

Derecho Izquierdo  
6 2 6 8 3 7 6 2 3 2 2 6 5 1 6 5 2 5 3 2 2 3 2 2 2 1 2 3 2 3 3 2 7 3 3 2 4 5

# Metaanálisis y estudio clínico retrospectivo a largo plazo en periodontitis agresiva generalizada

Tesis Doctoral de

**Lucía Díaz-Faes Espiago**

Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública



UNIVERSIDAD DE GRANADA

2020

8 9 5 6 2 6 5 2 3 5 1 7 6 5 8 2 6 7 2 0 2 0 7 2 5 4 1 4 3 2 6 7 2 4 3 2 5 7 4 2

# **Metaanálisis y estudio clínico retrospectivo a largo plazo en periodontitis agresiva generalizada**

Tesis Doctoral de

**Lucía Díaz-Faes Espiago**

Director Prof. Dr. Francisco Mesa Aguado

**Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública**



**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**

2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Lucía Díaz-Faes Espaigo  
ISBN: 978-84-1306-627-1  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63886>





A Miguel,



## Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han estado involucradas en esta tesis doctoral, especialmente a mi director, el Prof. Dr. Francisco Mesa Aguado, por su amor a la ciencia, por su cercanía y por la confianza que mostró en mí en todo momento.

A Ana Fernández Somoano, por esa capacidad de convertir lo complicado en sencillo y mostrarlo con humildad.

A Antonio Magán, Manuel Bravo y Adrián Guerrero, porque han sido un apoyo fundamental.

Mis padres merecen una mención especial. Gracias por enseñarme a ser valiente y por confiar y creer en mí cada día.

Y por supuesto a Miguel, ejemplo de lucha y pasión por la investigación, experto en sobrevivir tormentas y salir fortalecido. Por no dejarme rendirme, por mostrarme siempre la luz. Gracias por mejorar las estadísticas.





## Repercusión científica y actividad formativa

Los resultados de esta tesis doctoral han sido publicados en dos artículos científicos del primer cuartil del *Journal Citation Reports*:

1. Díaz-Faes L, Guerrero A, Magán-Fernández A, Bravo M, Mesa F. Tooth loss and alveolar bone crest loss during supportive periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis: retrospective study with follow-up of 8 to 15 years. *J Clin Periodontol* 2016; 43: 1109–1115. doi: 10.1111/jcpe.12596.
2. Díaz-Faes L, Fernández-Somoano A, Magán-Fernández A, Mesa F. Efficacy of regenerative therapy in Aggressive Periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Oral Invest.* 2020. doi: 10.1007/s00784-020-03237-0. *Publicado online.*

También se ha participado en varios congresos nacionales:

1. Comunicación formato póster de Investigación en la 50º Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) celebrada en Valencia en 2016, bajo el título “Pérdida ósea alveolar en periodontitis agresivas generalizadas. Estudio retrospectivo entre 8 y 15 años”. Autores Magán-Fernández, A; Díaz-Faes, L; Guerrero, A; Bravo, M; Mesa, F. (Anexo 1)

2. Comunicación formato póster de Investigación en la 53ª Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) celebrada en Valencia en 2019, bajo el título “Eficacia de la terapia regenerativa en periodontitis agresiva: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados”. Autores Muñoz-Martínez, R; Díaz-Faes, L; Fernández-Somoano, A; Magán-Fernández, A; Puga-Guil, P; Ibáñez-Romero, C; Mesa, F. (Anexo 2)

El primero de nuestros artículos (J Clin Periodontol 2016; 43: 1109-1115), además, fue seleccionado por la European Federation of Periodontology en su selección mensual de artículos (JCP Digest 2016-12). (Anexo 3)

A fecha 15 de febrero de 2020, el primer artículo ha sido citado 12 veces, según PMC, Scopus, Wiley Online Library y Research Gate.

La actividad formativa específica de la doctoranda consistió en:

1. Taller teórico-práctico de revisiones sistemáticas y metaanálisis, impartido por el Dr. Aurelio Tobías, investigador del CSIC especializado en el análisis estadístico de metaanálisis, dentro del marco 10º Aniversario del Aula de Investigación SEPA (Sociedad Española de Periodoncia). Colegio de Odontólogos de la I Región, Madrid, 17 de febrero de 2018 (8 horas).

2. XVII Curso de Metodología de Investigación en Periodoncia y Osteointegración. Universidad de Oviedo, 22-23 de febrero de 2019 (20 horas).



## Resumen

La anteriormente denominada periodontitis agresiva (PAg) afecta a gente joven sin antecedentes médicos de interés pero con historia de agregación familiar, y se caracteriza por una rápida destrucción de la inserción periodontal y del hueso de soporte [68]. La nueva clasificación del “World Workshop on Periodontal and Peri-Implant Disease Classification” [15], sugiere que la PAg se podría encuadrar en una periodontitis estadio III o IV y grado C o tasa rápida de progresión [137].

Este proyecto fue diseñado con el objetivo de valorar la destrucción ósea y la pérdida de dientes en pacientes tratados de PAg e identificar los factores de riesgo para esa pérdida (*Estudio 1*). Además, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de las terapias de regeneración periodontal en defectos infraóseos producidos por esta enfermedad (*Estudio 2*).

En primer lugar, se realizó un estudio retrospectivo observacional que incluyó a 25 sujetos (656 dientes) tratados de periodontitis agresiva generalizada (PAgG), que acudían a mantenimiento periodontal. Se recogieron variables sociodemográficas, periodontales y radiográficas tras el tratamiento y en el seguimiento a los 8-15 años. La evaluación de los factores de riesgo para la pérdida de dientes se realizó mediante modelos de regresión lineal. La pérdida media de dientes por paciente fue de  $1.12 \pm 2.01$  debido a todo tipo de causas y de  $0.9 \pm 2.0$  por causa

periodontal, tras un seguimiento medio de  $10.9 \pm 2$  años. Las variables clínicas mejoraron en el seguimiento, con una reducción media de  $-1 \pm 0.8$  mm en profundidad de sondaje periodontal (IC 95% -0.7, -1.3) y de  $-0.6 \pm 0.9$  mm en pérdida de inserción clínica (IC 95% -0.9, -0.2). La pérdida media de la cresta ósea tras el seguimiento fue de  $0.36 \pm 0.56$  mm (IC 95% 0.10, 0.61). El tabaquismo se asoció a la pérdida de dientes ( $p = 0.052$ ). Podemos concluir, por tanto, que la tasa media de pérdida de dientes en sujetos tratados de PAgG y bajo mantenimiento periodontal es baja, las variables clínicas mejoran tras el seguimiento y la pérdida ósea es mínima (*Estudio 1*).

En cuanto al metaanálisis, se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados, con un seguimiento de 6 a 12 meses, que comparaban un grupo tratado con terapia regenerativa con otro grupo tratado únicamente con desbridamiento quirúrgico, en sujetos tratados de PAg. Se incluyeron seis estudios en el metaanálisis y se analizaron variables clínicas y radiográficas. La profundidad de sondaje periodontal fue menor a los seis meses en pacientes tratados con terapias regenerativas que en aquellos tratados con desbridamiento quirúrgico [1.00mm,  $p < 0.001$ , 95% IC (0.67, 1.34)]. A los 12 meses esta diferencia fue menos marcada [0.41 mm,  $p = 0.12$ , 95% IC (-0.10, 0.91)]. La distancia entre la unión ameloementaria y la cresta alveolar a los 6 [1.36mm,  $p < 0.001$ , 95% IC (1.03, 1.68)] y 12 meses [0.90mm,  $p = 0.01$ , 95% IC (0.24, 1.56)] fue menor en el grupo tratado con regeneración. Por lo tanto, el uso de biomateriales para terapia regenerativa

en PAg parece ser más efectivo que el desbridamiento quirúrgico a corto plazo. La terapia regenerativa es una técnica a tener en cuenta en la prevención de la pérdida dental; no obstante, la calidad de la evidencia proporcionada por los estudios del metaanálisis es limitada, por lo que no podemos afirmar que la regeneración periodontal sea mejor técnica que la cirugía de acceso periodontal a medio plazo. (*Estudio 2*).





## Abstract

The formerly known as Aggressive periodontitis (AgP) affects young people with a non-contributory medical history and self-reported familiar aggregation and is characterized by a rapid attachment loss and bone destruction [68]. Recently, the results of the “World Workshop on Periodontal and Peri-Implant Disease Classification” [15] were published, to update the classification of periodontal diseases. AgP could be included in periodontitis stages III or IV, and in grade C or rapid rate of progression [137].

This project was designed with the aim of assessing alveolar bone destruction and tooth loss in patients treated for AgP and to identify risk factors for that loss (*Study 1*). Also, a systematic review and meta-analysis was performed to evaluate the efficacy of regenerative therapies for the treatment of periodontal intrabony defects in AgP (*Study 2*).

Firstly, a retrospective observational study was performed. It included 25 generalized AgP (GAgP) patients with 656 teeth after periodontal treatment (baseline). Data were gathered on sociodemographic, periodontal and radiological variables at baseline and at the end of follow-up (8 to 15 years). Linear regression models were used to assess the association of risk factors with tooth loss. The mean tooth loss per patient was  $1.12 \pm 2.01$  for all causes and  $0.9 \pm 2.0$  for periodontal disease after mean follow-up of  $10.9 \pm 2$  years. Clinical variables were

improved at the end of follow-up, with a mean reduction of  $-1\pm 0.8$  mm in probing pocket depth ( $-0.7$  to  $-1.3$ , 95% CI) and  $-0.6\pm 0.9$  mm in clinical attachment loss ( $-0.9$  to  $-0.2$ , 95% CI). Mean alveolar crest loss at the end of follow-up was  $0.36\pm 0.56$  mm ( $0.10$ - $0.61$ , 95% CI). Smoking was associated with tooth loss ( $p=0.052$ ). We can conclude that tooth loss rate was low in GAgP in a regular supportive care programme. Clinical variables improved, and bone loss was minimal over time (*Study 1*).

A systematic search of the literature for randomized controlled clinical trials including patients treated for aggressive periodontitis that compared a group treated with regenerative therapy with another group treated with surgical debridement alone, was conducted by two independent reviewers. Five studies were included in the meta-analysis of clinical and/or radiographic parameters at six and 12 months. Probing pocket depth was smaller at six months in patients treated with regenerative therapies compared to those treated with regular debridement [ $1.00$ mm,  $p<0.001$ , 95% CI ( $0.67$ ,  $1.34$ )]. At 12 months this difference was less marked [ $0.41$  mm,  $p=0.12$ , 95% CI ( $-0.10$ ,  $0.91$ )]. The distance between the cemento-enamel junction and the alveolar crest at both six [ $1.36$ mm,  $p<0.001$ , 95% CI ( $1.03$ ,  $1.68$ )] and 12 months [ $0.90$ mm,  $p=0.01$ , 95% CI ( $0.24$ ,  $1.56$ )] was smaller in the group treated with regeneration. Regeneration should be considered as a therapy to prevent tooth loss, although more studies with larger sample size and longer follow-up are needed (*Study 2*).

# Índice

Agradecimientos . . . . .	7
Repercusión científica y actividad formativa . . . . .	9
Resumen . . . . .	13
Abstract . . . . .	17
<b>1 Introducción</b>	<b>23</b>
1.1 Clasificación de las enfermedades periodontales . . . . .	24
1.2 Epidemiología de la enfermedad periodontal agresiva . . . . .	35
1.3 Etiología y patogenia de las enfermedades periodontales . . . . .	36
1.3.1 Etiología bacteriana y respuesta del huésped . . . . .	36
1.3.2 Aspectos genéticos de la susceptibilidad del huésped . . . . .	40
	19

1.3.3	Factores ambientales . . . . .	44
1.4	Tratamiento periodontal . . . . .	45
1.4.1	Regeneración periodontal . . . . .	46
1.5	Pronóstico y mantenimiento periodontal . . . . .	48
<b>2</b>	<b>Justificación</b>	<b>51</b>
<b>3</b>	<b>Hipótesis</b>	<b>53</b>
<b>4</b>	<b>Objetivos</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Metodología</b>	<b>57</b>
5.1	Estudio 1 . . . . .	59
5.1.1	Diseño del estudio . . . . .	59
5.1.2	Variables del estudio . . . . .	63
5.1.3	Análisis estadístico . . . . .	68
5.2	Estudio 2 . . . . .	69
5.2.1	Diseño del estudio . . . . .	69

5.2.2	Estrategia de búsqueda . . . . .	71
5.2.3	Análisis estadístico . . . . .	73
<b>6</b>	<b>Resultados</b>	<b>75</b>
6.1	Estudio 1 . . . . .	75
6.2	Estudio 2 . . . . .	85
6.2.1	Selección de estudios . . . . .	85
6.2.2	Características de los estudios . . . . .	89
6.2.3	Síntesis de resultados . . . . .	93
<b>7</b>	<b>Discusión</b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>115</b>
	<b>Bibliografía</b>	<b>117</b>
	<b>Índice de Figuras</b>	<b>147</b>
	<b>Índice de Tablas</b>	<b>149</b>
		21

<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>151</b>
<b>Anexos</b>	<b>155</b>
Anexo 1. Póster de Investigación en la 50º Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) . . . . .	156
Anexo 2. Póster de Investigación en la 53º Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA) . . . . .	157
Anexo 3. Publicación en JCP Digest (Estudio 1) . . . . .	158
Anexo 4. Aprobación del Comité de Ética en la Investigación del Servicio Andaluz de Salud Provincial de Málaga (Estudio 1) . . . . .	159
Anexo 5. Consentimiento informado de los sujetos participantes (Estudio 1) . . . . .	160
Anexo 6. Formulario de registro de participantes (Estudio 1) .	162
Anexo 7. PRISMA checklist (Estudio 2) . . . . .	167
Anexo 8. Estrategia de búsqueda bibliográfica (Estudio 2) . .	169

# 1

## Introducción

La enfermedad periodontal es un conjunto de afecciones infecciosas de origen bacteriano que afecta a los tejidos de soporte del diente. Aunque el factor etiológico primario es el bacteriano, la periodontitis es una enfermedad multifactorial que se presenta en individuos susceptibles. Es decir, las bacterias son una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad. Los factores del huésped y los factores de riesgo externos poseen una gran importancia en la predisposición, expresión y progresión de la enfermedad. Slots recoge todos estos aspectos en la siguiente definición: La periodontitis es una enfermedad infecciosa que afecta a los tejidos de soporte del diente y exhibe un amplio rango de manifestaciones clínicas, microbiológicas e inmunológicas. Está asociada y probablemente causada por una interacción dinámica y multifactorial entre agentes infecciosos específicos,



la respuesta inmune del huésped, una exposición a un ambiente perjudicial y una genética predisponente [128].

## **1.1 Clasificación de las enfermedades periodontales**

La periodontitis se manifiesta clínicamente mediante la destrucción de los diferentes componentes del periodonto (epitelio de unión, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar) dando lugar a la llamada pérdida de inserción clínica. No todas las periodontitis son iguales y, durante los últimos casi 20 años, hemos estado siguiendo la clasificación de Armitage [4]. Sin embargo, en 2018 se publicaron los resultados del “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions” con el objetivo de actualizar y desarrollar una nueva clasificación de las enfermedades periodontales [15].

La anteriormente denominada PAg es una forma particularmente grave de enfermedad periodontal que cursa con cuadros de coagregación familiar. Afecta predominantemente a los sujetos más jóvenes y se caracteriza por una destrucción temprana de la inserción clínica periodontal [4].

En 1999, el “World Workshop of Periodontology” definió PAg ba-

sándose en las características primarias que se incluían en las historias médicas de pacientes con enfermedad periodontal [4]. Hallaron tres características comunes: pérdida rápida de inserción periodontal, súbita destrucción ósea y agregación familiar de casos [68]. Según los autores del “World Workshop of Periodontology”, estos criterios deberían ser suficientes para distinguir los casos de PAg de los casos de periodontitis crónica (PC), la forma más común de enfermedad periodontal. Sin embargo, esta clasificación ha resultado polémica y permite la interpretación personal. En concreto, la definición de “progresión rápida” es difícil de establecer.

En 1989 tuvo lugar el “World Workshop in Clinical Periodontology”, que reconoció que la periodontitis tenía varias presentaciones clínicas, diferentes edades de inicio y tasas de progresión [15]. Basándose en estas variables, el taller de expertos categorizó la periodontitis como prepuberal, juvenil (localizada y generalizada), del adulto y rápidamente progresiva. En 1993 se organizó el “1<sup>st</sup> European Workshop on Periodontics” y se propuso simplificar la anterior clasificación y agrupar la periodontitis en dos clases principales: periodontitis adulta y periodontitis de inicio precoz [67].

No fue hasta el “World Workshop of Periodontology” de 1999 cuando se realizaron cambios importantes en la clasificación de la periodontitis, la cual ha estado en uso durante los últimos 19 años [4].

### “World Workshop of Periodontology” (1999)

En este seminario internacional de 1999 se reclasificaron las periodontitis en tres tipos principales (crónica, agresiva y necrosante) y en manifestaciones periodontales de las enfermedades sistémicas [4].

De acuerdo a esta clasificación, la periodontitis crónica sustituye al antiguo término “periodontitis del adulto” acuñado por la Asociación Americana de Periodoncia (AAP) en 1989 en el “1<sup>st</sup> World Workshop in Clinical Periodontics” [14]. La periodontitis crónica engloba aquellos casos en los que existen muchos factores locales específicos que facilitan el acúmulo de biofilm bacteriano y donde la enfermedad suele presentar una progresión lenta a lo largo del tiempo.

La PAg sustituye a la antiguamente llamada “periodontitis de aparición precoz”, término también acuñado por la Asociación Americana de Periodoncia (AAP) en 1989 en el “1<sup>st</sup> World Workshop in Clinical Periodontics”, refiriéndose principalmente a la edad de la aparición o diagnóstico en el paciente. La PAg agrupa aquellos casos que se caracterizan por:

- Historia clínica sin particularidades.
- Pérdida de nivel de inserción clínica (NIC) y destrucción ósea rápidas.
- Agregación familiar de casos.

En algunos casos de PAg también se presentan una serie de características secundarias:

- Cantidad de depósitos microbianos incompatible con la magnitud de la destrucción del tejido periodontal.
- Proporción elevada de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa).
- Anormalidades en los neutrófilos polimorfonucleares (PMN).
- Fenotipo de macrófago hiperreactivo, que incluye la producción elevada de prostaglandina de E2 (PGE2) y de interleucina-1  $\beta$  (IL-1b) en respuesta a las endotoxinas bacterianas.

La aparición temprana de la PAg es crucial para comprender la enfermedad, ya que esto indica que la microbiota es muy virulenta o que la susceptibilidad del sujeto es muy elevada.

La PAg se subdivide en 2 grupos basándose en características clínicas y de laboratorio específicas:

1. PAgG (Figura 1.1):

- Pérdida de inserción periodontal avanzada a nivel interproximal en tres o más dientes que no sean primeros molares ni incisivos.

- Pacientes generalmente menores de 30 años, aunque podrían ser mayores.
- Naturaleza episódica pronunciada de la destrucción de la inserción periodontal y del hueso alveolar.
- Pobre respuesta sérica de anticuerpos frente a la presencia de agentes infecciosos.



Figura 1.1: Periodontitis agresiva generalizada (PAgG).

2. Periodontitis agresiva localizada (PAgL) (Figura 1.2):

- Pérdida de inserción avanzada a nivel interproximal localizada en los primeros molares o incisivos y que no afecta

a más de dos dientes al margen de los primeros molares e incisivos. Ha de presentarse al menos en dos dientes permanentes.

- Aparición en el periodo circumpúber.
- Potente respuesta sérica de anticuerpos frente a la presencia de agentes infecciosos.



Figura 1.2: Periodontitis agresiva localizada (PAgL).

“World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” (2017)

En noviembre de 2017 se reunieron en Chicago un grupo de más de 100 expertos en el “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” para analizar el

presente de la enfermedad periodontal. Recientemente, se han publicado los resultados de dicha reunión [15]. La clasificación actual de las enfermedades periodontales utilizada por periodoncistas en todo el mundo en su práctica diaria se remontaba a 1999. Desde entonces, se han producido muchos avances importantes en la comprensión de las enfermedades periodontales, y la periimplantitis se ha convertido en un importante nuevo problema. A continuación se detalla la nueva clasificación:

Clasificación de las enfermedades periodontales (2017):

1. Salud periodontal, enfermedades gingivales [17, 139].
  - (a) Salud periodontal.
  - (b) Gingivitis inducida por biofilm dental.
  - (c) Gingivitis no inducida por biofilm dental.
2. Periodontitis [105][58][137].
  - (a) Periodontitis necrotizante.
  - (b) Periodontitis.
  - (c) Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas.
3. Otros condicionantes que afectan al periodonto [105][58].
  - (a) Enfermedades sistémicas o condiciones que afectan a los tejidos periodontales de soporte.

- (b) Abscesos periodontales y lesiones endo-periodontales.
- (c) Defectos mucogingivales.
- (d) Fuerzas oclusales traumáticas.
- (e) Factores relacionados con el diente o la prótesis.

Clasificación de las enfermedades periimplantarias (2017) [137]:

1. Salud periimplantaria.
2. Mucositis periimplantaria.
3. Periimplantitis.
4. Deficiencias periimplantarias de tejido blando o duro.

El término PAg desaparece en esta nueva clasificación. Se eliminaron los términos periodontitis "crónica" o "agresiva", y se categorizó la periodontitis en periodontitis necrotizante, periodontitis asociada a enfermedades sistémicas y periodontitis. La periodontitis se clasificó en etapas según su severidad o complejidad de manejo clínico (Tabla 1.1) y en grados según su velocidad de progresión (Tabla 1.2). La PAg podría incluirse en las etapas III o IV de la periodontitis, y en el grado C o tasa rápida de progresión.

Fine y cols. fueron los encargados en este "World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions"



Tabla 1.1: Clasificación de la periodontitis basada en estadios “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” (2017).

ESTADÍOS		Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Severidad	Pérdida NIC interdental	1-2 mm	3-4 mm	$\geq 5$ mm	
	Pérdida ósea radiográfica	Tercio coronal ( $<15\%$ )	Tercio coronal (15-30%)	Se extiende al tercio medio o apical de la raíz	Pérdida de dientes por periodontitis $\geq 5$ dientes
	Pérdida de dientes	Sin pérdida de dientes por causa periodontal			Pérdida de dientes por periodontitis $\geq 5$ dientes Rehabilitación compleja debido a: - Disfunción masticatoria - Trauma oclusal secundario (movilidad dental $\geq$ grado 2) - Defecto severo de la cresta ósea - Colapso de mordida - $< 20$ dientes remanentes (10 pares opuestos)
Complejidad	Local	Máxima PS $\leq 4$ mm. Pérdida ósea mayoritariamente horizontal	Máxima PS $\leq 5$ mm. Pérdida ósea mayoritariamente horizontal	PS $> 6$ mm. Pérdida ósea vertical $\geq 3$ mm. Furchas tipo II o III. Defecto de cresta moderado	
Extensión y distribución	Añadir como descriptor	Para cada estadio, se ha de describir la extensión como localizada ( $< 30\%$ de dientes involucrados), generalizada o con patrón molar/incisivo			

NIC: nivel de inserción clínica; PS: profundidad de sondaje periodontal.

