

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial**



**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE DEFECTOS  
INTERPROXIMALES UTILIZANDO DERIVADOS  
DE LA MATRIZ DE ESMALTE EN  
COMPARACIÓN CON REGENERACIÓN TISULAR  
GUIADA: ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**Francisco M. Rodríguez Escudero**

Bajo la dirección del doctor

Mariano Sanz Alonso

**Madrid, 2011**

**ISBN: 978-84-694-5899-0**

**© Francisco M. Rodríguez Escudero, 2011**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**Facultad de Odontología**  
**Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial**  
**(Estomatología III)**



**TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE  
DEFECTOS INTERPROXIMALES  
UTILIZANDO DERIVADOS DE LA MATRIZ  
DE ESMALTE EN COMPARACIÓN CON  
REGENERACIÓN TISULAR GUIADA:  
ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO.**

**Tesis Doctoral**

**Autor**

**Francisco M Rodríguez Escudero**

**Director**

**Prof.Dr. Mariano Sanz Alonso**

**Madrid, 2010**

# AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Mariano Sanz Alonso por su dedicación y capacidad de trabajo, inestimable para la consecución de este proyecto.

A mis padres que me inculcaron que con trabajo y tesón puedes conseguir llegar a la meta.

A María Rosa, Fran y Lorena por todo el tiempo que no he podido dedicarles. Por su apoyo y ánimo constante e incondicional, comprensión y cariño.

**A MI PADRE**

*Me enseñaste a caminar*

## ÍNDICE

<b>1.- Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.- Descripción de la lesión.....</b>	<b>6</b>
1.1.1.- Tipos de defectos.....	8
1.1.2.- Diagnóstico.....	17
1.1.2.1.- Diagnóstico histológico.....	18
1.1.2.2.- Diagnóstico clínico.....	19
1.1.2.3.- Diagnóstico radiológico.....	21
1.1.3.- Significado clínico.....	22
1.1.4.- Prevalencia de los defectos óseos.....	22
1.1.5.- Defectos óseos y progresión de la enfermedad periodontal.....	23
1.1.5.1.- Defectos infraóseos.....	23
1.1.5.2.- Defectos interradiculares.....	24
<b>1.2.- Tratamiento de la lesión.....</b>	<b>26</b>
1.2.1.- Tratamiento básico o no quirúrgico.....	26
1.2.2.- Tratamiento quirúrgico.....	29
<b>1.3.- Tratamiento regenerativo.....</b>	<b>34</b>
1.3.1.- Eficacia de los injertos óseos en la regeneración periodontal.....	36
1.3.2.- Eficacia de la regeneración tisular guiada (RTG).....	45
1.3.2.1.- Fundamentos de la RTG.....	46
1.3.2.2.- Desarrollo clínico de la RTG.....	54
1.3.3.- Desarrollo de los derivados de la matriz del esmalte (DME).....	60
1.3.3.1.- Principios biológicos en la regeneración con DME:	
Cementogénesis.....	61
1.3.3.2.- Tipos de cemento.....	63
1.3.3.3.- Composición de los DME.....	63
1.3.3.4.- Formulación de los DME: Emdogain®.....	64
1.3.3.5.- Biomodificación de la superficie radicular.....	64

1.3.3.6.- Vehículo de los DME.....	67
1.3.4.- Estudios <i>in vitro</i> .....	68
1.3.5.- Estudios <i>in vivo</i> .....	69
1.3.5.1.- Estudios en animales.....	69
1.3.5.2.- Estudios en humanos.....	70
1.3.6.- Tratamientos combinados.....	74
1.3.6.1.- Regeneración tisular guiada más injertos.....	74
1.3.6.2.- Combinación de RTG más los DME.....	77
1.3.6.3.- Combinación de injertos más DME.....	79
1.3.7.- Factores que influyen en los resultados del tratamiento regenerativo de las lesiones óseas.....	80
1.3.7.1.- Contaminación bacteriana.....	83
1.3.7.2.- Potencial de curación innato.....	87
1.3.7.3.- Características de la zona a tratar.....	88
1.3.7.4.- Procedimientos quirúrgicos.....	90
1.3.8.- Factores que determinan las variables para regenerar con DME.....	91
1.3.9.- Toma de decisiones para el tratamiento regenerativo de defectos intraóseos.....	93
<b>2.- Justificación, hipótesis y objetivos.....</b>	<b>95</b>
2.1.- Justificación.....	96
2.2.- Hipótesis.....	96
2.3.- Objetivos.....	97
<b>3.- Material y método.....</b>	<b>98</b>
3.1.- Tipo de estudio.....	99
3.2.- Pacientes y tipo de lesión.....	99
3.3.- Diseño experimental.....	101
3.4.- Variables respuesta principales.....	105
3.5.- Variables respuesta secundarias.....	106
3.6.- Técnica quirúrgica.....	107

3.6.1.- Cuidados postoperatorios.....	111
3.7.- Análisis estadístico.....	112
4.- <b>Resultados</b> .....	113
4.1.- Cambios en las variables respuesta principales.....	115
4.2.- Cambios en las variables respuesta secundarias.....	118
5.- <b>Discusión</b> .....	121
6.- <b>Conclusiones</b> .....	137
7.- <b>Bibliografía</b> .....	139
Anexo.....	174
1.- Tablas.....	175
2.- Gráficos.....	188

# **1.- INTRODUCCIÓN**

## 1.- INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al aparato de soporte de los dientes, de causa infecciosa que afecta a la población mundial. Rara vez afecta a niños y adultos jóvenes, pero su prevalencia aumenta gradualmente con la edad. Está provocada por bacterias dentro de la placa dental que inducen una respuesta inflamatoria de los tejidos periodontales. En individuos susceptibles esta inflamación crónica inducirá a la destrucción del ligamento periodontal y del hueso circundante, produciendo la formación de bolsas periodontales alrededor de las raíces. Las bolsas periodontales constituyen un ambiente protegido ideal para las bacterias y permiten la proliferación de las especies anaerobias más agresivas. La morbilidad de esta enfermedad, es decir, los síntomas de la periodontitis a menudo se infravaloran, como el sangrado, retracción gingival y movilidad. También se pueden formar abscesos periodontales. En estadios más avanzados, los dientes pueden migrar, moverse progresivamente y como resultado final se produce la pérdida dentaria.

El tratamiento de la periodontitis está relacionado con la causa, eliminando las bacterias del biofilm. Los objetivos están principalmente dirigidos a estabilizar y detener la progresión de la enfermedad. El control de la placa por parte del paciente es crucial para el éxito del tratamiento, ya que es probable que las bacterias vuelvan a colonizar las bolsas periodontales en pocas semanas. El desbridamiento de los depósitos bacterianos que cubren la superficie radicular es fundamental para remover las bacterias y se logra mediante técnicas de raspado y alisado radicular. Ante la presencia de bolsas profundas, también se puede indicar el tratamiento quirúrgico, para tener acceso a las zonas más profundas de las bolsas, limpiarlas adecuadamente y reducir su profundidad, en la medida de lo posible. Habitualmente, las periodontitis siguen

unos patrones de destrucción ósea que son la pérdida ósea horizontal o vertical, o más comúnmente la combinación de ambos: el patrón de destrucción ósea horizontal se produce de forma lenta, reduciéndose en altura el hueso y la cresta ósea alveolar, que está prácticamente perpendicular a la superficie del diente. En el patrón vertical suele ser más rápida la destrucción y suele afectar en una dirección oblicua, dejando cavidades en el hueso a lo largo de la raíz del diente, llamándose defecto infraóseo. La evolución en el conocimiento de la biología celular y del desarrollo embriológico ha permitido abrir nuevos campos en la regeneración periodontal.

El tratamiento periodontal ideal no sólo ha de prevenir la pérdida de inserción, sino también promover la regeneración de los tejidos de soporte del diente.

### **1.1.- DESCRIPCIÓN DE LA LESIÓN**

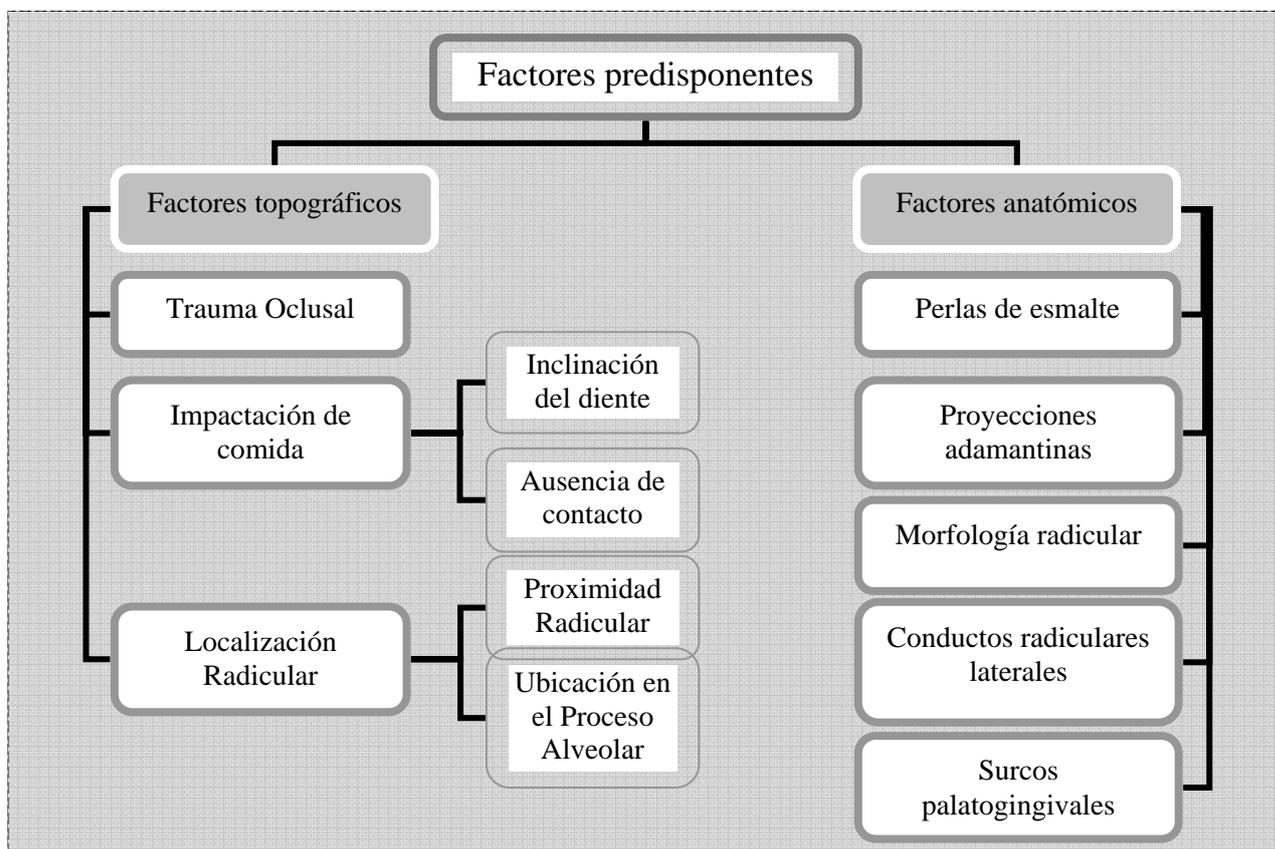
La enfermedad periodontal es una enfermedad inflamatoria que afecta al tejido de soporte de los dientes. Dado que el resultado final de la enfermedad es la pérdida de las estructuras periodontales y consiguientemente de los dientes, la meta a conseguir con el tratamiento periodontal es la regeneración de estas estructuras perdidas. Clínicamente se manifiesta con alteraciones de la forma, consistencia y color de la encía, formación de bolsas, sangrado, pérdida clínica de inserción, movilidad dentaria y pérdida de hueso alveolar.

La pérdida de hueso alveolar es uno de los signos característicos de la destrucción en la periodontitis y una secuela es la extensión apical de la misma. La presencia de lesiones óseas periodontales clínicamente puede asociarse a la pérdida de hueso de soporte del diente o a la destrucción periodontal en zonas específicas y a la posible aparición de nichos ecológicos (bolsas profundas y

lesiones de furca) asociadas a lesiones óseas que pueden representar factores de riesgo en sitios específicos o ser indicadores de la progresión de la enfermedad<sup>1</sup>.

Etiológicamente hay una gran cantidad de factores asociados con la formación de defectos infraóseos, como el trauma oclusal o los contactos abiertos que favorecen la impactación de alimentos, ampliamente discutidos en la literatura<sup>2,3,4,5</sup>. Favorecen también dichos defectos los factores anatómicos locales que retienen placa, el biotipo periodontal, la proximidad y morfología radicular, malposiciones dentarias, fenestraciones y dehiscencias<sup>6,7</sup>(Fig.1). La afectación furcal, está asociada a una especial anatomía que favorece la contaminación y la exposición posterior de ésta<sup>8</sup>. Otros factores predisponentes son las perlas o proyecciones de esmalte. También pueden afectar a la furca variaciones en la morfología de los dientes multirradiculares, como el tamaño del tronco radicular, los surcos y/o depresiones, la morfología radicular y la presencia de canales accesorios pulpares<sup>9</sup>.

Fig.1. Esquema de los factores predisponentes para la formación de defectos infraóseos.



### 1.1.1.- TIPOS DE DE DEFECTOS

La formación de lesiones óseas periodontales se produce como resultado de la migración apical de la placa subgingival con la consiguiente destrucción del hueso alveolar alrededor de la raíz de al menos dos milímetros <sup>4,5,8</sup>.

Existen varias clasificaciones de los defectos óseos que se basan en criterios específicamente morfológicos (dependen de la localización y del

número de paredes óseas remanentes del defecto). Su propósito es guiar a los clínicos para que puedan realizar el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de estas lesiones.

Una de las clasificaciones más utilizadas es la de Papapanou & Tonetti<sup>1</sup>, que divide los defectos óseos en: defectos supraóseos, defectos infraóseos y defectos de furcación o interradiculares (Fig 2).

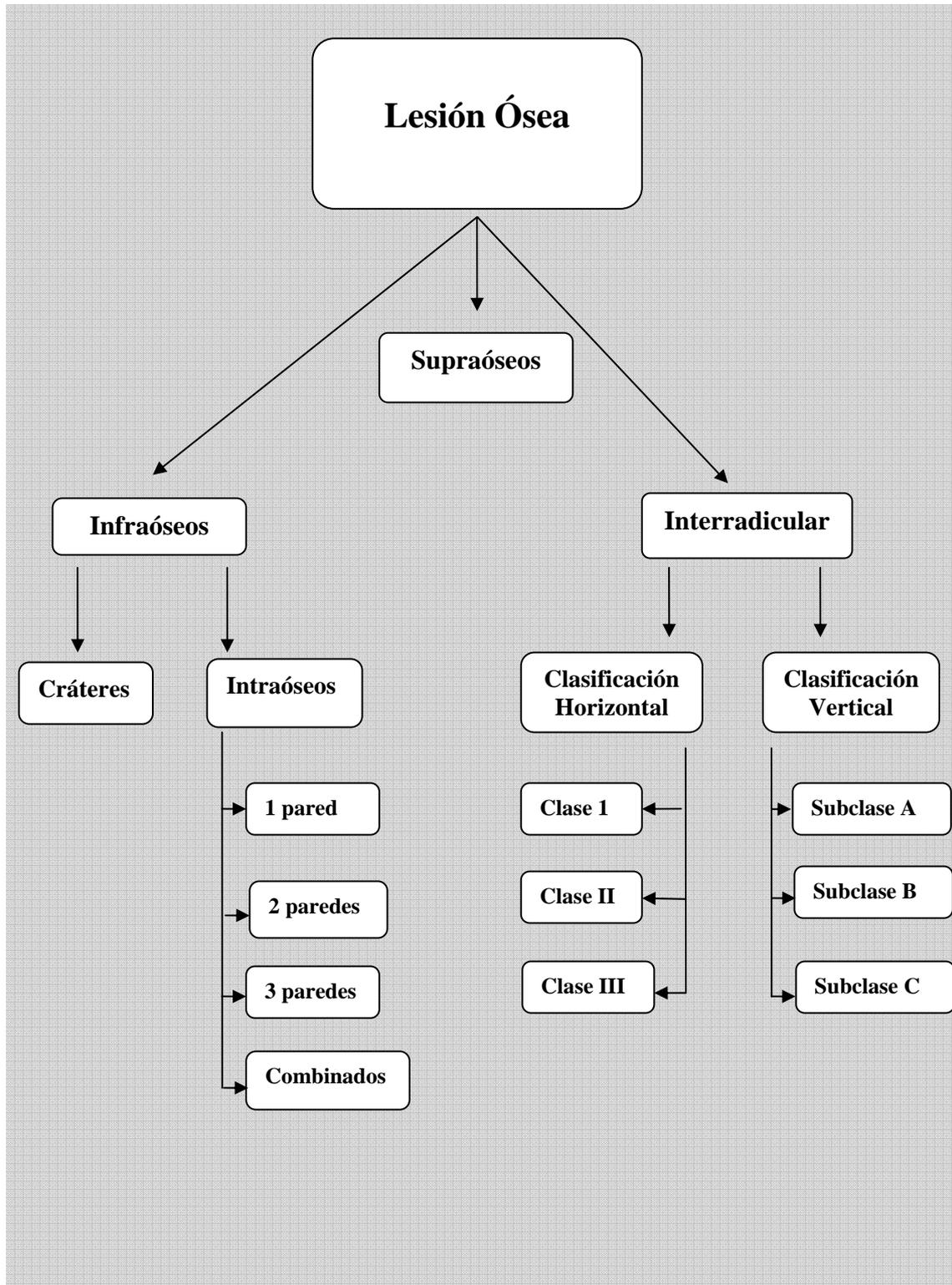
El **defecto supraóseo o supracrestal** se define como aquel surco patológico en el que la base del defecto está localizada coronal a la cresta ósea alveolar.

El **defecto infraóseo o subcrestal** se define como aquel surco patológico en el que la base del defecto se encuentra apical a la cresta ósea alveolar. Existen dos tipos de defectos infraóseos: los intraóseos puros y los cráteres. Los del primer tipo son aquellos en los que el componente intraóseo afecta primariamente a un diente, mientras que los cráteres afectan a dos superficies radiculares adyacentes en extensión similar. Los defectos intraóseos morfológicamente se clasifican de acuerdo a las paredes óseas residuales, a la anchura y profundidad del defecto. Estos autores han incluido la clasificación de Goldman y Cohen<sup>10</sup> dentro de la suya.

Según el número de paredes óseas residuales los defectos pueden ser de una, de dos, de tres paredes y defectos combinados (Fig 2).

