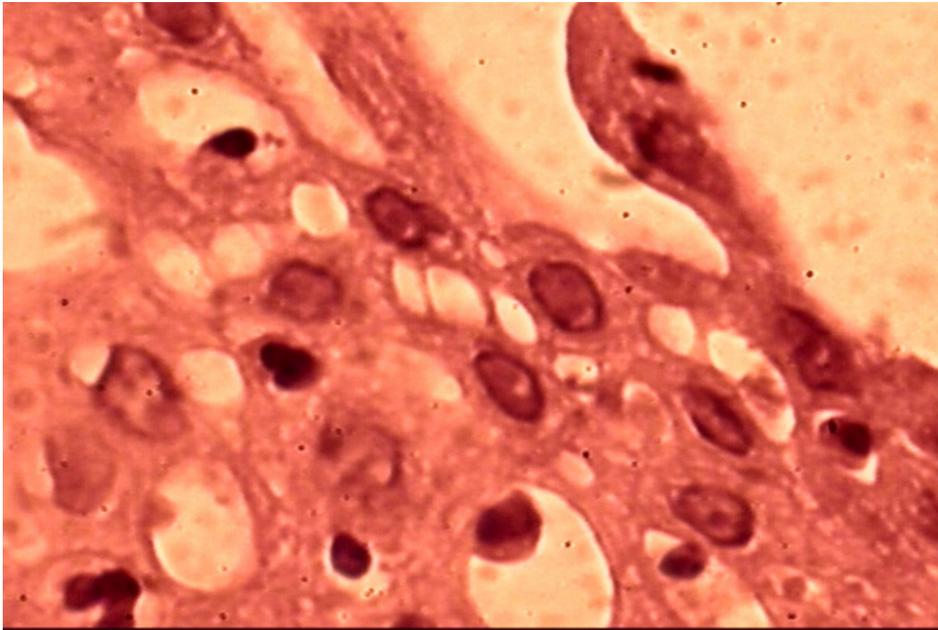


Figura 15.- En esta imagen podemos observar la desagregación celular. (H.E. x1000).

En la figura 16 se observan células alteradas y desgarradas del epitelio superficial junto al surco.

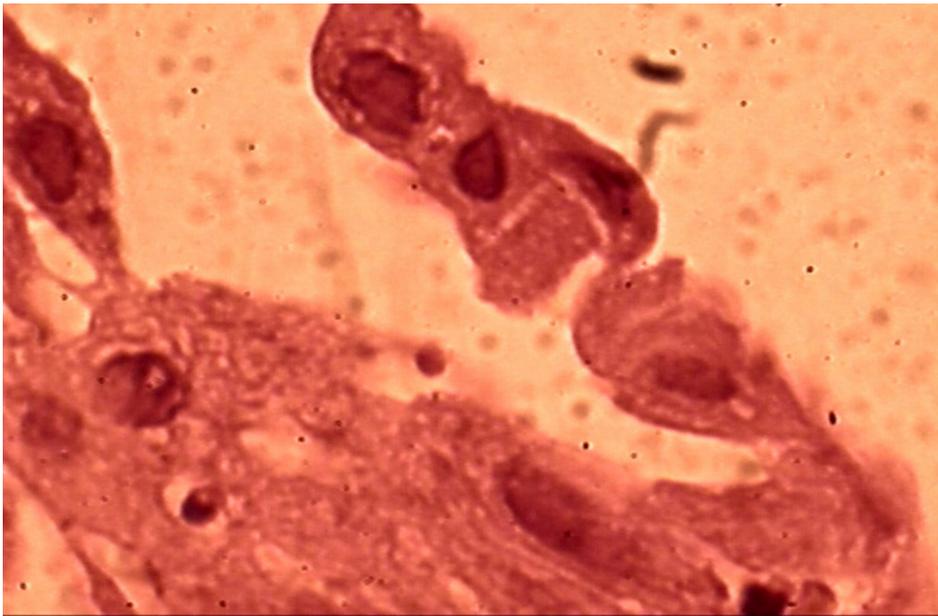


Figura 16.- Aquí se puede observar claramente la desagregación celular. (H.E. x1000).

En la figura 17 se observa el profundo edema celular y las alteraciones nucleares ya descritas van a traducirse en fragmentación nuclear.

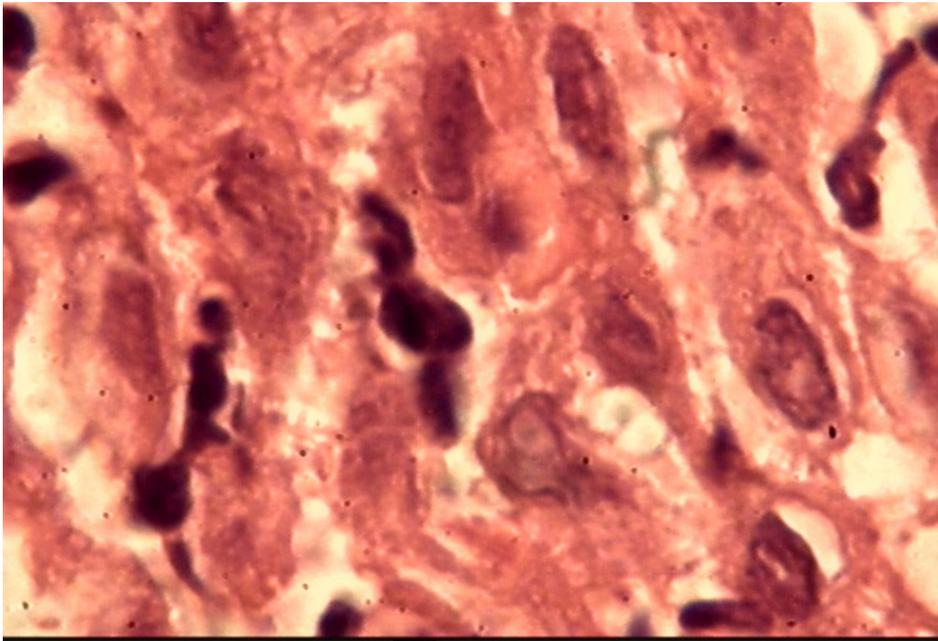


Figura 17.- Alteraciones de las partes más profundas. Se observan las marcadas alteraciones celulares, inclusive la fragmentación nuclear. (H.E. x1000).

En la figura 18 representa el corion con un proceso inflamatorio moderado, constituido especialmente por linfocitos que ocupan gran parte del corion observado pero no de forma total.