Tabla 1.2: Clasificación de periodontitis basada en grados "World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions" (2017).

GRADOS		GRADO A: baja tasa de progresión	GRADO B: tasa media de progresión	GRADO C: alta tasa de progresión
Evidencia directa de progresión	Datos longitudinales (pérdida ósea radiográfica o del NIC)	Sin pérdida ósea en los últimos 5 años	<2 mm en los últimos 5 años	≥2 mm en los últimos 5 años
Evidencia indirecta de progresión	Fenotipo	Mucho depósito de biofilm con bajo nivel de destrucción	Moderado depósito de biofilm y moderada destrucción	Destrucción que excede la cantidad de biofilm. Rápida progresión y/o aparición temprana (patrón incisivo/molar, mala respuesta a terapias antibacterianas)
Factores de riesgo	Fumadores	No fumadores	Fumadores <10 cigarros/día	Fumadores ≥ 10 cigarros/día
Modificadores	Diabetes	Normoglicemia	HbA1c <7% en diabéticos	HbA1c ≥7% en diabéticos

NIC: nivel de inserción clínica.

(2017) de revisar el término PAg. Exponen que es una entidad difícil de definir y que ha generado mucha controversia, pero que se podría calificar como una enfermedad diferente debido a su naturaleza agresiva, la localización de las lesiones, la tendencia familiar y la escasez de su biofilm subgingival. En algunos casos concretos se observa una relación directa con bacterias específicas de la PAg y la edad no parece ser definitoria de la enfermedad [38].

Sugieren una nueva definición de PAg para poder diagnosticar fácilmente la enfermedad en su etapa más temprana y para poner un mayor énfasis en el modelo multi-causal de la enfermedad. Proponen tener en cuenta los factores agravantes y genéticos desde un primer momento, si bien reconocen que se necesitan estudios con mayores tamaños de muestra para poder definir la enfermedad de manera más restrictiva.

Señalan dos factores clave en la identificación de la enfermedad. El primero es la pérdida ósea alveolar en los primeros molares como característica fenotípica de la PAgL y el segundo la presencia de *Aa* en adolescentes descendientes de África o Medio Oriente. Basándose en esto, Fine y cols. creen potencialmente posibles los estudios longitudinales en este grupo de pacientes [38].

Además, las tecnologías altamente sofisticadas y reproducibles capaces de analizar cantidades mínimas de placa, saliva o fluido crevicular nos permiten examinar los factores microbiológicos, los del huésped y los genéticos simultáneamente. Esto debería permitir un progreso signi-

ficativo en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de esta forma agresiva de enfermedad periodontal.

## **1.2 Epidemiología de la enfermedad periodontal agresiva**

La PAg presenta una prevalencia mucho menor que la periodontitis crónica. Se calcula que en países desarrollados, hasta un 43 % de la población adulta presenta una pérdida de inserción clínica  $\geq 4\text{mm}$  en uno o varios dientes [138].

Según la reciente revisión sistemática de Nibali y cols. [97], la prevalencia de la PAg oscila entre el 0,2 % en los caucásicos y el 2,6 % en los afroamericanos niños y adultos jóvenes [2][74].

La PAg podría ser considerada como una enfermedad huérfana o rara (enfermedad huérfana es aquella que afecta a 1/200.000 individuos en los Estados Unidos) y además también es silenciosa (el individuo no aprecia síntomas iniciales). Esto hace aún más importante crear una definición restrictiva para poder diagnosticar la enfermedad en estadíos iniciales [97].

## 1.3 Etiología y patogenia de las enfermedades periodontales

El inicio y la progresión de las enfermedades periodontales está influido por factores locales y sistémicos. Numerosos estudios han documentado que la probabilidad de tener enfermedad periodontal se ve afectada por factores de riesgo como el nivel socioeconómico bajo, determinadas enfermedades sistémicas, tabaco o presencia de determinadas bacterias.

### 1.3.1 Etiología bacteriana y respuesta del huésped

La periodontitis es considerada una enfermedad multifactorial, pero hemos de tener en cuenta que el agente etiológico primario es el bacteriano [47, 48].

Los estudios de Newman y cols. y de Slots fueron los primeros que intentaron identificar a las bacterias involucradas mediante técnicas de cultivo. Estos hallaron la presencia de gérmenes gram negativos en aproximadamente dos tercios de los microorganismos aislados de bolsas periodontales profundas [95, 94, 127].

Los microorganismos detectados más frecuentemente en PAgG son: *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Aa*, y *Tannerella forsythia* (*Tf*) [150].

Nuestro grupo realizó una investigación en 60 pacientes con PAg y 123 con PC y encontró que la cantidad de bacterias del complejo rojo de Socransky (*Pg*, *Tf*, *Treponema denticola* (*Td*)) fue mayor en PAg, principalmente a expensas de *Td*, pero sin diferencias estadísticamente significativas. En ambos modelos de periodontitis, el análisis multivariante demostró que *Tf* se asoció a bolsas profundas (severidad) mientras que *Td* lo hacía con sitios de mayor inflamación (sangrado gingival). La presencia de *Aa* casi triplicó su cantidad en PAg con respecto a PC [69].

*Aa* es un bacilo gramnegativo inmóvil, corto y anaerobio facultativo y es considerado una bacteria clave para la PAg. Esta consideración se basó en cuatro puntos clave de los estudios de Socransky y Haffajee en 1992 [130].

1. Estudios de asociación que vincularon el microorganismo con la enfermedad: Según Tonetti & Mombelli [135], el *Aa* se encuentra en proporciones elevadas en el 90 % de las lesiones de pacientes con PAgL, sin que se detecte en localizaciones adyacentes periodontalmente sanas. Asimismo, un elevado porcentaje de los pacientes con PAgL presentan títulos elevados de anticuerpos a *Aa*, sin que se detecten niveles altos en pacientes con otro tipo de enfermedad periodontal. También se demostraron cantidades elevadas de *Aa* en sitios que presentaban signos de destrucción de tejido periodontal reciente o en curso [49, 78, 77]. Si bien, en

un estudio reciente de Delatola y cols. demostró que *Aa* estaba asociado a PAg en sujetos jóvenes pero no en los de mayor edad [28].

2. Demostración de los factores de virulencia potencialmente patógenos de *Aa*: leucotoxina, endotoxina, bacteriocina, factores inmunosupresores, colagenasas y factores inhibidores de la quimiotaxis [149].
3. Hallazgo de respuestas séricas contra *Aa* [78, 73, 140, 3, 31, 39, 144, 116].
4. Correlación entre los resultados del tratamiento y los niveles posteriores de *Aa* [49, 77, 129, 18, 63, 109].

Se considera que las bacterias asociadas con enfermedades causan la destrucción del periodonto marginal por medio de dos mecanismos:

- La acción directa de los microorganismos o de sus subproductos sobre los tejidos del huésped.
- Como resultado de sus respuestas inflamatorias generadoras de lesiones tisulares.

La diseminación apical de las bacterias adheridas al tejido duro y no exfoliable de los dientes podría ser controlada por una primera línea de defensa compuesta de mecanismos de alto recambio de células del

epitelio de unión, del flujo hacia el exterior del fluido crevicular y de la migración orientada de los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) a través del epitelio de unión [103].

Modificado de Page: Mecanismo de defensa del huésped en el surco gingival[103]:

- Barrera epitelial y epitelio de unión intactos.
- Acción de lavado de la saliva, aglutininas, anticuerpos.
- Acción de lavado del líquido gingival, opsoninas, anticuerpos, complemento y otros componentes del plasma.
- Producción de anticuerpos locales.
- Altos niveles de recambio tisular.
- Presencia de flora normal o de especies beneficiosas.
- Emigración de PMNs y otros leucocitos.

En su día se propuso que la PAgL podía evolucionar a PAgG si los niveles séricos de IgG e IgA de *Aa*, *Pg* u otros patógenos eran insuficientes. Fine y cols. destacaron en su artículo derivado de la “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” que los pacientes con una respuesta robusta de anticuerpos a dichos agentes infecciosos, no progresarían de PAgL a PAgG [38].



Ebersole y cols. demostraron la existencia de una respuesta local de anticuerpos a *Aa* en sitios específicos [32]. Según Fine y cols., los PMNs y los macrófagos responden a las citoquinas en los estadios iniciales de la infección, que son elementos clave en la respuesta celular inflamatoria [38]. Además, las colonias de granulocitos estimulan factores como MIP1a, IL-6 y IL-1b, que hoy en día se consideran biomarcadores potencialmente útiles [38, 37].

### **1.3.2 Aspectos genéticos de la susceptibilidad del huésped**

#### 1.3.2.1 Coagregación familiar

La PAg es una enfermedad multifactorial y genéticamente compleja. Los polimorfismos genéticos influyen en el tipo de enfermedad de un modo sofisticado, influyendo la variabilidad genética y la influencia de los factores ambientales y locales. La mayor parte de la evidencia científica sobre predisposición genética a PAg proviene del análisis de familias afectadas en dos o más generaciones. La prevalencia de PAg dentro de las familias afectadas asciende al 40-50 % [84] y los resultados son consistentes en cuanto a herencia autosómica dominante y recesiva, no tanto en cuanto a la herencia ligada al cromosoma X [83].

La herencia autosómica dominante comprende que cada generación se ve afectada, mostrándose así una prevalencia de PAg despropor-

cionada en determinadas familias (40-50% de cada generación afectada). En el estudio con mayor número de muestra, los resultados fueron de un 70% de herencia autosómica dominante para la población Afroamericana y de un 73% para la caucásica [79]. En otro estudio en población caucásica del norte de Europa, la herencia fue predominantemente autosómica dominante y ligada al cromosoma X [53].

En la herencia autosómica recesiva no se ve afectada cada generación. Tanto el estudio de Saxén y Nevanlinna [119] como el de Long y cols. [75] sitúan el ratio de segregación en un 25%.

La hipótesis de la herencia dominante ligada al cromosoma X se debe a la mayor prevalencia en mujeres y a la transmisión de la enfermedad a través de las generaciones. Si bien es cierto que con la aparición de los análisis de segregación, la idea de la herencia ligada al cromosoma X ha sido refutada [84].

#### 1.3.2.2 Polimorfismos de los nucleótidos

En los últimos años, se ha visto claramente que muchas enfermedades crónicas como la periodontitis son poligénicas, lo que quiere decir que un único defecto genético no es el responsable del desarrollo de la enfermedad [38]. Los genes modificadores pueden controlar las respuestas inmunitarias que determinan la extensión clínica y la gravedad de la destrucción periodontal en la PAg.

La mayor parte de los estudios sobre polimorfismos genéticos en periodontitis tienen un tamaño muestral muy pequeño, por lo que existe un riesgo evidente de falsos positivos y falsos negativos, debido al bajo poder estadístico [66]. Además, el genotipo y las frecuencias de los alelos pueden variar según la etnia [83], de manera que un factor de riesgo genético en una población puede no serlo para otra.

La investigación sobre polimorfismos genéticos tiene un éxito limitado en cuanto a identificar factores genéticos reproducibles para la PAg y la PC. No obstante, existe evidencia científica que asocia la PAg con los polimorfismos de los genes IL1B, IL1RN, Fc  $\gamma$  RIIIb, VDR y TLR [66].

Nuestro grupo, ha demostrado recientemente que el polimorfismo en el gen RN de la IL-1Ra (rs419598) se asocia a una reducción en la susceptibilidad para PAgG y PC en población europea, quizás mediado por una reducción en la carga de *Pg*, *Tf*, y *Prevotella* intermedia (*Pi*) [86].

Nikolopoulos y cols. [98] realizaron un metaanálisis para investigar la asociación de ciertos polimorfismos genéticos con PC y PAg. No encontraron ninguna asociación con PAg, pero sí con PC y genotipos IL1 y IL1B-511 [98]. Huynh-Ba y cols.[55] por el contrario, concluyeron que no hay suficiente evidencia para establecer relación entre el genotipo IL1 y la progresión o los resultados al tratamiento. En otro metaanálisis [101] se asoció el polimorfismo del alelo TLR4 +299 como factor de

riesgo para la susceptibilidad a la PC y el alelo TLR4 +399 como factor protector para la PAg.

#### 1.3.2.3 Defectos en los neutrófilos y monocitos

Existe evidencia de que los defectos en los neutrófilos en la respuesta inmune pueden jugar un papel en la patogénesis de la PAg [2]. Las anormalidades en los neutrófilos y monocitos aislados en PAg [132] incluyen un aumento en la adherencia [1], transducción anormal de la señal [25, 124] y defectos en la quimiotaxis [141, 142]. Page y cols.[102] demostraron en su estudio la presencia de defectos en los neutrófilos (85%) y en los monocitos (74%) en sujetos con PAg. De todas maneras, estos defectos no son exclusivos de las PAg ni todos los sujetos con PAg poseen defectos en neutrófilos y monocitos [61].

#### 1.3.2.4 Respuesta inmunitaria

La respuesta inmune a las bacterias en la PAg resulta en un incremento significativo de los niveles de IgG ante determinados periodontopatógenos como *Aa* y *Pg*. El fenotipo clínico depende de la capacidad del huésped de producir IgG2 en respuesta a bacterias periodontopatógenas. Los títulos elevados de IgG2 limitan la extensión de la enfermedad. Los títulos intermedios y bajos de IgG2 son menos eficaces en la limitación de la progresión de la enfermedad [71, 120].

### 1.3.3 Factores ambientales

Los factores ambientales influyen en la expresión clínica de la PAg. La susceptibilidad genética a la PAg es insuficiente para el desarrollo de la enfermedad: la exposición ambiental a patógenos potenciales dotados de factores de virulencia específicos también es un elemento necesario.

Los factores de riesgo de la enfermedad periodontal pueden ser sistémicos o locales. Los sistémicos incluyen el tabaquismo, la diabetes no controlada, la obesidad, el estrés. Estos son factores de riesgo modificables, por lo que es parte esencial del tratamiento y del mantenimiento controlarlos o eliminarlos. Existen otros factores de riesgo no modificables como la raza o los factores genéticos, que se han de tener en cuenta para identificar las personas con riesgo de resultados no satisfactorios [40].

Existen diversos estudios clínicos y epidemiológicos que confirman que el tabaco es un factor de riesgo mayor: los fumadores tienen un mayor número de pérdida de dientes [104, 62], los resultados del tratamiento periodontal son peores [54] y se observa una mayor pérdida de inserción periodontal que en los no fumadores [121, 9, 11, 13].

## 1.4 Tratamiento periodontal

Los objetivos del tratamiento son dos, independientemente del tipo de enfermedad periodontal. El primero es detener la evolución de la enfermedad mediante el control de los agentes causales o agravantes de la misma y, en casos determinados, regenerar las lesiones óseas consecuencia de la enfermedad.

El control de los patógenos es parte fundamental del tratamiento. Dicho control bacteriano se realiza mecánica o químicamente. La eliminación de *Aa* se asocia con un tratamiento satisfactorio; por el contrario, se ha demostrado que las lesiones recurrentes todavía albergan a este microorganismo. Para eliminarlo, se ha de combinar el tratamiento mecánico con el antibiótico. Este enfoque está sustentado por el metaanálisis de Haffajee y cols. [50], que revela mejorías clínicas significativamente mayores después de la administración sistémica de antibióticos una vez concluida la instrumentación subgingival.

Los antibióticos sistémicos sólo deben administrarse como auxiliares del desbridamiento mecánico ya que, en el biofilm subgingival inalterado, el efecto de la biopelícula protege eficazmente a los microorganismos de la acción de los antibióticos. Guerrero y cols. [43] demostraron que los beneficios del tratamiento se obtienen mediante la eliminación adecuada del biofilm supragingival, la instrumentación subgingival manual y mecánica en un período de 2 días y la administración

sistémica de un tratamiento antibiótico consistente en metronidazol 500 mg (3 veces al día durante 7 días) y amoxicilina 500 mg (3 veces al día durante 7 días).

El control óptimo del biofilm bacteriano por parte del paciente es de importancia decisiva para obtener una respuesta clínica y microbiológica favorable.

### **1.4.1 Regeneración periodontal**

Otro de los objetivos de la terapia periodontal es la regeneración periodontal, que trata de restaurar aquellas partes de los tejidos de soporte que se han destruido debido a la enfermedad periodontal.

Las técnicas de regeneración tisular guiada (RTG) tratan de limitar, mediante el uso de membranas, el crecimiento de las diferentes estirpes celulares y promover la colonización y el desarrollo de aquellas que favorezcan la regeneración buscada. Incluyen el uso de injertos óseos autógenos, alogénicos, xenogénicos o aloplásticos / sintéticos; membranas de colágeno, de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) o polímeros; agentes biológicos, etc. Existen múltiples sustitutos óseos para el relleno del defecto. Se ha estudiado ampliamente el uso de hueso autólogo, solo o combinado con otros rellenos óseos, y la colocación de membranas.

La aparición de las proteínas derivadas de la matriz del esmalte ha permitido introducir el concepto de regeneración tisular inducida, ya que la regeneración periodontal se consigue a través de las amelogeninas obtenidas de cerdos menores de 6 meses, sin necesidad de limitar el espacio con membranas. Varios estudios han demostrado su utilidad, aunque los mejores resultados se obtienen en defectos intraóseos contenidos o de tres paredes [80].

Los defectos intraóseos o verticales son aquellos en los que la regeneración es más predecible. Pueden clasificarse, según Goldman y Cohen [41] de acuerdo con el número de paredes remanentes:

- Defecto circunferencial: cuando existe pérdida ósea alrededor de todo el diente.
- Defecto de una pared: defecto limitado por una pared ósea y la superficie dental. Suele ser interdental.
- Defecto de dos paredes: defecto limitado por dos paredes óseas y la superficie del diente. Habitualmente incluye las paredes vestibular y lingual o palatino. Es el defecto interdental más común.
- Defecto de tres paredes: defecto limitado por tres paredes óseas y la superficie del diente.

La regeneración periodontal es efectiva en el tratamiento de de-



fectos intraóseos de una, dos y tres paredes, ya sean profundos o superficiales, anchos o estrechos [21]. Los estudios a largo plazo sobre regeneración periodontal tras periodontitis crónica, reportan estabilidad de los resultados en pacientes no fumadores que cumplen el programa de mantenimiento periodontal [108, 33, 99, 23].

Se han publicado varios metaanálisis sobre RTG en periodontitis crónica que muestran que la RTG tiene mejores resultados que la cirugía de acceso convencional, en términos de nivel de inserción clínica y profundidad de sondaje [60, 92, 93, 90].

Corbella y cols. [19] publicaron recientemente un metaanálisis sobre los efectos de la RTG en PAg, pero se centraron únicamente en el análisis cualitativo de los datos y no desarrollaron un metaanálisis.

## **1.5 Pronóstico y mantenimiento periodontal**

El pronóstico del paciente periodontal es complejo y depende de múltiples factores, desde la habilidad del paciente para controlar el biofilm bacteriano o la respuesta tisular al tratamiento, como la adherencia a su programa de mantenimiento periodontal y la estabilidad de los parámetros clínicos.

El fin del mantenimiento periodontal después del tratamiento es mantener el nivel de salud periodontal logrado durante la fase activa de tratamiento y prevenir la recurrencia de la enfermedad, controlando también los factores de riesgo.

Los pacientes con formas agresivas de periodontitis son altamente susceptibles al rápido progreso de la enfermedad y pueden tener mayor riesgo de desarrollar una recaída después de la terapia periodontal. Los datos relativos a los resultados del tratamiento y seguimiento a largo plazo en este grupo específico de pacientes son limitados [97]. Existen una serie de factores relacionados con la pérdida dental tales como el mantenimiento periodontal [7], la pérdida de hueso alveolar [35, 107, 26], la movilidad dental, el tipo de diente [91] y su vitalidad [35].

Además se han identificado varios factores de riesgo para la progresión de la enfermedad durante el mantenimiento: el tabaquismo, el bajo nivel educativo, la edad, la irregularidad en el mantenimiento, la cantidad de pérdida ósea basal, el uso de un diente como pilar protésico y la ubicación del diente (maxilar o mandíbula) [59, 10]. Algunos de los hallazgos no fueron estadísticamente significativos, y varios fueron controvertidos. Estas limitaciones en los estudios se deben a los pequeños tamaños de muestra y, posiblemente, a un riesgo alto de sesgos y a la existencia de factores de confusión inherentes a la naturaleza heterogénea del diagnóstico de PAg.

En una revisión sistemática reciente, Nibali y cols. [97] trataron de

resumir las medidas de progresión de la PAg. Su metaanálisis indicó que el promedio de pérdida de dientes en la PAg después de la terapia inicial es 0.09 dientes perdidos por paciente al año y mostraron una menor tasa anual de pérdida de dientes en las formas localizadas de PAg (0.05 dientes por paciente y año) que en las generalizadas (0.14 dientes por paciente y año). A pesar de ello, el 91% de los dientes perdidos se encuentra en sólo el 38% de los pacientes incluidos en este metaanálisis. Es decir, alrededor del 60% de los pacientes no perdieron ningún diente durante el seguimiento. Sin embargo, la calidad de la investigación de los estudios varió del 4 al 7 en una escala de 10, y el seguimiento de los pacientes fue corto.

## 2

### Justificación

Esta investigación estaría justificada en base a dos aspectos:

La literatura científica indica que los factores de riesgo tienen una influencia similar a largo plazo sobre el pronóstico de los dientes, ya sea en la PC como en la PAg [27]. Como la prevalencia de la PAg es baja, los datos relativos a los resultados del tratamiento y seguimiento a largo plazo en este grupo específico de pacientes son limitados. Pocos estudios clínicos demuestran resultados de la pérdida de dientes por períodos de observación de 5 años [59, 72, 44]. Los resultados en relación a la pérdida de dientes por períodos de observación de más de 5 años son escasos [10, 42, 118, 89]. Asimismo, la mayoría de estos estudios tienen muestras de pequeño tamaño o la definición de casos no es consistente, lo que complica la comparación válida de los datos

disponibles.

Las técnicas de regeneración periodontal de los defectos intraóseos están respaldadas de evidencia científica en PC [60, 92, 93, 90], si bien hay pocos estudios que demuestren su eficacia en PAg [19].

# 3

## Hipótesis

La PAg es una enfermedad con buen pronóstico a largo plazo si se controlan los factores de riesgo y se sigue un mantenimiento periodontal individualizado. El tratamiento de regeneración periodontal en los defectos intraóseos en PAg es eficaz.



# 4

## Objetivos

- Objetivo general: Evaluar la pérdida ósea y dental en pacientes tratados de PAg que siguen un mantenimiento periodontal (*Estudio 1*).
- Objetivos secundarios:
  - Identificar los factores de riesgo que influyen en la pérdida de dientes en estos pacientes (*Estudio 1*).
  - Determinar, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, los resultados de las diferentes técnicas de regeneración periodontal en pacientes tratados de PAg (*Estudio 2*).