Los **defectos de tres paredes** comúnmente aparecen en las zonas interdentes encontrando intactas las paredes óseas proximal, vestibular y lingual. Muchas veces estas lesiones óseas son anchas y poco profundas, mientras que en otros casos encontramos lesiones estrechas y muy profundas.

Fig 2. Esquema de la clasificación de los defectos óseos. (Modificado de Papapanou & Tonetti<sup>1</sup>).



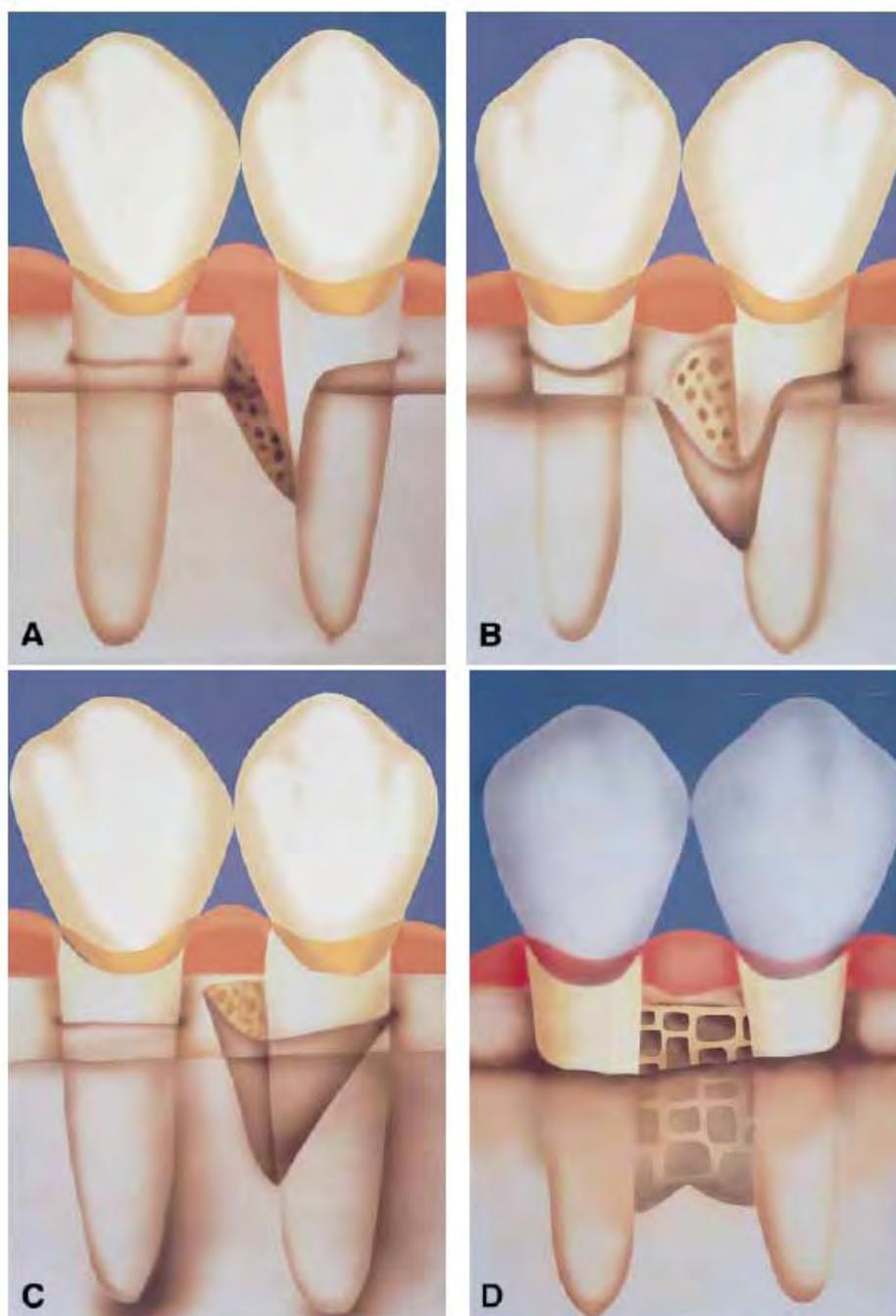
Los **defectos de dos paredes** suelen aparecer en las zonas interproximales; las paredes vestibular y lingual suelen estar intactas pero no la pared proximal, que suele estar destruida.

Los **defectos de una pared** habitualmente aparecen en el área interdental. Normalmente, observamos la pared proximal y las paredes vestibular y lingual destruidas. Es muy poco frecuente encontrar la pared vestibular intacta y destruidas la proximal y lingual o también intacta la lingual y destruidas la vestibular y la proximal.

Generalmente, no encontramos defectos óseos con una morfología pura sino con una anatomía compleja que consiste en un defecto de tres paredes en la porción más apical y de una o dos paredes en la parte más superficial de éste, siendo definidos como **defectos combinados**. Un caso especial de defectos de una pared serían los defectos hemiseptales. Son aquellos defectos verticales de una raíz adyacente a otra, en que la mitad del septo queda indemne<sup>11</sup>.

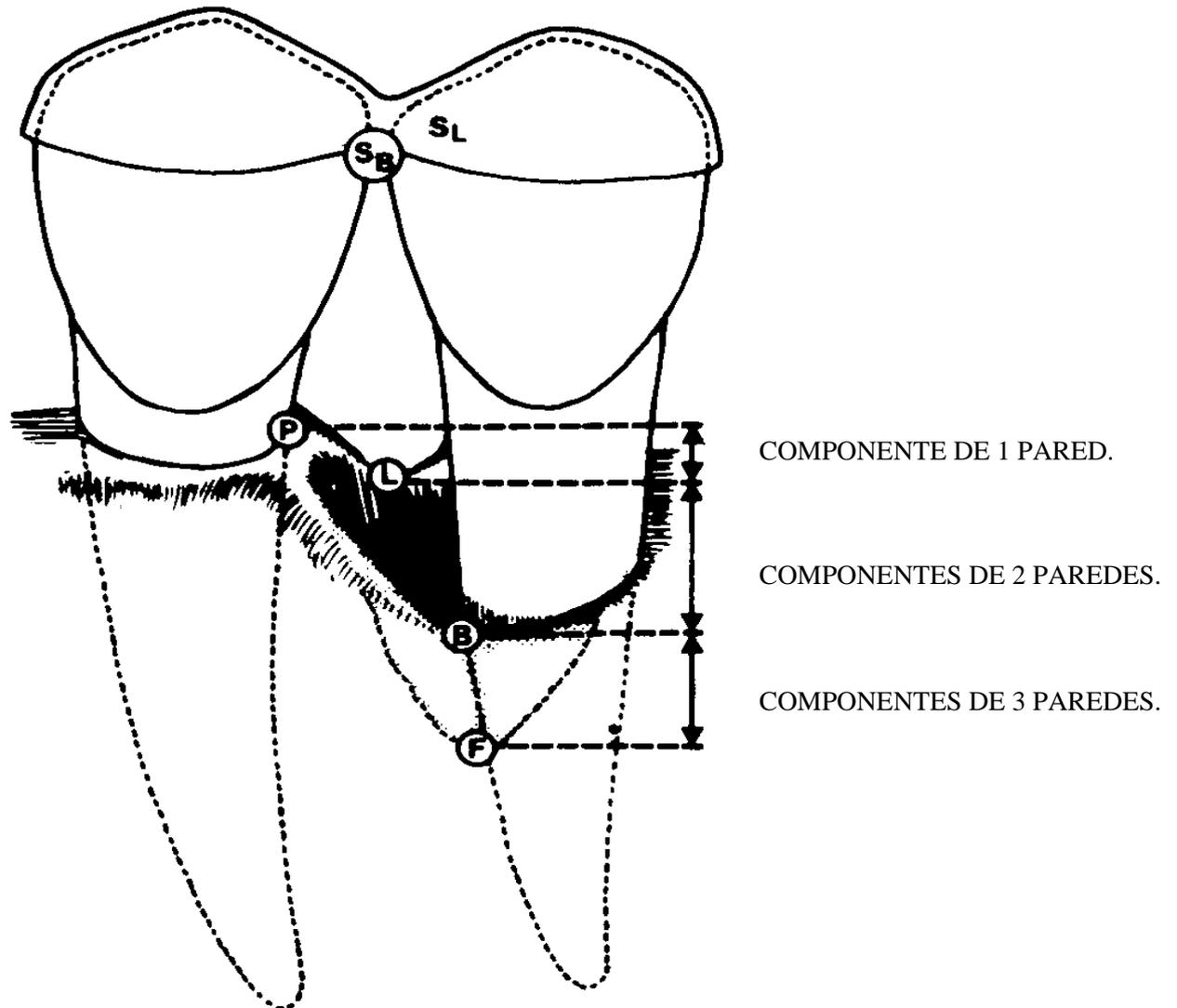
De forma esquemática<sup>12</sup>, para medir los componentes de los defectos infraóseos se toma como referencia el margen de la cresta y con ésta, podemos tomar una serie de medidas (Fig.4).

Fig.3. Descripción de los defectos infraóseos. (Tomado de Papapanou & Tonetti<sup>1</sup>).



**A** Defecto de una pared. **B** Defecto de dos paredes.  
**C** Defecto de tres paredes. **D** Cráter interproximal.

Fig. 4. Descripción de los componentes de los defectos intraóseos.  
(Modificado de Revert<sup>12</sup>).



(F) La distancia del fondo del defecto a la superficie vestibular (SB) y lingual (SL).

(B) Cresta de la pared vestibular del defecto que se mide sólo desde el margen vestibular.

(L) Cresta de la pared lingual del defecto medida sólo desde el margen lingual.

(P) Cresta de la pared proximal del defecto medida desde el margen bucal y lingual.

La altura de la pared vestibular se obtiene midiendo desde el nivel de la cresta hasta el fondo del defecto. De una forma similar se obtiene la altura de la pared lingual. El cálculo de la altura de la pared proximal es el promedio de las medidas obtenidas tanto por vestibular como lingual al fondo del defecto. De esta forma, la profundidad de los defectos puede calcularse relativa al número de paredes que componen el defecto.

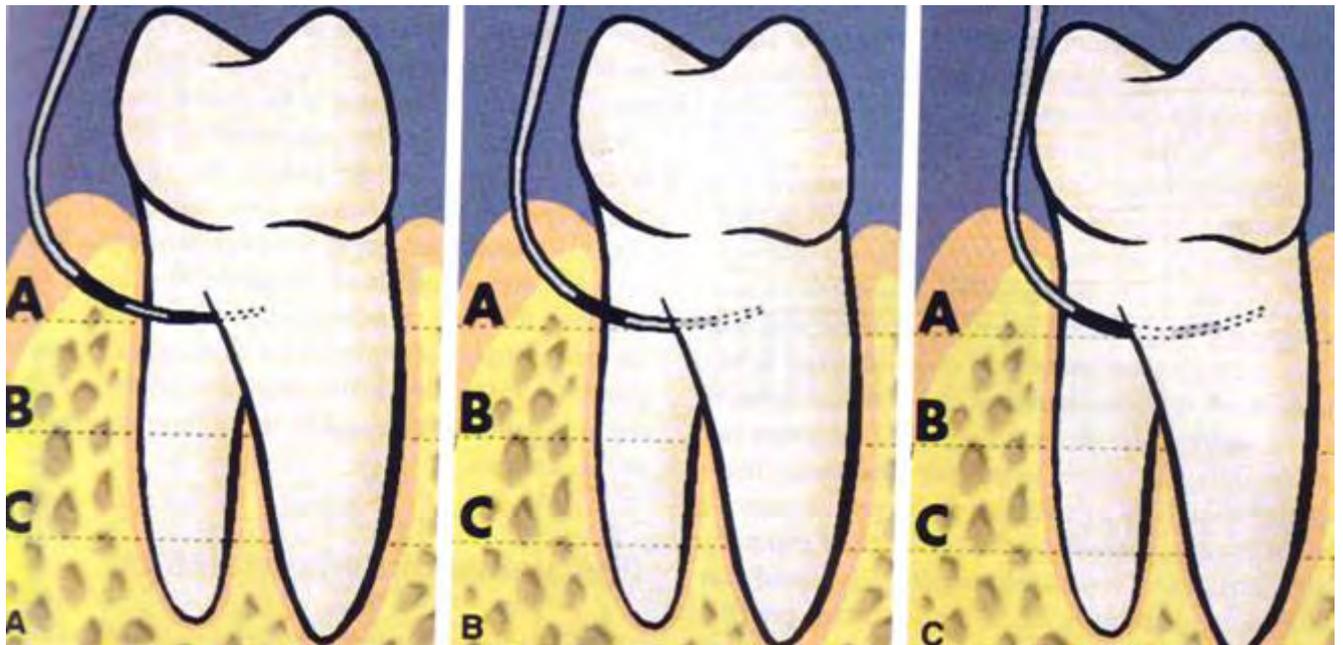
Los **cráteres periodontales** son defectos en forma de cuenco en el hueso alveolar interdental con una pérdida ósea similar en las raíces adyacentes de dos dientes, quedando las paredes vestibular y lingual en posición coronal. Estos defectos son el resultado de la proliferación apical de la periodontitis a lo largo de dos raíces adyacentes en las que el área interproximal es relativamente estrecha<sup>11</sup>.

El tercer tipo de defecto óseo son los **interradiculares o de furcación** en los que se produce una afectación del hueso furcal en dientes multirradiculares. Estos defectos se clasifican según Hamp et al.<sup>13</sup> en pérdida ósea horizontal de grado **I** de furcación, donde la pérdida no excede un tercio del ancho del diente. De grado **II**, en el que la pérdida ósea excede un tercio de la anchura del diente, pero no pasa por completo la zona de furcación y de grado **III**, donde se produce una pérdida total del tejido óseo furcal, es decir, el defecto pasa de lado a lado. Esta clasificación se ha simplificado, consiguiendo dar valores numéricos al componente horizontal de pérdida de inserción. Entonces la furca grado **I** sería el valor menor de 3 mm., el grado **II** sería 3 mm. o más y el grado **III** pasaría de lado a lado<sup>14</sup>(Fig. 5).

Más recientemente, se ha introducido una nueva clasificación, basada en la medición de la pérdida ósea vertical de la furca, tomando de punto de referencia el fornix hasta el fondo del defecto. Se divide en tres, la subclase A en la que aparece un patrón de pérdida ósea vertical 3mm. o menos la subclase

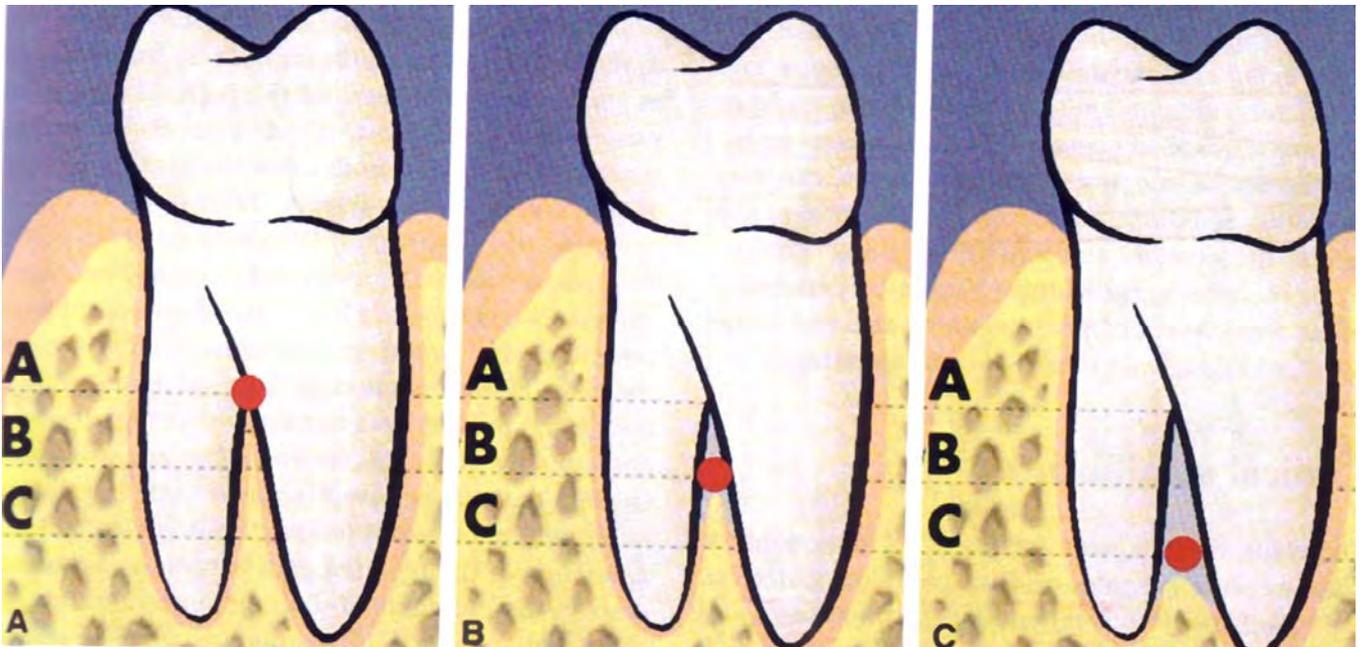
B de 4 a 6 mm. y la subclase C en la que aparece una pérdida ósea de 7 mm. o más <sup>15</sup> ( Fig.6).

Fig. 5. Descripción de la clasificación horizontal de furcas. (Tomado de Papapanou & Tonetti<sup>1</sup>).



- A.** Clase I, donde hay una pérdida de inserción menor de 3 mm.
- B.** Clase II, existe una pérdida de inserción mayor de 3 mm. pero no la atraviesa de lado a lado.
- C.** Clase III, la pérdida de inserción pasa de lado a lado.

Fig.6. Descripción de la clasificación vertical de furcas. (Tomado de Papapanou & Tonetti<sup>1</sup>).



- A. Subclase A, hay una pérdida vertical ósea desde el fornix igual o menor de 3 mm.
- B. Subclase B, hay una pérdida vertical ósea desde el fornix entre 4 y 6 mm.
- C. Subclase C, hay una pérdida vertical ósea desde el fornix igual o mayor de 7 mm.