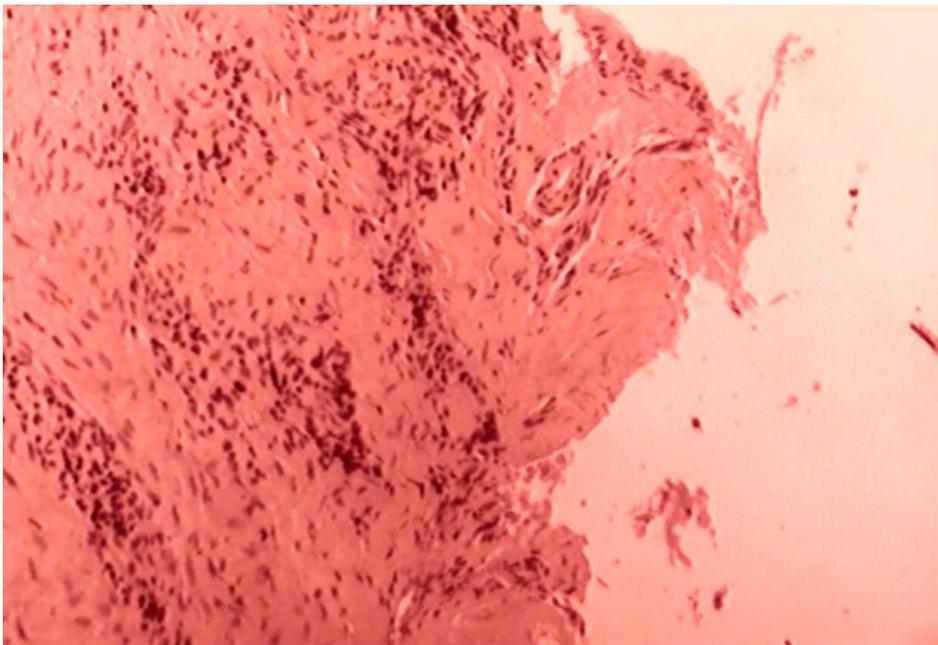


Figura. 18.- Infiltrado inflamatorio moderado predominantemente constituido por linfocitos que ocupa una gran parte del tejido del corion observado. (H.E. x200).

En la figura 19 se puede ver el corion con infiltrado inflamatorio denso que ocupa gran parte del corion observado.

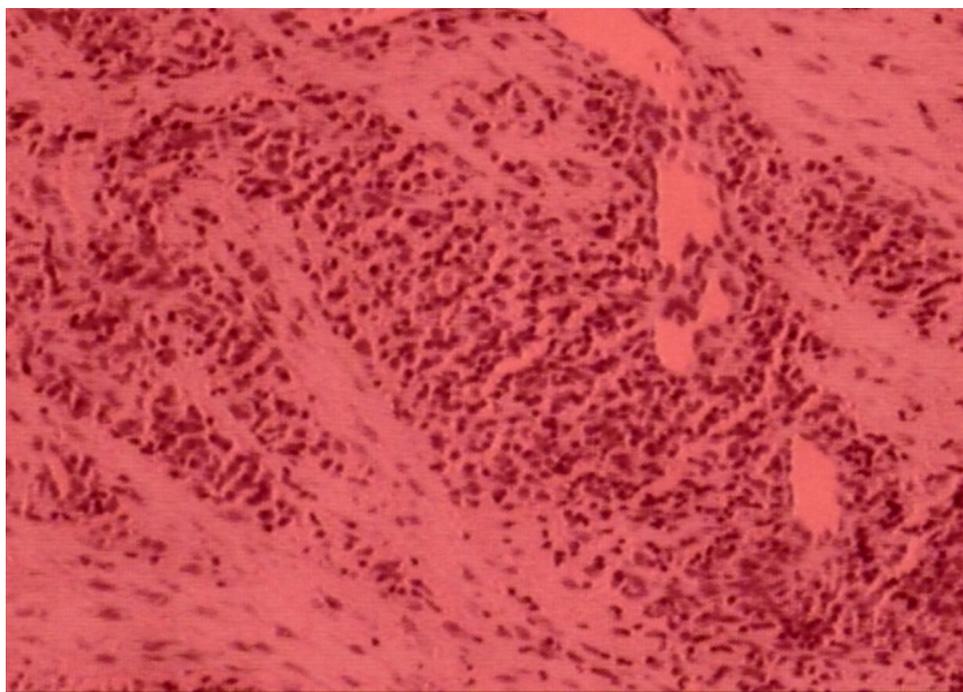


Figura. 19.- Infiltración inflamatoria grave predominantemente linfocitaria que ocupa gran parte del corion observado. (H.E. x200).

2. LONGITUD DEL IMPLANTE

En cuanto a la longitud de los implantes colocados (tabla 3), 6 implantes (30%) tenían una longitud de 10 milímetros y 14 (el 70% restante), una longitud de 12 milímetros.

Tabla 3. Longitud del implante.

Longitud	n	Porcentaje
10 mm.	6	30%
12 mm.	14	70%
Total	20	100%

No existe asociación estadísticamente significativa entre la longitud del implante y el sexo ($p=1,00$); la edad ($p=0,57$) o el grupo control o pacientes ($p=0,62$).

3. DIENTE DEL MAXILAR SUPERIOR SUSTITUIDO

En la tabla 4 se muestra la distribución de la muestra según el diente sustituido en el maxilar superior. El diente más sustituido fue el primer molar superior izquierdo con un 30% de casos, seguido del primer molar superior derecho y del canino superior derecho, ambos con un 20% de casos. A continuación se sitúan el segundo premolar superior derecho (25%), el canino superior izquierdo (10%) y, por último, el incisivo central superior izquierdo (5%).

Tabla 4. Diente sustituido.

Diente (código)	n	Porcentaje
Canino sup. derecho (13)	4	20%
2º premolar sup. derecho (15)	3	15%
1er molar sup. derecho (16)	4	20%
Incisivo central sup. izquierdo (21)	1	5%
Canino sup. izquierdo (23)	2	10%
1er molar sup. izquierdo (26)	6	30%
Total	20	100%

El diente sustituido no afecta a otros parámetros del estudio tales como el sexo ($p=0,22$); la longitud del implante ($p=0,33$) o el grupo control o pacientes ($p=0,93$).

4. GRADO DE INFLAMACIÓN

En cuanto al grado de inflamación (tabla 5), se encontró inflamación leve en 11 pacientes (55%), moderada en 8 pacientes (40%) y severa en un solo paciente (5%).

Tabla 5. Grado de inflamación.

Grado de inflamación	n	Porcentaje
Leve	11	55%
Moderada	8	40%
Severa	1	5%
Total	20	100%

Cuando se compara la edad media de los pacientes de acuerdo al grado de inflamación (tabla 6) se observa que los pacientes con inflamación severa son los de menor edad media. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,26$) entre ambos parámetros.

Tabla 6. Comparación entre la edad y el grado de inflamación.