# 5

## Metodología

La descripción detallada del material y métodos así como de los resultados de este trabajo de investigación han sido publicados como artículos científicos originales en dos publicaciones independientes en las revistas científicas *Journal of Clinical Periodontology* (Factor de impacto: 3.477; ISI Journal Citation Reports Ranking 2018: 4/90 Dentistry Oral Surgery & Medicine) y *Clinical Oral Investigations* (Factor de impacto: 2.453; ISI Journal Citation Reports Ranking 2018: 21/90 Dentistry Oral Surgery & Medicine) con las siguientes referencias:

1. Díaz-Faes L, Guerrero A, Magán-Fernández A, Bravo M, Mesa F. *Tooth loss and alveolar bone crest loss during supportive periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis: retrospective study with follow-up of 8 to 15 years.* J Clin

Periodontol 2016; 43: 1109–1115. doi: 10.1111/jcpe.12596.

2. Díaz-Faes L, Fernández-Somoano A, Magán-Fernández A, Mesa F. Efficacy of regenerative therapy in Aggressive Periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clin Oral Invest. 2020. doi: 10.1007/s00784-020-03237-0. *Publicado online.*

## 5.1 Estudio 1

Díaz-Faes L, Guerrero A, Magán-Fernández A, Bravo M, Mesa F. *Tooth loss and alveolar bone crest loss during supportive periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis: retrospective study with follow-up of 8 to 15 years.* J Clin Periodontol 2016; 43: 1109–1115. doi: 10.1111/jcpe.12596.

### 5.1.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de una sola cohorte, que se llevó a cabo en una clínica dental privada dedicada en exclusiva a la periodoncia (Clínica Adrián Guerrero. Málaga, España). Se incluyeron en el estudio 25 sujetos tratados de PAgG, con una media de seguimiento de 10.9 años. Los sujetos fueron reevaluados de octubre de 2013 a marzo de 2014. Con el fin de elaborar un estudio de calidad, se siguieron las pautas para estudios observacionales de la guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [145].

El estudio se llevó a cabo según las pautas éticas internacionales CIOMS y cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki [6] de experimentación en seres humanos. Fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación del Servicio Andaluz de Salud Provincial de

Málaga (#PI03/11/13) (Anexo 4).

### **Participantes**

Los datos de los sujetos susceptibles de participar en el estudio fueron sacados de la base de datos de la Clínica Adrián Guerrero. Se buscaron aquellos pacientes diagnosticados de PAgG, periodontitis de aparición temprana, periodontitis rápidamente progresiva o periodontitis juvenil.

#### Criterios de inclusión

1. Edad: menores de 35 años en el momento del diagnóstico y mayores de 18 años en el momento de la reevaluación.
2. Tratamiento periodontal completado.
3. Bajo mantenimiento periodontal.
4. Seguimiento mínimo: 8 años.
5. Presencia de al menos 20 dientes en el momento del diagnóstico.
6. Serie radiográfica completa y periodontograma al inicio y final del estudio.

### Criterios de exclusión

1. Enfermedades sistémicas tales como enfermedades cerebrales, hepáticas, pulmonares, cardiovasculares o diabetes.
2. Embarazo.

### **Selección de sujetos**

Los posibles sujetos del estudio se identificaron a partir de la población de pacientes de una clínica privada especializada en periodoncia (Clínica Adrián Guerrero). La detección de la población de la muestra se realizó utilizando la base de datos informatizada de la consulta y, también, mediante búsqueda manual para aquellos pacientes diagnosticados antes de 1998. La coordinadora del estudio (Lucía Díaz-Faes, LDF) fue la encargada de telefonar a aquellos sujetos que cumplían los criterios de inclusión para invitarlos a participar en el estudio.

Los sujetos que dieron su consentimiento (Anexo 5) para participar en el estudio, fueron sometidos a un examen periodontal completo. Este incluía una historia médica y dental completa, examen intra-oral, periodontograma (Figura 5.1) y serie radiográfica periapical (Figura 5.2). Se adjunta formulario de registro para los participantes (Anexo 6).

Todos los participantes en el estudio habían recibido tratamiento periodontal básico en combinación con amoxicilina y metronidazol (500

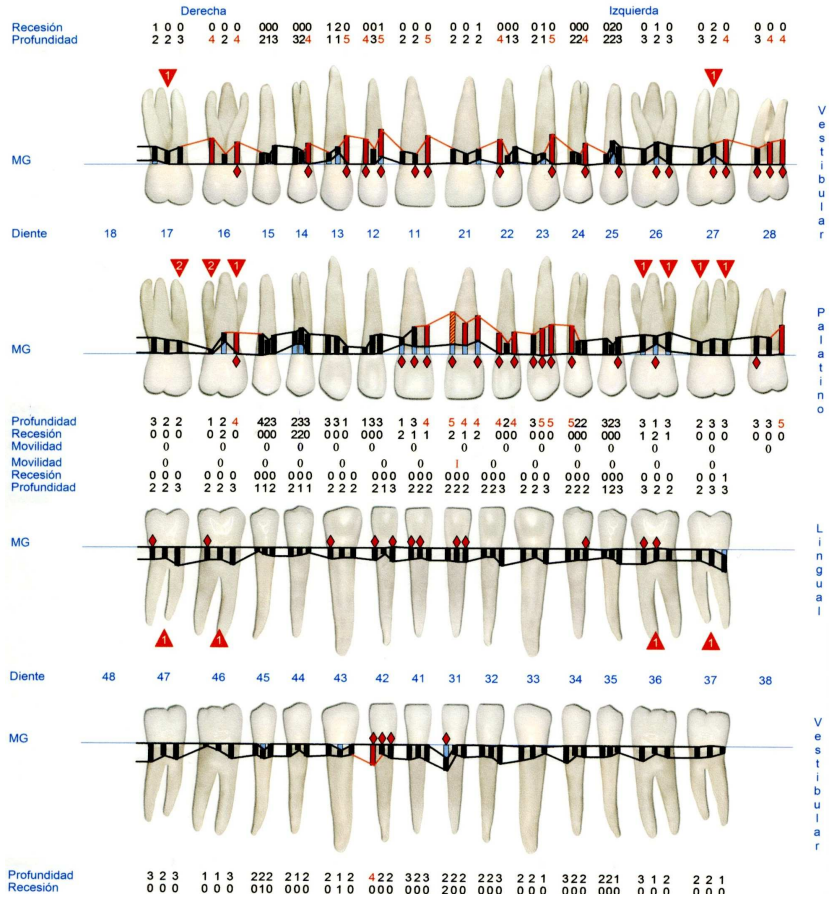


Figura 5.1: Periodontograma sujeto 11 (Estudio 1).

mg de cada antibiótico, cada 8 horas durante 7 días). Los alérgicos a la penicilina recibieron únicamente metronidazol [43].

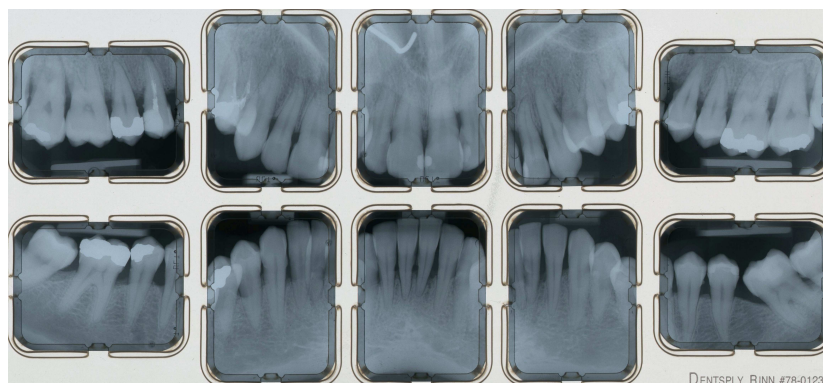


Figura 5.2: Serie radiográfica sujeto 11 (Estudio 1).

### 5.1.2 Variables del estudio

Se recopilaron datos sobre la edad, el sexo y el hábito de fumar de los pacientes al diagnóstico y al final del seguimiento, clasificándolos como no fumadores (o exfumadores durante más de cinco años) o fumadores de  $< 10$  cigarrillos/día,  $10-20$  cigarrillos/día, o  $> 21$  cigarrillos/día.

#### Variables clínicas

Las variables clínicas fueron medidas por dos examinadores, Adrián Guerrero (AG) en el momento del diagnóstico y LDF en la reevaluación tras el seguimiento. La calibración inter-examinador fue medida en un grupo de pacientes de PAgG que no estaban involucrados en el estudio. Todos ellos recibieron una sesión de mantenimiento periodontal, al menos cada 6 meses, en la misma clínica periodontal privada donde se realizó el estudio. Ambos examinadores midieron la PS y la REC en los 10 sujetos durante el mismo día, en dos tiempos diferentes (uno por



examinador). El porcentaje de acuerdo inter-examinador ( $\pm 1$  mm) en términos de NIC fue de 93,62%, el cual se considera adecuado.

### 1) Pérdida dentaria

La pérdida de dientes, la variable principal de este estudio, se detectó mediante la comparación del número de dientes presentes tras el tratamiento y el número de dientes presentes en la finalización del seguimiento. También se registraron las razones de la pérdida dental: periodontal, imposibilidad de restauración (conservadora), fractura, traumatismo, ortodóntica, reabsorción radicular y otras.

Además, se identificaron los siguientes parámetros relacionados con el diente:

1. Arcada: maxilar o mandíbula.
2. Tipo de diente: anterior, premolar, molar.
3. Compromiso de furca al inicio del estudio: Evaluación de furcas (F) [51] en los dientes multirradiculares utilizando una sonda Nabers marcada en incrementos de 3 mm (PQ2N, HuFriedy).
4. Diente pilar: cada diente fue asignado a uno de los siguientes tres grupos: no diente pilar, diente pilar de prótesis fija o diente pilar de prótesis removible [107].

## 2) Parámetros clínicos periodontales

Los parámetros clínicos periodontales fueron recogidos en el periodontograma el día del diagnóstico del paciente y en la evaluación final. Fueron realizados por dos examinadores, AG al inicio del estudio y LDF en la reevaluación. Los parámetros periodontales se midieron con una sonda periodontal PCPUNC-15 (Hu-Friedy, Chicago, IL, EEUU) en 6 localizaciones por diente (mesiovestibular MV, vestibular V, distovestibular DV, mesiolingual ML, lingual L, distolingual DL), excluyendo los terceros molares. Se determinó la profundidad de sondaje (PS) y la recesión del margen gingival (REC) que se registraron al mismo tiempo. El nivel de inserción clínica (NIC) se calculó como  $PS + REC$ .

El índice de placa bacteriana (IP) se recogió mediante la asignación de una puntuación binaria a cada superficie (1: presente, 0: ausente) y se calculó el porcentaje de las superficies totales de dientes (modificado de Tonetti y cols.) [134]. Del mismo modo binario, se halló el índice de sangrado al sondaje (IS) [134].

## 3) Mantenimiento periodontal

Todos los sujetos fueron incluidos en un programa de mantenimiento periodontal (MP) después de la finalización del tratamiento periodontal. Cada 4-6 meses, los sujetos recibieron un examen intraoral, refuerzo de la higiene oral y remoción del cálculo supra y subgingival. El número de visitas de mantenimiento por año se registró para cada uno de los

sujetos.

#### 4) Tabaquismo

Se recogieron los datos sobre el hábito tabáquico de los pacientes tanto en el momento de su diagnóstico como en la visita final de seguimiento. Se clasificaron como: no fumador, ex-fumador, fumador de menos de 10 cigarrillos, fumador de 10 a 19 cigarrillos y fumador de 20 cigarrillos o más.

#### **Variables radiográficas**

##### Altura ósea

Se analizó la altura de la cresta ósea en las series radiográficas periapicales al inicio del tratamiento y en la reevaluación a los casi 11 años de media. La pérdida ósea mesial y distal al diente se midió en todos los dientes de la serie radiográfica periapical, tanto en el momento del diagnóstico como en la reevaluación final. Las series radiográficas se realizaron de manera estandarizada con un paralelizador de radiografías (Rinn Corporation, Dentsply, York, PA, EE. UU.) y siempre con el mismo dispositivo radiológico (Oraliz AC, Gendex, Dental Systems, Milán, Italia), para obtener una exposición repetible. Con el objetivo de medir de manera estandarizada, se digitalizaron las radiografías periapicales con un escáner HP Scanjet G2710 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA, EE. UU.) a una resolución de 600 x 1200 ppp.

Para calcular la pérdida ósea, se midió la distancia desde el LAC hasta el punto más coronal del hueso en contacto con la raíz del diente [89], en M y D. Se expresó en un porcentaje basado en el Índice de Jacobs [56]. Éste se calcula como  $A / B \times 100$ , donde "A" es la distancia desde la unión amelocementaria a la cresta alveolar (en la ubicación más coronal del margen de hueso adyacente al ligamento periodontal) y "B" es la distancia desde la unión amelocementaria hasta el ápice (Figura 5.3). Posteriormente se halló la diferencia entre los porcentajes hallados al inicio menos los hallados en la reevaluación.

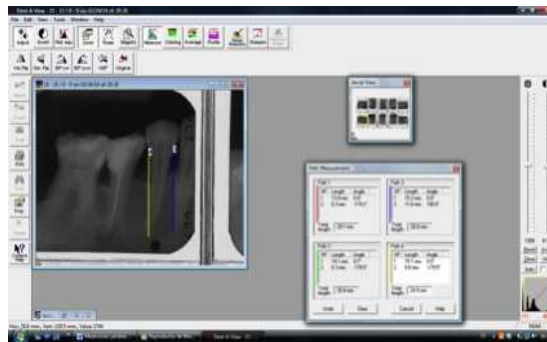


Figura 5.3: Medición de la altura ósea (Estudio 1).

Las mediciones fueron realizadas por un solo investigador calibrado (AMF) que no conocía los datos clínicos de los pacientes, utilizando un programa de análisis de imagen digital (ImageJ 1.48v; NIH, Bethesda, MD, EE. UU.). Para determinar la reproducibilidad intraexaminador, se examinaron siete radiografías seleccionadas al azar dos veces, con dos semanas de diferencia, obteniendo un coeficiente de correlación intraclase de 0,86, lo que indica un buen acuerdo intraexaminador. Una distancia entre la cresta alveolar y la LAC  $\leq 1$  mm no se consideró como

pérdida [52].

### 5.1.3 Análisis estadístico

Los datos del estudio se introdujeron en una base de datos Excel (Microsoft Office) que fue exportada a SPSS para Windows (SPSS Inc. 20.0, Chicago, IL, EEUU) y analizada por un estadístico independiente (Manuel Bravo). El análisis descriptivo (porcentajes, medias y desviaciones estándar) y analítico (cálculo del valor de  $p$ , IC 95%, prueba de Mann-Whitney) se hizo en base al paciente como unidad de análisis.

Los procedimientos DESCRIPT (t-student) y CROSSTAB (chi cuadrado) del programa SUDAAN 7.0 (Research Triangle Institute, Research Triangle Park, NC, EEUU) fueron empleados para dar cuenta del diente como unidad de análisis y estudiar la agrupación, es decir, múltiples dientes dentro de los sujetos. Este programa también fue utilizado para analizar la localización en el diente como unidad de análisis (cálculo del valor  $p$  e IC 95% de la odds ratio) que da cuenta de la agrupación, es decir, múltiples localizaciones de los dientes en los pacientes.

## 5.2 Estudio 2

Díaz-Faes L, Fernández-Somoano A, Magán-Fernández A, Mesa F. Efficacy of regenerative therapy in Aggressive Periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Clin Oral Invest. 2020. doi: 10.1007/s00784-020-03237-0. *Publicado online.*

### 5.2.1 Diseño del estudio

Este estudio es una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia de los tratamientos regenerativos en PAg. Se llevó a cabo siguiendo los criterios PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) [87]. (Se adjunta la lista de verificación de PRISMA en el Anexo 7)

#### **Pregunta de investigación**

El objetivo de esta revisión sistemática fue estudiar la eficacia de los tratamientos de regeneración periodontal en sujetos tratados de PAg, comparados con la cirugía de acceso periodontal.

El metaanálisis se llevó a cabo para analizar y combinar los resultados de los distintos estudios incluidos y para evaluar la evidencia científica presente en los tratamientos regenerativos en PAg.

La pregunta de investigación, siguiendo la estructura PICO (*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*) fue la siguiente: “¿Contribuye la regeneración periodontal a lograr mejores resultados clínicos y radiográficos que la cirugía de acceso para desbridamiento quirúrgico, en sujetos tratados de PAg?”

**Criterios de inclusión:**

1. Tipo de estudios: ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) en humanos con un seguimiento mínimo de seis meses, con diseños paralelos o a “boca partida”. Se incluyeron todas las publicaciones internacionales publicadas en revistas con revisión de pares y literatura gris. Artículos escritos en inglés, francés o español.
2. Participantes: sujetos diagnosticados de PAg que requieran regeneración periodontal.
3. Intervención: tratamiento de los defectos intraóseos con regeneración periodontal, ya sea regeneración tisular guiada (RTG) sola o en combinación con injertos óseos, derivado de la matriz del esmalte, injertos óseos y sustitutos óseos y factores de crecimiento celular. Solamente se incluyeron estudios que analizaban al menos 15 defectos intraóseos.
4. Comparaciones: cirugía de acceso para desbridamiento quirúrgico (fase del tratamiento periodontal cuyo objetivo es el acceso directo a la superficie radicular para su raspado y alisado, así como

la cicatrización por primera intención de la herida quirúrgica).

5. Resultados: cambios en el defecto periodontal intraóseo, evaluados con parámetros clínicos (PS, REC y NIC) y radiográficos [volumen del defecto óseo (VD), distancia desde el límite amelocementario hasta la cresta ósea (LAC-CA) y distancia desde el límite amelocementario hasta la base del defecto óseo (LAC-BD)].

La variable primaria fue PS y los datos fueron recogidos a los 6 y 12 meses.

## **5.2.2 Estrategia de búsqueda**

La búsqueda de la literatura se realizó en cinco bases de datos (PUBMED, Cochrane CENTRAL, ISI Web of Science, Google Scholar y EMRO) y en dos bases de datos que incluyen tesis doctorales y tesinas (PROQUEST y TESEO). Los artículos fueron seleccionados entre el 1 de enero de 1995 y el 28 de marzo de 2018.

La estrategia de búsqueda incluía las siguientes palabras clave: “Aggressive periodontitis”, “regeneration”, “guided bone regeneration”, “guided tissue regeneration” y “enamel matrix derivative” combinados con operadores booleanos “AND” y “OR” (se incluye material suplementario con la estrategia de búsqueda, Anexo 8).



Las referencias de los estudios incluidos fueron comprobadas manualmente y, a mayores, también se realizó una búsqueda en los índices de las revistas científicas dedicadas a periodoncia y cirugía oral.

Una revisora (Lucía Díaz-Faes, LDF) llevó a cabo la búsqueda bibliográfica de estudios potencialmente elegibles. Para minimizar el riesgo de sesgo, dos autores (Antonio Magán-Fernández, AMF y LDF) seleccionaron independientemente los artículos para incluirlos en la revisión. Posteriormente se examinaron los títulos y los resúmenes de los artículos y se seleccionaron para lectura completa aquellos que cumplían los criterios de inclusión. Los desacuerdos entre revisores fueron resueltos mediante discusión con la supervisión de un tercer supervisor (Francisco Mesa, FM).

### **Valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

Se realizó la Escala de Jadad [57] para evaluar la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. El análisis del riesgo de sesgo se basó en tres aspectos: aleatorización, cegamiento y pérdidas y abandonos de los sujetos de cada estudio susceptible de ser incluido en el metaanálisis. LDF y AMF aplicaron independientemente la Escala de Jadad a los artículos incluidos.

### 5.2.3 Análisis estadístico

Los datos del estudio fueron analizados con el paquete estadístico Stata IC (Versión 14.2, StataCorp, College Station, TX, USA). Para el resumen y comparación de los estudios incluidos, se extrajeron las medias y desviaciones estándar (DE) directamente de los estudios y se analizaron con un intervalo de confianza del 95% (95% IC). Se aplicó el test del inverso de la variancia para hallar el promedio de las diferencias de medias (MD) con intervalo de confianza del 95%, para las diferentes variables.

En función de la presencia o no de heterogeneidad, se usaron modelos de efectos fijos o variables. La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante el Q-test, considerando el valor de  $p < 0.10$  estadísticamente significativo.

Para ilustrar los efectos de los diferentes estudios y la estimación global del metaanálisis se crearon los diagramas de bosque. El nivel de significación estadística fue definido por un valor de  $p \leq 0.05$ . Cada diagrama de bosque para cada metaanálisis muestra la diferencia de medias y el intervalo de confianza del 95% para cada estudio (mostrado en líneas) y la estimación de la diferencia de medias ("overall"), con el 95% IC, obtenido a través del modelo de efectos fijos o variables.



# 6

## Resultados

### 6.1 Estudio 1

Díaz-Faes L, Guerrero A, Magán-Fernández A, Bravo M, Mesa F. *Tooth loss and alveolar bone crest loss during supportive periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis: retrospective study with follow-up of 8 to 15 years.* J Clin Periodontol 2016; 43: 1109–1115.

De los 157 pacientes diagnosticados con PAgG, 92 cumplían los criterios de inclusión. No fue posible contactar con 30 de esos pacientes y otros 22 de los 62 restantes fueron excluidos (dos por embarazo, tres por diabetes, uno por fallecimiento y 16 porque habían continuado el

tratamiento en otra clínica). De la muestra final de 40 sujetos elegibles, 25 de ellos aceptaron su inclusión en el estudio y firmaron el consentimiento informado para participar en él.

En la Tabla 6.1 se muestra la edad, el sexo, el hábito tabáquico, las visitas de MP, el nivel de cumplimiento de dichas visitas y la media de seguimiento, en años, de los sujetos incluidos en el estudio. El seguimiento medio ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $10.9 \pm 2.0$  años. El 68% de ellos eran mujeres y la edad media era de  $30.8 \pm 4.1$  años. Al inicio del estudio un 48% eran no fumadores o ex-fumadores de hace más de cinco años y, tras el seguimiento, este porcentaje ascendió al 68%.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a género, edad, número de dientes o hábito tabáquico entre el comienzo del estudio y el final del seguimiento tras las pérdidas de sujetos. Siete sujetos (28%) acudieron a todas las visitas de MP programadas, mientras que los 18 restantes acudieron al menos a un MP al año.

Al inicio del estudio se evaluaron 656 dientes, 22 de los cuales se perdieron debido a la enfermedad periodontal (12 molares maxilares, seis premolares maxilares, un diente anterior maxilar y tres anteriores mandibulares). La mayor parte de las pérdidas dentarias (28 en total) fueron en tres pacientes. Al inicio del estudio los pacientes tenían una media de  $26.24 \pm 1.83$  dientes (rango 22-28) y al final del seguimiento  $25.12 \pm 3.09$  dientes (rango 19-28) por sujeto de media. Esto se

Tabla 6.1: Características de los sujetos (n=25) (Estudio 1).