## 1.1.2.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la presencia y morfología de las lesiones óseas periodontales representan un gran desafío para el clínico. Básicamente se produce al combinar la información obtenida de la evaluación clínica junto a una técnica radiográfica intraoral paralela. Es muy importante el conocimiento preciso de la anatomía radicular y sus variaciones para el diagnóstico correcto de los defectos óseos periodontales, y particularmente de los defectos interradiculares. Las radiografías de calidad nos aportan una información adicional de la morfología de la reabsorción del hueso alveolar. En este contexto la interpretación de la imagen radiográfica del tabique interdental es complicada, ya que la radiografía nos da imágenes en dos dimensiones de una anatomía de tres dimensiones, puesto que se superponen estructuras como el hueso alveolar, sustancias duras del diente y tejido blando. Esta complejidad al visualizar las estructuras supone que se inicia la destrucción de una cierta cantidad de tejido antes de que podamos detectarla radiográficamente, traducéndose, frecuentemente, como lesiones oscuras incipientes en el hueso; además, pueden enmascarse lesiones avanzadas por la superposición de estructuras. Se dice generalmente que el diagnóstico radiográfico tiene una predicción altamente positiva, es decir, las lesiones visualizadas en la radiografía están ahí, pero existe una predicción baja negativa, es decir, la ausencia de detección radiográfica no excluye la pérdida ósea<sup>16,17</sup>.

De esta manera el nivel de inserción clínico es una herramienta altamente sensible de diagnóstico y su combinación con las radiografías confiere un mayor grado de precisión al diagnóstico.

Esto permite al clínico hacerse una idea bastante aproximada de la verdadera arquitectura ósea, aunque su exacta morfología únicamente puede

ser establecida después de la elevación del colgajo. El clínico puede tener una ayuda extra realizando el sondaje óseo después de anestesiar<sup>1</sup>.

Es importante saber que el diagnóstico de la lesión se realiza por análisis:

- ✓ Histológico.
- ✓ Clínico.
- ✓ Radiográfico.

### **1.1.2.1.- DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO:**

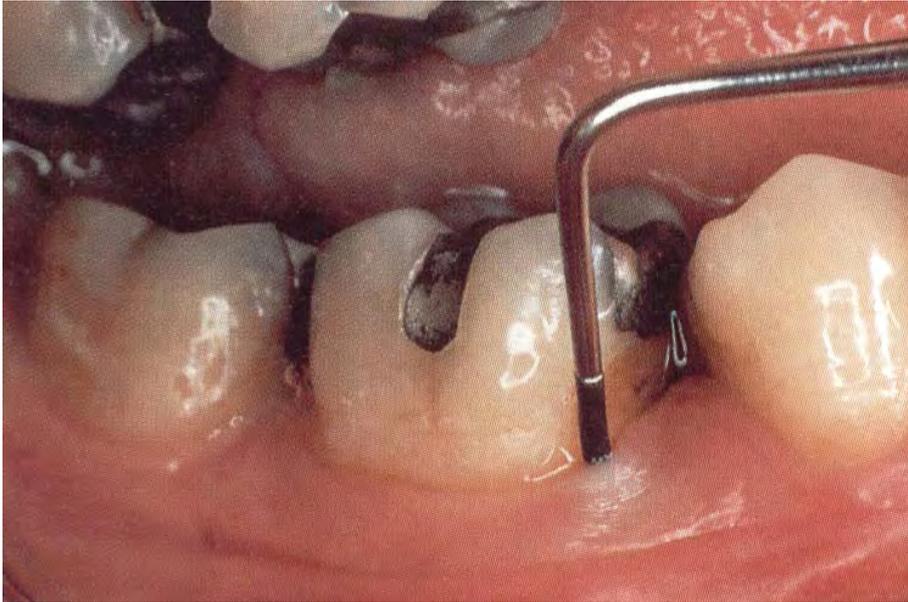
En numerosos estudios se analiza la curación en cortes histológicos de bloques de biopsias obtenidas después de diversas formas de tratamiento periodontal regenerador. El análisis histológico es el único método válido para evaluar la formación de nueva inserción, que se ha comprobado en varios estudios animales<sup>18,19,20,21,22,23,24,25</sup> y material de biopsia humano<sup>26,27,28</sup>. Requiere que la localización del nivel de inserción previo al tratamiento pueda evaluarse con cierta exactitud antes del tratamiento. Esto se realiza mediante unas muescas colocadas apicalmente a la localización del cálculo y se pueden identificar en el momento de la cirugía. Se obtiene una referencia generando una marca a nivel de la destrucción ósea. Aunque esta muesca puede no reflejar la posición exacta de la destrucción generada por la periodontitis antes del tratamiento, se considera adecuada para la evaluación con exactitud de la nueva inserción<sup>29,30</sup>.

### 1.1.2.2.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Con el sondaje vamos a tener una información relativa, ya que somos incapaces de determinar con exactitud el nivel coronal de la inserción conectiva (Listgarten, 1972<sup>31</sup> y 1980<sup>32</sup>; Armitage y cols., 1977<sup>33</sup>; Van der Velden y Vries, 1980<sup>34</sup>; Van der Velden y cols., 1986<sup>35</sup>). En periodontos enfermos muchas veces el sondaje llega a hueso. Después del tratamiento de las lesiones infraóseas, el nuevo hueso se forma tan próximo a la superficie dentaria que impide la penetración de la sonda (Caton y Zander, 1976<sup>36</sup>).

Tonetti y cols., 1993<sup>37,38</sup> evaluaron en una serie de artículos que los resultados conseguidos en los tratamientos regenerativos deben ser simples y fáciles de obtener por los test diagnósticos. Para detectar la extensión de la pérdida ósea y la ganancia en los defectos verticales después de la regeneración, necesitamos diferentes estrategias para conseguir con la mayor exactitud los resultados. Las mediciones obtenidas con el nivel de inserción y la línea ósea radiográfica obtenida con substracción digital se comparan con las mediciones obtenidas intraquirúrgicamente en el baseline y al año de la reentrada. La distancia de la línea amelocementaria al fondo del defecto en las radiografías se subestiman en un 55% de los casos, mientras que el 25% está alrededor de 1 mm. Se aplicó un modelo lineal predictivo que utilizaba la distancia de la línea amelocementaria (LAC) al nivel óseo en función de un nivel de inserción plus constante. Este modelo estadístico se creó para establecer una ecuación muy simplificada y además que fuese aplicable en la clínica. Con esta fórmula se obtiene la distancia predictiva LAC - nivel óseo, que es igual a la suma del nivel de inserción clínico mas 1,5 mm. El mayor problema es la detección de la verdadera ganancia de inserción. La precisión de los datos a la hora del diagnóstico radiográfico en la ganancia ósea es aproximadamente del

80% mientras que la precisión de los datos obtenidos con la ganancia de inserción generalmente es mayor del 90%. Con estos estudios este autor llegó a las siguientes conclusiones: La pérdida ósea se obtendría al sumar 1,5mm a la pérdida de inserción. Esta aproximación es correcta en el 85% de las localizaciones.



Con la ganancia del nivel de inserción se obtiene un diagnóstico más preciso que con la radiografía en los tratamientos regenerativos. Por último, la concordancia entre la ganancia del nivel inserción y la ganancia ósea radiográfica está significativamente aumentada para detectar los cambios óseos. Esta se observa entre el 70 y 85% de todos los diagnósticos con una aproximación del 100%. Pero la morfología exacta del defecto solo puede establecerse una vez levantado el colgajo.

### 1.1.2.3.- DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO:

La radiografía periapical estandarizada o registrada por la técnica paralela es una importante herramienta para el diagnóstico en la práctica clínica. Pero la radiografía no refleja todas las características de morfología vestibular y lingual ósea (Lang y Hill, 1977)<sup>39</sup>. Tampoco podemos distinguir pequeños cambios en el hueso interproximal (Ainamo y Tammísalo, 1973)<sup>40</sup> ni la topografía exacta de defectos infraóseos (Prichard, 1961 y 1966)<sup>41,42</sup>; (Patur y Glickman, 1962)<sup>43</sup>. Caton y Zander, 1976<sup>36</sup> demostraron que el relleno óseo aparece adyacente a la raíz en los defectos intraóseos, interponiéndose el epitelio largo de unión entre el hueso recién formado y la superficie radicular cureteada. Esto implica, que el estudio radiográfico y la reentrada aportan la certeza de la existencia de nuevo hueso, pero no obtenemos información de la existencia de nuevo cemento ni nuevo ligamento<sup>44</sup>.



La monitorización de los cambios óseos con la radiografía convencional es un objetivo muy difícil de alcanzar, ya que tiene muy poca sensibilidad. La pérdida ósea se ha expresado en porcentaje del total de la longitud de la raíz o de la longitud total del diente, y más recientemente en mm. La baja sensibilidad para detectar los cambios óseos es una de las mayores limitaciones de la radiografía. Para detectar la ganancia ósea, las mediciones radiográficas subestiman la ganancia ósea en un 55% de las localizaciones y sobreestiman en un 15% de las mismas. Con la nueva tecnología de sustracción digital obtenemos mayor sensibilidad y precisión en el diagnóstico, pudiendo detectar

lesiones óseas más pequeñas o cambios en la densidad ósea. Además nos permite realizar mediciones con décimas de mm<sup>37</sup>.

### **1.1.3.- SIGNIFICADO CLÍNICO**

Los defectos óseos se consideran lesiones características de la enfermedad periodontal y el tipo de tratamiento se realiza en función de estas lesiones. Esto justifica que se formen defectos óseos con una progresión irregular hacia apical del cálculo subgingival tanto en las superficies unirradiculares como en las multirradiculares.

La pérdida de inserción es un factor que hace progresar a mayor velocidad la destrucción del aparato de inserción periodontal y de hueso a lo largo de la superficie radicular. Estos defectos óseos y la afectación del hueso interradicular tienen un acceso muy limitado para el desbridamiento<sup>1</sup>.

### **1.1.4.- PREVALENCIA DE LOS DEFECTOS ÓSEOS**

La evidencia clínica disponible sobre la frecuencia de defectos óseos periodontales muestra que una amplia mayoría de los estudios que incluyen información sobre la prevalencia de los defectos óseos, no han sido diseñados específicamente para describir este tema. De este modo, los estudios verdaderamente epidemiológicos que incluyen la presencia de defectos óseos o implicaciones de la furcación en amplias muestras al azar de distintas poblaciones son escasas. De todas maneras, la información disponible básicamente está contenida en estudios cuyas muestras de pacientes con

periodontitis han sido examinados clínicamente y/o radiográficamente y que solamente unos pocos estudios involucran muestras de sujetos al azar. La mayoría de los estudios están realizados en poblaciones europeas<sup>45,46,47,48</sup> a excepción de uno que se realizó en población americana (negros, hispanos y asiáticos)<sup>49</sup>. Todos estos estudios presentan una elevada prevalencia de defectos óseos periodontales. Wouters<sup>45</sup> encuentra una prevalencia 32% frente al 18% de Nielsen<sup>46</sup> y al 8% de Papapanou<sup>47</sup>. Toda esta variación de resultados podemos atribuirla a que no hay un criterio uniforme en la definición de defecto óseo en los diferentes estudios.

En cuanto a la topografía de los defectos óseos, es más frecuente la afectación mesial de la raíz que la distal<sup>45,47</sup>.

Sólo un estudio habla de la afectación ósea interradicular<sup>48</sup>, siendo la prevalencia de un 50% de los pacientes de 30 años con periodontitis y afectándose con mucha frecuencia todo el 2º molar en pacientes con más de 40 años. Las lesiones de furcación se presentan con mayor frecuencia en el maxilar que en la mandíbula, afectándose más las zonas distales de los primeros molares superiores.

### **1.1.5.- DEFECTOS ÓSEOS Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD PERIODONTAL**

#### **1.1.5.1.-DEFECTOS INFRAÓSEOS**

Hay una serie de estudios longitudinales que nos hablan de la respuesta al tratamiento de los defectos óseos. De los estudios de Nyman<sup>50</sup> y de Badersten<sup>51</sup> se obtienen dos principios fundamentales: El primero: si el control de placa post-tratamiento es malo, la progresión de la enfermedad no puede

detenerse<sup>50</sup>. El segundo, concluye que si conseguimos un meticuloso control de placa después de un escurpulosos raspado, la severidad inicial no es tan adversa, pero sólo en dientes unirradiculares<sup>51</sup>.

Otros estudios como los de Pontoriero<sup>52</sup> hablan de que los defectos óseos son un escenario de menor resistencia, es decir, zonas con un particular deterioro y recurrencia de la enfermedad periodontal. Steffensen & Weber<sup>53</sup> indican que los defectos anchos sufre mayores pérdidas óseas que los defectos estrechos. Otro estudio longitudinal radiográfico en pacientes no tratados de Papapanou & Wennström<sup>54</sup> encuentran una clara asociación entre la presencia de defectos angulares y la pérdida ósea, además de una mayor pérdida dentaria. También, se ha encontrado que el riesgo específico de progresión de la enfermedad periodontal es 10 veces mayor en bolsas periodontales tratadas con 6 o más mm de profundidad<sup>1</sup>.

McGuire & Nunn<sup>55</sup> estudiaron los distintos factores asociados a la supervivencia dentaria a los 5 años después de terapia periodontal. Encontraron que dentro de los factores locales que incrementan la mortalidad dentaria se incluyen las bolsas profundas con una gran pérdida ósea.

### **1.1.5.2.-DEFECTOS INTERRADICULARES**

Las lesiones interradiculares o de furcas han sido evaluadas exhaustivamente con una serie de estudios longitudinales, que en conjunto nos determinan la progresión de la enfermedad periodontal. Estos estudios varían en el diseño, en la metodología, en la muestra y en el periodo de estudio, pero nos sirven para dilucidar los diferentes aspectos de la cicatrización y del riesgo de progresión de las lesiones interradiculares.

Dentro de estos estudios figura el clásico de Ramfjord et al<sup>7</sup>, que describe mínimas variaciones en la eficacia de diferentes tratamientos periodontales sobre diferentes superficies radiculares en pacientes con periodontitis moderadas a avanzadas. En este estudio no están registradas las lesiones de furca iniciales y para este autor se comportan de manera similar las superficies uni y multiradiculares, pero estas respuestas están infravaloradas en su estudio.

Björn & Hjort<sup>56</sup> estudiaron la progresión de la enfermedad periodontal en las furcas de molares inferiores en trabajadores sin ningún tipo de tratamiento periodontal. Durante los tres años del estudio, encontraron un 18% de afectación interradicular que aumentaba progresivamente en las siguientes evaluaciones a un 22%, 30% y 32%.

Becker et al<sup>57</sup> observaron que en pacientes en los que se detectaban lesiones de furca, el 12% se perdían a lo largo del estudio.

En el resto de estudios longitudinales<sup>58,59,60,61,62</sup> aparece una respuesta inferior al tratar lesiones furcales y un mayor riesgo de afectación en el mantenimiento. Estos estudios demuestran que la presencia de lesiones de furca elevan el riesgo de pérdida dentaria, incluso en pacientes con buen mantenimiento.

Los dientes con una afectación de furca tipo III, tienen un riesgo muy significativo de pérdida dentaria, mayor que las furcas tipo II; éstos a su vez, tienen mayor riesgo de pérdida que los dientes con furcas tipo I o sin afectación de furca<sup>55</sup>.

## **1.2.- TRATAMIENTO DE LA LESIÓN**

### **1.2.1.- TRATAMIENTO BÁSICO O NO QUIRÚRGICO:**

El raspado y alisado radicular y el curetaje de tejidos blandos fueron los primeros métodos utilizados. En ambos se pretende la eliminación mecánica del cemento radicular y del epitelio de la bolsa periodontal. Autores como Younger 1899; McCall 1926; Beube 1947, 1952; Orban 1948; Waerhaug 1952; Schaffer y Zander 1953; Carranza 1954 y 1960 demostraron que se obtenía salud gingival y una reducción de la profundidad de sondaje previamente registrada antes del tratamiento. Estos autores argumentaron que la reducción de las bolsas periodontales se produciría por una parte, por la desinflamación del tejido que siempre se produce en la fase higiénica del tratamiento periodontal y por otra, por la formación de una nueva inserción de tejido conectivo en la porción apical de la bolsa<sup>63</sup>. El control adecuado de la inflamación subgingival es necesario para todas las técnicas regenerativas; por lo tanto, el curetaje a colgajo es la base de todas las técnicas regenerativas periodontales. Se ha prestado mucha atención a los injertos óseos y a la regeneración tisular guiada. Simplemente trasplantar el hueso autógeno a un área de defecto óseo o colocar una membrana de barrera sin efectuar un desbridamiento meticuloso no sólo no va a producir regeneración, sino que va a ser perjudicial y además, con un alto riesgo de infección. El curetaje a colgajo es la parte central de la terapia de injerto óseo y de la regeneración tisular guiada.

Prichard<sup>64,65</sup> introdujo como estándar diagnóstico y terapéutico el curetaje a colgajo para conseguir buenos resultados en el tratamiento de defectos intraóseos de tres paredes. Él creía que para conseguir el mejor resultado, el epitelio del colgajo debía eliminarse en las técnicas a colgajo y

cuando suturaba, dejaba la cresta alveolar interdental expuesta; esto evita la migración epitelial a lo largo de la superficie radicular. Inicialmente esta técnica se utilizó para tratar defectos óseos de tres paredes y, posteriormente, para tratar defectos de dos y una pared.

Kramer<sup>66</sup> dijo que si el objetivo es la regeneración ósea de un defecto óseo interdental debe utilizarse la técnica de denudación interdental, excepto en dientes anteriores por motivos estéticos. Se consigue menos regeneración que con la técnica de regeneración tisular guiada, aunque la diferencia clínica para este autor es insignificante.

Becker y col.<sup>67</sup> publicaron los resultados obtenidos con el curetaje a colgajo para el tratamiento de defectos intraóseos de tres paredes o circunferenciales. Confirmaron que la reparación ósea que se produjo no tuvo relación con la anchura del defecto óseo. También se observó una cierta cantidad de aposición ósea con el curetaje a colgajo en los defectos verticales profundos intraóseos de tres paredes. El curetaje a colgajo es muy eficaz para la regeneración ósea en los defectos óseos estrechos de tres paredes, estando también indicado para los defectos intraóseos de dos paredes y los defectos combinados de dos y tres paredes.

La ganancia o pérdida de los niveles de inserción después de la instrumentación radicular está íntimamente asociada con la cicatrización postoperatoria. Autores como Listgarten y Rosenberg 1979, Caton y Nyman 1980, Steiner 1981, Stahl 1983 y Bowers 1989, demostraron que histológicamente no es predecible la formación de nuevo ligamento periodontal después de realizar este tratamiento y que éste, induce a un patrón de reparación caracterizado por un epitelio de unión largo. Esta inserción epitelial tiene una mínima aposición de cemento. La cicatrización depende del grado de adaptación del sellado epitelial que se restablece entre los 15 y 35 días después de realizado el tratamiento. Concomitantemente con la regeneración de la inserción epitelial hay una reducción gradual clínica de la inflamación, con

reducción de las células inflamatorias, del fluido crevicular y la reparación de la matriz conectiva<sup>63</sup>.