Grado de inflamación	Edad media± desviación estándar
Leve	47,18±12,19 años
Moderada	47,75±13,96 años
Severa	25,00±0,00 años
Total	46,30±13,24 años

$p=0,26$

La tabla 7 presenta la relación entre el grado de inflamación y el sexo. En todos los grados de inflamación hay un mayor número de mujeres que de hombres de acuerdo con la distribución de la población por géneros. Tras el análisis estadístico, tampoco se halló asociación significativa ($p=0,71$).

Tabla 7. Comparación entre el sexo y el grado de inflamación.

		Grado de inflamación			Total n (%)
		leve n (%)	moderada n (%)	severa n (%)	
Sexo	masculino	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	6 (100%)
	femenino	8 (57,1%)	5 (35,7%)	1 (7,1%)	14 (100%)
	Total	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)	20 (100%)

$p=0,71$

En la tabla 8 se presenta la distribución de la población de acuerdo al grupo de estudio y el grado de inflamación. Todos los pacientes del grupo control tienen inflamación leve, mientras que el 90% de los sujetos del grupo pacientes presenta inflamación moderada o severa. Tras el análisis estadístico, se encontraron diferencias altamente significativas ($p<0,001$).

Tabla 8. Comparación entre el grupo (control, pacientes) y el grado de inflamación.

		Grado de inflamación			Total n (%)
		leve n (%)	moderada n (%)	severa n (%)	
Grupo	control	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
	pacientes	1 (10%)	8 (80%)	1 (10%)	10 (100%)
	Total	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)	20 (100%)

p<0,001

El grado de inflamación no se ve afectado ni por longitud del implante ($p=0,71$) ni por el diente sustituido ($p=0,79$).

5. EDEMA CELULAR

En relación al grado de edema observado (tabla 9), en 10 pacientes (50%) fue considerado leve, en 3 pacientes (el 15%) fue considerado moderado y en 7 pacientes (un 35%), severo.

Tabla 9. Grado de edema.

Grado de edema	n	Porcentaje
Leve	10	50%
Moderado	3	15%
Severo	7	35%
Total	20	100%

Cuando se compara la edad media de los pacientes de acuerdo al grado de edema (tabla 10), se comprueba que los pacientes con edema moderado tienen una edad media inferior (37,33 años) inferior a la de la observada en los pacientes con edema leve o severo (>47 años en ambos casos). No obstante, no hay relación estadísticamente significativa ($p=0,46$) entre ambos parámetros.

Tabla 10. Comparación entre la edad y el grado de edema.

Grado de edema	Edad media± desviación estándar
Leve	48,40±12,13 años
Moderado	37,33±9,01 años
Severo	47,14±16,09 años
Total	46,30±13,24 años

p=0,46

La tabla 11 expone la comparación entre el grado de edema y el sexo. Todos los pacientes con edema moderado son del sexo masculino y todos los pacientes con edema severo son de sexo femenino. Tras el análisis estadístico, se encontró asociación muy significativa ($p=0,007$) entre ambas variables. En este estudio, el sexo parece influir en el grado de edema, siendo más severo en el sexo femenino.

Tabla 11. Comparación entre el sexo y el grado de edema.

		Grado de edema			Total n (%)
		leve n (%)	moderado n (%)	severo n (%)	
Sexo	masculino	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	6 (100%)
	femenino	7 (50%)	0 (0%)	7 (50%)	14 (100%)
	Total	10 (50%)	3 (15%)	7 (35%)	20 (100%)

p=0,007

En la tabla 12 se muestra la distribución de la población de acuerdo al grupo de estudio y el grado de edema. Todos los pacientes del grupo control tienen inflamación leve, mientras que todos los sujetos del grupo pacientes presentan inflamación moderada o severa. Tras el análisis estadístico, se encontraron diferencias altamente significativas ($p<0,001$).

Tabla 12. Comparación entre el grupo (control, pacientes) y el grado de edema.

		Grado de edema			Total n (%)
		leve n (%)	moderado n (%)	severo n (%)	
Grupo	control	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
	pacientes	0 (0%)	3 (30%)	7 (70%)	10 (100%)
	Total	10 (50%)	3 (15%)	7 (35%)	20 (100%)

p<0,001

No hay relación estadísticamente significativa entre el grado de edema y la longitud del implante ($p=0,59$) o el diente sustituido ($p=0,46$).

Cuando se compara el grado de inflamación con el grado de edema (tabla 13) se observa como de los 11 pacientes que presentan inflamación leve, 10 (el 90,9%) además presentan edema leve. En el otro sentido, todos los pacientes (el 100%) con inflamación severa también presentan edema severo, existiendo diferencias estadísticamente muy significativas ($p=0,001$). Parece haber una relación directamente proporcional entre el grado de inflamación y el grado de edema.

Tabla 13. Comparación entre el grado de inflamación y el grado de edema.

		Grado de edema			Total n (%)
		leve n (%)	moderado n (%)	severo n (%)	
Grado de inflamación	Leve	10 (90,9%)	0 (0%)	1 (9,1%)	11 (100%)
	Moderada	0 (0%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	8 (100%)
	Severa	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
	Total	10 (50%)	3 (15%)	7 (35%)	20 (100%)

p=0,001

6. ALTERACIONES NUCLEARES

Las alteraciones nucleares (tabla 14) observadas fueron: en 10 pacientes (50%) se encontraron alteraciones nucleares leves o de grado 1, en 5 pacientes (el 25%) fueron moderadas o de grado 2 y en otros 5 pacientes (un 25%) fueron severas o de grado 3.

Tabla 14. Alteraciones nucleares.

Grado alteraciones nucleares	n	Porcentaje
Leves o grado 1	10	50%
Moderadas o grado 2	5	25%
Severas o grado 3	5	25%
Total	20	100%

Si se relaciona la edad media de los pacientes con el grado de alteraciones nucleares (tabla 15) se observa que los pacientes con alteraciones nucleares de grado 2 tienen una edad media inferior (36,50 años) inferior a la de la observada en los pacientes con alteraciones nucleares de grado 1 o 3 (>48 años en ambos casos). Sin embargo, no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,13$) entre ambos parámetros.

Tabla 15. Comparación entre la edad y el grado de alteraciones nucleares.

Alteraciones nucleares	Edad media \pm desviación estándar
Leves (grado 1)	48,40 \pm 12,13 años
Moderadas (grado 2)	36,40 \pm 6,50 años
Severas (grado 3)	52,00 \pm 16,89 años
Total	46,30 \pm 13,24 años

$p=0,13$

La tabla 16 representa la comparación entre el grado de alteraciones nucleares y el sexo. Sólo en las alteraciones nucleares de grado 3, todos los

sujetos son del sexo femenino. Tras el análisis estadístico, no se observó asociación significativa ($p=0,11$) entre ambas variables.

Tabla 16. Comparación entre el sexo y el grado de alteraciones nucleares.