Variable	
Edad (años), media±DE	30.8±4.1
Mujeres, n (%)	17 (68.0)
Tabaquismo en el diagnóstico, n (%)	
No or ex-fumador ≥5 years	12 (48.0)
Ex-fumador <5 years	2 (8.0)
<10 cig./día	3 (12.0)
10-19 cig./día	4 (16.0)
≥20 cig./día	4 (16.0)
Tabaquismo al final del seguimiento, n (%)	
No or ex-fumador ≥5 years	17 (68.0)
Ex-fumador <5 years	0 -
<10 cig./día	2 (8.0)
10-19 cig./día	4 (16.0)
≥20 cig./día	2 (8.0)
Nº visitas MP, media±DE	12.8±7.7
Cumplidores con MP, n (%)	7 (28.0)
Seguimiento (años), media±DE	10.9±2.0

MP: mantenimiento periodontal;

Cumplidores: acuden al 100% de las visitas de MP.

corresponde a una pérdida media de  $1.12 \pm 2.01$  dientes por paciente a lo largo del seguimiento. Un 60% de los pacientes no perdió ningún diente. La causa de exodoncia principal fue la periodontal (78.6%) (Tabla 6.2). Ocho dientes se perdieron en los sujetos que acudían a un MP regular, mientras que, en los que acudían irregularmente a MP, se perdieron 14 dientes ( $p= 0.74$ ). Dieciocho de los dientes perdidos eran multiradiculares y, al inicio del estudio, once de estos dieciocho no tenían afectación de furca, cinco tenían una furca grado I o II y dos presentaban una furca grado III.

Tabla 6.2: Variables relacionadas con la pérdida de dientes (n=25)  
(Estudio 1).

Variable	n	%
Dientes al inicio		
Rango		22-28
media±DE		26.2±1.8
Dientes tras el seguimiento		
Rango		19-28
media±DE		25.1±3.1
Dientes perdidos (Total)	28	(100)
Causas:		
Periodontal	22	(78.6)
Tratamiento conservador	2	(7.1)
Fractura vertical	1	(3.6)
Tratamiento ortodóncico	3	(10.7)
Distribución de pérdida dental entre pacientes		
0	18	(72.0)
1	4	(16.0)
2	0	-
3	0	-
4	0	-
5	1	(4.0)
6	1	(4.0)
7	1	(4.0)
media±DE		0.9±2.0
IC 95%		0.1-1.7

Durante el tratamiento periodontal inicial, 12 de los 25 pacientes fueron sometidos a cirugía de acceso periodontal por sextantes, tres a regeneración tisular guiada y uno a cirugía de injerto gingival libre. Tres pacientes requirieron ser sometidos de nuevo a cirugía de acceso periodontal durante el seguimiento. Al final del estudio, se pudo observar un descenso estadísticamente significativo de los valores medios de la PS y el NIC, en el porcentaje de bolsas periodontales y en las localizaciones con NIC de 4-6 mm y  $\geq 7$  mm. Se observó un incremento estadísticamente significativo de 0.36 mm en la distancia LAC-CA (Tabla 6.3 y Figura 6.1).

La Tabla 6.4 y la Figura 6.2 muestra la disminución media de la distancia LAC-CA, resultando estadísticamente significativo en todas las localizaciones y tipos de dientes. El IC 95% no comprende en ningún caso el valor 0, por lo que las observaciones entre el inicio y el final del seguimiento son diferencias significativas. La disminución media de la distancia LAC-CA es de  $0.53 \pm 1.09$  mm en las localizaciones distales y  $0.43 \pm 1.17$  mm en las mesiales. En cuanto al tipo de diente, los dientes anteriores maxilares presentan un descenso de  $0.12 \pm 1.20$  mm, los premolares maxilares  $0.56 \pm 1.19$  mm y los molares maxilares  $0.65 \pm 0.95$  mm. Respecto a los dientes mandibulares, los molares inferiores fueron, como los superiores, los que mayor disminución de la distancia LAC-CA experimentaron ( $0.77 \pm 1.51$  mm), seguidos de los incisivos y caninos ( $0.56 \pm 0.99$  mm) y los premolares ( $0.50 \pm 0.93$  mm). La menor pérdida de altura ósea alveolar se produjo e incisivos y caninos



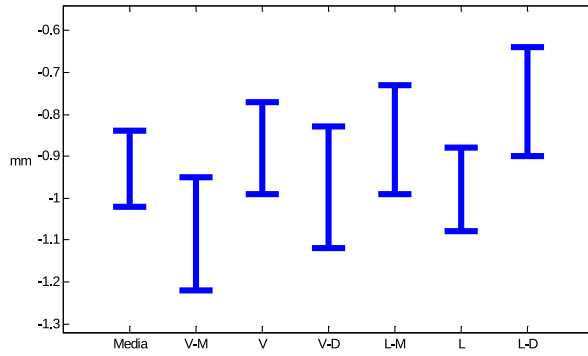
Tabla 6.3: Variables periodontales (Estudio 1).

Variable	Inicio		Final		Diferencia		p-valor <sup>a</sup>
	media±DE	media±DE	media±DE	media±DE	IC 95%		
PS (mm.)	3.7±2.0	2.7±1.5	-1.0±0.8	-0.7 to -1.3	<0.001		
% localizac. sanas (≤3mm)	42.9±31.0	86.9±10.0	44.0±27.9	32.3 to 55.7	<0.001		
% bolsas 4-6 mm.	52.9±28.6	12.5±9.5	-40.4±26.1	-51.3 to -29.5	<0.001		
% bolsas ≥7 mm.	4.2±7.4	0.6±0.9	-3.6±6.9	-6.5 to -0.7	0.023		
Pérdida NIC (mm.)	4.1±1.3	3.6±1.0	-0.6±0.9	-0.9 to -0.2	0.012		
% localizac. ≤3 mm.	39.4±30.4	63.9±21.7	24.5±31.2	11.4 to 37.5	0.001		
% localizac. 4-6 mm.	53.0±25.7	31.4±17.1	-21.6±30.0	-34.1 to -9.1	0.003		
% localizac. ≥7 mm.	7.6±10.9	4.7±7.1	-2.9±7.4	-6.0 to 0.2	0.084		
LAC- cresta alveolar (mm.)	3.45±1.11	3.81±1.12	0.36±0.56	0.10 to 0.61	0.013		

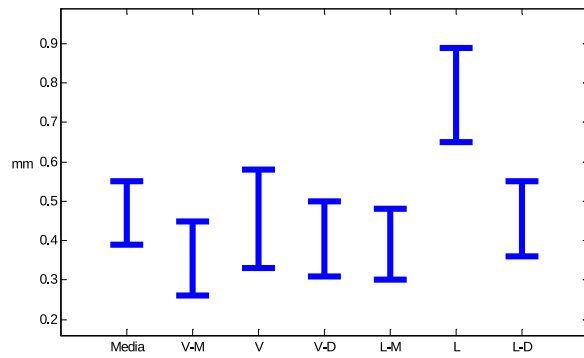
a: Test t de Student para muestras pareadas.

PS: profundidad de sondaje; NIC: nivel de inserción clínica;

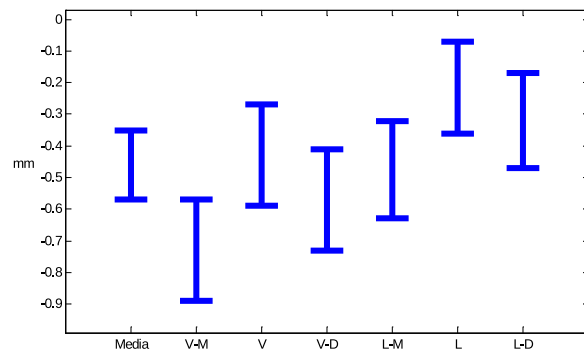
LAC: límite amelocementario.



(a) Profundidad de sondaje.



(b) Recesión.



(c) Nivel de inserción clínica.

Figura 6.1: Variables periodontales (Estudio 1).

maxilares y la mayor pérdida en molares maxilares y mandibulares.

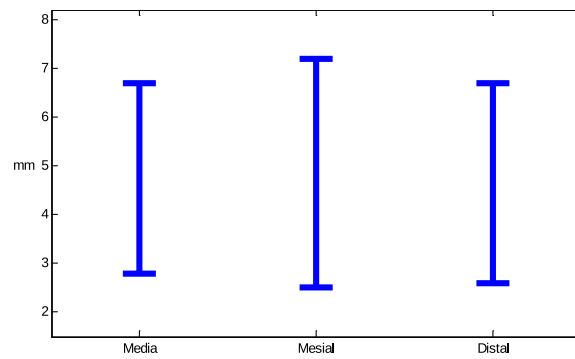
La pérdida media ( $\pm$  DE) del número de dientes fue  $1.62 \pm 2.57$  en fumadores ( $n=13$ ) y  $0.08 \pm 0.29$  en no fumadores ( $n=12$ ), resultando una  $p= 0.052$ . No hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.318$ ) en la media ( $\pm$  DE) del número de visitas de MP al año entre los 18 pacientes sin pérdida de dientes ( $1.1 \pm 0.6$ ) y los siete con pérdida de dientes ( $1.5 \pm 0.8$ ).

La Tabla 6.5 muestra los modelos de regresión lineal construidos con variables consideradas asociadas a la pérdida de dientes. Cuando las seis variables fueron analizadas con un modelo de regresión lineal multivariante, todas las variables excepto el tabaquismo ( $1.53 \pm 0.75$ ,  $p= 0.052$ ) fueron excluidas del modelo. El hábito tabáquico resultó estadísticamente significativo en el modelo de regresión multivariante, por lo que se asocia a la pérdida de dientes.

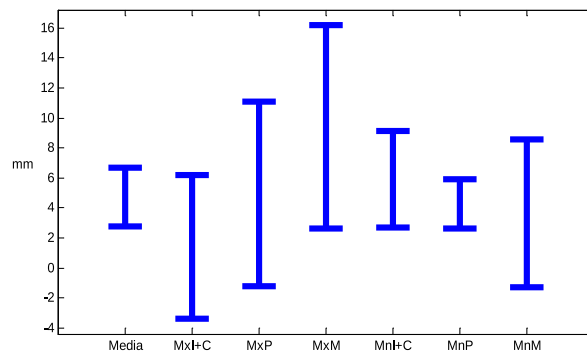
Tabla 6.4: Cambios en la distancia límite amelocementario - cresta alveolar (Estudio I).

Variable	Localización	Inicial		Final		Diferencia	
		media±DE	IC 95% <sup>a</sup>	media±DE	IC 95% <sup>a</sup>	media±DE	IC 95% <sup>a</sup>
Todas las localizaciones	713	3.33±1.60	0.25 - 0.71	3.81±1.62	0.48±1.13	0.25 - 0.71	
Mesial	380	3.33±1.61	0.19 - 0.68	3.77±1.64	0.43±1.17	0.19 - 0.68	
Distal	333	3.33±1.60	0.29 - 0.77	3.86±1.60	0.53±1.09	0.29 - 0.77	
Incisivo+canino maxilar	159	4.10±1.93	0.20 - 0.43	4.22±1.65	0.12±1.20	0.20 - 0.43	
Premolar maxilar	104	2.86±1.26	0.15 - 0.96	3.41±1.53	0.56±1.19	0.15 - 0.96	
Molar maxilar	75	3.18±1.49	0.34 - 0.96	3.84±1.68	0.65±0.95	0.34 - 0.96	
Incisivo+canino mandibular	180	3.49±1.46	0.23 - 0.88	4.05±1.45	0.56±0.99	0.23 - 0.88	
Premolar mandibular	125	2.77±1.22	0.23 - 0.78	3.27±1.23	0.50±0.93	0.23 - 0.78	
Molar mandibular	70	3.03±1.62	0.32 - 1.22	3.80±2.21	0.77±1.51	0.32 - 1.22	

a: intervalo de confianza 95%, calculado usando el procedimiento SUDAAN DESCRIPT para dar cuenta de la agrupación (múltiples localizaciones dentro de dientes y de sujetos). Cuando el IC 95% no incluye el valor 0, se interpreta como un cambio estadísticamente significativo entre las observaciones iniciales y finales.



(a) Altura ósea según localización.



(b) Altura ósea según tipo de diente.

Figura 6.2: Cambios en la distancia límite amelocementario - cresta alveolar (Estudio 1).

Tabla 6.5: Análisis de regresión lineal univariante de las variables relacionadas con la pérdida de dientes (n=25) (Estudio 1).

Variable	$\beta \pm se$	p-valor
Edad (años) media $\pm$ DE	0.13 $\pm$ 0.10	0.210
Mujeres	1.28 $\pm$ 0.83	0.136
Fumadores	1.53 $\pm$ 0.75	0.052
Visitas MP	0.08 $\pm$ 0.05	0.154
Cumplimiento MP	0.37 $\pm$ 0.90	0.689
Seguimiento (años)	0.17 $\pm$ 0.20	0.408

Solo el tabaquismo resultó estadísticamente significativo en el análisis de regresión multivariante.

MP: mantenimiento periodontal.

## 6.2 Estudio 2

Díaz-Faes L, Fernández-Somoano A, Magán-Fernández A, Mesa F. *Efficacy of regenerative therapy in Aggressive Periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Clin Oral Invest. 2020. doi: 10.1007/s00784-020-03237-0. *Publicado online*

### 6.2.1 Selección de estudios

El proceso de selección de estudios se presenta en el diagrama de flujo (Figura 6.3). La búsqueda inicial produjo un total de 749 documentos (741 de bases de datos electrónicas y 8 de búsqueda manual), de los cuales 51 fueron artículos duplicados.

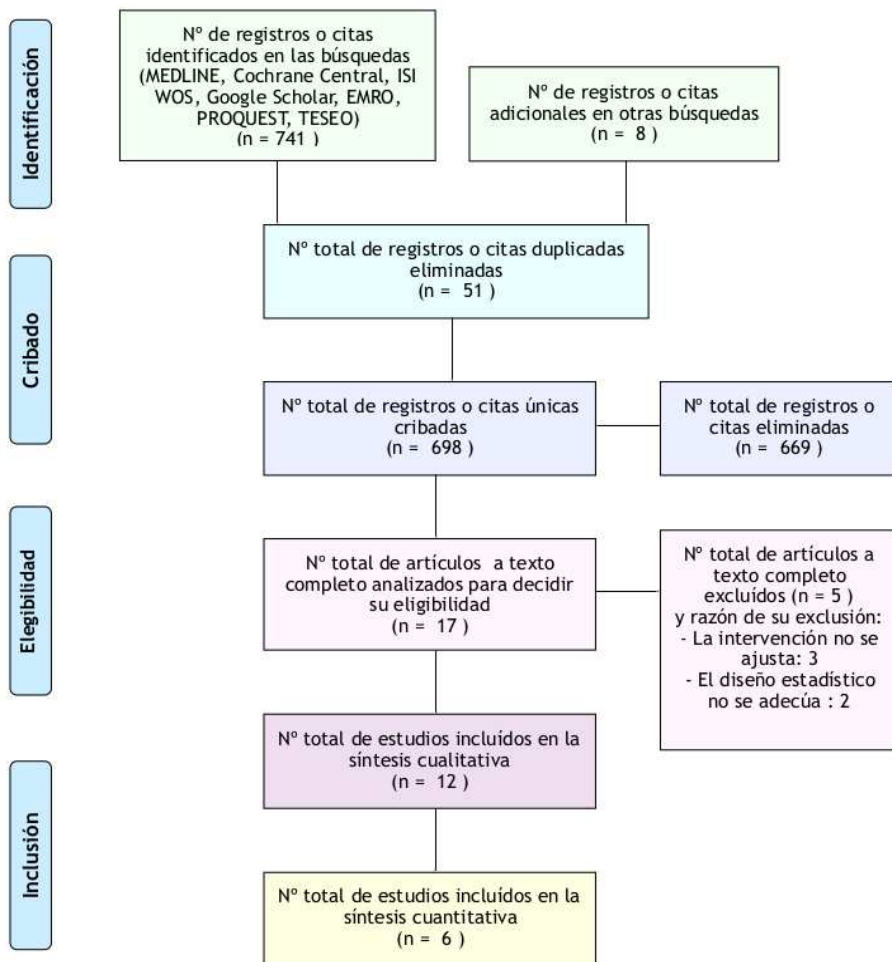


Figura 6.3: Diagrama de flujo (Estudio 2).

Tras la evaluación del título y el resumen, 17 artículos procedieron a analizarse a texto completo. Tres de ellos fueron excluidos pues no cumplían con los criterios de inclusión [12, 76, 123] y otros dos porque eran una serie de casos [151, 117]. Otros seis estudios se excluyeron porque la intervención no se adaptaba a nuestros criterios de inclusión [143, 45] o no eran ECCA [34, 85, 110, 5].

Finalmente, seis artículos (cinco estudios) fueron incluidos en el análisis cuantitativo:

1. Sirirat M, Kasetsuwan J and Jeffcoat MK (1996) *Comparison between 2 surgical techniques for the treatment of early-onset periodontitis*. J Periodontol 67:603-7 [126].
2. Kumar PG, Kumar JA, Anumala N, Reddy KP, Avula H and Hus-sain SN (2011) *Volumetric analysis of intrabony defects in aggressive periodontitis patients following use of a novel composite alloplast: A pilot study*. Quintessence Int 42:375-384 [65].
3. Bajaj P, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Pradeep AR, Kalra N, Priyanka N and Kumari M (2017) *Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial*. J Peri-odontol 88:1186-1191 [8].
4. DiBattista P, Bissada NF and Ricchetti PA (1995) *Comparative effectiveness of various regenerative modalities for the treatment*



of localized juvenile periodontitis. J Periodontol 66:673-8 [29].

5. Rakmanee T, Griffiths GS, Auplish G, Darbar U, Petrie A, Olsen I and Donos N (2016) *Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis: clinical outcomes at 6 and 12 months*. Clin Oral Investig 20:1217-25 [111].
6. Rakmanee T, Griffiths GS, Auplish G, Darbar U, Petrie A, Olsen I and Donos N (2016) *Radiographic outcomes following treatment of intrabony defect with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis*. Clin Oral Investig 20:1227-35 [112].

Aplicamos el índice de Kappa (Ecuación 6.1) para mostrar el grado de acuerdo entre examinadores en la selección de artículos (Tabla 6.6). El resultado obtenido fue 0.886 tras la lectura completa de los artículos, lo que indica un buen grado de acuerdo.

Tabla 6.6: Acuerdo entre examinadores en la selección de artículos (Estudio 2)

		REVISOR 1			TOTAL
		Aceptación	Rechazo	Dudoso	
REVISOR 2	Aceptación	12	0	0	12
	Rechazo	0	4	0	4
	Dudoso	1	0	0	1
TOTAL		13	4	0	17

$$Kappa = \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e} = \frac{0.941 - 0.484}{1 - 0.484} = \frac{0.457}{0.516} = 0.886 \quad (6.1)$$

## 6.2.2 Características de los estudios

Se extrajeron los datos de cada estudio para introducirlos en una hoja de cálculo (LibreOffice v.5.4.4.2 The Document Foundation) de acuerdo a las características generales del estudio (autores y año de publicación), características de la población (número de participantes, edad, sexo y hábito tabáquico) y variables resultado (seguimiento, PS, REC, NIC, DV, LAC-CA y LAC-BD). Estas variables fueron recogidas tras el tratamiento periodontal básico (raspado y alisado radicular). Ningún estudio incluyó la toma de antibióticos previos a la cirugía (ya sea de regeneración ósea o de acceso periodontal); sí lo hizo, en cambio, el estudio de Rakmanee y cols. [111, 112] en el que pautaban la toma de amoxicilina 500 mg cada 6-8 horas durante 5-7 días después de la cirugía.

Cuatro de los seis artículos incluidos (Tabla 6.7) fueron estudios a boca partida [126, 65, 111, 112]. Todos los artículos estaban escritos en inglés, tuvieron lugar en un ámbito universitario y no estaban financiados por casas comerciales. El periodo de seguimiento varió de los seis a los doce meses. Un estudio fue realizado en Tailandia [126], dos en India [65, 8], uno en Ohio (USA) [29] y otro en Reino Unido [111, 112].

Bajaj y cols. [8] y Rakmanee y cols. [111, 112] realizaron cálculos del poder estadístico. Previamente a la realización del estudio, Bajaj

**Tabla 6.7: Características de los estudios incluidos (Estudio 2).**

Autor	Año	Participantes (N)	Edad (años)	Características participantes	Defectos infraóseos (n)	Seguimiento	Tratamiento
Dibattista et al.	1995	7	14-18	5 mujeres, 2 hombres. Presencia de AA. LAGP. 3 primeros molares con defecto infraóseo.	26	12 meses	DFDBA+ ePTFE+ doxiciclina
Sirirat et al.	1996	6	24-30	4 mujeres, 2 hombres. Diseño a "boca partida".	15	12 meses	ePTFE
Kumar et al.	2011	10	17-35	6 mujeres, 4 hombres. Diseño a "boca partida": defecto infraóseo bilateral $\geq 4\text{mm}$ y $\text{PS} \geq 5\text{mm}$ . No fumadores.	20	12 meses	Hidroxiapatita
Rakmanee et al. A	2016	18	15-39	14 mujeres, 4 hombres. Diseño a "boca partida": defecto infraóseo bilateral $\geq 3\text{mm}$ y $\text{PS} \geq 5\text{mm}$ . 8 caucásicos, 8 afroamericanos, 1 hispano, 1 asiático. 3 fumadores $\leq 10$ cigarrillos/día.	36	12 meses	Membrana reabsorbible
Rakmanee et al. B	2016	18	15-39	14 mujeres, 4 hombres. Diseño a "boca partida": defecto infraóseo bilateral $\geq 3\text{mm}$ y $\text{PS} \geq 5\text{mm}$ . 8 caucásicos, 8 afroamericanos, 1 hispano, 1 asiático. 3 fumadores $\leq 10$ cigarrillos/día.	36	12 meses	Membrana reabsorbible
Bajaj et al.	2017	19	20-30	9 mujeres, 10 hombres. No fumadores.	54	9 meses	Plasma rico en fibrina

AA: Aggregatibacter Actinomycetemcomitans; PAGL: Periodontitis agresiva localizada; PS: profundidad de sondaje.

y cols. [8] calcularon cómo obtener un 85% de poder estadístico detectando diferencias de medias de 1 mm en el NIC entre los dos grupos. Rakmanee y cols. [111, 112] también hicieron un cálculo del poder estadístico, en este caso del 80%, para detectar diferencias de 0.75 mm en las medias de la PS.

En total, se analizaron 60 sujetos y 172 defectos infraóseos periodontales. Con respecto al tipo de defecto analizado, DiBattista y cols. [29] estudió los defectos en mesial de molares con un NIC  $> 5$ mm, y Sirirat y cols. [126] y Kumar y cols. [65] analizaron defectos interproximales pares (estos últimos se centraron en molares con pérdida ósea  $> 4$  mm evidenciada en radiografías periapicales con PS  $> 5$ mm). Bajaj y cols. [8] evaluaron defectos infraóseos de 3 paredes y Rakmanee y cols. [112, 111] estudiaron defectos de una, dos y tres paredes con 3, 4 o 5 mm de profundidad.