En los últimos treinta años, se han realizado diferentes estudios longitudinales en diferentes Universidades como las de Michigan, Göteborg, Minnesota, Washington, Aarhus, Tucson y Nebraska. Estos grupos trataban de clarificar los resultados clínicos (ganancia o pérdida de inserción) que podían obtenerse comparando diferentes variedades de técnicas de tratamiento periodontal. El curetaje de tejidos blandos, el raspado y alisado radicular y el colgajo de Widman modificado producen, ligeramente, mejores resultados de niveles de inserción frente a los procedimientos de eliminación de bolsa (gingivectomía o colgajos con o sin remodelación ósea), en los que hay una gran reducción de la profundidad de sondaje (Tabla 1).

Los estudios longitudinales de Ramfjord<sup>7,70,71,72</sup>, en la Universidad de Michigan, revelan que tras la cicatrización de las bolsas periodontales postratamiento puede existir un defecto anatómico residual que puede ser penetrado por una sonda fina en más de 3mm sin dolor ni sangrado y que puede ser estable durante un largo periodo de tiempo. Esto se demuestra en sus estudios longitudinales a 8 años. Así, Ramfjord desarrolló el concepto de **epitelio largo de unión** o "*locus minoris resistentae*", que sería la forma de curación más habitual de la herida periodontal, con la epitelización de la cara interna del colgajo. Más apicalmente, la maduración del tejido conectivo restablece la inserción conectiva y en la porción más profunda de la herida es posible detectar cierta cantidad de recuperación de la arquitectura ósea y del ligamento periodontal. De esta manera, el epitelio de unión largo es una reparación y funcionalmente el epitelio largo actúa únicamente como sellado del medio interno. Después del tratamiento periodontal este epitelio de adaptación es una solución viable ya que debe combinarse con un cuidadoso mantenimiento. La clave del mantenimiento en bolsas mayores de 3 mm es que se producen alteraciones en la flora bacteriana. Ramfjord obtuvo como

conclusión que la pérdida clínica de inserción puede ser prevenida con limpiezas profesionales cada 3 meses, asociadas a fluorización.

El mayor grado de recidiva de la enfermedad periodontal se producía con el raspado y alisado radicular, ya que con éste tratamiento se mantiene la inflamación crónica de los tejidos adyacentes al defecto, puesto que no eliminamos el tejido conectivo de las paredes óseas del defecto. Este remanente de tejido podría prevenir o retardar la aposición ósea, que se facilitaría mediante la denudación quirúrgica y la consiguiente formación del coágulo en el defecto<sup>77</sup>.

### **1.1.2.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:**

Desde la década de los 50 muchos autores publicaban la obtención de nueva inserción de forma predecible después de la realización de colgajos (eliminación del epitelio de la bolsa y del tejido de granulación del defecto óseo, realizando desbridamiento y alisado radicular).

Rosling et al<sup>79</sup> en 1976 estudiaron la capacidad de curación de los tejidos periodontales con distintas modalidades de tratamiento quirúrgico y con un estricto programa de control de higiene oral. El estudio se realizó sobre cincuenta pacientes con 180 defectos divididos en cinco grupos de tratamiento y con una duración de dos años. Los procedimientos de eliminación quirúrgica de la bolsa fueron: el colgajo de reposición apical, el colgajo de Widman con o sin cirugía ósea y la gingivectomía. Todos los defectos óseos eran de dos o tres paredes, en dientes unirradiculares y con una profundidad de sondaje entre 4,6 y 6,0 mm. En todos los grupos encontraron algo de regeneración, siendo el grupo del colgajo de Widman sin cirugía ósea en el que mayor relleno se obtenía con 3,1 mm y en el que menos, el grupo de gingivectomía con 0,5mm. Estos

autores destacan los buenos resultados conseguidos respecto a la salud gingival y a la importante reducción de bolsas, señalando la gran importancia de un buen nivel de higiene oral para detener la progresión de la enfermedad periodontal. En cualquiera de las técnicas quirúrgicas empleadas obtuvieron regeneración ósea y el mayor grado de relleno óseo se obtiene con el colgajo de Widman sin cirugía ósea y en muy poco grado con la gingivectomía. También, indican que se produce pérdida ósea en bolsas supraóseas tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico y que las técnicas de cirugía ósea resectiva pierden mayor cantidad de hueso alveolar que las no resectivas. Los buenos resultados obtenidos en cuanto al nivel de inserción en las técnicas sin remodelado óseo, llevan a afirmar a estos autores que ganar inserción es más fácil si no se remodela hueso, y si éste queda completamente cubierto por el colgajo. Este estudio enfoca la regeneración pero tiene el problema del sesgo, ya que sólo utiliza dientes unirradiculares y con un estricto control de higiene oral.

También investigaron el efecto que produce la placa sobre la regeneración de defectos intraóseos durante un tiempo de dos años. Trataron veinticuatro pacientes con periodontitis avanzada mediante colgajo de Widman modificado y distribuidos en dos grupos de forma aleatoria. Un grupo test, a los que se realizaba limpieza profesional cada dos semanas y otro grupo control, a los que se realizaba la misma cada doce meses. Los resultados mostraban que todos los defectos óseos de los pacientes del grupo test se rellenaban de hueso mientras que en el grupo control no ocurría esto y en muchos casos, había pérdida ósea<sup>80</sup>.

Polson y Heijl en 1978 realizaron un estudio clínico similar; valoraban los cambios cuantitativos óseos que se producen en los defectos intraóseos en pacientes con un óptimo control de placa. Obtuvieron una media de relleno de 2,5 mm (77%) y estos autores sugieren que los defectos periodontales intraóseos pueden remodelarse de manera predecible después del

desbridamiento quirúrgico y con el establecimiento de un óptimo control de placa<sup>81</sup>.

Sobre estos tratamientos quirúrgicos se ha postulado durante años que aumentaban la respuesta de los tejidos periodontales, pudiendo aparecer la regeneración<sup>32</sup>. Sin embargo, independientemente de la técnica utilizada, el epitelio siempre prolifera tan rápido que aparece debajo del tejido mesenquimal, formándose como resultado un epitelio largo de unión. Este tipo de respuesta en el epitelio oral no parece promover la formación de cemento ni ligamento periodontal. Quizás, esta formación del epitelio largo de unión y de la nueva inserción epitelial, puedan ser compatibles con salud y respuesta clínica aceptables, pero esta forma de curación se define como reparación<sup>82</sup>.

Lang<sup>83</sup> realiza un meta-análisis comparando los resultados de 28 estudios con un total de 847 defectos intraóseos. Todos los estudios dan una ganancia de inserción después de 6 meses de terminar el tratamiento. En el meta-análisis la ganancia de inserción se obtuvo de 28 estudios con un total de 847 localizaciones siendo de 1,78 mm y para el relleno óseo radiográfico se utilizaron 15 estudios con un total de 523 localizaciones con una ganancia ósea de 1,55mm.

LANG, 2000	ESTUDIOS	N	OFD
CAL GAIN (mm)	28	847	1.78
BONE FILL (mm)	15	523	1.55

Es importante antes de desarrollar las diferentes modalidades terapéuticas del tratamiento periodontal regenerativo, definir las distintas formas de cicatrización o curación periodontal.

En primer lugar, definiremos **reparación periodontal** como la cicatrización de la herida restableciéndose continuidad en el tejido, pero sin recuperar la arquitectura y función original. La reparación periodontal está mediada por un epitelio largo de unión, incremento de la densidad y del volumen óseo, al igual que la anquilosis, reabsorción radicular y adhesión fibrosa <sup>11</sup>.

**Reinserción** consiste en la reparación del ligamento periodontal sobre una raíz que hemos expuesto quirúrgica o mecánicamente<sup>36</sup>.

**Nueva inserción** es la reunión de nuevo tejido conectivo sobre una superficie radicular que previamente ha sido patológicamente expuesta por la enfermedad periodontal<sup>36,37</sup>.

**Relleno óseo** es la restauración clínica del tejido óseo en defectos periodontales tratados. El relleno óseo de un defecto no asegura histológicamente, la presencia o ausencia de nueva inserción conectiva o de la formación de ligamento periodontal regenerado<sup>38</sup>.

## Introducción

Tabla 1. Comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios longitudinales. Cambios en el nivel de inserción y en la reducción de la profundidad de sondaje utilizando diferentes técnicas quirúrgicas. Modificado de Wang y Greenwell<sup>84</sup>.

	Duración del estudio (años)	Cambios niveles inserción				Reducción profundidad sondaje			
		Raspado y alisado	Curetaje	Eliminación quirúrgica de bolsa	Colgajo de Widman modificado	Raspado y alisado	Curetaje	Eliminación quirúrgica de bolsa	Colgajo de Widman modificado
Ramfjord et al. <sup>68</sup>	3		0,20	0,10			0,50	0,80	
Ramfjord et al. <sup>69</sup>	6		-0,52	-0,73			0,71	1,37	
Ramfjord et al. <sup>70</sup>	5		0,04	-0,18	0,20		1,26	1,77	1,89
Hill et al. <sup>71</sup>	2	-0,04	0,03	-0,31	-0,16	1,32	1,50	1,73	1,61
Lindhe et al. <sup>72</sup>	2	0,00			0,30	1,30			1,70
Pihlstrom et al. <sup>73</sup>	4	0,41			0,20	0,59			0,91
Pihlstrom et al. <sup>74</sup>	6,5	0,83			0,33	0,83			1,17
Isidor et al. <sup>75</sup>	5	0,90		0,30	0,60	3,20		3,30	2,90
Becker et al. <sup>76</sup>	1	0,28		0,05	-0,07	0,79		1,60	1,39
Kaldahl et al. <sup>59</sup>	2	0,79		0,45	0,70	1,27		1,84	1,48
<b>Media</b>	<b>3,65</b>	<b>0,45</b>	<b>-0,06</b>	<b>-0,05</b>	<b>0,26</b>	<b>1,33</b>	<b>0,99</b>	<b>1,77</b>	<b>1,63</b>

## 1.3.-TRATAMIENTO REGENERATIVO

La “Regeneración Periodontal” es aquel proceso por el cual se reconstruye completamente la arquitectura y función del periodonto perdido o destruido por la enfermedad periodontal. Esto implica la formación de nuevo cemento, nuevo ligamento y nuevo hueso<sup>11</sup>.

Las bolsas periodontales remanentes, después del tratamiento básico forman nichos ecológicos que facilitan la formación del biofilm subgingival. En estos casos, la terapia periodontal quirúrgica reduce o elimina las bolsas asociadas a defectos óseos para facilitar al paciente y a nosotros la remoción de placa. Varias tipos de terapias regenerativas han sido propuestas para el tratamiento de los defectos residuales y en particular, los defectos intraóseos o angulares  $\geq 3$  mm que son el resultado de la destrucción vertical del hueso adyacente al diente causado por la evolución de la enfermedad periodontal.

Durante los últimos 40 años los intentos por lograr terapias regenerativas exitosas han sido muchos. Los primeros esfuerzos se enfocaron en lograr la regeneración del tejido óseo, lo que produjo la introducción y utilización clínica de una gran variedad de tipos de injertos óseos. En la década de los setenta, los avances realizados en biología celular y en el conocimiento del comportamiento de las diferentes células originadas por los tejidos periodontales que intervienen tanto en la reparación como la regeneración periodontal, dieron origen a la hipótesis de Melcher<sup>85</sup> y con posterioridad al concepto de **Regeneración Tisular Guiada (RTG)** de Karring y col.<sup>86</sup>. En los cuales, el uso de una membrana limitaba el crecimiento y migración del tejido epitelial hacia el interior del defecto óseo y así favorece la proliferación de células pluripotenciales del ligamento periodontal que se diferencian y dan lugar a la nueva inserción con nuevas fibras, ligamento, cemento y hueso. En estos últimos años las investigaciones se están centrando en la importancia que juegan ciertos

factores de crecimiento y proteínas derivadas de la matriz de esmalte (DME), que han demostrado su capacidad regenerativa de los defectos periodontales. Por último, se ha estudiado el comportamiento de la combinación de tratamientos regenerativos como RTG mas injertos óseos, injertos más DME con alentadores resultados. La literatura científica ofrece como se ha descrito varias modalidades de tratamiento regenerativo, en las que se ha demostrado en estudios clínicos e histológicos la capacidad de estos tratamientos en obtener regeneración periodontal, pero no avalan la elección de una sola entre las diferentes terapias regenerativas y su potencial regenerador de los tejidos periodontales.

Estas terapias son:

- 1.- Injertos óseos.
- 2.- Regeneración tisular guiada (RTG).
- 3.- Sustancias bioactivas: Derivados de la matriz de esmalte (DME).
- 4.- Tratamientos combinados como RTG más injertos, RTG más DME e injertos más DME.

### 1.3.1.-EFICACIA DE LOS INJERTOS ÓSEOS EN LA REGENERACIÓN PERIODONTAL

El uso de injertos para reconstruir defectos óseos producidos por la enfermedad periodontal fue inicialmente utilizado por Hedegus en 1923<sup>87</sup> y posteriormente reutilizado por Nabers y O'Leary en 1965<sup>88</sup>.

Dentro de la utilización de los injertos en la regeneración periodontal, debemos definir una serie de términos para evitar equívocos, como son<sup>89</sup>:

- **Formación ósea activa:** Se produce cuando las células osteogénicas precursoras del injerto sobreviven al proceso de trasplante y forman nuevo hueso.
- **Aloinjerto:** Injerto de tejido entre individuos de la misma especie pero no idénticos genéticamente. Anteriormente se denominaba homoinjerto.
- **Aloplástico:** Material de injerto óseo sintético. Es un sustitutivo de hueso.
- **Autoinjerto:** Injerto de tejido transferido de una localización del cuerpo a otra en el mismo individuo. Los autoinjertos periodontales pueden ser intra o extraorales.
- **Xenoinjerto:** Injerto de tejido entre miembros de diferentes especies. Anteriormente se conocía como heteroinjerto.

Los autoinjertos periodontales se consideran materiales vitales y el resto de materiales de injerto no lo son.

El tejido óseo está formado por tres componentes fundamentales<sup>90</sup>:

a.- **Células osteocompetentes** (osteoblastos, osteocitos y osteoclastos) que van a producir la osteogénesis. La osteogénesis podemos definirla como aquel proceso de formación y desarrollo del nuevo hueso. Las células osteogénicas pueden promover el crecimiento óseo e incluso de otros tejidos. Por ejemplo, el hueso autólogo.

b.- **Matriz extracelular** ayuda a que las células conserven su estado diferenciado, estando formada por proteínas extracelulares que interaccionan entre sí formando una malla. Esta provoca la osteoconducción, que se define como la capacidad de establecer la proporción de la estructura o matriz de soporte para guiar y favorecer el desarrollo del nuevo tejido óseo. Se crea una estructura para que se pueda formar hueso por sustitución progresiva.

INJERTOS SUSTITUTIVOS ÓSEOS			
HUESO HUMANO	Autógeno	Extraoral	
		Intraoral	
	Alógenos	Hueso de banco congelado	
		FDBA	
	DFDBA		
SUSTITUTOS ÓSEOS	Xenógenos	Hueso bovino inorgánico	
		Carbonato cálcico coralino	
	Aloplásticos	Reabsorbibles	Yeso de Paris, Carbonato cálcico, Cerámicas reabsorbibles ( $\beta$ -TCP), HA reabsorbible
		No reabsorbibles	HA densa, Vidrio bioactivo, Polímeros de polimetil- e hidroxietilmetacrilato (PMMA / PHENA) y polímero de ácido poliláctico (PLA)

Dentro de los materiales osteoconductivos tenemos:

- Hueso autólogo: además de ser osteogénico y osteoinductor es también osteoconductor.
- Fibrina autóloga (P.R.G.F.).
- Hidroxiapatita reabsorbible.
- Sulfato cálcico.
- Fosfato tricálcico.
- Fibrina liofilizada.
- Hueso desmineralizado (DFDBA).
- Cristales cerámicos bioactivos.

Para poder favorecer la formación de nuevo hueso a través de su superficie, un injerto osteoconductor necesita que exista hueso previamente, o bien células mesenquimatosas diferenciadas.

c.- **Proteínas solubles**, que en los últimos años, han despertado gran interés debido a su gran potencial terapéutico. Estas incluyen las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs) y los factores de crecimiento (GFs). La osteoinducción es el proceso de estimulación de la osteogénesis, es decir, nuevo hueso a través de factores contenidos en el hueso injertado, como son las BMPs y los GFs.

Todos los materiales utilizados para la regeneración poseen al menos uno de estos tres mecanismos de acción y es el hueso autólogo el único que posee los tres.

Durante mucho tiempo se han empleado numerosas técnicas y materiales para la regeneración. Sin embargo, sólo hasta la fecha, el hueso extra e intraoral y el liofilizado desmineralizado tienen evidencias histológicas en humanos para incluirlos en los materiales regenerativos. Basados en la osteopromoción que induce a ciertas células óseas a formar una nueva capa de cemento<sup>91</sup>.

Los objetivos para la utilización de los injertos son<sup>92</sup>:

1. Disminución de la profundidad de sondaje.
2. Ganancia clínica de inserción.
3. Relleno óseo de los defectos.
4. Regeneración de un aparato de inserción funcional.

La mayoría de los estudios avalan los tres primeros objetivos mediante mediciones clínicas y radiográficas, y el último necesita histología para cotejarlo. La experimentación en animales indica el potencial regenerador de los materiales de injerto óseo y los buenos resultados obtenidos frente a grupos control en los que no se usaban injertos.

Egelberg<sup>93</sup> demuestra que los injertos óseos inducen a la formación de nuevo hueso y a la estimulación de la inserción conectiva; además indica la posibilidad de uso con factores de crecimiento. Esto no implica que los injertos óseos sean exitosos en todos los casos, predecibles de forma rutinaria o que siempre cicatricen con la restauración de todo el aparato de inserción.

Los estudios histológicos en humanos determinan un verdadero potencial regenerador con materiales de injerto (Tabla 2).

En la revisión sistemática realizada por Sculean et al<sup>98</sup> en el 2008, han intentado argumentar los fundamentos biológicos para el uso de combinaciones de membranas y materiales de injerto mediante estudios preclínicos (animales). Esta revisión ha evaluado cuatro diferentes tipos de modelos experimentales, como defectos supraalveolares, las lesiones de furcación tipo II, infraóseos y por fenestración. Los datos obtenidos en esta revisión han sugerido que la implantación de materiales de injerto mejoran los resultados, en comparación al debridamiento a colgajo. Los resultados de las variables clínicas mejoran tanto

la reducción de la profundidad de sondaje como la ganancia clínica de inserción (Trombelli et al y Reynolds et al)<sup>99,100</sup>.