		Alteraciones nucleares			Total n (%)
		Leves grado 1 n (%)	Moderadas grado 2 n (%)	Severas grado3 n (%)	
Sexo	masculino	3 (50%)	3 (50%)	0 (0%)	6 (100%)
	femenino	7 (50%)	2 (14,3%)	5 (35,7%)	14 (100%)
	Total	10 (50%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (100%)

$p=0,11$

Cuando se compara el grupo de estudio con las alteraciones nucleares (tabla 17) se encuentra que todos los sujetos del grupo control (el 100%) tienen alteraciones nucleares de grado 1; entretanto que ninguno de los sujetos del grupo pacientes tiene alteraciones nucleares de grado 1. Tras el análisis estadístico, se encontraron diferencias altamente significativas ($p<0,001$).

Tabla 17. Comparación entre el grupo (control, pacientes) y el grado de alteraciones nucleares.

		Alteraciones nucleares			Total n (%)
		Leves grado 1 n (%)	Moderadas grado 2 n (%)	Severas grado3 n (%)	
Grupo	control	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
	pacientes	0 (0%)	5 (50%)	5 (50%)	10 (100%)
	Total	10 (50%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (100%)

$p<0,001$

Las alteraciones nucleares no están influenciadas ni por la longitud del implante ($p=0,24$) ni por el diente sustituido ($p=0,28$).

Cuando se compara el grado de inflamación con las alteraciones nucleares (tabla 18) se observa como de los 11 pacientes que presentan inflamación leve,

10 (el 90,9%) además presentan alteraciones nucleares de grado 1. Un único sujeto del estudio presenta inflamación severa y además alteraciones nucleares de grado 3. Tras el análisis estadístico se hallaron diferencias muy significativas ($p=0,001$). Parece haber una relación directamente proporcional entre el grado de inflamación y el grado de alteraciones nucleares.

Tabla 18. Comparación entre el grado de inflamación y el grado de alteraciones nucleares.

		Alteraciones nucleares			Total n (%)
		Leves grado 1 n (%)	Moderadas grado 2 n (%)	Severas grado3 n (%)	
Grado de inflamación	Leve	10 (91,9%)	1 (9,1%)	0 (0%)	11 (100%)
	Moderada	0 (0%)	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)
	Severa	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
	Total	10 (50%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (100%)

$p=0,001$

Igualmente, la tabla 19 muestra la relación entre el grado de edema y las alteraciones nucleares. Todos los pacientes (el 100%) que presentan edema leve también presentan alteraciones nucleares de grado 1. De igual forma, 5 de los 7 pacientes con edema severo, tienen alteraciones nucleares de grado 3. Existe un asociación estadística altamente significativa ($p<0,001$). Parece haber una relación directamente proporcional entre el grado de edema y el grado de alteraciones nucleares.

Tabla 19. Comparación entre el grado de edema y el grado de alteraciones nucleares.

		Alteraciones nucleares			Total n (%)
		Leves grado 1 n (%)	Moderadas grado 2 n (%)	Severas grado3 n (%)	
Grado de edema	leve	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (100%)
	moderado	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
	severo	0 (0%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100%)
	Total	10 (50%)	5 (25%)	5 (25%)	20 (100%)

$p<0,001$

DISCUSIÓN

En el éxito de la terapia implantológica interviene y es de gran importancia el papel desempeñado por la mucosa que rodea la porción coronal del implante. La encía de los dientes naturales y la mucosa alrededor de los implantes, presentan características morfológicas comunes, que difieren en la composición del tejido conectivo, orientación de las fibras colágenas y la vascularización (8, 10, 73-76).

La respuesta de los tejidos blandos periimplantarios es un factor crucial y fundamental en la evolución y el éxito del implante. Una respuesta inadecuada conllevará el fracaso de la terapia implantológica. Algunos autores como van Steenberghe (77), aplican los mismos parámetros para dientes e implantes y encuentran gran similitud en la evolución de éstos, de forma que en sus resultados se puede establecer una clara relación entre fracaso implantológico y la inflamación de los tejidos blandos periimplantarios.

Los tejidos blandos que rodean al implante son muy semejantes en su estructura y composición a los tejidos que rodean al diente. El tejido supracrestal que rodea los implantes se denomina mucosa periimplantaria y está compuesto por el epitelio gingival queratinizado, el epitelio de unión y el tejido conectivo que se encuentra entre las células más apicales del epitelio de unión y el hueso alveolar (8).

Los tejidos blandos que rodean un diente natural y un implante, presentan por debajo de la unión epitelial el tejido conectivo. En el caso del diente natural las fibras colágenas dentogingivales, dentoalveolares y transeptales, se insertan en la superficie radicular (en el cemento acelular) corriendo en diferentes direcciones, formando paquetes de fibras que aseguran el complejo gingival al diente, evitando la migración apical (78).

En los implantes, el tejido conectivo está presente, pero no se inserta directamente en la superficie del mismo. No obstante, se observan fibroblastos unidos mediante una capa de glucoproteínas a la capa de óxido de titanio. En los tejidos periimplantarios, existe una mayor proporción de colágeno y una menor cantidad de fibroblastos, que su homólogo en el periodonto, y están surcados por

haces de fibras colágenas que discurren paralelas a la superficie del implante, insertadas en la cresta ósea y el tejido epitelial, originando un collar fibroso periimplantario que le da consistencia y tonicidad a la mucosa.

La labor de inhibición de la migración apical del epitelio de unión depende de la interacción entre el tejido conectivo y la superficie de titanio del implante (10,32).

Como ya se ha comentado anteriormente, los tejidos blandos que rodean al implante son muy semejantes en su estructura y composición a los tejidos que rodean al diente. De hecho presentan un epitelio queratinizado y la adhesión por hemidesmosomas entre el implante y el tejido periimplantario, al igual que sucede alrededor de los dientes, lo cual indica que no existen diferencias a nivel epitelial entre ambos tejidos (8).

En relación al tejido conjuntivo, la principal diferencia entre el implante y el diente natural, está dada en la orientación de las fibras colágenas debajo de la unión epitelial. El tejido gingival supracrestal posee una orientación perpendicular a la superficie dentaria, insertándose a la superficie del cemento; mientras los tejidos periimplantarios tienen sus fibras colágenas orientadas de forma paralela a la superficie del implante, formando un anillo fibroso alrededor del mismo. En el caso de las piezas dentarias, hay inserción de fibras colágenas, mientras que en el implante no existe tal unión (8).

También se ha intentado relacionar la reabsorción ósea marginal periimplantaria con el estado de los tejidos blandos que rodean a esos mismos implantes. En nuestro estudio, todos los pacientes tenían un grado de higiene bucodental adecuado con ausencia de sarro por la tartrectomía realizada previa a la colocación del implante. Lindqvist y cols.(79) encuentran que los pacientes con una buena higiene bucodental presentaban una menor reabsorción ósea alrededor del implante. Otros autores como Rocha dos Santos (80) coinciden con esta apreciación, indicando que la higiene es un factor primordial en el mantenimiento de los implantes.