La edad de los sujetos de los estudios varió entre 14 y 39 años. Treinta y ocho de los sujetos fueron mujeres y 22 hombres. Uno de los estudios incluyó tres sujetos fumadores de 10 cigarrillos o menos diarios [111, 112]. Todos los artículos evaluaron pacientes tratados de PAg localizada y generalizada, excepto DiBattista y cols. [29] que se restringió a PAgL.

Respecto a la variable primaria, Sirirat y cols. [126] escogieron el NIC, Rakmanee y cols. (A) [111] NIC y PS, Rakmanee y cols. (B) [112] y Bajaj y cols.[8] relleno óseo lineal y DiBattista y cols. [29] y

Kumar y cols. [65] volumen de relleno óseo. Aclaramos que Rakmanee y cols. [111, 112] se considera un estudio, publicado en dos artículos.

Como control en los estudios, todos utilizaron la cirugía de acceso periodontal, que trata de conseguir un acceso directo a todo el defecto intraóseo con el fin de realizar un correcto desbridamiento y alisado y raspado radicular. Rakmanee y cols. [111, 112] realizaron la técnica de preservación de papila [22] y los otros estudios utilizaron el colgajo de Widman modificado [113].

En cuanto al tratamiento de regeneración, tres estudios realizaron regeneración tisular guiada [126, 29, 111, 112]. Sirirat y cols. [126] emplearon una membrana no reabsorbible de ePTFE (politetrafluoroetileno expandido) sin material de relleno y DiBattista y cols. [29] utilizaron esa misma membrana pero en combinación con un aloinjerto de hueso liofilizado desmineralizado (DFDBA, siglas en inglés). Este último estudio dividió el grupo test en tres subgrupos, que fueron incluidos separadamente en el metaanálisis. El primer subgrupo utilizó solamente ePTFE (n=7), el segundo ePTFE previo acondicionamiento de la superficie radicular con una solución de doxiciclina (n=7) y el tercero empleó doxiciclina, ePTFE y DFDBA como relleno del defecto. Kumar y cols. [65] trabajaron con un aloinjerto (Bonelike®), Medmat Innovation. Portugal) compuesto principalmente de hidroxiapatita (HA), fosfato tricálcico (TCP, siglas en inglés) y cristal bioactivo (BAG, siglas en inglés) sin recubrir por ninguna membrana. Bajaj y cols. [8] usaron

plasma autólogo rico en fibrina (PRF) y Rakmanee y cols. [111, 112] una membrana reabsorbible (RESOLUT XT®), WL Gore & Associates Ltd., Flagstaff, Arizona, USA).

En todos los estudios hubo una correcta cicatrización tras las cirugías excepto en el caso de Rakmanee y cols. [111, 112], en el que 13 sujetos presentaron exposición de la membrana. En dos de ellos, la exposición era mayor (diámetro del área expuesta  $\geq 4$  mm bucolingualmente), por lo que se procedió a la retirada de la membrana. Once sujetos tuvieron una exposición menor (diámetro del área expuesta  $\leq 3$  mm bucolingualmente) y dos de los cuales, además, mostraban una ligera supuración a la semana y a las cuatro semanas posteriores a la cirugía. En estos casos, la infección fue controlada con una pauta antibiótica (metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 2 semanas). Dieciocho sujetos comenzaron el estudio, pero solo 16 pudieron continuar el seguimiento.

### **6.2.3 Síntesis de resultados**

Los resultados del metaanálisis se muestran en la Tabla 6.8.

En términos de reducción de PS, hubo una reducción estadísticamente significativa mayor a los seis meses en los sujetos tratados con terapias regenerativas que en aquellos tratados con cirugía de acceso periodontal [1.00 mm,  $p < 0.001$ , 95% IC (0.67, 1.34);  $Q = 1.34$ ,  $p = 0.25$ ]. Los resultados de la variable PS a los 6 meses se representan en la

Tabla 6.8: Resultados del metaanálisis (Estudio 2).

Variable	Diferencia de medias ponderada (mm)	IC 95%	Heterogeneidad	
			Q	p
PS 6-0	1,00	0,67, 1,34	1,34 (a)	0,25
PS 12-0	0,41	-0,10, 0,91	2,13 (b)	0,71
REC 6-0	-0,34	-1,23, 0,54	1 (b)	0,32
REC 12-0	-0,32	-1,23, 0,59	1 (b)	0,32
NIC 6-0	0,66	-0,61, 1,94	1 (b)	0,32
NIC 12-0	0,18	-1,55, 1,90	1 (b)	0,32
CEJ-AC 6-0	1,36	1,03, 1,68	0,35 (a)	0,55
CEJ-AC 12-0	0,90	0,24, 1,56	1 (b)	0,32
CEJ-BD 6-0	1,19	-0,66, 3,04	1 (b)	0,32

(a): Modelo de efectos fijos; (b): Modelo de efectos aleatorios.

Figura 6.4. La diferencia de medias ponderada para la variable PS a los 12 meses muestra también un aumento de reducción de la PS, pero esta diferencia no resulta estadísticamente significativa [0.41 mm,  $p=0.12$ , 95% IC (-0.10, 0.91),  $Q=2.13$ ,  $p=0.71$ ]. Solo tres estudios mostraron resultados de esta variable a los 12 meses y en uno de ellos [29], los sujetos fueron divididos en tres subgrupos debido a que usaban distintos biomateriales. Los resultados de la variable PS a los 12 meses se representan en la Figura 6.5.

Respecto a la REC, se mostró una reducción a los 6 meses en sujetos tratados con terapias regenerativas [-0.34 mm,  $p=0.45$ , 95% IC (-1.23, 0.59),  $Q=1$ ,  $p=0.32$ ], pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La reducción de la REC a los 12 meses tampoco alcanzó la significación estadística [-0.32 mm,  $p=0.49$ , 95% IC (-1.23, 0.59),  $Q=1$ ,  $p=0.32$ ].

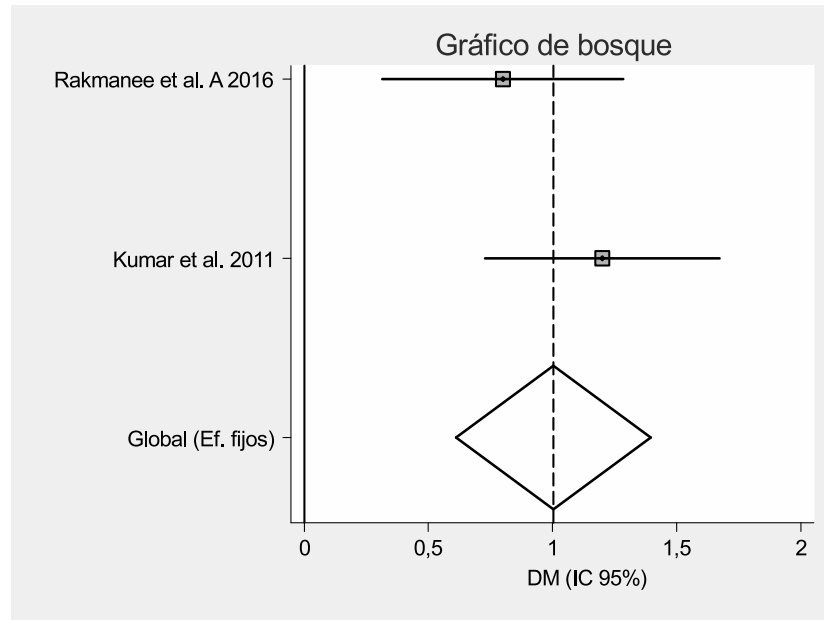


Figura 6.4: Diagrama de bosque (PS 6 meses) (Estudio 2).

Se observó un mayor incremento del NIC a los 6 meses en sujetos tratados con cirugía de regeneración, comparado con aquellos tratados con cirugía de acceso periodontal [0.66 mm,  $p=0.31$ , 95% IC (-0.61, 1.94),  $Q=1$ ,  $p=0.32$ ], que no resultó estadísticamente significativa. Resultados similares se obtuvieron en el NIC a los 12 meses, con un incremento aún menor (0.18 mm,  $p=0.31$ , 95% IC [-1.55, 1.90],  $Q=1$ ,  $p=0.32$ ).

Radiográficamente, la distancia entre el límite amelocementario y la cresta alveolar (LAC-CA) a los seis y 12 meses fue estadísticamente menor en el grupo tratado con regeneración. Se observó una distancia menor a los 6 meses postquirúrgicos (1.36 mm,  $p<0.001$ , 95% IC [1.03,



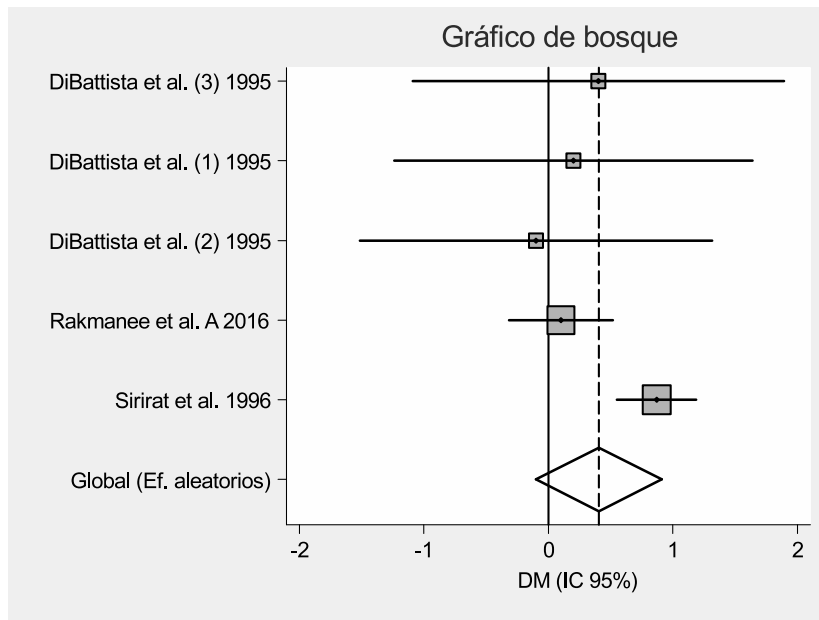


Figura 6.5: Diagrama de bosque (PS 12 meses) (Estudio 2).

1.68],  $Q=0.35$ ,  $p=0.55$ ) que a los 12 meses (0.90 mm,  $p=0.01$ , 95% IC [0.24, 1.56],  $Q=1$ ,  $p=0.32$ ). Los resultados de las distancias LAC-CA a los 6 meses se representan en la Figura 6.6, y a los 12 meses en la Figura 6.7. También hubo una reducción mayor en la distancia entre el límite amelocementario y la base del defecto óseo (LAC-BD) a los seis meses, aunque no fue estadísticamente significativa (1.19 mm,  $p=0.21$ , 95% IC [-0.66, 3.04],  $Q=1$ ,  $p=0.32$ ).

Las variables VD y LAC-BD a los 12 meses no se incluyeron en el análisis estadístico debido a la falta de datos en los estudios incluidos.

No se notificaron efectos adversos o pérdida de dientes en ninguno de los estudios.

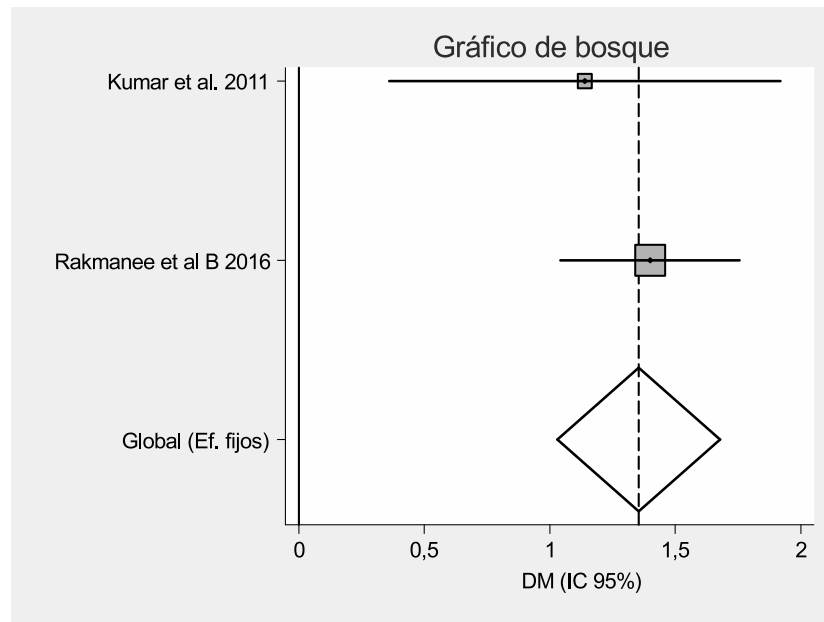


Figura 6.6: Diagrama de bosque (LAC-CA 6 meses) (Estudio 2).

### Resultados del análisis del riesgo de sesgo

Los resultados de la aplicación de la escala Jadad se resumen en la Tabla 6.9. Dos estudios obtuvieron una puntuación baja (2) y otros dos se describieron como estudios de alta calidad presentando la puntuación máxima de 5.

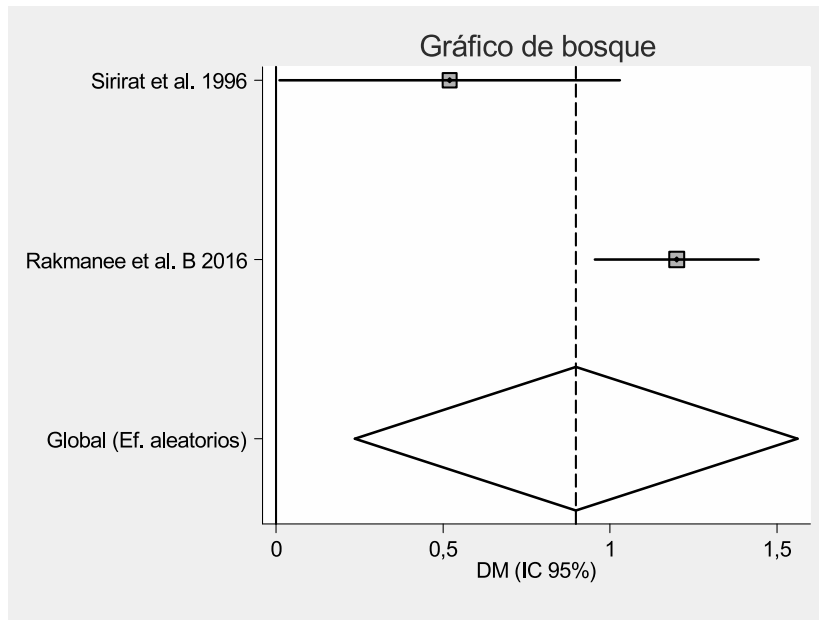


Figura 6.7: Diagrama de bosque (LAC-CA 12 meses) (Estudio 2).

Tabla 6.9: Escala de Jadad aplicada a artículos incluidos (Estudio 2).

Autor	Aleatorización (0-2)	Doble ciego (0-2)	Pérdidas y abandonos (0-1)	Total
Dibattista et al.	1	0	1	2
Sirirat et al.	1	0	1	2
Kumar et al.	2	2	1	5
Rakmanee et al. A	2	0	1	3
Rakmanee et al. B	2	0	1	3
Bajaj et al.	2	2	1	5

# 7

## Discusión

**ESTUDIO 1.** Díaz-Faes L, Guerrero A, Magán-Fernández A, Bravo M, Mesa F. *Tooth loss and alveolar bone crest loss during supportive periodontal therapy in patients with generalized aggressive periodontitis: retrospective study with follow-up of 8 to 15 years.* J Clin Periodontol 2016; 43: 1109–1115.

En esta muestra de sujetos, tratados de PAgG y bajo MP, se obtuvo una media de pérdida de dientes por paciente de  $1.12 \pm 2.01$  y una media de pérdida de dientes por paciente por causa periodontal de  $0.9 \pm 2.0$ , a lo largo de los 10.9 años de seguimiento. Suponiendo que esta pérdida es constante, podemos concluir que la pérdida de dientes por paciente y año fue de  $0.10 \pm 0.18$ . Esta se asemeja a la citada en el metaanálisis de Nibali y cols. (0.14) [97] y de Albandar y cols.

(0.08) [2]; Kamma & Baehni (0.21) [59] y Bäumer y cols. (0.15) [10]. Waerhaug [146], Saxén y cols. [118] y Graetz y cols. [42], que no distinguen entre PAgG y PAgL, también presentan pérdidas de dientes similares de 0.14, 0.11 y 0.13 respectivamente. De todas formas, Dopico y cols. [30] describieron recientemente una mayor tasa de pérdida dental para pacientes con PAg sin un MP estricto (0.27 dientes por paciente y año) con una media de seguimiento de 6.97 años. La principal causa de pérdida de dientes en este estudio fue periodontal, no obstante el 72% de los participantes no perdió ningún diente por causas periodontales.

No es de extrañar que la causa de exodoncia principal sea la periodontal, sin embargo, un 60 % de los pacientes no perdieron ningún diente. Por lo tanto se demuestra, como en otros estudios [10], que una pequeña parte de los pacientes son responsables de la mayoría de las pérdidas dentarias. Durante el seguimiento, el 82% de los dientes perdidos fueron multiradiculares (12 molares y seis premolares maxilares), lo cual está en concordancia con previos estudios tanto de PAg como de PC [96, 115]. Así, Ng y cols. [96] hallaron una odds ratio de 4.7 para la pérdida de dientes multiradiculares frente a los uniradiculares en pacientes bajo MP. Dannewitz y cols. [26] atribuyeron la mayor pérdida de molares maxilares durante MP a su compleja anatomía y mayor prevalencia de lesiones de furca.

En el presente estudio, se sondaron un total de 3168 localizaciones,

el 4.2% tenían una PS  $\geq 7$ mm y el 7.6% un NIC  $\geq 7$ mm al inicio del estudio. La media de la PS al inicio fue de 3.7 mm, con un 43% de localizaciones sanas ( $\leq 3$  mm). Estos resultados están dentro del rango de las variables periodontales al inicio de otros estudios. Monteiro y cols. [88] y Hughes y cols. [54] informaron una media de PS inicial de 2.7 y 2.98 mm respectivamente, mientras que Haas y cols. [46] publicaron una media inicial de la PS de 4.7 mm en PAgG.

Una revisión sistemática de 13 estudios retrospectivos de cohortes, asoció la edad, el tabaquismo y el pronóstico inicial con la pérdida de dientes tras el tratamiento periodontal, durante al menos cinco años. No obstante, los autores no llegaron a conclusiones fehacientes debido a la heterogeneidad entre estudios, a problemas con la categorización del tabaquismo y a la necesidad de subdividir los sujetos por grupos de periodontitis [16]. El aumento progresivo de la pérdida de dientes en pacientes de mayor edad puede ser debido también a fracturas dentales debido a obturaciones previas, dientes tratados endodónticamente o traumatismos dentales [122]. En nuestro estudio, la media de edad fue de 30 años, no obstante, seis dientes fueron perdidos debido a las causas anteriormente citadas.

Tanto estudios epidemiológicos como clínicos, han confirmado que el consumo de tabaco es un riesgo mayor en el desarrollo y evolución de la periodontitis y, por tanto, en la pérdida de dientes [104]. También se ha demostrado que los resultados del tratamiento periodontal son

peores en fumadores [54] y que dicho hábito se asocia con mayores tasas de pérdida de dientes a largo plazo [62]. El tabaquismo también se relaciona con la pérdida de dientes en este estudio. Así, de los 22 dientes perdidos por causas periodontales, 21 (95.5%) fueron de pacientes que eran fumadores en el momento de su diagnóstico, y 14 (63.6%) eran de sujetos que continuaban con el hábito tabáquico al final del seguimiento. La regresión lineal confirma esta relación. El tabaquismo tiene varios efectos dañinos en el tejido periodontal, incluyendo las alteraciones de la vascularización gingival y el comportamiento disfuncional de neutrófilos y fibroblastos [104].

Sigusch y cols. [125] y Haas y cols. [46] demostraron que el raspado y alisado radicular en pacientes de PAgG estabilizaba la enfermedad durante 6 meses, seguido de un empeoramiento clínico y una recurrencia de la enfermedad. En contraste, en nuestro estudio, se obtuvieron buenos resultados a largo plazo, tras un MP de 11 años de media, con una reducción media de la PS de  $1 \pm 0.8$  mm y una ganancia del NIC de  $0.6 \pm 0.9$  mm. Estos valores no están en concordancia con los resultados recopilados en una revisión de Teughels y cols. [131], en la cual se observó una progresión de la enfermedad a los seis meses tras el tratamiento de la PAgG.

Hasta la fecha no existen estudios sobre pérdida ósea en pacientes tratados de PAgG bajo MP, ya sea a corto o largo plazo. En este estudio, la pérdida de altura media de la cresta alveolar es de  $0.36 \pm$

0.56 mm entre el inicio del estudio y el final del seguimiento. Onabolu y cols. [100] demostraron que la PAg, tanto localizada como generalizada, mostraba una pérdida ósea de 0.31 mm/año, mayor que en nuestro estudio, pero realizada en pacientes que no acudían a un MP regular. Además, los registros radiográficos eran ortopantomografías, radiografías periapicales o aletas de mordida indistintamente, por lo que no se podían comparar adecuadamente.

Wennstrom y cols. [147] observaron una pérdida ósea de 1 mm cada 10 años en pacientes con PC bajo MP. La mayor pérdida ósea fue observada en molares, probablemente debido a su mayor dificultad para la higiene y a la presencia de lesiones de furca. La menor pérdida ósea se apreció en incisivos y caninos maxilares, los cuales son más fáciles de acceder tanto por parte del profesional como del paciente y, además, reciben más atención puesto que son los más visibles. Bäumer y cols. [10] encontraron asociación entre la pérdida ósea de la cresta alveolar y la pérdida de dientes en PAgG y PAgL. No obstante, la pérdida ósea se informó en porcentajes y fue obtenida a través de radiografías panorámicas, las cuales, producen imágenes distorsionadas sobretodo en sectores posteriores. La mejor radiografía para la medición de cresta ósea alveolar es la radiografía periapical [148].