Estudios preclínicos<sup>101,102,103</sup> realizados en perros Beagle, utilizan como modelo experimental los **defectos supraalveolares** creados entre el premolar y el canino bajando unos 6mm desde la línea amelocementaria. Se elimina todo el cemento de la superficie radicular expuesta. En los tres estudios se utilizan membranas no reabsorbibles (RTG) y carbonato cálcico coralino. Dos estudios evalúan la combinación RTG más carbonato cálcico coralino versus RTG sola<sup>101,102</sup>, mientras que el otro estudio valora la combinación RTG más carbonato cálcico coralino frente a carbonato cálcico solo. Encontraron en la histología en los tres estudios que no se detectaba anquilosis ni reabsorción radicular. Se identificó entramado óseo lamelar de hueso neoformado, apareciendo en mayor cantidad en los grupos con la combinación del tratamiento. Las partículas del injerto estaban rodeadas por hueso neoformado y tejido blando, que aparecen con bordes festoneados. Aparece epitelio de unión largo en los grupos que solo utilizan injerto. Se ha sugerido que el mecanismo general por el cual ciertos materiales de injerto aportan soporte periodontal y hueso regenerado cuando se combinan con RTG. El injerto proporciona el soporte para mantener el espacio, evitando el colapso de la membrana y además aprovecha las propiedades osteoinductivas del injerto<sup>102</sup>.

Otro modelo experimental también realizado con perros Beagle, son los **defectos de furcación**, evaluados con tres estudios preclínicos. Uno de Caffesse<sup>104</sup>, otro de Lekovic & Kenney<sup>105</sup> en los que la furca está afectada de forma natural, es decir, por la enfermedad periodontal, mientras que en el tercer estudio de Deliberador<sup>106</sup> se crea quirúrgicamente. Deliberador et al<sup>106</sup> evaluó tres grupos: uno control, un segundo grupo donde se coloca hueso autógeno y en el tercero se coloca sulfato cálcico. A los tres meses se realiza la histología observando una moderada formación ósea y el tejido conectivo fibroso ocupa la parte remanente del defecto; mientras que migra coronalmente el epitelio en la

furca. Se aprecia ligamento periodontal insertado en nuevo cemento y hueso en el 50% de la profundidad del defecto sin diferencias entre los grupos. Lekovic & Kenney<sup>105</sup> estudiaron el comportamiento de cuatro tipos de barreras conjuntamente con gránulos de fosfato tricálcico. Las cuatro combinaciones con membranas tenían similares medidas de nuevo cemento y hueso, mientras que el grupo control tenía peores resultados. Los gránulos de fosfato tricálcico se reabsorbían parcialmente y estaban rodeados de nuevo hueso. Caffesse<sup>104</sup> utilizó en su estudio RTG (membranas no reabsorbibles) versus RTG más hueso liofilizado desmineralizado (DFDBA). A los 4 meses se realizó la histología encontrando un idéntico patrón de cicatrización en ambos grupos, con un 70% de relleno óseo y un 30% de tejido conectivo. Si encontró signos de anquilosis. En ambos tratamientos se encontró regeneración.

**Modelo con defectos angulares infraóseos** con dos estudios. El primer estudio se realizó en babuinos. Se crean defectos quirúrgicos de 3 paredes que mantengan el material de injerto y de dos paredes que no lo mantengan. Se evaluaron 4 tipos de tratamiento: RTG sólo (membrana de colágeno), DFDBA sólo, combinación de DFDBA más una esponja de glicoproteína y por último, la combinación de DFDBA más una membrana de colágeno. A los 6 meses se estudió clínica e histológicamente. Para los defectos que mantienen el material regenerativo no hay diferencias significativas entre grupos. Para los defectos que no mantienen el material de injerto, la combinación de tratamiento RTG + material de injerto da resultados superiores clínica e histológicamente que un monotratamiento. Hay regeneración entre el 37 y el 48% del total de los defectos<sup>107</sup>. El segundo estudio realizado en perros, se han evaluado cuatro tipos de tratamiento: colgajo de desbridamiento sólo, aplicación de sulfato cálcico, DFDBA sólo y DFDBA + sulfato cálcico. Se crean quirúrgicamente defectos de tres paredes y posteriormente tratados con uno de los tipos de tratamiento. A las ocho semanas se realizó la histología y encontramos que la combinación de DFDBA y sulfato cálcico sólo o en combinación encontramos

regeneración ósea y formación de cemento celular de forma significativa en comparación al grupo de colgajo de desbridamiento. Los grupos con barreras sólo tienen menor formación ósea que los grupos tratados con injertos sólo o en combinación<sup>108</sup>.

**Modelos con defectos de fenestración.** Dos estudios han evaluado la combinación de membranas y material de injerto. En ambos estudios se crean defectos periodontales circulares eliminando el hueso alveolar, ligamento y cemento de la parte medio bucal de los caninos. Caplanis et al<sup>109</sup> estudió la respuesta de RTG sólo y de la combinación de una matriz ósea desmineralizada (DBM) más RTG, a las cuatro semanas se realizó la histología encontrando similar regeneración y formación ósea en ambos grupos. En el otro estudio, Tal et al<sup>110</sup> utilizó seis tipos de modalidades de tratamiento regenerativo incluyendo barreras de colágeno sólo, hueso bovino mineral (BBM) sólo, hueso bovino mineral colágeno (BBMC), barrera de colágeno más BBM, barrera de colágeno más BBMC y colgajo de acceso. La conclusión a la que llega es que la presencia de una membrana de colágeno es un factor predominante que influye sobre la formación del hueso y del cemento regenerado.

Todos los materiales de injerto evaluados en esta revisión no han producido reacciones adversas alérgicas ni inmunológicas. También, parece que varía la capacidad osteoinductiva del DFDBA y del DBM dependiendo del procesado y método de esterilización. Generalmente, el uso de injertos y su combinación con membranas no parece inducir anquilosis ni reabsorción radicular. La combinación de membranas y material de injerto dan como evidencia histológica la regeneración periodontal siendo predominante la reparación ósea. No se incrementan los beneficios si combinamos los tratamientos, es decir, usando membranas más injerto en los defectos de tres paredes ni en defectos de furcación clase II. En cuanto a los modelos supraalveolar y de defectos de dos paredes no mantenedores de espacio, se obtienen mejores resultados histológicos de reparación ósea en los

tratamientos que se combinan las membranas más el material de injerto, que los resultados de las membranas solas<sup>98</sup>.

Tabla 2. Histología humana que evidencian la regeneración usando diferentes materiales de injerto. Tomado de Rosen, Reynolds y Bowers<sup>94</sup>.

Autores	Tratamiento	Marcas control histológico	n (zonas)	Nuevo aparato inserción (mm)	Nuevo cemento (mm)	Nuevo hueso (mm)	Tejido conectivo (mm)
Dragoo & Sullivan <sup>93</sup>	Hueso autólogo	Muecas Cresta Osea	12	0,7	1,7	0,7	1,0
Hiatt et al. <sup>96</sup>	Desbridamiento Hueso autólogo y alogénico	Raíz	21	7/21 muestran nuevo aparato de inserción			0,7
		Nivel Alisado	39	33/39 muestran nuevo aparato de inserción			
Stahl et al. <sup>97</sup>	Hueso autólogo Hueso autólogo y ácido cítrico	Muecas	5	Evidencia de nuevo aparato de inserción			1,3
		Base	3	Evidencia de nuevo aparato de inserción			
		Cálculo					
Bowers et al. <sup>63</sup>	Desbridamiento sumergido Desbridamiento y DFDB	Muecas	13	0,8	1,5	0,8	2,0
		Base	30	1,8	1,9	1,9	2,4
		Cálculo					
Bowers et al. <sup>64</sup>	Desbridamiento Injerto libre de encía	Muecas	25	0,0	0,0	0,1	0,0
		Base					
		Cálculo					
Bowers et al. <sup>64</sup>	Desbridamiento DFDB Injerto libre de encía		32	1,2	1,2	1,8	1,3

### **1.3.2.- EFICACIA DE LA REGENERACIÓN TISULAR GUIADA (RTG).**

La RTG es una técnica que está basada en sólidos principios biológicos. Detrás de la base de la RTG está el uso físico de una membrana o barrera que guía selectivamente la proliferación celular y expansión del tejido dentro de sus compartimientos. La membrana previene la expansión o crecimiento del epitelio y conectivo gingival, favoreciendo la migración celular desde el ligamento periodontal y el hueso alveolar dentro del defecto. El propósito de los procedimientos regenerativos es conseguir desplazar la inserción epitelial más coronal que antes del tratamiento regenerador, permitiendo que las células del ligamento periodontal y del hueso colonicen la superficie radicular y del defecto infraóseo para formar nuevo cemento, ligamento y hueso<sup>109</sup>.

El principio básico en el que se apoya el concepto de la RTG es que los resultados alcanzados dependen de la fuente de donde se originan las células que vuelven a repoblar la superficie radicular expuesta. Si estas células se originan del epitelio, se vuelve a formar un epitelio de unión largo. Si lo hacen del tejido conectivo gingival, la reacción es la resorción radicular y si surgen del hueso, el resultado final es la anquilosis. Si lo hacen del ligamento periodontal hay regeneración. La finalidad de la RTG es fomentar el crecimiento celular a partir del ligamento periodontal al mismo tiempo que se bloquea la proliferación de otros tejidos, como el epitelio y el tejido conectivo gingival. Así cabe esperar una nueva inserción predecible si esas células colonizan la superficie radicular durante la cicatrización.

#### **1.3.2.1.-FUNDAMENTOS DE LA RTG**

Al final de la década de los setenta y en la de los ochenta, se efectuaron una serie de estudios para establecer el origen de las células necesarias para crear una nueva inserción periodontal<sup>18,110,111,112,113,114,115</sup>.

## **-PAPEL DEL EPITELIO.**

Caton y col.<sup>110</sup> reprodujeron de forma experimental la periodontitis en monos para evaluar la respuesta de cicatrización de cuatro tipos de tratamientos: colgajo de Widman modificado (CWM), CMW más la colocación de injerto óseo medular congelado, CMW más la colocación de fosfato tricálcico y por último, raspado y alisado radicular periódico. Los resultados histológicos fueron que en todos los procedimientos realizados se obtuvo epitelio largo de unión sin nueva inserción conectiva. Las células apicales del epitelio de unión siempre estuvieron ubicadas en el nivel prequirúrgico. Esta cobertura de la superficie radicular por células epiteliales tiene como efectos beneficiosos la prevención de la resorción y anquilosis radicular, posiblemente inducida por el conectivo gingival y hueso<sup>111,112</sup>. Sólo se demuestra que la nueva inserción es inhibida por el epitelio gingival cuando migra rápidamente hacia apical.

## **-INCAPACIDAD DEL TEJIDO ÓSEO PARA FORMAR INSERCIÓN CONECTIVA.**

Karring y cols<sup>113,114,115</sup> en esta serie de estudios inducían periodontitis con ligaduras de algodón alrededor de los premolares mandibulares de perros Beagle. Cuando se produce la destrucción del tejido de soporte hasta la mitad de la longitud de la raíz, las ligaduras son retiradas y se limpian los dientes. Se levanta un colgajo y se realiza raspado y alisado radicular de estos dientes. Se cortan las coronas de los dientes y se marca en la raíz el nivel de la cresta ósea. Posteriormente, se extraen las raíces con movimientos rotacionales y se

transplantan a un neoalveolo creado quirúrgicamente en una zona edéntula de la mandíbula (Fig.7).

La raíz se sumerge totalmente vertical en el hueso y se cubre por el colgajo. Después de tres meses de cicatrización, se encuentra una inserción conectiva en la zona apical de la raíz donde el ligamento periodontal está preservado, mientras que en la parte coronal las raíces estaban expuestas a la enfermedad periodontal y el ligamento había sido totalmente eliminado, la anquilosis y la resorción radicular fueron la característica dominante.

La parte remanente del ligamento periodontal, probablemente forma la fuente para el tejido de granulación. Tiene crecimiento coronal y madura en la zona restringida a la nueva inserción conectiva. La presencia de anquilosis y resorción aparecen en la parte coronal donde el tejido óseo tiene contacto directo con la superficie radicular privada de ligamento periodontal y se evidencia que el hueso no tiene capacidad para formar nueva inserción conectiva.

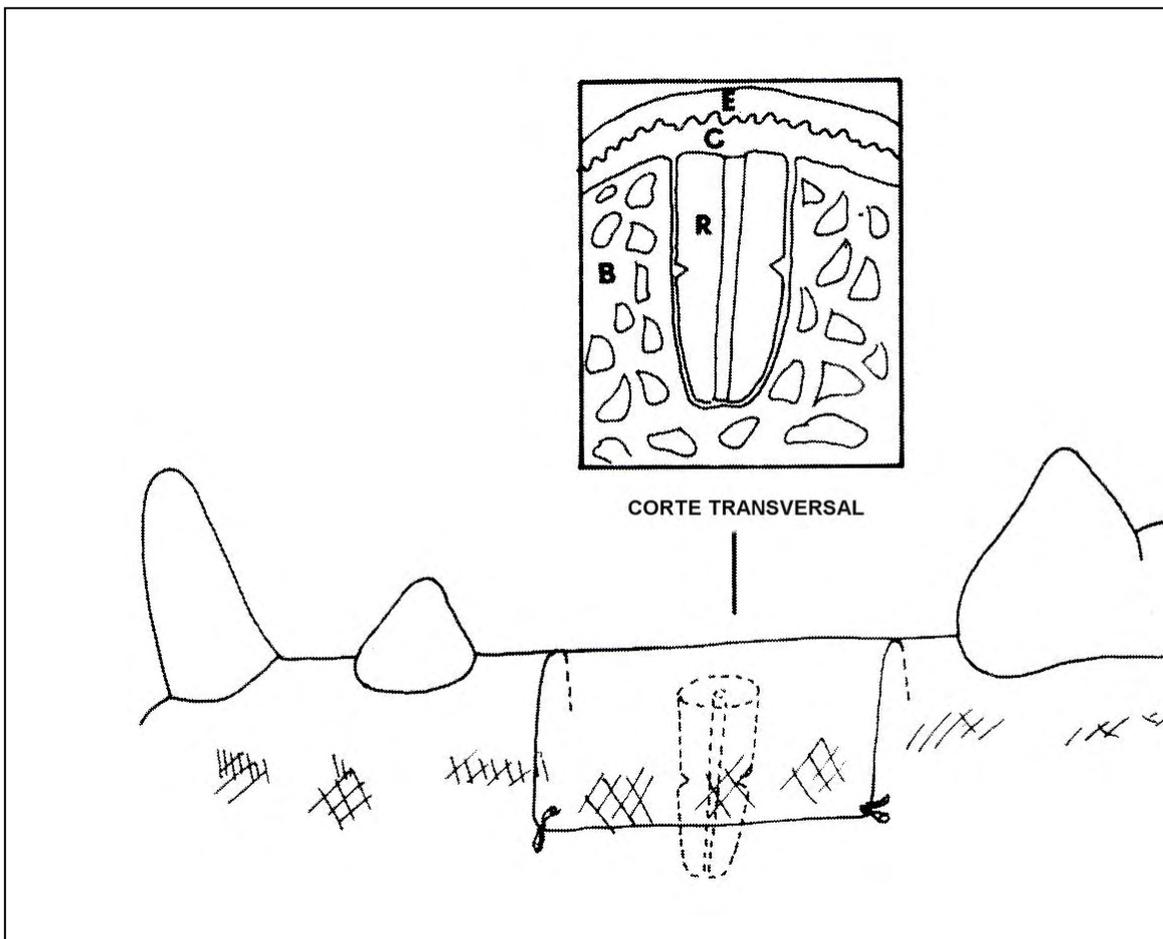
Fig.7. Esquema de la posición vertical de implantación de la raíz. (Tomado de Karring<sup>115</sup>).

Raíz (R) sumergida la mitad en hueso.

Hueso (B).

Conectivo (C).

Epitelio (E).

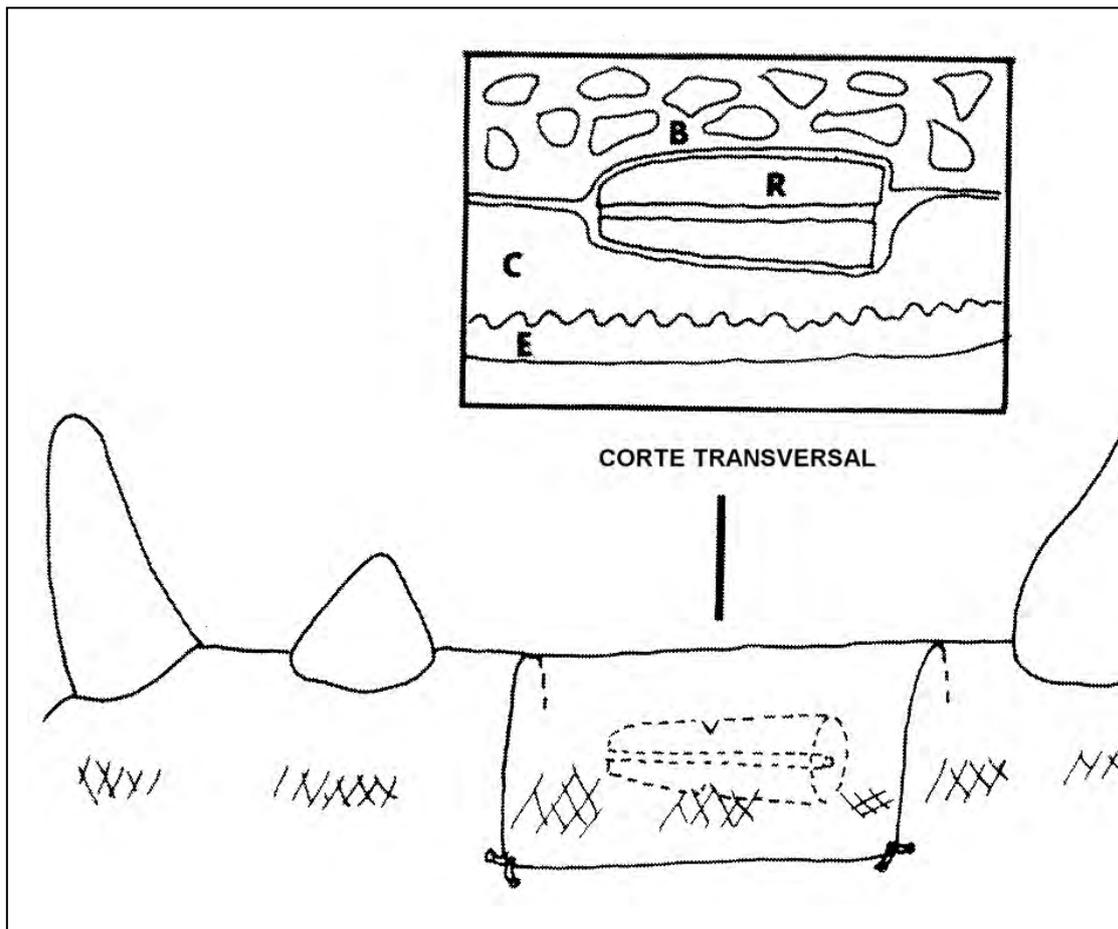


## **-INCAPACIDAD DEL CONECTIVO GINGIVAL PARA FORMAR NUEVO TEJIDO CONECTIVO DE INSERCIÓN.**

Nyman y col<sup>116</sup> realizaron una ligera variación del experimento anterior. Las raíces se prepararon igual pero la raíz se colocaba en el neoalveolo de forma longitudinal y sólo estaba en contacto con el hueso la mitad de la raíz y la otra mitad contactaba directamente con el conectivo gingival del colgajo (Fig.8). Después de tres meses de cicatrización, se realizó el análisis histológico que reveló que en la porción más apical, donde existía ligamento viable, se producía tanto del lado del hueso como del conectivo gingival una unión fibrosa entre la superficie radicular y el tejido circundante. Las fibras colágenas en torno a la raíz se insertaban en cemento neoformado en todas las superficies radiculares no enfermas anteriormente, y ésta se produce en una raíz lesionada mecánicamente (extracción dentaria), siendo considerada reinscripción. En la porción coronaria de la raíz enferma no hubo signos de una verdadera regeneración y en la zona de la raíz enferma en contacto con el conectivo se vieron fibras colágenas con una orientación paralela a la superficie radicular, sin ningún tipo de adhesión a la raíz ni de neoformación de cemento. Además, se hallaron grandes lagunas de reabsorción con células multinucleadas a lo largo de la superficie radicular. En la zona donde la superficie radicular previamente estaba enferma y en contacto con el tejido óseo, la cicatrización produjo siempre una extensa resorción y anquilosis.