El grado de queratinización del tejido es otro factor que ha sido relacionado con la reabsorción marginal. Sin embargo, los resultados en este sentido son contradictorios. Unos estudios establecen una relación negativa, otros no la encuentran (81).

También se ha observado relación entre la profundidad del surco periimplantario y la cantidad medida de encía insertada, ya que se ha comprobado que dicha profundidad es mayor cuanto mayor sea la cantidad de encía (81). En contraposición a estos hallazgos se encuentran el trabajo de Gregory (82), el cual, en su estudio a 3 años, obtuvo bolsas mayores de 4 mm. en presencia de encía desinsertada y de 2mm. o menos en presencia de mucosa queratinizada.

Respecto a la existencia de un determinado nivel de encía insertada, Bessis (83) afirma que una mucosa periimplantaria no queratinizada es compatible con la salud.

Los tejidos blandos periimplantarios juegan un papel esencial del epitelio durante la cicatrización de la herida es cubrir la superficie de cualquier tejido conectivo descubierto durante la cirugía, las células epiteliales localizadas en la periferia de la herida, producidas al momento de la instalación del implante son codificadas para dividirse y migrar a través de las partes injuriadas hasta que la continuidad epitelial sea restaurada (6).

Las células epiteliales también tienen la habilidad de ponerse en contacto con la superficie del implante, formar una lámina basal, así como hemidesmosomas y establecer una barrera que tiene las características en común con el epitelio de unión. El tejido conectivo sano alrededor del implante tiene la capacidad mantener el sellado entre el medio ambiente intraoral y el sistema de soporte interno de los implantes (7).

El epitelio tiene la capacidad de proliferar y moverse sobre las superficies, por ello la estructura y función de la mucosa alrededor de los implantes y la encía alrededor de los dientes fue examinada por Berglundh y cols. (8) en los trabajos

realizados en perros. Los tejidos blandos sanos alrededor de los dientes e implantes tenían un color rosado y una consistencia firme. Ambos tejidos estaban tapizados con un epitelio oral bien queratinizado continuo, con un epitelio de unión con dimensiones de aproximadamente 2 mm. a nivel de los dientes e implantes (8).

A partir de este estudio y otros (9,10) se encontró que a nivel de los dientes este epitelio de unión termina en la unión cemento-esmalte apical donde se halla el cemento de fibras extrínsecas, componente importante del aparato de inserción supra-alveolar. El epitelio de unión estaba separado del hueso alveolar por una zona de tejido conectivo de aproximadamente 1 mm de altura, zona rica en fibras colágenas que se proyectan desde el cemento hacia el tejido conectivo y el hueso.

Al igual que lo observado en nuestro estudio, el epitelio de unión se encuentra separado del tejido conectivo subyacente por una membrana basal rica en fibras de colágeno tipo IV y laminina (11).

La presencia de tejido conectivo es considerada como el factor que previene el crecimiento hacia apical del epitelio y ha sido demostrado en el modelo animal (12). De igual forma, parece que el tejido conectivo maduro interfiere más efectivamente que el tejido de granulación con el crecimiento apical epitelial (6).

El epitelio encontrado en el borde de la herida alrededor de los implantes es morfológica y fenotípicamente epitelio oral, se parece al que rodea a los dientes, se continua con el epitelio sulcular y de unión ambos no queratinizados, los cuales tienen diferente morfología, estructuras y expresiones fenotípicas (13).

Para Berglundh y cols. (8), la razón por la cual el epitelio detiene en su migración hacia apical, puede ser debido a la interacción entre el tejido blando y la capa de óxido de Titanio del implante.

Nuestros hallazgos histológicos coinciden con los de Listgarten y cols.(13) quienes señalan que los tejidos blandos supracrestales peri-implantarios son similares a la encía presente alrededor de los dientes, poseen una lámina propia densa, rica en colágeno, recubierta con un epitelio oral escamoso estratificado. El epitelio de unión provee una unión epitelial entre el implante y la encía que lo rodea.

El epitelio más externo sobre el implante estaba formado de un epitelio escamoso estratificado queratinizado similar al de la mucosa oral masticatoria. Se observó la presencia de la interdigitación de la papila de tejido conectivo con el tejido epitelial. Todas las células epiteliales basales estaban conectadas a la membrana basal mediante los hemidesmosomas (14).

La verdadera interacción entre el epitelio y el implante aún no está bien dilucidada. Los conocimientos actuales acerca de esta interfase han sido obtenidos de experimentos in vitro mediante cultivos de células (15, 16), y en experimentos in vivo usando implantes plásticos cubiertos con capas de Titanio evaporado (17).

En los cortes histológicos de nuestro estudio se ha observado una lámina basal formada por colágeno tipo IV y unos hemidesmosomas que funcionan como placas de anclaje que sujetan las células epiteliales a la lámina basal. McKinney y cols.(18) también observa esta configuración de la membrana basal, evidenciando la presencia de laminina o enzima que actúa como agente molecular adhesivo entre las células epiteliales y los diversos estratos que forman la lámina basal.

El compartimiento supracrestal juega un papel importante para mantener el sellado entre el medio ambiente intraoral y el sistema de soporte interno de los implantes. El tejido conectivo presente mantiene un contacto muy cercano con el implante y se encuentra en relación con el epitelio de unión y sulcular (7,8).

En este trabajo, los sujetos sin signos clínicos evidentes de inflamación (grupo control), presentaban fibroblastos y fibras colágenas en las porciones de tejido en contacto con la cabeza del implante. De igual forma, Lindhe y Berglundh

(7), observan, a nivel de los implantes, la porción apical del epitelio de unión está separada del hueso alveolar, pero continua con éste, por una zona rica en colágeno pero pobre en tejido conectivo de aproximadamente 1-1.5 mm de altura. Lo más importante de esta zona rica en colágeno es la orientación y disposición de las bandas de fibras que llegan al hueso marginal y corren más o menos paralelas a la superficie del implante. El epitelio de unión junto con la zona rica en colágeno ocupa un espacio de 3-4 mm en altura.

Por su parte, Lang y cols. (6) describen un tejido conectivo apical al epitelio de unión contiene sustancialmente más colágeno (85% versus 60%); pocos fibroblastos (1-3% versus 5-15%); pocos vasos sanguíneos (6.4% versus 7.3%) que las regiones correspondientes a los tejidos conectivos alrededor de los dientes. La parte supra alveolar de la mucosa peri-implantaria en la interfase tejido conectivo/implante de Ti tiene las características de un tejido cicatrizal, rico en colágeno y pobre en células.