Los sujetos que habían abandonado el MP durante varios años fueron excluidos del estudio, como recomendaban Salvi y cols. [115]. Resulta llamativo que se encuentre mayor pérdida de dientes en pa-



cientes que han acudido más veces a su MP, que en aquellos que no han tenido tantas visitas de MP. Esto puede ser debido a que aquellos que acuden más veces a MP es porque tienen una enfermedad más severa y por tanto necesitan de un mayor control. El efecto del MP en la pérdida dental es controvertido, ya que algunos autores muestran una reducción de la pérdida de dientes en sujetos con MP regular [35, 82, 36, 81], pero otros autores no encuentran diferencias entre aquellos sujetos que reciben o no MP [26, 10]. El factor clave de la preservación de dientes es el cumplimiento, por parte del paciente, con sus visitas de MP individualizadas [7]. De todas formas, el análisis de regresión lineal mostró que la pérdida de dientes en nuestro estudio no estaba asociada al número de visitas de MT o al cumplimiento con dichas visitas. Un metaanálisis reciente informó de una menor pérdida de dientes en sujetos que cumplen con sus visitas de mantenimiento; no obstante, es este estudio no se hizo distinción entre PC y PAg por lo que los resultados son altamente heterogéneos, atribuidos a variables confusoras que también pueden afectar a la pérdida de dientes, como la calidad del MP y el nivel socioeconómico del paciente, entre otros factores indefinidos [70].

Hemos de tener en cuenta, en este estudio, que el estado clínico inicial de los dientes que luego fueron perdidos, era significativamente peor comparado con los dientes que pudieron ser preservados. Por lo tanto esto pudo ser un factor de confusión en la relación entre la asistencia a MP y la pérdida ósea. Es por tanto, de suma importancia, diagnosticar

y tratar la PAg lo más pronto posible. No obstante queremos recalcar los buenos resultados obtenidos, tras una media de seguimiento de 10.9 años, en pacientes sometidos a un programa de MP al que acudían al menos una vez año, en términos de mejoría de las variables PS y NIC.

Las limitaciones del estudio incluyen un tamaño muestral pequeño, aunque se evaluaron 656 dientes, 3168 localizaciones clínicas y 713 localizaciones radiográficas (medidas por duplicado). Para explicar los factores de riesgo, el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio se traduce en un bajo poder estadístico, sobretodo para análisis multivariantes. Por otro lado, manejamos la variable altura de la cresta alveolar como una constante a lo largo del tiempo al calcular las tasas anuales, una asunción común en la literatura cuando las medidas no pueden tomarse en intervalos intermedios [106].

El riesgo de sesgo de selección fue controlado asegurándonos que las características de los sujetos perdidos durante el seguimiento no diferían de aquellos que finalmente fueron incluidos en el estudio. Cabe puntualizar que no siempre fue posible realizar un estudio completo de la altura de la cresta ósea, ya que la calidad de algunas radiografías era inadecuada para tomar las medidas con el software de imagen que empleamos.

**ESTUDIO 2.** Díaz-Faes L, Fernández-Somoano A, Magán-Fernández A, Mesa F. *Efficacy of regenerative therapy in Aggressive Periodontitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Clin Oral Invest. 2020. doi: 10.1007/s00784-020-03237-0. *Publicado online*

Este metaanálisis fue llevado a cabo para calcular la eficacia de los tratamientos regenerativos en pacientes afectados por PAg. Su realización fue previa a la publicación de los resultados del “World Workshop on Periodontal and Peri-Implant Disease Classification” [15].

Resulta complicado extrapolar los datos de los sujetos de los estudios incluidos a la nueva clasificación de enfermedades periodontales [15], ya que se carecen de las características específicas de cada paciente. No obstante, podríamos decir que la PAg se corresponde a un estadio III o IV y grado C de periodontitis.

Pese al cambio en la clasificación de las enfermedades periodontales, creemos que este metaanálisis es relevante puesto que se trata de un grupo específico de pacientes; caracterizados por la complejidad en el manejo clínico dada la naturaleza agresiva de la enfermedad, las bacterias específicas de su biofilm subgingival y la respuesta inmune que puede influenciar en su manifestación y progresión.

Nuestros resultados sugieren que el tratamiento regenerativo es efectivo en sujetos tratados de PAg, en términos de PS y del relleno

óseo del defecto, ya que la distancia LAC-CA se ve disminuida. La calidad de la evidencia proporcionada por los estudios del metaanálisis es limitada, por lo que se han de extraer las conclusiones con cautela.

Los estudios incluidos en este metaanálisis evaluaban los efectos de diferentes biomateriales para la regeneración periodontal, incluyendo sustitutos óseos como HA, BAG y DFDBA. Estos biomateriales se usaron solos o en combinación con membranas reabsorbibles y no reabsorbibles siguiendo el protocolo de RTG. Sin embargo, Bajaj y cols. [8] usaron PRF como agente biológico para la regeneración. La combinación de diferentes técnicas de regeneración podría dar como resultado mayor variabilidad en los resultados.

Existen estudios previos que relacionan la variabilidad de las variables clínicas con las diferentes características del defecto intraóseo, lo cual incluye parámetros como el NIC o la PS preoperatorias y el número de paredes, la profundidad y el ángulo del defecto [64, 133, 136]. Además, Cortellini y Tonetti demostraron que un incremento del NIC está asociado a la profundidad del defecto intraóseo de tres paredes [24].

Los resultados clínicos y radiológicos de Rakmanee y cols. [111, 112] mostraron una comparabilidad sustancial entre los dos grupos test y control. Esto podría deberse a la planificación quirúrgica del lado control (colgajo de preservación de papila [22]) que garantizó la estabilidad del coágulo de sangre, incluso sin membrana de barrera, por lo que fa-

voreció la regeneración periodontal [20, 114]. Debemos recordar, no obstante, que el incremento del NIC se vio reducido en aquellos sitios donde se expuso la membrana.

Este metaanálisis ha demostrado que los resultados a seis meses parecen ser más prometedores que aquellos a los 12 meses. La reducción de la PS a los seis meses es 1 mm mayor para la terapia regenerativa, mientras que a los 12 meses desciende hasta 0.41 mm. Observaciones similares se presentan en el caso del NIC, aunque tanto los resultados a los 6 como a los 12 meses no resultan estadísticamente significativos. La ganancia de inserción de 0.66 mm a los 6 meses, se redujo a 0.18 mm a los 12 meses. Esto podría estar relacionado con la ausencia de un adecuado mantenimiento periodontal. Se observa un patrón similar en las variables radiográficas, donde la mayor reducción entre el límite amelocementario y la cresta alveolar se presenta a los 6 meses (1.36 mm), que contrasta con los 0.90 mm de los 12 meses. Es posible que exista una ligera reabsorción de la cresta alveolar al año del tratamiento. Debemos también tener en cuenta que ciertos biomateriales como HA o DFDBA dan una imagen inicial radiodensa, que podría confundirse con formación ósea del sujeto. No ocurre esto en los casos de PRF o RTG sin material de relleno. Por lo tanto, basados en los datos obtenidos, las técnicas regenerativas en PAg no parecen ser claramente superiores a la cirugía de acceso periodontal en cuanto a resultados clínicos.

Hasta donde sabemos, este es el primer metaanálisis sobre la eficacia

de la terapia regenerativa en defectos intraóseos en PAg. La evidencia científica más cercana es el metaanálisis de Needleman y cols. [92], que versa sobre RTG en periodontitis crónica con un seguimiento de 12 meses. Los resultados de las variables PS y NIC no son similares a los obtenidos en nuestro estudio. En nuestro metaanálisis, la reducción de la PS fue de 0.41 mm y en el de Needleman y cols. [92] de 1.21 mm. De forma similar, el aumento del NIC solo fue de 0.18 mm en nuestro estudio y en el de Needleman y cols. [92] fue de 1.22 mm. Esta diferencia podría resultar de una respuesta más pobre al tratamiento en PAg, comparado con la PC. También es cierto que, en este metaanálisis sobre PC, se presentaron unos valores iniciales más elevados en PS, por lo que el efecto del tratamiento podría ser mayor. De todas formas, los resultados de la REC son similares. En nuestro estudio la REC ascendió a 0.32 mm mientras que en el de Needleman y cols. [92] varió entre 0.26 mm para el subgrupo de estudios “a boca partida” y 0.33 mm para el subgrupo de membrana e injerto óseo. En cuanto a las variables radiográficas, los resultados entre los estudios no son comparables. Needleman y cols. [92] solo presentan resultados a los 12 meses de la distancia entre el límite amelocementario y la base de del defecto (LAC-BD) y en nuestro estudio no pudimos hacer este análisis.

En 2002, Trombelli y cols. [82] también realizaron un metaanálisis comparando el uso de injertos y agentes biológicos con la cirugía de acceso periodontal en defectos intraóseos en pacientes con PC. La duración de los estudios incluidos varió de los seis meses a los 5 años.

El NIC aumentó significativamente tras el tratamiento con carbonato cálcico coralino (0.90 mm; IC 95%: 0.53-1.27), vidrio bioactivo (1.04 mm; IC 95%: 0.31-1.76), hidroxiapatita (1.40 mm; IC 95%: 0.64-2.16) y derivado de la matriz del esmalte (1.33 mm; IC 95% 0.78-1.88). En nuestro metaanálisis, el incremento del NIC fue de 0.66 mm a los seis meses y de 0.18 mm al año, comparado con la cirugía de acceso periodontal. De todas formas, nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos. Esta diferencia podría ser debida a la escasez de evidencia científica en torno a la PAg, lo que influenció directamente en nuestro estudio, impidiéndonos estratificar el análisis por el tipo de biomaterial utilizado.

Murphy y cols. [90] realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre RTG comparada con cirugía de acceso periodontal en PC, incluyendo un seguimiento máximo de 5 años. En este estudio se informaban de una ganancia de NIC de 0.81 mm ( $p < 0.001$ ) y una reducción de la PS de 0.78 mm ( $p < 0.001$ ), ambas favorables para el grupo de RTG. Los resultados de la REC no son estadísticamente significativos (0.17 mm,  $p = 0.27$ ). Estos datos son similares a los obtenidos en nuestro estudio, aunque hemos de interpretarlo con precaución ya que, tanto el periodo de seguimiento como la entidad clínica investigada, son diferentes.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, ninguno de los estudios incluidos hicieron un test de normalidad para la

distribución de sus datos. Esta limitación debería tenerse en consideración cuando se interpretan los resultados del metaanálisis. A mayores, el número de ECCAs sobre PAg es muy limitado, así como su calidad. Por lo tanto, existe un riesgo de sesgo moderado. Se necesitan ECCAs con mayor número de muestra y seguimiento más largo, así como una estandarización de los resultados, para poder extraer conclusiones más fiables.



Como resumen a la discusión, nos gustaría recalcar que el primer estudio es la investigación sobre PAgG con mayor seguimiento publicado hasta la fecha, junto con el de Graetz y cols.[42]. Los resultados demuestran que la tasa de pérdida de dientes es baja, que los parámetros clínicos y radiológicos son estables y que la pérdida ósea es mínima si el paciente está bajo mantenimiento periodontal y controla los factores de riesgo como el tabaquismo. Esto va en concordancia con la idea de que la PAg se cronifica, es decir, se estabiliza tras el tratamiento igual que ocurre con una PC bien tratada y controlada.

En la segunda investigación pretendíamos ahondar más en la estabilidad de los parámetros periodontales y de altura ósea radiográfica en defectos intraóseos profundos. Como se ha expuesto anteriormente, una de las características principales de la PAg es la rápida pérdida ósea, por lo que parecía lógico pensar en la terapia de regeneración periodontal para estos casos. Tras la realización del metaanálisis, podemos concluir que la terapia regenerativa en sujetos tratados de PAg es más efectiva que la cirugía de acceso periodontal a seis meses vista, en términos de profundidad de sondaje y de distancia entre el límite amelocementario y la cresta alveolar. La mejora en estos parámetros no parece estable, ya que ambas variables se deterioran entre los seis y los 12 meses posteriores al tratamiento. La calidad de la evidencia proporcionada por los estudios del metaanálisis es limitada, por lo que no podemos afirmar que la regeneración periodontal sea mejor técnica que la cirugía de acceso periodontal en términos generales, ya que las mejoras en las

variables a los seis meses no justifican claramente el tiempo y el costo adicional del procedimiento.

La PAg o enfermedad periodontal en estadio III-IV y grado C es una enfermedad periodontal que; si se trata adecuadamente, se controlan los factores de riesgo y se sigue un mantenimiento periodontal individualizado, tiene un buen pronóstico a largo plazo.



# 8

## Conclusiones

1. La tasa de pérdida de dientes a largo plazo es baja en pacientes tratados de PAg que acuden regularmente al mantenimiento periodontal. Además se observa una mejora de las variables clínicas periodontales y una mínima pérdida ósea alrededor del diente en los casi 11 años de seguimiento.
2. El tabaquismo se asocia a la pérdida de dientes en este grupo de pacientes.
3. La terapia de regeneración periodontal es eficaz en el tratamiento de defectos intraóseos en pacientes con PAg, ya que conduce a mejores resultados con respecto a los parámetros clínicos y radiográficos a los 6 meses. La terapia regenerativa es una técnica a tener en cuenta en la prevención de la pérdida dental; no obs-

tante, la calidad de la evidencia proporcionada por los estudios del metaanálisis es limitada, por lo que no podemos afirmar que la regeneración periodontal sea mejor técnica que la cirugía de acceso periodontal a medio plazo.

## Bibliografía

- [1] S. Agarwal, J. Suzuki, N. Piesco, and A.-R. MB. Neutrophil function in juvenile periodontitis: induction of adherence. *Oral Microbiology and Immunology*, (9):262–271, 1994.
- [2] J. M. Albandar and E. M. B. Tinoco. Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontology 2000*, 29(1):153–176, 2002. doi: 10.1034/j.1600-0757.2002.290108.x.
- [3] L. C. Altman, R. C. Page, J. L. Ebersolk, and E. G. Vandesteen. Assessment of host defenses and serum antibodies to suspected periodontal pathogens in patients with various types of periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 17(5):495–497, 1982. doi: 10.1111/j.1600-0765.1982.tb02037.x.
- [4] G. C. Armitage. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology*, 4: 1–6, 1999.

- [5] Z. Artzi, H. Tal, O. Platner, N. Watersprung, E. Weinberg, S. Slutzkey, and N. Gozali. Deproteinized bovine bone in association with guided tissue regeneration or enamel matrix derivatives procedures in aggressive periodontitis patients : a 1-year retrospective study. *Journal of Clinical Periodontology*, 42:547–556, 2015. doi: 10.1111/jcpe.12413.
- [6] Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2008.
- [7] P. Axelsson and J. Lindhe. The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(4):281–94, 1981.
- [8] P. Bajaj, E. Agarwal, N. Rao, S. Naik, A. Pradeep, N. Kalra, M. Kumari, and N. Priyanka. Autologous Platelet Rich Fibrin in the Treatment of 3-Wall Intra-bony Defects in Aggressive Periodontitis - A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, pages 1–9, 2017. doi: 10.1902/jop.2017.120661.
- [9] M. Baljoon, S. Natto, and J. Bergstrom. The Association of Smoking With Vertical Periodontal Bone Loss. *Journal of Periodontology*, 75(6):844–851, 2005. doi: 10.1902/jop.2004.75.6.844.
- [10] A. Bäumer, B. Pretzl, R. Cosgarea, T.-S. Kim, P. Reitmeir, P. Eickholz, and B. Dannewitz. Tooth loss in aggressive periodon-

titis after active periodontal therapy: patient-related and tooth-related prognostic factors. *Journal of Clinical Periodontology*, 38 (7):644–51, 2011. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01733.x.

- [11] J. Bergström. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. *Odontology / the Society of the Nippon Dental University*, 92(1):1–8, 2004. doi: 10.1007/s10266-004-0043-4.
- [12] R. Buchmann, M. E. Nunn, T. E. V. Dyke, and D. E. Lange. Case Series Aggressive Periodontitis : 5-Year Follow-Up of Treatment Case Series. *Journal of Periodontal Research*, 73(6):675–683, 2002.
- [13] G. Calsina, J. M. Ramón, and J. J. Echeverría. Effects of smoking on periodontal tissues. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(8): 771–776, 2002. doi: 10.1034/j.1600-051X.2002.290815.x.
- [14] J. Caton. Periodontal diagnosis and diagnostic aids. In: *World Workshop in Clinical Periodontics*. pages 11–122, Chicago, 1989. American Academy of Periodontology.
- [15] J. G. Caton, G. Armitage, T. Berglundh, I. L. C. Chapple, S. Jepsen, K. S. Kornman, B. L. Mealey, P. N. Papapanou, M. Sanz, and M. S. Tonetti. A new classification scheme for periodontal and peri - implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20):S1–S8, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12935.



- [16] L. A. Chambrone and L. Chambrone. Tooth loss in well-maintained patients with chronic periodontitis during long-term supportive therapy in Brazil. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(10):759–64, 2006. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00972.x.
- [17] I. L. C. Chapple, B. L. Mealey, T. E. Van Dyke, P. M. Bartold, H. Dommisch, P. Eickholz, M. L. Geisinger, R. J. Genco, M. Glogauer, M. Goldstein, T. J. Griffin, P. Holmstrup, G. K. Johnson, Y. Kapila, N. P. Lang, J. Meyle, S. Murakami, J. Plemons, G. A. Romito, L. Shapira, D. N. Tatakis, W. Teughels, L. Trombelli, C. Walter, G. Wimmer, P. Xenoudi, and H. Yoshie. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium : Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri - Implant Diseases and Conditions. 45:S68–S77, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12957.
- [18] L. A. Christersson, J. Slots, B. G. Rosling, and R. J. Genco. Microbiological and clinical effects of surgical treatment of localized juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 12(6): 465–476, 1985. doi: 10.1111/j.1600-051X.1985.tb01382.x.
- [19] S. Corbella, R. Weinstein, L. Francetti, S. Taschieri, and M. Del Fabbro. Periodontal regeneration in aggressive periodontitis patients: A systematic review of the literature. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 8(4):e12245, 2017. doi: 10.1111/jicd.12245.

- [20] P. Cortellini and M. S. Tonetti. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(2):157–163, 2009. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01352.x.
- [21] P. Cortellini and M. S. Tonetti. Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontology 2000*, 68(1), 2015. doi: 10.1111/prd.12048.
- [22] P. Cortellini, G. P. Prato, and M. S. Tonetti. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *The International journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 19(6): 589–599, 1999.
- [23] P. Cortellini, J. Buti, G. Pini Prato, and M. S. Tonetti. Periodontal Regeneration Compared with Access Flap Surgery in Human Intrabony Defects 20-year Follow-up of a Randomized Clinical Trial: Tooth Retention, Periodontitis Recurrence and Costs. *Journal of Clinical Periodontology*, 2016. doi: 10.1111/jcpe.12638.
- [24] T. Cortellini and M. S. Tonetti. Focus on intrabony defects : guided tissue regeneration. *Periodontology 2000*, 22:104–132, 2000. doi: 10.1034/j.1600-0757.2000.2220108.x.
- [25] M. Daniel, G. McDonald, S. Offenbacher, and T. Van Dyke.

Defective chemotaxis and calcium response in localized juvenile periodontitis neutrophils. *Journal of Periodontology*, (64):617–621, 1993.

- [26] B. Dannewitz, J. K. Krieger, J. Hüsing, and P. Eickholz. Loss of molars in periodontally treated patients: a retrospective analysis five years or more after active periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(1):53–61, 2006. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00858.x.
- [27] D. E. Deas and B. L. Mealey. Response of chronic and aggressive periodontitis to treatment. *Periodontology 2000*, 53:154–66, 2010. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00334.x.
- [28] C. Delatola, B. G. Loos, E. Levin, and M. Laine. At least three phenotypes exist among periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 44:1068–1076, 2017. doi: 10.1111/jcpe.12797.
- [29] P. DiBattista, N. F. Bissada, and P. a. Ricchetti. Comparative effectiveness of various regenerative modalities for the treatment of localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology*, 66:673–678, 1995. doi: 10.1902/jop.1995.66.8.673.
- [30] J. Dopico, L. Nibali, and N. Donos. Disease progression in aggressive periodontitis patients . A Retrospective Study. *Journal of Clinical Periodontology*, pages 531–537, 2016. doi: 10.1111/jcpe.12533.

- [31] J. Ebersole, M. Taubman, D. Smith, R. Genco, and D. Frey. Human immune responses to oral micro-organisms. *Clinical and Experimental Immunology*, 47:43–52, 1982.
- [32] J. L. Ebersole, D. Capelli, and M. Steffen. Antigenic specificity of gingival crevicular fluid antibody to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Journal of Dental Research*, 79:1362–1370, 2000. doi: 10.1177/00220345000790060301.
- [33] P. Eickholz, D.-M. Krigar, T.-S. Kim, P. Reitmeir, and A. Rawlinson. Stability of Clinical and Radiographic Results After Guided Tissue Regeneration in Infrabony Defects. *Journal of Periodontology*, 78(1):37–46, 2007. doi: 10.1902/jop.2007.060097.
- [34] G. H. Evans, R. a. Yukna, W. W. Sepe, T. W. Mabry, and E. T. Mayer. Effect of various graft materials with tetracycline in localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology*, 60(9): 491–497, 1989. doi: 10.1902/jop.1989.60.9.491.
- [35] C. M. Faggion, G. Petersilka, D. E. Lange, J. Gerss, and T. F. Flemmig. Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(3):226–31, 2007. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.01045.x.
- [36] Ø. Fardal, A. C. Johannessen, and G. J. Linden. Tooth loss during maintenance following periodontal treatment in a periodontal practice in Norway. *Journal of clinical periodontology*, 31 (7):550–5, 2004. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00519.x.

- [37] D. Fine, K. Markowitz, K. Fairlie, D. Tischio-Bereski, J. Ferrandiz, D. Godbole, D. Furgang, J. Gunsolley, and A. Best. Macrophage inflammatory protein-1alpha shows predictive value as a risk marker for subjects and sites vulnerable to bone loss in a longitudinal model of aggressive periodontitis. *PLoS One*. 2014;9:e98541. *PLoS One*, 9(6):e98541, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0098541.
- [38] D. H. Fine, A. G. Patil, and B. G. Loos. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20):S95–S111, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12942.
- [39] R. Genco, R. Linzer, and R. Evans. Effect of adjuvants on orally administered antigens. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 409(1):650–668, 1983. doi: 10.1111/j.1749-6632.1983.tb26906.x.
- [40] Genco RJ and Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontology 2000*, 62:59–94, 2013.
- [41] Goldman H and C. D. The Infrabony Pocket: Classification and Treatment. *Journal of Periodontology*, 29(4):272–91, 1958.
- [42] C. Graetz, C. E. Dörfer, M. Kahl, T. Kocher, K. Fawzy El-Sayed, J.-F. Wiebe, K. Gomer, and A. Rühling. Retention of questionable and hopeless teeth in compliant patients treated for aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(8):707–14, 2011. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01743.x.