El experimento demostró que la formación de una nueva inserción no está promovida por la mera exclusión del epitelio en la cicatrización y que el tejido de granulación, el tejido óseo y el conectivo gingival carecen de la capacidad para crear una nueva inserción conectiva. Esto concuerda con los resultados obtenidos por Løe y de Waerhaug<sup>117</sup>, Andreasen<sup>118,119</sup>, Karring y col<sup>114,115</sup>, Nyman y col<sup>116</sup>.

Fig.8. Esquema de la posición de implantación de la raíz. (Tomado de Nyman<sup>116</sup>).



Raíz (R) sumergida la mitad en hueso.

Hueso (B).

Conectivo (C).

Epitelio (E).

## **-CAPACIDAD DEL LIGAMENTO PERIODONTAL PARA FORMAR NUEVA INSERCIÓN CONECTIVA.**

Los estudios de Karring<sup>113,114</sup> y Nyman<sup>116</sup> describen que ocasionalmente aparecen áreas de resorción radicular y anquilosis en la porción más apical de la raíz. Estos hallazgos indican que el ligamento periodontal en ciertas áreas que han sido sometidas a traumatismos se forma al igual que cuando se produce al realizar una extracción y trasplantar la pieza dentaria. Debido a esto, el tejido de granulación derivado del conectivo gingival y del hueso empieza a migrar en contacto con la superficie radicular induciendo la resorción y la anquilosis. Es razonable suponer que el daño producido al ligamento periodontal reduce su capacidad de proliferación en sentido coronal. Esta suposición fue confirmada en un tercer estudio<sup>113</sup>, en el que las raíces se raspaban, pero en esta ocasión, no se trasplantan dejándolas in situ y cubiertas por un colgajo. Bajo estas condiciones se crea una cantidad considerable de inserción conectiva en la parte coronal de la raíz, en la que se había perdido el ligamento periodontal debido a que se había inducido a la periodontitis con ligaduras de algodón colocadas alrededor de las raíces y siempre se produce cuando en la porción más apical queda ligamento no dañado. También se evidencia que el tejido de granulación originado a partir del ligamento periodontal es capaz de formar nueva inserción.

Melcher<sup>80</sup> en 1970 y 1976 sugirió que durante la cicatrización se podría repoblar la superficie radicular con cualquiera de estos cuatro tipos celulares; epitelio, conectivo gingival, ligamento periodontal y hueso. Además, durante la cicatrización, las células que colonizan la herida determinan la naturaleza de la inserción. Las células del ligamento también intervienen en la conservación de la integridad de las fibras, el hueso y el cemento. Como demuestran otros autores<sup>111,116</sup> si las células óseas colonizan la herida periodontal, se produce

anquilosis a medida que el nuevo hueso entra en contacto con la superficie radicular. Melcher<sup>80</sup> también consideró que las condiciones ideales para la curación podrían generarse a partir de situaciones en que las células del ligamento periodontal proliferan en dirección coronal para cubrir la superficie radicular antes enferma. Esas células tienen la capacidad de formar cemento y fibras del ligamento periodontal.

Con el fin de estudiar si las células del ligamento periodontal tienen esta capacidad, Nyman y col<sup>26</sup> crean un modelo experimental, interponiendo un filtro de Millipore® entre el tejido conectivo gingival y la superficie radicular expuesta. La función del filtro fue doble, por un lado, servir de barrera para evitar la colonización de la superficie radicular expuesta por células gingivales y por otro, permitir la repoblación selectiva de esa superficie. A los tres meses de curación se realizó la histología encontrando la formación de una nueva inserción con nuevo cemento, inserción de fibras y hueso alveolar. Este modelo anteriormente descrito, se realizó en dientes que no habían sido sometidos a placa ni a la enfermedad periodontal.

Este autor<sup>82</sup> también comprobó que sobre una superficie radicular expuesta a la enfermedad periodontal se produce nueva inserción, se realizó el experimento en un paciente con una periodontitis avanzada. A los 3 meses de cicatrización se realizó la extracción, y la histología, llegando a la conclusión de que se puede establecer una nueva inserción sobre una superficie radicular antes enferma.

## **- CONCEPTO BIOLÓGICO DE LA RTG.**

Basado en el principio de Proliferación Guiada de diferentes estirpes celulares mediante una barrera física o membrana que nos permite la exclusión celular selectiva del epitelio y conectivo gingival, evitando así su migración dentro del coágulo sanguíneo que se produce al instrumentar la superficie radicular<sup>19,20,26,55</sup>.

La aplicación clínica de la membrana es su colocación, moldeándola y posicionándola para formar un espacio alrededor del defecto óseo y de la superficie radicular. Debajo del espacio creado por la membrana, las células del ligamento y óseas colonizan el coágulo, expresando así su potencial de regeneración para formar nuevo cemento, ligamento y hueso alveolar.

## **- VARIABLES CLÍNICAS.**

Los principales objetivos en los tratamientos de RTG son mejorar la anatomía del defecto, la función y el pronóstico de los dientes. Los mayores beneficios son restablecer la función masticatoria, mayor confort y dientes con mal pronóstico mejorarlo.

Las variables clínicas en el tratamiento de los defectos infraóseos son: el incremento funcional del soporte dentario (inserción clínica y nivel óseo), reducción de la profundidad de bolsa y mínima recesión gingival<sup>120</sup>.

### 1.3.2.2.-DESARROLLO CLÍNICO DE LA RTG

En 1982, Sture Nyman publica el primer caso de RTG en humanos, siendo el punto de partida de esta técnica<sup>26</sup>. Posteriormente, otros autores como Gottlow<sup>19,20</sup>, Becker y cols<sup>121</sup>, Cortellini y cols<sup>28,120</sup> publicaron alentadores resultados. Estas evidencias demuestran que la aplicación de RTG en defectos intraóseos profundos, favorecen una mejor inserción clínica, ganancia ósea y disminución de la profundidad de sondaje.

Todos estos resultados abrieron el camino a una nueva era de entusiasmo en la Periodoncia, la “Regeneración Periodontal”. Posteriormente, los clínicos fueron incapaces de repetir de forma predecible los resultados obtenidos por estos autores. Esta falta de resultados podríamos achacarlos a una mala aplicación del concepto biológico de la regeneración y a múltiples variables desconocidas hasta el momento.

El punto decisivo para la RTG llegó en el año 1993, cuando Cortellini<sup>28,122,123</sup> y Tonetti<sup>37,38</sup> analizaron los resultados clínicos obtenidos del tratamiento de cuarenta defectos intraóseos con membranas de politetrafluoroetileno expandido, con un programa estadístico multivariable. El objetivo era aislar las variables más relevantes que pueden influir en la respuesta de cicatrización en la RTG.

Las conclusiones de los citados estudios demuestran que la versatilidad en los resultados clínicos puede deberse a estas variables:

- ✓ Paciente.
- ✓ Morfología del defecto.
- ✓ Factores asociados al procedimiento de RTG y durante el periodo de cicatrización.

El control sobre estos factores determina que los resultados clínicos se puedan reproducir de forma predecible.

Al final de 1997, treinta cinco investigadores publicaron los resultados obtenidos en el tratamiento con RTG de novecientos cuarenta y tres defectos intraóseos (Tabla 3).

La mayoría de estos estudios se realizaron en un año, obteniéndose ganancias medias de inserción clínica de  $3,86 \pm 1,69$  mm y de una profundidad de bolsa residual media de  $3,35 \pm 1,19$  mm. En estos estudios se han utilizado diferentes tipos de membranas, tanto reabsorbibles como no reabsorbibles, obteniendo parejos resultados de ganancia de inserción. En veinte de estos estudios, se trataron 351 defectos con membranas no reabsorbibles con una ganancia de inserción de  $3,7 \pm 1,8$  mm. En los diecisiete estudios restantes, se trataron 592 defectos con membranas reabsorbibles obteniendo una ganancia de  $3,6 \pm 1,5$  mm. De todos los casos tratados, sólo el 2,7% perdía inserción; el 11% gana menos del 2mm, el 24,8% gana de 2 a 3mm, el 41,3% gana de 4 a 5 mm, y 6 o más mm el 21,2% de los defectos.

<b>35 estudios</b>	MATERIAL	N	GANANCIA INSERCIÓN (mm) Media $\pm$ SD	GANANCIA DE INSERCIÓN 95% CI
No reabsorbibles (20 estudios)	<b>PTFE-e</b>	<b>351</b>	<b>3.7 <math>\pm</math> 1.8</b>	<b>3.4 – 4.0</b>
Reabsorbibles (17 estudios)	Colágeno	139	3,0 $\pm$ 1,7	2.5 – 3,5
	Polímeros	453	4.1 $\pm$ 1.6	3.9 – 4.4
	<b>Total</b>	<b>592</b>	<b>3,6 <math>\pm</math> 1,5</b>	<b>3.4 – 3,8</b>

Estos alentadores resultados demuestran que la RTG es eficaz y predecible, tanto con el uso de membranas no reabsorbibles como reabsorbibles, consiguiéndose una mejoría clínica en los defectos intraóseos<sup>120</sup>.

Tabla 3. Estudios clínicos de RTG con membranas no reabsorbibles y reabsorbibles (Modificado de Cortellini & Tonetti<sup>120</sup>).

Autores	Tipo de membrana	n	Ganancia de inserción	Prof. de bolsa al año
Becker et al. <sup>121</sup>	e-PTFE	9	4.5±1.7	3.2±1
Chung et al. <sup>124</sup>	Colágeno	10	0.6±0,6	
Handelsman et al. <sup>125</sup>	e-PTFE	9	4±1.4	3.9±1.4
Quteish et al. <sup>126</sup>	Colágeno	26	3±1.5	2.19±0.44
Selving et al. <sup>127</sup>	e-PTFE	26	0.8±1.3	5.4
Proestakis et al. <sup>128</sup>	e-PTFE	9	1.2±1.3	3.5±0.88
Kersten et al. <sup>129</sup>	e-PTFE	13	1±1.1	5.1±0.9
Becker et al. <sup>130</sup>	e-PTFE	32	4.5	3.88±0.26
Cortellini et al. <sup>131</sup>	e-PTFE	40	4.1±2.5	2±0.6
Falk et al. <sup>132</sup>	Polímero	25	4.5±1.6	3±1.1
Laurell et al. <sup>133</sup>	Polímero	47	4.9±2.4	3±1.4
Cortellini et al. <sup>134</sup>	Dique goma	5	4±0.7	2.4±0.5
Cortellini et al. <sup>135</sup>	e-PTFE	15	4.1±1.9	2.7±1
	e-PTFE con Ti	15	5.3±2.2	2.1±0.5
Al-Arrayed et al. <sup>136</sup>	Colágeno	19	3.9±2.5	2±0.6
Cortellini et al. <sup>137</sup>	e-PTFE	14	5±2.1	2.6±0.9
	e-PTFE	14	3.7±2.1	3.2±1.8
Mattson et al. <sup>138</sup>	Colágeno	13	2.5±1.5	3.6±0.6
	Colágeno	9	2.4±2.1	4±1.1
Cortellini et al. <sup>139</sup>	e-PTFE	11	4.5±3.3	1.7
	e-PTFE	11	3.3±1.9	1.9
Mellado et al. <sup>140</sup>	e-PTFE	11	2±0.9	
Chen et al. <sup>141</sup>	Colágeno	10	2±0.4	4.2±0.4
Cortellini et al. <sup>142</sup>	e-PTFE	12	5.2±1.4	2.9±0,9
	Polímero	12	4.6±1.2	3.3±0.9
Tonetti et al. <sup>143</sup>	e-PTFE	23	5.3±1.7	2.7
Becker et al. <sup>144</sup>	Polímero	30	2.9±2	3.6±1.3
Kim et al. <sup>145</sup>	e-PTFE	19	4±2.1	3.2±1.1
Gouldin et al. <sup>146</sup>	e-PTFE	25	2.2±1.4	3.5±1.3
Murphy <sup>147</sup>	e-PTFE	12	4.7±1.4	2.9±0.8
Cortellini et al. <sup>148</sup>	Polímero	10	4.5±0.9	3.1±0.7
Falk et al. <sup>149</sup>	Polímero	203	4.8±1.5	3.4±1.6
Caffesse et al. <sup>150</sup>	Polímero	6	2.3±2	3.8±1.2
	e-PTFE	6	3±1.2	3.7±1.2
Kilic et al. <sup>151</sup>	e-PTFE	10	3.7±2	3.1±0,7
Benque´et al. <sup>152</sup>	Colágeno	52	3.6±2.2	3.9±1.7
Christgau et al. <sup>153</sup>	e-PTFE	10	4.3±1.2	3.6±1.1
	Polímero	10	4.9±1	3.9±1.1
Cortellini et al. <sup>154</sup>	Polímero	18	4.9±1.8	3.6±1.2
Tonetti et al. <sup>155</sup>	Polímero	69	3±1.6	4.3±1.3
Cortellini et al. <sup>156</sup>	Polímero	23	3±1.7	3±0.9
Media Total		943	3.86±1.69	3.35±1.19

e-PTFE: Membrana de politetrafluoroetileno expandido.

Se ha evaluado la eficacia de la RTG en el tratamiento de defectos intraóseos frente a cirugías de acceso y otras combinaciones de biomateriales. Se realizó un ensayo clínico controlado por once investigadores seleccionados de forma aleatoria<sup>46,126,128,135,136,138,142,145,151,155</sup>. En los 11 estudios se incluyeron un total de 213 defectos tratados con cirugías de acceso frente a 243 defectos tratados con RTG. Diez de los once investigadores encontraron una mayor ganancia de inserción tanto clínica como estadística frente al colgajo de acceso. Sólo hubo uno que no encontró diferencias clínicas significativas. Este realizó la investigación con 9 pares de defectos localizados en premolares maxilares y el componente intraóseo era poco profundo. En 10 de los 18 defectos estaban involucradas las furcas<sup>128</sup>. La ganancia media de inserción clínica en las localizaciones tratadas con RTG en todo el estudio, fue de  $3,4 \pm 1,8$ mm (con un intervalo de confianza del 95% ) mientras que con el colgajo de acceso resulta una ganancia media de  $1,8 \pm 1,4$  mm (con un intervalo de confianza del 95%). Este análisis sugiere que hay grandes ventajas al utilizar las membranas frente al colgajo de acceso.

Cinco investigadores<sup>28,121,125,127,129</sup> encontraron que existía una correlación bastante fiable entre ganancia clínica de inserción y la ganancia óseo, con un rango de 1,1 a 4,3 mm. Tonetti y cols<sup>38</sup>. en 1993 demostraron la existencia de una conexión entre la ganancia de inserción clínica y la ganancia ósea en defectos intraóseos tratados con RTG. Comprobó que el nivel óseo estaba a 1,5mm apical a la posición de la inserción clínica después de un año de realizado el tratamiento de regeneración.

<b>11 estudios RCT</b>	<b>N</b>	<b>GANANCIA INSERCIÓN (mm) MEDIA± SD</b>	<b>GANANCIA INSERCIÓN 95% CI</b>
<b>OFD</b>	<b>213</b>	<b>1.8 ± 1.4</b>	<b>1,5 – 2.1</b>
<b>RTG</b>	<b>243</b>	<b>3,4 ± 1,8</b>	<b>3.0 – 3,7</b>

RCT: Estudios clínicos randomizados.

OFD: Colgajo de acceso con desbridamiento.

Otro parámetro crítico a tener en cuenta, es la reducción de la profundidad de sondaje después del tratamiento de RTG, evaluándose cómo resultado exitoso cuando se produce una disminución de la bolsa residual. En la mayoría de los estudios de la tabla 3, la media de profundidad de las bolsas residuales era de  $3,3 \pm 1,2$  mm, con intervalo de confianza del 95% con un rango 3,2 a 3,5mm<sup>37</sup>.