El número de fibroblastos se va alterando desde los primeros casos patológicos ligeros y de ubicación muy superficial en relación al implante hasta las zonas intermedias donde se observó una disminución de aproximadamente del 60% hasta los casos de ubicación más profunda donde, en la misma ampliación, la reducción de fibroblastos alcanzaba un valor del 20%.

El corion ha sufrido alteraciones que cuando son muy marcadas, las fibras colágenas son escasas y se observa degeneración hialina.

En esta tesis, en más de la mitad (un 55%) de las muestras analizadas se encontró un grado de inflamación leve, aunque, paradójicamente los grados más severos se observan en pacientes de menor edad, apuntando a una posible hiperreactividad tisular.

Al igual que ocurre en nuestros pacientes sin alteraciones clínicas evidentes (grupo control), Berglundh y Donati (84), encuentran un infiltrado inflamatorio coriónico dominado por células plasmáticas y linfocitos B. Los linfocitos T helper predominan sobre los linfocitos T citotóxicos. También se

observan algunos macrófagos y PMNn. En este mismo sentido, los estudios de Nakajima y cols.(85), Noda y cols.(86), Donati y cols.(87) y los de Kim y cols.(88) coinciden en indicar que en el infiltrado inflamatorio se encuentra con mayor frecuencia linfocitos B que linfocitos T.

En este trabajo, como era de esperar, los pacientes con signos clínicos evidentes de inflamación (dolor, sangrado, etc.) presentaban, a nivel histológico, grados de inflamación moderada o severa. En este sentido y de acuerdo con nuestro estudio, Sanz y cols.(89) encontraron en los sujetos con tejidos periimplantarios inflamados, un epitelio con leucocitos migrados y con un infiltrado inflamatorio coriónico compuesto por células mononucleadas, células plasmática y vasos sanguíneos agrandados que ocupan aproximadamente el 65% de todo el tejido conjunto. Por su parte, Cornelini y cols.(90), en los tejidos inflamados, encontraron linfocitos, células plasmáticas y pocos polimorfonucleares neutrófilos (PMNn).

Gualini y Berglundh (91) observaron un infiltrado inflamatorio coriónico denso, muy rico en linfocitos B que se encuentran en mayor número que los linfocitos T. Por el contrario, Bullón y cols.(92) encontraron en el infiltrado inflamatorio una mayor prevalencia de los linfocitos T sobre los linfocitos B. Además hallaron células plasmáticas y macrófagos.

En nuestro trabajo, la mitad de las muestras (el 50%) presentaba un grado de edema celular leve. Al comparar el grado de edema con el sexo, se observó que las mujeres presentaban mayores grados de edema (moderado-severo) en comparación con los hombres, observándose una asociación estadísticamente muy significativa ($p=0,007$). En este estudio, el sexo parece influir en el grado de edema, siendo más severo en el sexo femenino.

También como era previsible, los individuos del grupo control tienen menores grados de edema que los sujetos de grupo pacientes con diferencias altamente significativas ($p<0,001$).

Este trabajo pone de manifiesto la posible relación directamente proporcional entre el grado de inflamación y el grado de edema. El 90,9% de los pacientes presentan grados leves tanto de inflamación como de edema. Asimismo, todos los pacientes (el 100%) con inflamación severa también presentan edema severo, existiendo relación estadísticamente muy significativa ($p=0,001$). Se aprecia relación entre el grado de inflamación y el grado de alteraciones nucleares, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$). Algo similar se observa al comparar el grado de edema y las alteraciones nucleares. También se halló una asociación estadísticamente significativa ($p<0,001$).

En el estudio histopatológico, en todos los casos se ha observado la presencia de edema celular; en algunos de ellos, muy marcado, llegando a una relación de área citoplasmática/celular de 4:1, antes de observarse ruptura de la membrana celular.

Cuando se observó la ruptura de la membrana celular, también se identificaron alteraciones nucleares en forma de fragmentación nuclear. De forma análoga a nuestros resultados, Berglundh y cols.(93) observaron un epitelio, en su porción apical, fino y ulcerado. El infiltrado inflamatorio ocupaba casi todo el espesor del tejido conjuntivo. En su porción más marginal se observaban pequeños vasos sanguíneos y fibras colágenas junto con linfocitos y células plasmáticas. En la porción más apical, existía una mayor densidad de linfocitos, células plasmáticas y PMNn.

Asimismo, Albouy y cols.(94,95), en pacientes con signos clínicos evidentes de inflamación, en el análisis histopatológico, hallaron un epitelio ulcerado e infiltrados inflamatorios densos. Estos infiltrados eran ricos en linfocitos y células plasmáticas. Los PMNn se agrupaban cerca de las bolsas periodontales y los vasos sanguíneos en la porción más profunda del tejido conjuntivo.

Son necesarios estudios más amplios que se profundicen en el estudio del verdadero papel de los tejidos blandos en el pronóstico y éxito de la terapia implantológica, conjuntamente con el estudio de los tejidos duros, en los que, la

mayoría de la literatura científica, se centra en la evaluación de la pérdida ósea marginal y su influencia en la estabilidad del implante.

Un mejor conocimiento de la histopatología periimplantaria permitirá la realización de tratamientos en mejores condiciones clínicas, minimizando las posibles complicaciones y asegurando un mayor éxito en el tratamiento. Todo ello reportará evidentes beneficios tanto para el paciente como para el profesional.

CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio son:

- 1^a. El grupo control presenta cambios histopatológicos muy ligeros, principalmente con un edema intracelular leve a nivel epitelial y, en el corion, una inflamación leve sin alteraciones sustanciales. Se identifican fibroblastos y fibras colágenas.
- 2^a. Los cambios histopatológicos encontrados en el grupo pacientes oscilan entre edemas de carácter moderado a grave con alteraciones celulares que pueden, en ocasiones, provocar la ruptura de la membrana celular. Se observan alteraciones nucleares muy marcadas (grados 2 y 3) con distribución cromatínica heterogénea, distorsión nuclear y fragmentación nuclear.
- 3^a. Casi todos los individuos del grupo pacientes presentan inflamaciones coriónicas moderadas o severas, mientras que, todos los sujetos del grupo control presentan inflamaciones leves, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El grado de inflamación no se ve influenciado por la edad, el sexo, la longitud del implante o el diente sustituido ($p > 0,05$ en todos los casos).
- 4^a. La totalidad de los individuos del grupo pacientes presentan edemas celulares moderados o severos, mientras que, todos los sujetos del grupo control presentan edemas leves, con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). En este estudio existe una relación significativa ($p = 0,007$) entre el sexo femenino y la severidad del edema celular.
- 5^a. La totalidad de los individuos del grupo pacientes presentan alteraciones nucleares moderadas (grado 2) o severas (grado 3), mientras que, todos los sujetos del grupo control presentan alteraciones nucleares leves (grado 1), hallándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). El grado de alteraciones nucleares no está afectado por la edad, el sexo, la longitud del implante o el diente sustituido ($p > 0,05$ en todos los casos).