- [43] A. Guerrero, G. S. Griffiths, L. Nibali, J. Suvan, D. R. Moles, L. Laurell, and M. S. Tonetti. Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(10):1096–107, 2005. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00814.x.
- [44] J. C. Gunsolley, J. V. Califano, T. E. Koertge, J. A. Burmeister, L. C. Cooper, and H. A. Schenkein. Onset Periodontitis of Early Onset Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 66(5):321–328, 1995.
- [45] G. Gupta. Clinical and radiographic evaluation of intra-bony defects in localized aggressive periodontitis patients with platelet rich plasma / hydroxyapatite graft : A comparative controlled clinical trial. *Contemporary Clinical Dentistry*, 5(4):445–451, 2014. doi: 10.4103/0976-237X.142806.
- [46] A. Haas, G. De Castro, T. Moreno, C. Susin, J. Albandar, R. Oppermann, and C. Rösing. Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8):696—704, 2008. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01254.x.
- [47] A. D. Haffajee and S. S. Socransky. Effect of sampling strategy on the false-negative rate for detection of selected subgingival

- species. *Oral Microbiology and Immunology*, 7(1):57–59, 1992. doi: 10.1111/j.1399-302X.1992.tb00022.x.
- [48] A. D. Haffajee and S. S. Socransky. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 5(1): 78–111, 1994. doi: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00020.x.
- [49] A. D. Haffajee, S. S. Socransky, J. L. Ebersole, and D. J. Smith. Clinical, microbiological and immunological features associated with the treatment of active periodontosis lesions. *Journal of Clinical Periodontology*, 11(9):600–618, 1984. doi: 10.1111/j.1600-051X.1984.tb00913.x.
- [50] A. D. Haffajee, S. S. Socransky, and J. C. Gunsolley. Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of periodontology*, 8(1):115–81, 2003. doi: 10.1902/annals.2003.8.1.115.
- [51] S. Hamp, S. Nyman, and J. Lindhe. Periodontal treatment of multirooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol*, (2): 126–135, 1975.
- [52] E. Haussmann, K. Allen, and V. Clerehugh. What alveolar crest level on a bite-wing radiograph represents bone loss? *Journal of Periodontology*, 62(9):570–572, 1991.
- [53] P. J. Hodge, P. W. Teague, A. F. Wright, and D. F. Kinane. Clinical and Genetic Analysis of a Large North Eu-

- ropean Caucasian Family Affected by Early-onset Periodontitis. *Journal of Dental Research*, 79(3):857–863, 2000. doi: 10.1177/00220345000790031201.
- [54] F. J. Hughes, M. Syed, B. Koshy, N. Bostanci, I. J. McKay, M. a. Curtis, W. Marcenes, and R. E. Croucher. Prognostic factors in the treatment of generalized aggressive periodontitis: II. Effects of smoking on initial outcome. *Journal of Clinical Periodontology*, 33(9):671–6, 2006. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00965.x.
- [55] G. Huynh-Ba, N. P. Lang, M. S. Tonetti, and G. E. Salvi. The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 34(4):305–317, 2007. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01055.x.
- [56] R. Jacobs and D. Van Steenberghe. *Radiographic planning and assessment of endosseous oral implants*. Springer-Verlag, Berlin, 1° edition, 1998.
- [57] A. R. Jadad, R. Moore, D. Carroll, C. Jenkinson, D. M. Reynolds, D. J. Gavaghan, and H. J. McQuay. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1):1–12, 1996. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
- [58] S. Jepsen, J. G. Caton, J. M. Albandar, N. F. Bissada, P. Bouchard, P. Cortellini, K. Demirel, M. D. Sanctis, C. Er-



coli, J. Fan, N. C. Geurs, F. J. Hughes, D. Matthews, M. K. McGuire, M. P. Mills, and P. M. Preshaw. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45 (Suppl 20):S219–S229, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12951.

- [59] J. J. Kamma and P. C. Baehni. Five-year maintenance follow-up of early-onset periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 30:562–572, 2003.
- [60] T. Karring, S. Nyman, J. GOTTLOW, and L. LAURELL. Development of the biological concept of guided tissue regeneration — animal and human studies. *Periodontology 2000*, 1(1):26–35, 2007. doi: 10.1111/j.1600-0757.1993.tb00204.x.
- [61] D. Kinane, C. Cullen, F. Johnston, and C. Evans. Neutrophil chemotactic behaviour in patients with early-onset forms of periodontitis (II). Assessment using the under agarose technique. *Journal of Clinical Periodontology*, (16):247–251, 1989.
- [62] J. König, H.-C. Plagmann, A. Rühling, and T. Kocher. Tooth loss and pocket probing depths in compliant periodontally treated patients: a retrospective analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(12):1092–1100, 2002.
- [63] K. S. Kornman and P. B. Robertson. Clinical and Microbiological

Evaluation of Therapy for Juvenile Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 56(8):443–446, 1985. doi: 10.1902/jop.1985.56.8.443.

[64] K. S. Kornman and P. B. Robertson. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontology 2000*, 22(1):22–43, 2000. doi: 10.1034/j.1600-0757.2000.2220103.x.

[65] P. Kumar, J. Kumar, N. Anumala, K. Reddy, H. Avula, and S. Hussain. Volumetric analysis of intrabony defects in aggressive periodontitis patients following use of a novel composite alloplast: a pilot study. *Quintessence International*, 42(5):375–384, 2011.

[66] M. Laine, W. Crielaard, and B. Loos. Genetic susceptibility to periodontitis. *Periodontology 2000*, 58:37–68, 2012.

[67] N. Lang and T. Karring. Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontics. London, 1994.

[68] N. Lang, P. M. Bartold, M. Cullinan, M. Jeffcoat, A. Mombelli, S. Murakami, R. Page, P. Papapanou, M. Tonetti, and T. V. Dyke. Consensus Report: Aggressive Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1):53–53, 1999. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.53.

[69] E. Lanza, A. Magan-Fernandez, B. Bermejo, J. de Rojas, R. Marfil-Alvarez, and F. Mesa. Complementary clinical effects

of red complex bacteria on generalized periodontitis in a caucasian population. *Oral Diseases*, 22(5):430–437, 2016. doi: 10.1111/odi.12471.

- [70] C. Lee, H. Huang, T. Sun, and N. Karimbux. Impact of patient compliance on tooth loss during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research*, 94(6):777–786, 2015. doi: 10.1177/0022034515578910.
- [71] A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gøtzsche, J. P. A. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen, and D. Moher. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. In *Journal of Clinical Epidemiology*, volume 62, 2009. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006.
- [72] J. Lindhe and B. Liljenberg. Treatment of localized juvenile periodontitis. Results after 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 11:399–410, 1984.
- [73] M. A. Listgarten, C.-H. Lai, and C. I. Evian. Comparative antibody titers to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in juvenile periodontitis, chronic periodontitis and periodontally healthy subjects. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(3):155–164, 1981. doi: 10.1111/j.1600-051X.1981.tb02027.x.
- [74] H. Løe and L. J. Brown. Early Onset Periodontitis in the United

States of America. *Journal of Periodontology*, 62(10):608–616, 1991. doi: 10.1902/jop.1991.62.10.608.

- [75] J. C. Long, W. E. Nance, P. Waring, J. A. Burmeister, R. R. Ranney, and D. C. Rao. Early onset periodontitis: A comparison and evaluation of two proposed modes of inheritance. *Genetic Epidemiology*, 4(1):13–24, 1987. doi: 10.1002/gepi.1370040103.
- [76] E. E. Machtei, O. Oettinger-Barak, and M. Peled. Guided tissue regeneration in smokers: effect of aggressive anti-infective therapy in Class II furcation defects. *Journal of Periodontology*, 74(5):579–84, 2003. doi: 10.1902/jop.2003.74.5.579.
- [77] R. L. Mandell. A longitudinal microbiological investigation of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Eikenella corrodens* in juvenile periodontitis. *Infection and Immunity*, 45(3):778–780, 1984.
- [78] R. L. Mandell, J. L. Ebersole, and S. S. Socransky. Clinical immunologic and microbiologic features of active disease sites in juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 14(9):534–540, 1987. doi: 10.1111/j.1600-051X.1987.tb00996.x.
- [79] M. L. Marazita, J. A. Burmeister, J. C. Gunsolley, T. E. Koertge, K. Lake, and H. A. Schenkein. Evidence for Autosomal Dominant Inheritance and Race-Specific Heterogeneity in Early-Onset Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 65(6):623–630, 1994. doi: 10.1902/jop.1994.65.6.623.

- [80] M. Matarasso, V. Iorio-Siciliano, A. Blasi, L. Ramaglia, G. E. Salvi, and A. Sculean. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 19(7): 1581–1593, 2015. doi: 10.1007/s00784-015-1491-7.
- [81] G. Matuliene, B. E. Pjetursson, G. E. Salvi, K. Schmidlin, U. Brägger, M. Zwahlen, and N. P. Lang. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(8):685–95, 2008. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01245.x.
- [82] W. T. McFall. Tooth loss in 100 treated patients with periodontal disease. A long-term study. *Journal of periodontology*, 53(9): 539–49, 1982. doi: 10.1902/jop.1982.53.9.539.
- [83] H. X. Meng, L. Xu, Q. Li, J. Han, and Y. Zhao. Determinants of host susceptibility in aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 43(90):133–159, 2007.
- [84] H. X. Meng, X. Ren, Y. Tian, X. Feng, L. Xu, L. Zhang, R. Lu, D. Shi, and Z. Chen. Genetic study of families affected with aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 56:87–101, 2011.
- [85] R. Mengel, D. Schreiber, and L. Flores-de Jacoby. Bioabsorbable membrane and bioactive glass in the treatment of intrabony defects in patients with generalized aggressive periodontitis: results of a 12-month clinical and radiological study. *The Journal of*

*periodontology*, 74(6):899–908, 2003. doi: 10.1902/jop.2006.060029.

- [86] F. Mesa, E. Lanza, L. García, R. Marfil-Alvarez, and A. Magan-Fernandez. Polymorphism IL-1RN rs419598 reduces the susceptibility to generalized periodontitis in a population of European descent. *PLoS ONE*, 12(10):1–12, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0186366.
- [87] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, and D. G. Altman. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10):1006–1012, 2009. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005.
- [88] M. Monteiro, M. Casati, T. Taiete, H. Vale, F. Nociti, E. Salum, K. Silvério, and R. Casarin. Periodontal clinical and microbiological characteristics in healthy versus generalized aggressive periodontitis families. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(10):914–921, 2015. doi: 10.1111/jcpe.12459.
- [89] S. T. Mros and T. Berglundh. Aggressive periodontitis in children: A 14-19-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(3):283–287, 2010. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01526.x.
- [90] K. G. Murphy and J. C. Gunsolley. Guided Tissue Regeneration for the Treatment of Periodontal Intrabony and Furcation Defects. A Systematic Review. *Annals of Periodontology*, 8(1):266–302, 2003. doi: 10.1902/annals.2003.8.1.266.

- [91] L. Muzzi, M. Nieri, M. Cattabriga, R. Rotundo, F. Cairo, and G. P. Pini Prato. The potential prognostic value of some periodontal factors for tooth loss: a retrospective multilevel analysis on periodontal patients treated and maintained over 10 years. *Journal of Periodontology*, 77(12):2084–9, 2006. doi: 10.1902/jop.2006.050227.
- [92] I. Needleman, R. Tucker, E. Giedrys-Leeper, and H. Worthington. Guided tissue regeneration for infrabony defects: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, (37):380–388, 2002. doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.37101.x.
- [93] I. Needleman, H. V. Worthington, E. Giedrys-leeper, and R. Tucker. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects ( Review ). *Cochrane Database Systematic Review*, (2), 2006. doi: 10.1002/14651858.CD001724.
- [94] M. G. Newman and S. S. Socransky. Predominant cultivable microbiota in periodontosis. *Journal of Periodontal Research*, 12(2):120–128, 1977. doi: 10.1111/j.1600-0765.1977.tb00114.x.
- [95] M. G. Newman, S. S. Socransky, E. D. Savitt, D. A. Propas, and A. Crawford. Studies of the Microbiology of Periodontosis. *Journal of Periodontology*, 47(7):373–379, 1976. doi: 10.1902/jop.1976.47.7.373.
- [96] M. Ng, M. Ong, L. Lim, C. Koh, and Y. Chan. Tooth loss in compliant and non-compliant periodontally treated patients: 7

- years after active periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 38(5):499–508, 2011. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01708.x.
- [97] L. Nibali, B. C. Farias, a. Vajgel, Y. K. Tu, and N. Donos. Tooth Loss in Aggressive Periodontitis: A Systematic Review. *Journal of Dental Research*, 2013. doi: 10.1177/0022034513501878.
- [98] G. K. Nikolopoulos, N. L. Dimou, S. J. Hamodrakas, and P. G. Bagos. Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(9):754–767, 2008. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01298.x.
- [99] P. Nygaard-Østby, V. Bakke, O. Nesdal, C. Susin, and U. M. E. Wikesjö. Periodontal healing following reconstructive surgery: effect of guided tissue regeneration using a bioresorbable barrier device when combined with autogenous bone grafting. A randomized-controlled trial 10-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 37(4):366–373, 2010. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01532.x.
- [100] O. Onabolu, N. Donos, Y.-k. Tu, U. Darbar, and L. Nibali. Periodontal progression based on radiographic records : An observational study in chronic and aggressive periodontitis. *Journal of Dentistry*, 3:673–682, 2015. doi: 10.1016/j.jdent.2015.02.005.
- [101] A. Ozturk and A. R. Vieira. TLR4 as a risk factor for periodontal



- disease: a reappraisal. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(4): 279–286, 2009. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01370.x.
- [102] R. Page, T. Sims, F. Geissler, L. Altman, and D. Baab. Defective neutrophil and monocyte motility in patients with early onset periodontitis. *Infection Immunology*, (47):169–175, 1985.
- [103] R. C. Page and J. D. Beck. Risk assessment for periodontal diseases. *International Dental Journal*, 47(2):61–87, 1997. doi: 10.1111/j.1875-595X.1997.tb00680.x.
- [104] R. M. Palmer, R. F. Wilson, A. S. Hasan, and D. A. Scott. Mechanisms of action of environmental factors - Tobacco smoking. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(Suppl. 6):180–195, 2005. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00786.x.
- [105] P. N. Papapanou, M. Sanz, N. Buduneli, T. Dietrich, M. Feres, D. H. Fine, T. F. Flemmig, R. Garcia, W. V. Giannobile, F. Graziani, H. Greenwell, D. Herrera, R. T. Kao, M. Kebschull, D. F. Kinane, K. L. Kirkwood, T. Kocher, K. S. Kornman, P. S. Kumar, and B. G. Loos. Periodontitis : Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri - Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20):S162–S170, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12946.
- [106] B. Pjetursson, A. Asgeirsson, M. Zwahlen, and I. Sailer. Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of

survival and complication rates in older and newer publications. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29 (Suppl.):308–324, 2014. doi: 10.11607/jomi.2014suppl.g5.2.

- [107] B. Pretzl, J. Kaltschmitt, T.-S. Kim, P. Reitmeir, and P. Eickholz. Tooth loss after active periodontal therapy. 2: tooth-related factors. *Journal of Clinical Periodontology*, 35(2):175–82, 2008. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01182.x.
- [108] B. Pretzl, D. Wiedemann, R. Cosgarea, J. Kaltschmitt, T. S. Kim, H. J. Staehle, and P. Eickholz. Effort and costs of tooth preservation in supportive periodontal treatment in a German population. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(8):669–676, 2009. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01409.x.
- [109] H. R. Preus and I. Olsen. Possible transmittance of *A. actinomycetemcomitans* from a dog to a child with rapidly destructive periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 23(1):68–71, 1988. doi: 10.1111/j.1600-0765.1988.tb01029.x.
- [110] A. C. Queiroz, P. B. da Nóbrega, F. S. Oliveira, A. B. Novaes, M. Taba, D. B. Palioto, M. F. M. Grisi, and S. L. S. Souza. Treatment of intrabony defects with anorganic bone matrix/P-15 or guided tissue regeneration in patients with aggressive periodontitis. *Brazilian Dental Journal*, 24(3):204–212, 2013. doi: 10.1590/0103-6440201302169.
- [111] T. Rakmanee, G. S. Griffiths, G. Auplish, U. Darbar, A. Petrie,

- I. Olsen, and N. Donos. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis : clinical outcomes at 6 and 12 months. *Clinical Oral Investigations*, 20: 1217–1225, 2016. doi: 10.1007/s00784-015-1608-z.
- [112] T. Rakmanee, G. S. Griffiths, G. Auplish, U. Darbar, A. Petrie, I. Olsen, and N. Donos. Radiographic outcomes following treatment of intrabony defect with guided tissue regeneration in aggressive periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 20:1227–1235, 2016. doi: 10.1007/s00784-015-1609-y.
- [113] S. P. Ramfjord and R. R. Nissle. The Modified Widman Flap. *Journal of Periodontology*, 45(8):601–607, 1974. doi: 10.1902/jop.1974.45.8.2.601.
- [114] G. Rasperini, R. Acunzo, A. Barnett, and G. Pagni. The Soft Tissue Wall Technique for the Regenerative Treatment of Non-contained Infrabony Defects : A Case Series. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 33(3):79–88, 2013. doi: 10.11607/prd.1628.
- [115] G. Salvi, D. Mischler, K. Schmidlin, G. Matuliene, B. Pjeturs-son, U. Brägger, and N. Lang. Risk factors associated with the longevity of multi-rooted teeth. long-term outcomes after active and supportive periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodon-tology*, 41(7):701–707, 2014. doi: 10.1111/jcpe.12266.
- [116] L. Sandholm, K. Tolo, and I. Olsen. Salivary IgG, a parameter of

periodontal disease activity?. High responders to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Y4 in juvenile and adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 14(5):289–294, 1987. doi: 10.1111/j.1600-051X.1987.tb01535.x.

- [117] A. C. P. Sant’Ana, E. Passanezi, S. M. C. Todescan, M. L. R. de Rezende, S. L. A. Gregghi, and M. G. Ribeiro. A combined regenerative approach for the treatment of aggressive periodontitis: long-term follow-up of a familial case. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 29(1):69–79, 2009.
- [118] L. Saxén and S. Asikainen. Treatment of juvenile periodontitis without antibiotics. *Journal of Clinical Periodontology*, 13:714–19, 1986.
- [119] L. Saxén and H. R. Nevanlinna. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clinical Genetics*, 25(4):332–335, 2008. doi: 10.1111/j.1399-0004.1984.tb01999.x.
- [120] H. A. Schenkein and T. E. Van Dyke. Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. *Periodontology 2000*, 6(1):7–25, 1994. doi: 10.1111/j.1600-0757.1994.tb00023.x.
- [121] H. A. Schenkein, J. C. Gunsolley, T. E. Koertge, J. G. Schenkein, and J. G. Tew. Smoking and its Effects on Early-Onset Perio-

- dentitis. *The Journal of the American Dental Association*, 126 (8):1107–1113, 2017. doi: 10.14219/jada.archive.1995.0327.
- [122] U. Schiffner, T. Hoffmann, T. Kerschbaum, and W. Micheelis. Oral health in german children, adolescents, adults and senior citizens in 2005. *Community Dental Health*, 26(1):18–22, 2009.
- [123] G. P. Schincaglia, E. Hebert, R. Farina, A. Simonelli, and L. Trombelli. Single versus double flap approach in periodontal regenerative treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(6):557–566, 2015. doi: 10.1111/jcpe.12409.
- [124] K. Shibata, M. Warbington, B. Gordon, H. Kurihara, and T. Van Dyke. Defective calcium influx factor activity in neutrophils from patients with localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontology*, (71):797–802, 2000.
- [125] B. W. Sigusch, M. Beier, G. Klinger, W. Pfister, and E. Glockmann. A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 72(3):275—283, 2001. doi: 10.1902/jop.2001.72.3.275.
- [126] M. Sirirat, J. Kasetsuwan, and M. K. Jeffcoat. Comparison between 2 surgical techniques for the treatment of early-onset periodontitis. *Journal of Periodontology*, 67:603–607, 1996. doi: 10.1902/jop.1996.67.6.603.

- [127] J. Slots. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. *European Journal of Oral Sciences*, 84(1):1–10, 1976. doi: 10.1111/j.1600-0722.1976.tb00454.x.
- [128] J. Slots. Periodontology: past , present , perspectives. *Periodontology 2000*, 62:7–19, 2013.
- [129] J. Slots and B. G. Rosling. Suppression of the periodontopathic microflora in localized juvenile periodontitis by systemic tetracycline. *Journal of Clinical Periodontology*, 10(5):465–486, 1983. doi: 10.1111/j.1600-051X.1983.tb02179.x.
- [130] S. S. Socransky and A. D. Haffajee. The Bacterial Etiology of Destructive Periodontal Disease: Current Concepts. *Journal of Periodontology*, 63(4s):322–331, 1992. doi: 10.1902/jop.1992.63.4s.322.
- [131] W. Teughels, R. Dhondt, C. Dekeyser, and M. Quirynen. Treatment of aggressive periodontitis. *Periodontology 2000*, 65(1):107–133, 2014. doi: 10.1111/prd.12020.
- [132] K. Tolo. Periodontal disease mechanisms in immunocompromised patients. *Journal of Clinical Periodontology*, (18):431–435, 1991.
- [133] M. Tonetti, G. Pini Prato, and P. Cortellini. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(6):548–556, 1996. doi: 10.1111/j.1600-051X.1996.tb01823.x.

- [134] M. S. Tonetti. The future of periodontology: new treatments for a new era. *Journal of the International Academy of Periodontology*, 4(3):110–4, 2002.
- [135] M. S. Tonetti and A. Mombelli. Early-Onset Periodontitis. *Annals of Periodontology*, 4(1):39–52, 1999.
- [136] M. S. Tonetti, G. Pini-Prato, and P. Cortellini. Periodontal Regeneration of Human Intrabony Defects. IV. Determinants of Healing Response. *Journal of Periodontology*, 64(10):934–940, 1993. doi: 10.1902/jop.1993.64.10.934.
- [137] M. S. Tonetti, H. Greenwell, and K. S. Kornman. Staging and grading of periodontitis : Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20):S149–S161, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12945.
- [138] E. Treasure, M. Kelly, N. Nuttall, J. Nunn, G. Bradnock, and D. White. Factors associated with oral health: A multivariate analysis of results from the 1998 Adult Dental Health survey. *British Dental Journal*, 190(2):60–68, 2001. doi: 10.1038/sj.bdj.4800886.
- [139] L. Trombelli, R. Farina, C. O. Silva, and D. N. Tatakis. Plaque - induced gingivitis : Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20):S44–S67, 2018. doi: 10.1111/jcpe.12939.

- [140] C.-C. Tsai, W. P. McArtkur, P. C. Baehni, C. Evian, R. J. Genco, and N. S. Taichman. Serum neutralizing activity against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* leukotoxin in juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 8(4):338–348, 1981. doi: 10.1111/j.1600-051X.1981.tb02043.x.
- [141] T. Van Dyke, M. Schweinebraten, L. Cianciola, S. Offenbacher, and G. R.J. Neutrophil chemotaxis in families with localized juvenile periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, (20):503–514, 1985.
- [142] T. Van Dyke, W. Zinney, K. Winkel, A. Taufiq, S. Offenbacher, and R. Arnold. Neutrophil function in localized juvenile periodontitis. Phagocytosis, superoxide production and specific granule release. *Journal of Periodontology*, (57):703–708, 1986.
- [143] K. L. Vandana, K. Shah, and S. Prakash. Clinical and radiographic evaluation of Emdogain as a regenerative material in the treatment of interproximal vertical defects in chronic and aggressive periodontitis patients. *The International journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 24(2):185–91, 2004.
- [144] J. W. Vincent, J. B. Suzuki, W. A. Falkler, and W. C. Cornett. Reaction of Human Sera from Juvenile Periodontitis, Rapidly Progressive Periodontitis, and Adult Periodontitis Patients with Selected Periodontopathogens. *Journal of Periodontology*, 56(8): 464–469, 1985. doi: 10.1902/jop.1985.56.8.464.