En la revisión sistemática realizada por Needleman et al<sup>157</sup> en el 2006, evalúa la eficacia de la RTG en el tratamiento de los defectos intraóseos en comparación con la cirugía a colgajo y los factores que afectan los resultados. Se seleccionaron ensayos controlados aleatorios con una duración de al menos doce meses, y que comparan la RTG (con o sin materiales de injerto) con la cirugía a colgajo para el tratamiento de los defectos periodontales intraóseos. Se excluyeron estudios sobre lesiones de furcación y aquellos que tratasen específicamente de periodontitis agresiva. Encontraron en el meta-análisis que la reducción de la profundidad de sondaje era mayor para la RTG que para la cirugía a colgajo de 1,21 mm siendo menor en los estudios a boca partida pero sin significación estadística. En otro parámetro clínico como la recesión gingival hay una diferencia estadísticamente significativa entre RTG y la cirugía a colgajo siendo la diferencia medias de 0,26 mm con un mayor cambio en la recesión desde el valor inicial para el grupo de la cirugía abierta. Con respecto al nivel de

inserción la diferencia de medias entre la RTG y la cirugía a colgajo fue de 1,22 mm. La RTG demostró un beneficio significativo al comparar el número de localizaciones que no tuvieron una ganancia de inserción de 2 mm. Cuando se sonda a hueso en la reentrada quirúrgica encontramos una mayor ganancia que es estadísticamente significativa con el uso de RTG versus cirugía a colgajo. Este resultado tiene una media de 1,39 mm. No encuentran diferencias en los resultados al utilizar diferentes tipos de membranas (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de los resultados de RTG versus colgajo de acceso con desbridamiento (OFD) de la revisión de Needleman. (Modificado de Pagliaro<sup>158</sup>).

VARIABLES	VALOR	95% CI	P Valor	Estudios
GAN. INSERCIÓN MEJOR RTG (mm)	1,22	0,80 a 1,64	<0,0001	16
RED. PROF. SONDA MEJOR RTG (mm)	1,21	0,53 a 1,88	0,0004	11
REC. MAYOR PARA OFD (mm)	-0.26	-0.08 a -0.43	0,005	9
GAN. OSEA MEJOR RTG (mm)	1,39	1,08 a 1,71		3

En cuanto a los cambios óseos desde el punto de vista radiográfico, hay dos estudios principalmente reseñables. Uno de Mayfield et al.<sup>159</sup> que utilizó radiografías intraorales y férulas acrílicas a medida para ayudar a la reproductibilidad de la geometría radiográfica. Mostró una ganancia ósea de 0,6 mm desde la base del defecto en ambos grupos. El otro estudio de Ratka-Kruger et al.<sup>160</sup> sólo informó del uso de radiografías estandarizadas y sólo describieron los datos descriptivos que indican los cambios notorios en la estructura ósea. En general los efectos adversos que se informaron hablan de una curación para ambos, el grupo de RTG y el grupo de cirugía abierta a colgajo. La exposición de las membranas varió entre un 20% de los sitios tratados con material no reabsorbible reforzado con titanio<sup>160</sup> a un 68% para las membranas de politetrafluoroetileno expandido<sup>159</sup>. Parece que hay poca

diferencia en la exposición de la membrana entre los diferentes materiales, especialmente entre los materiales reabsorbibles versus no reabsorbibles.

Mayfield<sup>159</sup> presentó un análisis de subgrupos que comparó los cambios clínicos en fumadores y en no fumadores. Éste mostró una reducción del beneficio en el grupo de los fumadores en cuanto a la ganancia del nivel inserción. En el grupo RTG de los no fumadores  $1,9 \pm 1,5$  mm y para los fumadores de  $0,8 \pm 0,8$  mm, aunque con un efecto mínimo para la profundidad de sondaje.

Resultados similares a este meta-análisis obtienen Murphy & Gunsolley<sup>161</sup> en el 2003.

### **1.3.3.- DESARROLLO DE LOS DERIVADOS DE LA MATRIZ DEL ESMALTE (DME)**

Los estudios realizados durante los últimos años indican que las proteínas de la matriz del esmalte están implicadas en la formación del cemento, tras una biomodificación de la superficie radicular para promover la regeneración periodontal. A pesar del papel fundamental que juega el cemento en el mantenimiento del diente, todavía existen algunas lagunas sobre su desarrollo y funcionamiento. El uso de los DME se basa en el potencial que tiene favorecer la producción de cemento acelular que es el responsable del anclaje del diente. Basados en la presencia de proteínas del esmalte en el cemento acelular, estas proteínas juegan un papel en la reparación/regeneración de los tejidos periodontales destruidos por la enfermedad periodontal. Esta idea se testó y se probaron las proteínas del esmalte o derivados purificados del esmalte para el tratamiento quirúrgico de los defectos periodontales en monos, verificando histológicamente una regeneración completa con cemento acelular, firmemente

insertado en dentina y con fibras colágenas que se extendían hacia el nuevo hueso alveolar. Estos estudios dieron como resultado una nueva terapéutica en el tratamiento periodontal, consistente en un extracto hidrofóbico de la matriz de proteínas del esmalte de origen porcino.

### **1.3.3.1.- PRINCIPIOS BIOLÓGICOS EN LA REGENERACIÓN CON DME: CEMENTOGÉNESIS**

De acuerdo con la teoría clásica de la formación radicular y del desarrollo del aparato de inserción, la vaina epitelial de Hertwig induce a las células mesenquimales de la papila dental a formar la capa de predentina antes que se desintegre y dejen la superficie radicular, induciendo la cementogénesis<sup>162,163,164,165</sup>. La vaina epitelial de Hertwig constituye la extensión apical del órgano dental y la capa interior de la vaina representada por una extensión de la capa de ameloblastos en la corona.

Slavkin y Boyde (1975)<sup>166</sup> y Slavkin (1976)<sup>167</sup> observaron que las proteínas relacionadas con el esmalte de la vaina epitelial de Hertwig están implicadas en la formación del cemento acelular. Esta idea se reforzó por los estudios de Owens (1978,1980)<sup>168,169</sup> con microscopía electrónica que encontró en las células de la vaina epitelial de molares de rata en desarrollo con organelas en fase secretora.

Lindskog y Hammarström (1982)<sup>170,171,172</sup> estudiando los incisivos de monos con el microscopio electrónico, observaron que la capa interior de la vaina epitelial tiene una fase secretora y que se forma material tipo esmalte en la raíz antes que el cemento o como paso inicial a este proceso. Años más tarde, Slavkin y cols.<sup>173</sup> demostraron que el cemento tiene proteínas inmunológicamente relacionadas con las proteínas de la matriz de esmalte. También, se ha visto que no hay células internas en áreas donde el cemento es

delgado, pero si hay con un cemento grueso y parecen ser de origen mesenquimal. Las células cercanas a la superficie radicular parecen llevar el mensaje no sólo de formar cemento acelular, sino también ligamento periodontal y hueso alveolar (Hoffman<sup>174</sup>, Ten Cate et al<sup>175</sup>, Ten Cate y Mills<sup>176</sup>, Andreasen<sup>177</sup>).

Antes de la formación del cemento acelular, las proteínas de la matriz de esmalte son segregadas y depositadas temporalmente sobre la superficie dentinaria siendo esenciales en la modulación para la cementogénesis.

Estudios *in vitro* han demostrado que los DME influyen sobre la inserción celular, mitogénesis, biosíntesis y diferenciación. Los mecanismos específicos de actuación a nivel celular revelan que hay diferentes respuestas dependiendo del tipo celular. Los DME cubren las superficies para mejorar la inserción de los fibroblastos del ligamento periodontal, pero no tiene efecto sobre los fibroblastos gingivales ni sobre las células epiteliales, siendo este comportamiento selectivo muy favorable para los estadios tempranos de la cicatrización<sup>178,179</sup>. Se ha comprobado que actúan retardando la proliferación epitelial. La exposición a los DME aumenta la actividad metabólica de los fibroblastos del ligamento periodontal y potencia la biosíntesis de la matriz extracelular<sup>178,180</sup>.

El descubrimiento de la capa de la matriz del esmalte entre la dentina periférica, el cemento en desarrollo y su función, proporcionó el concepto de la “**reconstrucción tisular**” basado en el uso de los DME para el tratamiento periodontal regenerativo<sup>181</sup>.

### 1.3.3.2.- TIPOS DE CEMENTO

Basado en la presencia o ausencia de células adjuntas, en su contenido, origen y dirección de las fibras colágenas se distinguen cuatro tipos<sup>182.183</sup>.

- **Cemento celular de fibras extrínsecas:** compuesto por fibras densas y compactas bandas de fibras de Sharpey en una sustancia base acelular. Cubre de 1/3 a 2/3 cervicales.
- **Cemento acelular afibrilar:** No contiene ni fibras ni células. Puede encontrarse como cemento coronal en humanos y como una parte del cemento acelular de fibras extrínsecas.
- **Cemento estratificado celular mixto:** Formado por células irregularmente dispuestas y por fibras extrínsecas e intrínsecas. Se encuentra en el 1/3 apical del diente.
- **Cemento celular de fibras intrínsecas:** Contiene células y fibras de colágeno pero éstas no se extienden al ligamento periodontal. Se ha encontrado en el tejido de reparación después de la reabsorción radicular.

### 1.3.3.3.- COMPOSICIÓN DE LOS DME

Las principales proteínas de los DME son las amelogeninas. Estas constituyen el 90% de la matriz y el 10% restante está formado por prolina no rica en amelogeninas, tuftelina, tuftproteína, sueroproteínas y al menos una proteína salival. Se han encontrado proteínas asociadas como la ameloblastina y amelina. Así mismo, se ha descubierto que las amelogeninas existen en varios tamaños y que forman agregados supramoleculares. Estos agregados son

hidrófobos y se supone que juegan un papel en el esmalte en desarrollo estabilizando los neoformados cristales de esmalte y posteriormente influyen en el aumento de tamaño. La inflamación puede inducir la formación de amelogeninas por las células de la vaina epitelial de Hertwig, esto se ha comprobado por estudios inmunohistoquímicos<sup>184</sup>.

También, se han detectado inmunológicamente factores de crecimiento en los DME como  $\beta_1$ -TGF y se han identificado las BMPs 2 y 4 en el extracto de la fracción osteoinductiva de la matriz de esmalte<sup>185,186</sup>.

### **1.3.3.4.- FORMULACIÓN DE DME: EMDOGAIN®**

Es un extracto ácido purificado de esmalte embrionario de cerdos de 6 meses. Es un modulador de la cicatrización del tejido que mimetiza el desarrollo de la formación de la raíz y ayuda a la estimulación para la regeneración periodontal<sup>181,187</sup>. El único producto comercialmente disponible que usa el DME se llama Emdogain® y lo produce la empresa Biora (Malmö, Suecia). Esta se incorporó a la Straumann Biologics Division en 2004.

### **1.3.3.5.- BIOMOFICACIÓN DE LA SUPERFICIE RADICULAR**

Cuando los dientes pierden inserción, se produce una colonización de bacterias y de sus productos que excluyen la regeneración por inhibición de la inserción de nuevas células. Esto sugiere que debemos limpiar la superficie radicular de esas bacterias y sus productos. Estos residuos se denominan barrillo dentinario, compuesto por un material muy calcificado con bacterias. La aplicación tópica de ácidos para desmineralizar la capa superficial radicular,

facilita la inserción de fibrina del coágulo en el postoperatorio. Este coágulo es importante porque retrasa la migración apical del epitelio y aporta células necesarias para la regeneración. Hay distintos materiales que se usan para remover el barrillo dentinario como son el ácido cítrico, hidrocloreuro de tetraciclina, ácido ortofosfórico y etilen-diaminotetra acético (EDTA) y que a continuación hablaremos de ellos<sup>188</sup>.

- **Ácido cítrico:** Se utiliza desde 1973 para remover el barrillo dentinario. Este material está ampliamente estudiado y algunos autores han encontrado que se gana inserción conectiva, hay cementogénesis y regeneración. En cambio, otros autores no encuentran estos hallazgos. Esta variación de la eficacia puede ser explicada por las diferentes concentraciones de ácido usado o por los diferentes métodos de aplicación. Al utilizarlo se produce desmineralización de la raíz pero no tan pronunciada como con el ácido ortofosfórico, pero también destruye células. Hay estudios que no encuentran efectos negativos sobre la cicatrización de los tejidos blandos con pH ácidos<sup>189</sup>.
- **Hidrocloreuro de tetraciclina:** Este material se ha utilizado de forma muy efectiva para remover el barrillo dentinario. Tiene una influencia muy positiva sobre la inserción de fibroblastos y el recubrimiento con fibronectina. El hidrocloreuro de tetraciclina hay que usarlo al menos durante 30 segundos para obtener la mayor efectividad para remover el barrillo dentinario y abrir los túbulos dentinarios. Se aplica la solución con una torunda de algodón y luego se lava con suero estéril. Hay autores que hablan de un tiempo de aplicación de la solución de 4 minutos a una concentración de 10mg/ml, que produce mayor número de fibras colágenas libres.

- **Ácido ortofosfórico:** Este material se ha utilizado en la operatoria dental para remover el barrillo dentinario antes de aplicar las técnicas de adhesión y en endodoncia para remover el barrillo formado en la instrumentación de los canales. Es muy efectivo en concentraciones del 10 al 37%, siendo la más efectiva del 37%. Al utilizar este ácido se crea una gran desmineralización de la superficie radicular y destruye células al aplicarlo solo durante 20 segundos.
- **EDTA:** A finales de la década de los noventa se propuso utilizar materiales con pH neutro para regenerar. Mientras que los agentes ácidos anteriormente mencionados remueven el barrillo dentinario gracias a su bajo pH, el EDTA actúa como agente quelante del calcio. Este pH neutro no inhibe a los fibroblastos del ligamento periodontal y si expone fibras colágenas sin dañar las células progenitoras. También se investigó en que concentración y tiempo debía actuar el EDTA sobre la superficie radicular, encontrándose más efectivo una concentración del 24% y durante un tiempo de 2 minutos<sup>190</sup>.

Antes de la aplicación del DME la mayoría de los autores acondicionan la cara radicular después del desbridamiento mecánico para extraer suavemente el barrillo dentinario, es decir, el residuo del procedimiento de desbridamiento. El fabricante del DME produce un acondicionador radicular denominado PreGel®, compuesto por un 24% de ácido etilen-diaminotetra acético (EDTA) a un pH neutro para usar durante 2 minutos sobre la superficie radicular, en un medio libre de sangre.

### 1.3.3.6.- VEHÍCULO DE LOS DME

Las amelogeninas constituyen las proteínas de la matriz de esmalte, son prácticamente insolubles a pH fisiológico y a temperatura corporal. Son hidrofóbicas y a pH ácidos o alcalinos se solubilizan y también, cuando baja la temperatura. La precipitación gradual de agregados protéicos se produce cuando se restablecen las condiciones fisiológicas de pH y temperatura.

Usando el modelo de dehiscencia vestibular en monos, los investigadores determinaron cual era el mejor vehículo para que precipiten los DME sobre una superficie radicular tratada, además de valorar la regeneración del cemento y del hueso alveolar a las 8 semanas. Los resultados demostraron que el propileno glicol alginato (PGA) era el más efectivo ya que se formaba cemento, ligamento y hueso alveolar en proporciones iguales que cuando se empleaban preparaciones de matriz de esmalte sin vehículo. El vehiculizar con PGA facilitaba la manipulación del preparado y su aplicación sobre la raíz<sup>191</sup>. Para la colocación de esta sustancia debe estar la superficie radicular seca y sin sangrado. El primer producto DME que se utilizó era una forma liofilizada que se disolvía en solución acuosa de PGA inmediatamente antes de usarse. Debido a esta forma de mezcla se necesitaba una ayuda de personal extra y más tiempo para utilizarlo, ya que la mezcla se conseguía en unos minutos. Actualmente se ha desarrollado Emdogain® Gel, que es una formulación premezclada, donde las proteínas han sido estabilizadas con un tratamiento de calor previo a la mezcla con el vehículo, PGA. Para verificar que el nuevo compuesto de Emdogain® Gel tenía la misma eficacia que el otro, se realizó un estudio multicéntrico con 88 pacientes con periodontitis avanzada, tomando variables clínicas y radiológicas usando ambas formas. A los 8 y 16 meses después del tratamiento se vio una reducción estadísticamente significativa de la reducción de sondaje y además de

ganancia clínica de inserción y ósea, no existiendo diferencias entre ambos productos<sup>192</sup>.

### **1.3.4.- ESTUDIOS *IN VITRO***

Uno de los factores más importantes que influye en los patrones de cicatrización de los tejidos periodontales después de la cirugía es el crecimiento epitelial a lo largo de la superficie radicular, es decir, un epitelio de unión largo que evita el restablecimiento de la arquitectura periodontal<sup>156,239</sup>. Los resultados histológicos al aplicar DME limitan el crecimiento epitelial hacia apical en contraposición al grupo de control, donde si aparece crecimiento epitelial hacia apical<sup>237</sup>. La aplicación de DME en cultivos celulares gingivales producen un aumento de la proliferación de células del ligamento periodontal e incrementos de la producción de proteínas, colágeno y también de la mineralización. En cambio, no hay efectos sobre la proliferación de células epiteliales. Con respecto a las membranas de RTG, previenen el crecimiento epitelial por un mecanismo físico o barrera (membrana) y el DME por un medio bioquímico de inhibición<sup>228</sup>.

Los DME *in vitro*, tienen potencial suficiente para modular la síntesis de la matriz consistentes en notar los cambios que van a tener los tejidos en la reparación y en la regeneración. Regulan la actividad cementoblástica y osteoblástica. Además, puede regular la actividad celular del folículo dental, incrementando la producción de matriz proteica, y la diferenciación celular del folículo en cementoblastos y osteoblastos<sup>194</sup>.

### **1.3.5.- ESTUDIOS *IN VIVO***

#### **1.3.5.1.- ESTUDIOS ANIMALES:**

Hammarström en 1997 demostró por primera vez la regeneración de cemento acelular de fibras extrínsecas utilizando DME. Utilizó un modelo animal con 2 monos jóvenes (*Maccaca fascicularis*) a los cuales se les extraen los cuatro incisivos laterales de cada animal. Inmediatamente después de la extracción se crean cavidades experimentales en mesial de cada raíz, eliminando cemento y dentina. Las cavidades test, 2 por mono, se les coloca DME y se reimplantan los 4 incisivos a cada mono. A las ocho semanas se sacrifican y se realizan extracciones en bloque para estudiar histológicamente. En las cavidades tratadas con DME aparece una capa fina idéntica a cemento acelular, bien insertada y con fibras colágenas que se extienden fuera de la capa de cemento. Las cavidades que no se tratan con matriz de esmalte se caracterizan por la deposición de una gruesa capa irregular de tejido duro celular poco insertada sobre la dentina<sup>181</sup>.