- 6^a. En este trabajo se observa una relación directamente proporcional entre el grado de inflamación y el grado de edema, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$).
- 7^a. También se encuentra una relación directamente proporcional entre el grado de las alteraciones nucleares y el grado de inflamación ($p=0,001$) o el grado de edema celular ($p<0,001$).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bath-Balogh M, Fehrenbach MJ (eds). Dental Embryology, Histology and Anatomy. 2nd ed. St. Louis, MO, USA: Elsevier Saunders; 2006.
2. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W (eds). Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008.
3. Nanci A (ed). Ten Cate's Oral Histology, Development, Structure and Function. 7th ed. St. Louis, MO, USA: CV Mosby Comp; 2009.
4. Avery KA (ed). Essentials of Oral Histology and Embriology, a clinical approach, 3rd ed. St. Louis, MO, USA: Mosby Year-Book; 2006.
5. Gómez de Ferraris ME, Campos Muñoz A (eds). Histología y Embriología Bucodental. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2002.
6. Lang NP, Karring T, Lindhe J (eds). Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology. Implant Dentistry. Berlin: Quintessence Publising Co.; 1999.
7. Lindhe J, Berglundh T. The interface between the mucosa and the implant. Periodontol 2000 1998; 17: 47-54.
8. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. Clin Oral Implants Res 1991; 2: 81-90.
9. Berglundh T, Lindhe J, Marinello CP, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reations to de novo plaque formation at implants and teeth. Clin Oral Implants Res 1992; 3: 1- 8.
10. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the peri-implant mucosa. Biological width revisited. J Clin Periodontol 1996; 23: 971-3.
11. Cochran D. Implant therapy I. Ann Periodontol 1996; 1: 707-791.

12. Squier CA, Collins P. The relation between soft tissue attachment, epithelial down-growth and surface porosity. *J Periodontal Res* 1981; 16: 434-40.
13. Listgarten MA, Lang NP, Schroeder HE, Schroeder A. Periodontal tissues and their counterparts around endosseous implants. *Clin Oral Implant Res* 1991; 2: 1-19.
14. Steflik D, Sisk A, Parr G, Lake F, Hanes P. Experimental studies of the implant-tissue interface. *J Oral Implants* 1993; 19: 90-4.
15. Gould TR, Brunette DM, Westbury I. The attachment mechanism of epithelial cells to titanium in vitro. *J Periodontol Res* 1981; 16: 611-6.
16. Jansen JA, de Wijn JR, Wolters-Lutgerhorst JML, van Mullem PJ. Ultrastructural study of epithelial cell attachment to implant material. *J Dental Res* 1985; 64: 891-6.
17. Gould TRL, Westbury I, Brunette DM. Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent* 1984; 52: 418-20.
18. McKinney RV Jr, Steflick DE, Koth DL. The epithelium dental implant interface. *J Oral Implant* 1988; 13: 622-41.
19. Misch CE (ed). *Implantología Contemporánea*. Madrid: Mosby; 1995.
20. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennstrom J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implant Res* 1996; 7: 211-8.
21. Hansson HA, Albrektsson T, Branemark PI. Ultrastructural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 108-13.

22. Romanos G, Schroter-Kermani C, Weingart D, Strub J. Healthy human periodontal versus peri-implant gingival tissues: An immunohistochemical differentiation of the extracellular matrix. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995; 10: 750-8.
23. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorelli JP, Paquette DW, Williams RC. Soft tissue reactions to non submerged unloaded titanium implants in beagle dog. *J Periodontol* 1992; 63: 225-36.
24. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular system in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 189-93.
25. Cochran DL, Hermann JS, Schenck RK, Higginbottom FL, Buser D. Biological width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol* 1997; 68: 186 -98.
26. Seymour GJ, Gemmel E, Lenz LJ, Henry P, Bower R, Yamazaki K. Immunological infiltrates associated with osseointegrated implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1989; 4: 191-7.
27. Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J. Some characteristics of the ridge mucosa before and after implant installation. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1008- 13.
28. Liljenberg B, Gualini F, Berglundh T, Tonetti M, Lindhe J. Composition of plaque associated lesions in the gingiva and the peri-implant mucosa in partially edentulous subjects. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 119-23.
29. Tonetti MS, Imboden M, Gerber L, Lang NP. Compartmentalization of inflammatory cell phenotypes in normal gingiva and peri-implant keratinized mucosa. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 735-42.

30. Abrahamsson I, Berglundh T, Glantz PO, Lindhe J. The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 721- 7.
31. Lindhe J, Karring T, Lang N (eds). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry: Implant Concepts*. 3rd ed. Copenhagen: Munksgaard; 1998.
32. Ericsson I, Lindhe J. Probing depth at implants and teeth. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 623-7.
33. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Cafesse RG. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 191-201.
34. Freed HK; Gapper RL, Kalkwarf. Evaluation of periodontal probing forces. *J Periodontol* 1983; 54: 488-92.
35. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontol 2000* 1994; 4: 81- 6.
36. Wennstrom JL, Bengazi N, Lekholm U. The influence of the masticatory mucosa on the peri-implant soft tissue condition. *Clin Oral Implants Res* 1994; 5: 1-8.
37. Gottlieb B. Der Epithelansatz am Zahne. *Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde*. 1921; 5:142-7 (abstract).
38. Orban B, Mueller E. The gingival crevice. *J Am Dent Assoc* 1929; 16: 1206-42.
39. Waerhaug J. The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination. *Odontol Tidskr.* 1952; 60: 1-70.
40. Orban B, Bhatia H, Kollar JA, Wentz FM. The epithelial attachment (the attached epithelial cuff). *J Periodontol* 1956; 27:167-80.

41. Sicher H. Changing concepts of the supporting dental structures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1959; 12: 31-5.
42. Gargiulo AW, Wentz F, Orban B. Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol* 1961; 32: 261-7.
43. Caton J, Nyman S. Histometric evaluation of periodontal surgery. III. The effect of bone resection on the connective tissue attachment level. *J Periodontol* 1981; 52: 405-9.
44. Pennel BM, King KO, Wilderman MN, Barron JM. Repair of the alveolar process following osseous surgery. *J Periodontol* 1967; 38: 426-31.
45. Bjorn AL, Bjorn H, Grkovic B. Marginal fit of restorations and its relation to periodontal bone level. I. Metal fillings. *Odontol Revy* 1969; 20: 311-21.
46. Karlsen K. Gingival reactions to dental restorations. *Acta Odontol Scand* 1970; 28: 895-904.
47. Levine HL, Stahl SS. Repair following periodontal flap surgery with the retention of gingival fibers. *J Periodontol* 1972; 43: 99-103.
48. Drago MR, Williams GB. Periodontal tissue reactions to restorative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1981; 1: 8-23.
49. Wilson RD, Maynard G. Intracrevicular restorative dentistry. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1981; 1: 34-49.
50. van der Velden U. Regeneration of the interdental soft tissues following denudation procedures. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 455-9.