- [145] E. von Elm, D. G. Altman, M. Egger, S. J. Pocock, P. C. Gøtzsche, and J. P. Vandembroucke. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*, 12(12):1495–1499, 2014. doi: 10.1016/j.ijisu.2014.07.013.
- [146] J. Waerhaug. Plaque control in the treatment of juvenile periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 4(1):29–40, 1977.
- [147] J. L. Wennström, G. Serino, J. Lindhe, and G. Tollskog. Clinical periodontology Periodontal conditions of adult regular dental care attendants. *Journal of Clinical Periodontology*, 20(10):714–722, 1993.
- [148] H. Zaki, K. Hoffmann, E. Hausmann, and F. Scannapieco. Is radiologic assessment of alveolar crest height useful to monitor periodontal disease activity? *Dental Clinics of North America*, 59(4):859–872, 2015. doi: 10.1016/j.cden.2015.06.009.
- [149] J. Zambon, T. Umemoto, E. De Nardin, F. Nakazawa, L. Christerson, and R. Genco. Actinobacillus Actinomycetemcomitans in the pathogenesis of human periodontal disease. *Advances in Dental Research*, 2(2), 1988.
- [150] J. J. Zambon, S. G. Grossi, E. E. Machtei, A. W. Ho, R. Dunford, and R. J. Genco. Cigarette Smoking Increases the Risk for Subgingival Infection With Periodontal Pathogens. *Journal*

*of Periodontology*, 67(10s):1050–1054, 1996. doi: 10.1902/jop.1996.67.10s.1050.

- [151] G. Zucchelli, C. Brini, and M. De Sanctis. GTR Treatment of Intrabony Defects in Patients with Early-Onset and Chronic Adult Periodontitis. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 22(4):322–333, 2002.



# Índice de Figuras

1.1	Periodontitis agresiva generalizada (PAgG). . . . .	28
1.2	Periodontitis agresiva localizada (PAgL). . . . .	29
5.1	Periodontograma sujeto 11 (Estudio 1). . . . .	62
5.2	Serie radiográfica sujeto 11 (Estudio 1). . . . .	63
5.3	Medición de la altura ósea (Estudio 1). . . . .	67
6.1	Variables periodontales (Estudio 1). . . . .	81
6.2	Cambios en la distancia límite amelocementario - cresta alveolar (Estudio 1). . . . .	84
6.3	Diagrama de flujo (Estudio 2). . . . .	86
6.4	Diagrama de bosque (PS 6 meses) (Estudio 2). . . . .	95

6.5	Diagrama de bosque (PS 12 meses) (Estudio 2). . . . .	96
6.6	Diagrama de bosque (LAC-CA 6 meses) (Estudio 2). . .	97
6.7	Diagrama de bosque (LAC-CA 12 meses) (Estudio 2). .	98

# Índice de Tablas

1.1	Clasificación de la periodontitis basada en estadíos “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” (2017). . . . .	32
1.2	Clasificación de periodontitis basada en grados “World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions” (2017). . . . .	33
6.1	Características de los sujetos (n=25) (Estudio 1). . . . .	77
6.2	Variables relacionadas con la pérdida de dientes (n=25) (Estudio 1). . . . .	78
6.3	Variables periodontales (Estudio 1). . . . .	80
6.4	Cambios en la distancia límite amelocementario - cresta alveolar (Estudio 1). . . . .	83
		149

6.5	Análisis de regresión lineal univariante de las variables relacionadas con la pérdida de dientes (n=25) (Estudio 1). . . . .	85
6.6	Acuerdo entre examinadores en la selección de artículos (Estudio 2) . . . . .	88
6.7	Características de los estudios incluidos (Estudio 2). . .	90
6.8	Resultados del metaanálisis (Estudio 2). . . . .	94
6.9	Escala de Jadad aplicada a artículos incluidos (Estudio 2). . .	98

# Lista de Abreviaturas

AG: Adrián Guerrero.

AMF: Antonio Magán-Fernández.

BAG: cristal bioactivo (siglas en inglés).

DE: desviación estándar.

DFDBA: aloinjerto de hueso liofilizado desmineralizado (siglas en inglés).

DL: distolingual.

DP: distopalatino.

DV: disminución del volumen óseo.

ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado.



ePTFE: membrana de politetrafluoroetileno expandido.

F: furca.

HA: hidroapatita.

IC: intervalo de confianza.

LAC-CA: límite amelocementario – cresta alveolar.

LAC-BD: límite amelocementario – base del defecto.

LDF: Lucía Díaz-Faes.

MD: diferencia de medias.

MP: mantenimiento periodontal.

MP: mesiopalatino.

MV: mesiovestibular.

NIC: nivel de inserción clínica.

P: palatino.

PAg: periodontitis agresiva.

PAgG: periodontitis agresiva generalizada.

PAGL: periodontitis agresiva localizada.

PC: periodontitis crónica.

PRF: plasma autólogo rico en fibrina.

PS: profundidad de sondaje.

REC: recesión gingival.

TCP: fosfato tricálcico (siglas en inglés).

V: vestibular.

VD: volumen del defecto óseo.



# Anexos

# Anexo 1. Póster de Investigación en la 50<sup>o</sup> Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA)



Dr. Antonio Bujaldón Daza, Secretario de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración

CERTIFICA QUE:

**Antonio Magán-fernández**

ha presentado

Poster de Investigación

PÉRDIDA ÓSEA ALVEOLAR EN PERIODONTITIS AGRESIVAS GENERALIZADAS. ESTUDIO RESTROSPECTIVO ENTRE 8 Y 15 AÑOS.

firmada por

Antonio Magán-fernández; Lucía Díaz-faes; Adrián Guerrero; Manuel Bravo; Francisco Mesa

en la **50<sup>o</sup> Reunión Anual de SEPA** celebrada  
Valencia del 12 al 14 Mayo 2016.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente  
Certificado en Valencia a 16 de Mayo de 2016.

**Dr. Antonio Bujaldón Daza**  
Secretario SEPA



SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE PERIODONCIA  
Y OSTEONTEGRACIÓN

**periodoncia**  
para todos

SEPA  
FUNDACIÓN  
ESPAÑOLA  
DE PERIODONCIA  
E IMPLANTES  
DENTALES

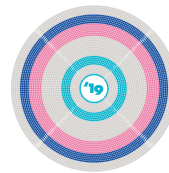
Únete  
a SEPA  
913 142 715  
sepa@sepa.es  
www.sepa.es  
f t

## Anexo 2. Póster de Investigación en la 53<sup>o</sup> Reunión Anual de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración (SEPA)

Sepa'19

El congreso de la periodoncia y la salud bucal

Feria Valencia  
29 mayo - 1 junio  
2019



- SEPA PERIODONCIA
- SEPA INTERDISCIPLINAR
- SEPA HIGIENE
- SEPA GESTIÓN
- EXPOPERIO

### SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PERIODONCIA Y OSTEINTEGRACIÓN

Dr. Antonio Bujaldón, Presidente de la Sociedad Española de Periodoncia y Osteointegración

CERTIFICA QUE:

**Ricardo Muñoz Martínez**

ha presentado con el título  
**Poster de Investigación**

EFICACIA DE LA TERAPIA REGENERATIVA EN PERIODONTITIS AGRESIVA; REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS

firmada por

Ricardo Muñoz-Martínez; Lucía Díaz-Faes; Ana Fernández-Somoano; Antonio Magán-Fernández; Patricia Puga-Guil; Cristina Ibáñez-Romero; Francisco Mesa

en el congreso **SEPA Valencia 2019** celebrado en Sevilla 29 de mayo al 1 de junio de 2019.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Valencia a 29 de mayo de 2019.

Dr. Antonio Bujaldón  
Presidente SEPA



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PERIODONCIA Y OSTEINTEGRACIÓN



FUNDACIÓN SEPA DE PERIODONCIA E IMPLANTES DENTALES

## Anexo 3. Publicación en JCP Digest (Estudio 1)



Journal of Clinical  
Periodontology

12 Paper Digest  
2016:43  
2016 series



Publicación científica de la EFP  
Octubre 2017



Traductor: Francisco Vijande  
Máster de Periodoncia, Facultad de Odontología,  
Universidad Complutense de Madrid, Práctica  
privada en Bilbao, España

Editor: Phoebus Madianos  
Chairman, EFP Scientific Affairs Committee

#### Relatores:

Lou Li Manni & Souheil Salem.

#### Afiliación:

Preparado por los residentes del  
Programa de Postgrado en Periodoncia  
e Implantes dentales del Departamento  
de Periodoncia y Cirugía Oral,  
Universidad de Lieja, Bélgica.

Enlace al artículo original de JCP:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12596/full>  
Acceso a través de la página web para miembros de la EFP:  
<http://www.efp.org/members/jcp.php>

Estudio:



### Pérdida dentaria y pérdida de hueso alveolar crestal durante la terapia de mantenimiento periodontal en pacientes con periodontitis generalizada agresiva: estudio retrospectivo con un seguimiento de 8 a 15 años

Lucía Díaz-Faes, Adrián Guerrero, Antonio Magán-Fernández, Manuel Bravo, Francisco Mesa.

*J Clin Periodontol* 2016; 43 (12): 1109–1115.

Resumen del artículo original con el amable permiso de Wiley Online Library  
Copyright © 1999–2014 John Wiley & Sons, Inc. Todos los derechos reservados

Antecedentes:

La periodontitis agresiva (PAg) principalmente afecta a pacientes por debajo de los 30 años de edad, pero también puede ser diagnosticada en pacientes de mayor edad. La forma generalizada de PAg (PAgG) se caracteriza por una rápida pérdida de inserción y reabsorción ósea interproximal en más de tres dientes permanentes, diferentes a los primeros molares e incisivos.

Se ha propuesto el tratamiento periodontal de apoyo (TPA) en intervalos habituales una vez finalizada la terapia inicial con el objetivo de ayudar a los pacientes periodontales a mantener su salud oral. Existen pocos estudios a largo plazo sobre resultados del tratamiento y mantenimiento en pacientes con PAgG.

Objetivos:

El objetivo de este estudio a largo plazo, retrospectivo y observacional es definir la incidencia de pérdida dentaria en pacientes con PAgG durante el mantenimiento periodontal

a largo plazo, identificar los factores de riesgo asociados y determinar los cambios en el hueso alveolar crestal de estos pacientes.


Método:

En el estudio fueron incluidos pacientes diagnosticados de PAgG obtenidos de la base de datos de una clínica periodontal privada y que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: hasta 35 años en el momento del diagnóstico,  $\geq 20$  dientes en boca, examen radiográfico completo, y registros sobre su estado periodontal al inicio y en el seguimiento a  $\geq 8$  años.

Todos los pacientes recibieron tratamiento periodontal inicial con la administración de amoxicilina (500 mg tres veces al día durante 7 días) en combinación con metronidazol (500 mg tres veces al día durante 7 días) o sólo metronidazol. Se programaron citas de TPA cada 4-6 meses. Se registró si acudían o no a las citas de TPA para confirmar el cumplimiento.

Continúa . . .

## Anexo 4. Aprobación del Comité de Ética en la Investigación del Servicio Andaluz de Salud Provincial de Málaga (Estudio 1)

 Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOLICIALES

*Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga*

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 28/11/2013 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Adrián Guerrero Segura, referido al Proyecto de Investigación: "Tooth loss in generalized aggressive periodontitis: a 10 year retrospective study"

Este Comité lo considera ético y metodológicamente correcto.



Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)	D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)	
Dr. Miguel A. García Orodoñez (UGC Med. Interna)	
Dra. M <sup>a</sup> Angeles Gertrudis Diez (Médico Familia)	
Dr. José L. Guerrero Orriach (UGC Anestesia y Reanimación)	
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. Domingo Hernández Marrero (UGC Nefrología)	
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI)	
Dr. Carlos Lebrún Bougrat (Laboratorio)	
Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez (Enfermera)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dra. Eva Míngot Castellanos (UGC Hematología)	
D. Antonio J. Núñez Montenegro (Subdirección Enfermería)	
Dra. M <sup>a</sup> Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)	
Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera)	
D. José Vallejo Triano (Biblioteca)	

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 29 de Noviembre de 2013.

  
  
Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI



# Anexo 5. Consentimiento informado de los sujetos participantes (Estudio 1)

## Consentimiento informado.

### “Pérdida dental en pacientes tratados de periodontitis agresiva generalizada: Estudio retrospectivo a 10 años.”

Mediante este documento se le está solicitando su participación en este estudio, que se realiza con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Málaga Noroeste. Se le ha seleccionado como un posible participante porque reúne las características clínicas de los pacientes que pueden participar en él. La siguiente información se le proporciona para que pueda tomar la decisión de si quiere o no participar en el estudio.

#### 1 Introducción y propósito del estudio

Usted es un paciente que ha sido tratado de periodontitis agresiva generalizada hace aproximadamente 10 años. Para ello, se le hizo un raspado y alisado radicular junto con la toma de antibióticos si estaba indicado y, en algunos casos, cirugía periodontal. Durante estos años es posible que haya acudido a la consulta en numerosas ocasiones a realizarse un mantenimiento periodontal. Varias investigaciones han demostrado que el seguimiento y control de los factores de riesgo del paciente son cruciales en el pronóstico de sus dientes. El objetivo de este estudio es evaluar pacientes que han tenido periodontitis agresiva generalizada y que completaron su tratamiento activo hace 10 años o más y si han perdido alguna pieza dentaria. Asimismo se pretende estudiar la influencia de los posibles factores de riesgo, el tipo de tratamiento realizado y la frecuencia del mantenimiento periodontal sobre la pérdida de dientes en pacientes como usted.

#### 2. Procedimientos

En la visita del estudio le haremos varias preguntas sobre su salud general y sus hábitos de vida. También se le realizará un examen meticuloso del estado de sus encías y, en el caso de que sea fumador/a, se le pedirá que informe sobre la cantidad de tabaco que consume diariamente. Asimismo se le realizará una serie radiográfica dental completa (radiografías periapicales) para obtener la imagen de sus dientes y del hueso que los rodea.

#### 3. Riesgos del estudio

Este estudio no supone ningún riesgo para el paciente y no modifica el protocolo de mantenimiento que se realizaría fuera del contexto de este estudio. Durante la exploración radiológica, que también se realiza como parte del protocolo habitual, el paciente está expuesto a una radiación mínima (0.002-0.006 mSv/radiografía).

#### 4. Alternativas a este estudio

Si no quiere participar en este estudio, se le recomienda que siga un protocolo convencional de prevención de la enfermedad periodontal (mantenimiento periodontal).

#### **5. Beneficios para los participantes en este estudio**

Los pacientes se beneficiarán de un seguimiento clínico exhaustivo. No existirá una compensación económica por la participación en este estudio.

#### **6. Confidencialidad de los datos**

Sus datos están protegidos por la ley de protección de datos y están bajo la responsabilidad de los Dres. Adrián Guerrero y Lucía Díaz-Faes. Ellos se encargarán de que todos sus datos sean completamente confidenciales.

#### **7. ¿A quién le pueden hacer preguntas sobre este estudio?**

Usted tiene el derecho de hacer las preguntas que estime oportunas en relación a este estudio en cualquier momento. Si tiene alguna pregunta en relación al estudio, contacte con el Dr. Adrián Guerrero en el teléfono 952212490 o a través del correo electrónico: ag@clinicaadrianguerrero.com

#### **8. Participación voluntaria y derecho de abandono del estudio**

#### **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

El Dr. Adrián Guerrero me ha explicado los procedimientos, los beneficios y los riesgos de este estudio, al cual he sido invitado a participar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Málaga Noroeste.

Declaro que he tenido la oportunidad de hacer preguntas, de evaluar las respuestas y de decidir mi participación con suficiente tiempo. De la misma forma, soy consciente de los riesgos y beneficios potenciales que se podrían derivar de este estudio. También soy consciente de que mi adhesión al estudio es voluntaria y de que puedo abandonarlo en cualquier momento sin comprometer, de ninguna forma, mi relación con el Dr. Adrián Guerrero. Por lo tanto acepto, libremente, mi participación sin estar sometido a ninguna obligación. Asimismo, acepto que las autoridades locales tengan acceso a mis datos clínicos siempre que mi identidad no sea revelada.

NOMBRE DEL PACIENTE

FIRMA DEL PACIENTE

Yo, Adrián Guerrero, confirmo que he explicado la naturaleza del estudio al paciente que firma arriba.

FIRMA DEL DOCTOR

FECHA

## Anexo 6. Formulario de registro de participantes (Estudio 1)

Iniciales \_\_\_\_

Sujeto # \_\_\_\_

Pérdida dental en AgP  
Estudio retrospectivo

Apellidos: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Número de historia: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Género: M F

### Criterios de inclusión:

- Edad: 18-35 años cuando inició el tratamiento.
- Tratamiento periodontal completado hace 10 años como mínimo ( antes del 2003)
- Presencia de, al menos, 20 dientes antes del tratamiento.
- Serie radiográfica completa, radiografía panorámica o registros periodontales realizados antes de iniciar el tratamiento.

### Criterios de exclusión:

- Enfermedad sistémica cardiovascular, pulmonar, renal, cerebral o diabetes.
- Embarazo.
- Ausencia de consentimiento informado firmado.

Este sujeto cumple los criterios de inclusión y ha sido verificado por:  
\_\_\_\_\_ en Málaga a : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

NUMERO DE SUJETO EN ESTUDIO \_\_\_\_

Iniciales \_\_\_\_\_

Sujeto # \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO PREVIO** Fecha de inicio del tratamiento:

Antibioterapia: ¿Qué antibiótico/s?

Cirugía periodontal: ¿En qué cuadrante/s y/o dientes?

Cirugía regenerativa: Tipo de biomaterial:  
¿En qué cuadrante/s y/o dientes?

Otros tratamientos periodontales: \_\_\_\_\_

Extracciones como parte del tratamiento activo: \_\_\_\_\_

Embarazo durante el tratamiento: Sí  No

**MANTENIMIENTO PERIODONTAL**

Frecuencia: 4 meses  6 meses  9 meses  12 meses

Adherencia al mantenimiento:

- Totalmente cumplidores
- Parcialmente cumplidores
  - No han necesitado retratamiento
  - Han necesitado retratamiento  ¿cuántos?
    - ¿Antibioterapia? ¿qué antibiótico?
    - ¿Cirugía periodontal?
    - ¿Cirugía regenerativa?
    - Otros tratamientos periodontales
- No cumplidores (nunca han hecho mantenimiento)

Iniciales \_\_\_\_

Sujeto # \_\_\_\_

**HISTORIA MÉDICA**

Patologías actuales:

Medicación:

Fumador/a:

	Inicio del tto	Actualmente
• No fumador o exfumador de hace más de 5 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Exfumador de hace menos de 5 años	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fumador de menos de 10 cigarrillos / día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fumador de 10-19 cigarrillos / día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Fumador de 20 cigarrillos / día o más	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antibioterapia en los 6 meses previos: Sí  No

Iniciales \_\_\_\_\_

Sujeto # \_\_\_\_\_

**HISTORIA DENTAL**

Nº de dientes presentes el día del tratamiento:

Nº de dientes presentes el día de la re-evaluación:

Pérdida total de dientes:

DIENTE	CAUSA DE EXTRACCIÓN	GRADO DE FURCA	PILAR DE PF	PILAR DE PPR	NO PILAR

Causas de extracción:

- Periodontal
- Conservadora (caries, fracaso endodóntico)
- Fractura
- Traumatismo
- Indicación para ortodoncia
- Reabsorción radicular
- Otras

Serie radiográfica completa:

El día del tratamiento: Sí

No

El día de la re-evaluación: Sí

No

Iniciales \_\_\_\_\_

Sujeto # \_\_\_\_\_

**HISTORIA PERIODONTAL**

PS, REC, SS y placa: 6 sitios / diente. SS y placa como presente (1) o ausente (0)

Diente	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Diente														
PS-B														
REC-B														
SS-B														
Placa														

Diente	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
Diente														
PS-L														
REC-L														
SS-L														
Placa														

Diente	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Diente														
PS-B														
REC-B														
SS-B														
Placa														

Diente	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37
Diente														
PS-L														
REC-L														
SS-L														
Placa														

Indice de sangrado al sondaje:  $\frac{\text{No. de superficies con sangrado} \times 100}{\text{Total n}^\circ \text{ de superficies}} = \text{---} = \text{---}\%$

Indice de placa:  $\frac{\text{No. de superficies con placa} \times 100}{\text{Total n}^\circ \text{ de superficies}} = \text{---} = \text{---}\%$

Medidas completadas por: \_\_\_\_\_ el: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## Anexo 7. PRISMA checklist (Estudio 2)

### PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants; and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3-4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	4-5
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4-5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5-6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Sup. Mat.
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5-6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5-6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5-6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	6
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I <sup>2</sup> ) for each meta-analysis.	6





## PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	6
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NA
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6-7 Fig 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	7-8 Table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Table 3
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	8-10 Fig 2
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	8-9 Table 2
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	9
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	NA
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	9
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	11
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	11-12
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	12

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009), Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

For more information, visit: [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org), Page 2 of 2

## Anexo 8. Estrategia de búsqueda bibliográfica (Estudio 2)

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA (ESTUDIO 2)

#### MEDLINE:

("aggressive periodontitis"[MeSH Terms] OR ("aggressive"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "aggressive periodontitis"[All Fields]) AND ("regeneration"[MeSH Terms] OR "regeneration"[All Fields])

("aggressive periodontitis"[MeSH Terms] OR ("aggressive"[All Fields] AND "periodontitis"[All Fields]) OR "aggressive periodontitis"[All Fields]) AND ("enamel matrix proteins"[Supplementary Concept] OR "enamel matrix proteins"[All Fields] OR "emdogain"[All Fields])

"aggressive periodontitis"[All Fields] AND "guided tissue regeneration"[All Fields]

"aggressive periodontitis"[All Fields] AND "guided bone regeneration"[All Fields]

#### Cochrane CENTRAL:

"aggressive periodontitis" (trials)

"aggressive periodontitis" (trials) AND "regeneration"

#### ISI Web of science:

"aggressive periodontitis" title

#### Google Scholar:

aggressive periodontitis regenerative therapy

aggressive periodontitis guided tissue regeneration

#### Indice médico para la región oriental del mediterráneo (EMRO):

aggressive periodontitis

#### PROQUEST:

"aggressive periodontitis" titulo AND "bone regeneration"

#### TESEO:

"periodontitis agresiva"







**UNIVERSIDAD  
DE GRANADA**