51. Pama-Benfenati S, Fugazzotto PA, Ferreira PM, Ruben MP, Kramer GM. The effect of restorative margins on the postsurgical development and nature of the periodontium. Part II. Anatomical considerations. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1986; 6: 64-75.
52. Oakley E, Rhyu IC, Karatzas S, Gandini-Santiago L, Nevins M, Caton J. Formation of the biologic width following crown lengthening in nonhuman primates. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999; 19: 529-41.
53. Ingber JS, Rose LF, Coslet JG. The "biologic width": a concept in periodontics and restorative dentistry. *Alpha Omegan* 1977; 70: 62-5.
54. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *J Periodontol* 1992; 63: 995-6.
55. Bragger U, Lauchenauer D, Lang NP. Surgical lengthening of the clinical crown. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 58-63.
56. Vacek JS, Gher ME, Assad DA, Richardson AC, Giambarresi LI. The dimensions of the human dentogingival junction. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14: 154-65.
57. Kois J. Altering gingival levels: The restorative connection, Part I: Biologic variables. *J Esthet Dent* 1994; 6: 3-9.
58. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC. Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in Beagle dogs. *J Periodontol* 1992; 63: 225-35.
59. Listgarten MA, Buser D, Steinemann SG, Donath K, Lang NP, Weber HP. Light and transmission electron microscopy of the intact interfaces between nonsubmerged titanium-coated epoxy resin implants and bone or gingiva. *J Dent Res* 1992; 71: 364-71.

60. Bengazi F, Wennstrom JL, Lekholm U. Recession of the soft tissue margin at oral implants. A 2-year longitudinal prospective study. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7: 303-10.
61. Weber HP, Buser D, Donath K, Fiorellini JP, Doppalapudi V, Paquette DW, et al. Comparison of healed tissues adjacent to submerged and nonsubmerged unloaded titanium dental implants. A histometric study in Beagle dogs. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7: 11-9.
62. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Schoolfield JD, Cochran DL. Biologic Width around one- and two-piece titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 559-71.
63. James RA. Peri-implant considerations. *Dent Clin North Am* 1980; 24: 415-20.
64. Hansson HA, Albrektsson T, Branemark PI. Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants. *J Prosthet Dent* 1983; 50: 108-13.
65. McKinney RV, Steflik DE, Koth DL. Evidence for a junctional epithelial attachment to ceramic dental implants. A transmission electron microscopic study. *J Periodontol* 1985; 56: 579-91.
66. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennstrom J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7: 212-9.
67. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 971-3.
68. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implantogingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol* 1997; 68: 186-98.

69. Abrahamsson I, Berglundh T, Moon IS, Lindhe J. Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 600-7.
70. Sarment DP, Meraw SJ. Biological space adaptation to implant dimensions. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23: 99-104.
71. Cochran D, Simpson J, Weber H. Attachment and growth of periodontal cells on smooth and rough titanium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9: 289-96.
72. Lindhe J (ed). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA; 2000.
73. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981; 52:155-170.
74. Alandez FJ, Lazaro PJ, Carasol M, Herrera JI, Bascones A. Características clínico histológicas de los tejidos blandos periimplantarios. *Avances en Periodoncia*. 1991; 3, 113-21.
75. Carmichael RP, Apse P, Zarb GA, Mc-Culloch AG. Biological, Microbiological and clinical aspects of the periimplant mucosa. The Branemark Osseointegrated implant. Chicago: Quintessence, 1989
76. Lang N, Karting T, Lindhe J. Proceedings of the 3rd European Work-shop on Periodontology Implant Dentistry 1999; Quintessence Publishing Co:141.
77. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C, Folmer T, Henry P, Herrmann I, et al. Applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multicenter study on 558 fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5: 272-81.

78. Guercio E, Dinatale E. Consideraciones estructurales y biológicas en la oseointegración. Revisión de la literatura. *Acta Odontol Venez* 2009; 47: 241-8.
79. Lindqvist LW, Rockler B, Carlsson GE. Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses. *J Prosthet Dent* 1988; 59: 59-63.
80. Rocha dos Santos CR, Santos F, Correa L. Contribuição ao estudo uniaxial epitélio-implante osteointegrado. *Odonto Ciencia* 1992;13: 173-81.
81. Donado-Azcarate A, Peris Garcia-Patron RM, Lopez-Quiles Martinez J, Sada Garcia-Lomas JM. Influencia de los tejidos blandos periimplantarios sobre la función de anclaje de la fijación: valoración en implantes Branemark a los 3 y 5 años. *Av Periodoncia* 2001; 13: 83-92.
82. Gregory M, Murphy WM, Watson CJ, Reeve PE. A clinical study of the Branemark dental implant system. *Br J Dent* 1990;168:18-23.
83. Bessis R. Gencive adhérente et implantation: nécessité? *Actualités Odonto-Stomatol* 1991; 176: 521-38.
84. Berglundh T, Donati YM. Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 87–107.
85. Nakajima T, Ueki-Maruyama K, Oda T, Ohsawa Y, Ito H, Seymour GJ, Yamazaki K. Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. *J Dent Res* 2005; 84: 639–43.
86. Noda D, Hamachi T, Inoue K, Maeda K. Relationship between the presence of periodontopathic bacteria and the expression of chemokine receptor mRNA in inflamed gingival tissues. *J Periodontal Res* 2007; 42: 566–71.
87. Donati M, Liljenberg B, Zitzmann UN, Berglundh T. B-1a cells and plasma cells in periodontitis lesions. *J Periodontal Res* 2009; 44: 683–8.

88. Kim YC, Ko Y, Hong SD, Kim KY, Lee YH, Chae C, Choi Y. Presence of *Porphyromonas gingivalis* and plasma cell dominante in gingival tissues with periodontitis. *Oral Diseases* 2010; 16: 375–81.
89. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Branemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clinical Oral Implants Res* 1991; 2: 128–34.
90. Cornelini R, Artese L, Rubini C, Fioroni M, Ferrero G, Santinelli A, Piattelli A. Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2001; 16: 389–93.
91. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 14–18.
92. Bullon P, Fioroni M, Goteri G, Rubini C, Battino M. Immunohistochemical análisis of soft tissues in implants with healthy and periimplantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clinical Oral Implants Res* 2004; 15: 553–9.
93. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 341–7.
94. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. *Clinical Oral Implants Res* 2008; 19: 997–1002.
95. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations. *Clinical Oral Implants Res* 2009; 20: 366–71.