En otro estudio, Hammarström y cols.<sup>191</sup> utilizó el modelo de dehiscencia vestibular en monos. Se obtuvo una regeneración entre el 60 y el 80% del defecto tras la aplicación de DME. Se creaban defectos en vestibular de 6 mm en ambos lados del maxilar de los monos tratados con DME, previo acondicionamiento ácido de la raíz, que formaría el grupo test frente al control también acondicionado con ácido pero sin tratamiento. Ocho semanas después los animales se sacrificaron y se hizo un estudio histológico donde se comprobó que podía inducirse la regeneración en las localizaciones experimentales, con formación de nuevo cemento y hueso alveolar, en las localizaciones control no se había producido nada de regeneración. Este estudio demuestra que puede inducirse la regeneración de todos los tejidos periodontales (cemento acelular,

ligamento periodontal y hueso alveolar) y de esta forma imitar el desarrollo normal de estos tejidos.

Otros estudios sugieren que los DME poseen un efecto osteogénico en el hueso y en la regeneración ósea medular de lesiones producidas en huesos largos de ratas.

Sculean y cols.<sup>195,196</sup> realizaron un estudio en monos para valorar el comportamiento de los DME frente a la RTG y como grupo control se realiza un colgajo de reposición coronal. Se valoran los resultados desde el punto de vista clínico e histológico. Se crean defectos quirúrgicamente en la parte vestibular del hueso en 4 dientes de 3 monos. Después de 5 meses se sacrifican y se realiza la histología. Obtuvieron en el grupo RTG una nueva inserción conectiva y formación ósea. En el grupo DME y en el de reposición coronal había nueva inserción y nuevo hueso en varias extensiones, pero es más predecible la regeneración del grupo RTG. Puede deberse a que el DME responde de diferente forma dependiendo del tipo de modelo animal y del tipo de defecto. Usando un modelo similar, este autor evaluó los efectos del tratamiento de defectos intraóseos con DME, RTG o la combinación de DME+RTG. Los defectos se crearon en 3 monos y en el grupo control, se utilizó la reposición coronal. A los 5 meses se sacrificaron los animales y se obtuvo que en el grupo control un epitelio largo de unión y no había regeneración. Las zonas tratadas con RTG no expuestas presentan regeneración y el grupo DME presenta regeneración en varias extensiones. La combinación RTG+DME no produce mejores resultados.

### **1.3.5.2.- ESTUDIOS EN HUMANOS.**

La seguridad de los DME se evaluó en un estudio multicéntrico en el que se medían los cambios de concentración de las siguientes inmunoglobulinas IgE, IgG, IgM e IgA de 107 pacientes en los que se había aplicado DME en cirugías

periodontales. Se encontró que no había aumento de estos anticuerpos y también se demostró que múltiples aplicaciones con DME no tienen un impacto negativo sobre la cicatrización periodontal<sup>197</sup>. Tampoco se han descrito en la literatura, complicaciones ni reacciones adversas con la aplicación de los DME desde su aparición en 1997<sup>198</sup>.

Muchos estudios clínicos avalan el uso de los DME en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Uno de los primeros estudios multicéntricos<sup>199</sup> comparaba los resultados obtenidos al tratar defectos intraóseos con un colgajo de Widman modificado con aplicación de DME (test) versus Widman modificado con aplicación de placebo (control). Se realizó un estudio a boca partida con una duración de 36 meses. Los resultados del grupo test (DME) fueron mejores que el control, con mayor ganancia clínica de inserción, reducción de la profundidad de sondaje y ganancia ósea radiográfica.

Otros estudios comparan el uso de DME con placebo o con un colgajo de acceso o con un Widman modificado sólo con un diseño a boca partida o en uno de grupo paralelo, encontrándose resultados similares y/o mejores con DME en las variables clínicas: profundidad de sondaje, ganancia de inserción, recesión y en los hallazgos radiográficos como ganancia ósea<sup>200,201,202,203,204,205,206</sup>. Encontramos hallazgos clínicos y radiográficos favorables en “cases reports” usando DME<sup>197,199,207,208</sup>.

Heijl<sup>210</sup> realizó otro estudio sobre el tratamiento quirúrgico de los defectos intraóseos con DME versus colgajo de acceso, encontraba en la reentrada a los 12 meses un relleno óseo de 2,4 mm mayor con DME<sup>209</sup> que con el colgajo de acceso. En una serie de casos encontramos un relleno óseo de 2,54 mm en 21 localizaciones de las cuales 13 eran reentradas a los doce meses de la aplicación de DME<sup>210</sup>.

Desde el punto de vista histológico, Heijl en 1997 publicó el primer estudio sobre el efecto regenerativo de los DME en un incisivo mandibular humano que por motivos ortodónticos se extrajo a los 4 meses de la aplicación de los DME.

Creó una dehiscencia vestibular hasta el ápice igual a las realizadas por Hammarström en monos. Cuatro meses después se realiza la extracción en bloque para evaluación histológica, revelando nuevo cemento acelular, nuevo ligamento periodontal con inserción y orientación funcional de las fibras colágenas y nuevo hueso alveolar. El nuevo cemento cubría un 73% del defecto original y una ganancia de nuevo hueso del 65%<sup>211</sup>.

Otros autores han realizado estudios histológicos que demuestran regeneración periodontal después del uso de DME<sup>212,213,214</sup>.

Sin embargo, existen resultados contradictorios porque en un estudio realizado por Parodi con 21 casos tratados con DME con éxito clínico vio que en 2 casos evaluados histológicamente no se encontraba evidencia de regeneración periodontal<sup>210</sup>. En otro estudio en el que realizó histología, 5 de 7 defectos intraóseos tratados con DME tenían una insuficiente formación de nuevo hueso mientras que en los 2 restantes se encontró una verdadera regeneración<sup>199</sup>. Siguiendo esta línea de resultados, Yukna y Melloning<sup>215</sup> evaluaron 10 defectos en 8 pacientes tratados con DME y la histología reveló que sólo había verdadera regeneración en 3 casos. En el resto de casos se caracteriza por nueva inserción (conectiva o adhesión sólo) o epitelio largo de unión.

En la revisión sistemática de Esposito y cols<sup>216</sup> valoraron de trece estudios clínicos randomizados, ocho con resultados obtenidos a 12 meses en que las localizaciones tratadas con DME presentaron ganancias en los niveles de inserción estadísticamente significativas (diferencias de media de 1,2 mm) y reducción en la profundidad de bolsa de 0,8 mm en comparación con las localizaciones tratadas con placebo o el control. Encontraron de forma significativa un mayor número de localizaciones con una ganancia de inserción menor de 2mm en el grupo control. El número de pacientes necesarios para tratar (NNT) en el grupo control es de 6, sobre una prevalencia del 35% de un paciente con una ganancia de < 2mm en los niveles de inserción detectados por

sondaje. El NNT aumenta a 13 para una prevalencia del 15% y se reduce a 3 con una prevalencia del 60%. Hubo una reducción significativa en las profundidades de bolsa detectadas por sondaje para el DME en comparación localizaciones control, con una diferencia media de 0,77 mm. En cuanto a la recesión gingival no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los DME y el control. Tampoco para los niveles óseos radiográficos se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. Comparación de los resultados de los DME versus colgajo de acceso con desbridamiento (OFD) en la revisión de Esposito. (Modificado de Pagliaro<sup>158</sup>).

VARIABLES	VALOR	95% CI	P Valor	Estudios
GAN. INSERCIÓN MEJOR DME (mm)	1,20	0,71 a 1,69	<0,0001	8
RED. PROF. SOND. MEJOR DME (mm)	0,77	0,54 a 1,00	0,0001	8
REC. MAYOR PARA OFD (mm)	-0.04	-0.40 a 0.32	0,8	5
GAN. OSEA MEJOR DME (mm)	1,08	-0.72 a 2.89	0,2	2

Las complicaciones y otros efectos adversos no se registraron o infecciones derivadas del uso de DME en los ensayos, con la excepción de algunos problemas atribuibles al uso de antibióticos postoperatorios. No hubo diferencias en la frecuencia postoperatoria de los pacientes que informaron dolor, intensidad y duración de éste, número de comprimidos de analgésicos usados para mitigar los efectos del dolor, edema, hematoma, dehiscencia de la herida y sensibilidad radicular<sup>217</sup> todo registrado con una escala analógica visual.

Cuando se comparó el DME con la RTG (5 ensayos), la RTG mostró un aumento estadísticamente significativo en la recesión gingival (0,4 mm) y significativamente hay más complicaciones postoperatorias. Las conclusiones de estos autores son que al año de la aplicación del DME mejoraron significativamente los niveles de inserción (1,2 mm) y se reducen las

profundidades de sondaje (0,8 mm) cuando se comparó con un placebo o un control<sup>216</sup>. (Tabla 5 y 6).

Tabla 6. Comparación de los resultados de la RTG versus DME en la revisión de Esposito. (Modificado de Pagliaro<sup>158</sup>).

VARIABLES	VALOR	95% CI	P Valor	Estudios
GAN. INSERCIÓN MEJOR RTG(mm)	0,20	-0.20 a 0.59	0,3	5
RED. PROF. SONDA MEJOR RTG(mm)	0.49	-0.26 a 1.23	0,2	5
REC. MAYOR PARA RTG (mm)	0.39	0.13 a 0.66	0,003	4
GANANCIA OSEA	-	-	-	-
COMPLICACIONES (> RTG)				
INFECCIONES POSTOPERATORIAS	0,2	0,01 a 4,09	0,3	4
TODAS LAS COMPLICACIONES	0,06	0,02 a 0,24	0,00005	1

### 1.3.6.- TRATAMIENTOS COMBINADOS

En la última década se están mezclando diferentes tipos de materiales regenerativos para obtener mejores resultados en regeneración periodontal. Estas combinaciones son:

#### 1.3.6.1.- RTG MÁS INJERTOS:

En la revisión sistemática realizada por Sculean<sup>98</sup> en 2008 compara los resultados de los distintos estudios utilizando los cuatro tipos de modelos experimentales de defectos óseos (supraalveolar, furcaciones tipo II, intraóseos y fenestraciones) y la combinación de un tipo de membrana y material de

injerto. Nos indican que independientemente del tipo de defecto y el modelo animal utilizado, la cirugía regenerativa usando membranas y material de injerto tienen resultados muy variables (Wiskejö et al<sup>101</sup>, Polimeni et al<sup>102</sup>, Koo et al<sup>103</sup>, Caffesse et al<sup>104</sup>, Lekovick & Kenney<sup>105</sup>, Deliberador et al<sup>106</sup>, Blumenthal et al<sup>107</sup>, Kim et al<sup>108</sup>, Caplanis et al<sup>109</sup>, Tal et al<sup>110</sup>). Todos los materiales de injerto que se evaluaron fueron el hueso autógeno, sulfato cálcico, matriz ósea desmineralizada, hueso cortical liofilizado desmineralizado (DFDBA), hueso mineral bovino, hueso mineral bovino con colágeno y fosfato tricálcico. Todos son biocompatibles y no se encontraron efectos adversos, ni reacciones alérgicas ni otras reacciones inmunes. Tampoco se formaron abscesos ni hubo rechazo del material de injerto. La actividad metabólica de la matriz ósea desmineralizada y del hueso cortical liofilizado desmineralizado está limitada<sup>99,107</sup> y se ha utilizado en combinación con las membranas en cuatro estudios<sup>104,107,108,109</sup>. Se obtuvieron signos de anquilosis en un estudio de regeneración en furcas II que utilizaban membranas y DFDBA, mientras que no aparecía ésta cuando se utilizaban sólo las membranas<sup>104</sup>.

Generalmente el uso de membranas, materiales de injerto o de la combinación de membranas y material de injerto parece que no induce la anquilosis o la reabsorción radicular. En la histología aparece una reacción inflamatoria limítrofe a las membranas, al material de injerto o a su combinación. Sólo hay un estudio histológico que encuentra un aumento del número de células inflamatorias crónicas tras la colocación de membranas reabsorbibles de policarbonato o de policaprolactona, también aparece con membranas no reabsorbibles de politetrafluoroetileno expandido o dique de silicona comparada al grupo control, que sólo se le había realizado una cirugía abierta a colgajo (OFD)<sup>108</sup>.

En los resultados histológicos predominantemente encontramos reparación ósea cuando usamos la combinación de materiales de injerto y

membranas versus materiales de injerto solos y membranas solas en defectos que no son mantenedores de espacio, es decir, defectos intraóseos con pérdida de la tabla vestibular o defectos supraóseos. Sin embargo, en defectos mantenedores de espacio, es decir, defectos de tres paredes, fenestración y defectos de furca tipo II, no se encuentran beneficios en la combinación de materiales de injerto más membranas versus materiales de injerto o membranas por separado. Todos estos resultados parecen ser el soporte de algunos estudios clínicos en los que se han tratado defectos intraóseos complicados, es decir, con morfología no retentiva encontrando mejores resultados en la combinación de injertos más membranas comparados con éstos usados por separado<sup>218,219</sup>. Esto se debe a que el principal mecanismo por el cual los materiales de injerto pueden dar soporte a la regeneración parece estar relacionado con la capacidad de creación de un espacio y además de las propiedades osteoconductoras del injerto<sup>102,103,108</sup>.

Las conclusiones de esta revisión podrían ser que<sup>98</sup>:

La combinación de membranas y material de injerto puede resultar en una evidencia histológica de regeneración periodontal, predominantemente reparación ósea.

No hay beneficios adicionales en la combinación de tratamientos en los modelos intraóseos de tres paredes, furcaciones tipo II ni en fenestraciones.

En defectos supraalveolares y de defectos intraóseos de dos paredes, el uso adicional de material de injerto proporciona mejores resultados histológicos de reparación ósea que las membranas solas.

En un solo estudio usando el modelo supraalveolar, conseguía mejores resultados en la combinación de tratamientos que el injerto solo.

### 1.3.6.2.- COMBINACIÓN DE RTG MÁS DME:

En la revisión sistemática realizada por Trombelli y Farina<sup>219</sup> en 2008 la combinación de RTG con DME para el tratamiento de defectos intraóseos ha sido estudiada por diversos autores (Sculean et al<sup>200,220</sup>, Minabe et al<sup>221</sup>, Sipos et al<sup>222</sup>) y también en defectos de furcación (Donos et al<sup>223</sup>). En los estudios clínicos aleatorizados, la combinación de DME con membranas reabsorbibles da como resultado un rango de ganancia de inserción de 3,00 mm (Minabe et al<sup>221</sup>) a 3,40 mm (Sculean et al<sup>200</sup>) a los doce meses después de la cirugía. También, aparece reducción de la profundidad de sondaje e incremento de la recesión postquirúrgica. La asociación de DME con RTG (membranas reabsorbibles) no parece mejorar los resultados regenerativos obtenidos por la RTG sola al año de la cirugía<sup>200,221</sup>. Cuando se compara DME sólo versus la combinación de DME + RTG (membranas reabsorbibles) ésta última no parece mostrar beneficios adicionales tanto clínicos como radiográficos<sup>200,220,221</sup> ni durante los mantenimientos<sup>220</sup>. La combinación de DME con membranas no reabsorbibles falla a la hora de demostrar un efecto significativo respecto al uso de DME solo en términos de ganancia de inserción y de nivel óseo<sup>222</sup>.

Cuando asociamos DME mas xenoinjertos (Bioss®) y RTG con membranas de colágeno, histológicamente en humanos encontramos la presencia de nuevo ligamento periodontal, nuevo cemento y nuevo hueso a los siete meses de la cirugía<sup>224</sup>.

En una serie de 50 casos para tratar defectos intraóseos, se usaron DME asociado a DFDBA y membrana reabsorbible. A los 8 meses se encontraron ganancias de inserción clínica de 5,0 mm<sup>225</sup>. Lekovic et al<sup>226</sup>, realizaron un estudio a boca partida con defectos intraóseos tratados con la combinación de DME+Bioss®+RTG (membranas de colágeno o de ácido poliláctico) o con colgajo

de acceso con desbridamiento. A los 6 meses postcirugía, la técnica combinada obtuvo resultados significativos de ganancia de inserción 3,8 mm y de relleno óseo de 4,8 mm siendo significativamente mejores los resultados al OFD.

Hasta el momento, no hay datos que justifiquen el uso de la combinación de DME+injerto+RTG comparado a injerto+ RTG solo o DME + injerto solo.

Cuando se analizan los resultados de estabilidad de la regeneración a largo plazo, se mantienen de forma similar con el uso de los DME solos<sup>227,228,229,230,231,232,233</sup> y cuando se usan combinado con biocristales activos<sup>229</sup>. La estabilidad de los resultados obtenidos en la regeneración puede mantenerse de forma similar en defectos tratados con RTG+DME que con RTG solamente a 5 años<sup>224</sup>. Tampoco se encuentran diferencias en la estabilidad de los resultados a usar DME + biocristales o solo DME comparados a largo plazo<sup>229</sup>.

### **1.3.6.3.- COMBINACIÓN DE INJERTOS MÁS DME:**

La combinación de DME con sustitutivos de injertos óseos están limitados a los estudios de regeneración periodontal en defectos intraóseos, revisado por Trombelli y Farina<sup>219</sup> en 2008. Se han utilizado diferentes tipos de injertos como hueso autólogo<sup>234,235</sup>, hueso alogénico<sup>236,237</sup>, xenoinjertos<sup>224,226,238,239</sup> y materiales aloplásticos<sup>229,240,241,242,243</sup> asociados a los DME. Recientemente se ha estudiado la efectividad clínica de la combinación de los DME y hueso cortical particulado en defectos profundos no retentivos. Los resultados clínicos sugieren un beneficio estadístico, con ganancias clínicas de inserción de 4,3 mm y un incremento de la recesión postquirúrgica<sup>234</sup>. En el 2002 se realizó un estudio clínico aleatorizado con una combinación de DME más autoinjerto. Los resultados se aproximan a una pequeña recesión postoperatoria a los 12 meses

y una ganancia de inserción  $\geq 6$  mm cuando se compara con DME solos<sup>236</sup>. Gurinsky et al<sup>237</sup>, encontraron que clínicamente la combinación de DME mas DFDBA clínicamente no existían beneficios sobre el uso solo de los DME, pero si había defectos en los que había que hacer la reentrada, si se encontraba una mejoría estadísticamente significativa en el relleno óseo comparado a los DME solo.

Cuando se utilizan xenoinjertos (Bioss®) como material de injerto combinado con DME, la histología revela que en los defectos tratados aparecía nueva inserción conectiva, nuevo cemento y nuevo hueso<sup>224</sup>. Todos los estudios muestran resultados significativamente positivos en términos de reducción de profundidad de sondaje y de ganancia clínica de inserción respecto a las mediciones prequirúrgicas<sup>226,238,239,244,245</sup>. La ganancia de inserción postquirúrgica entre los 6 y 12 meses va desde un rango de 1,99 mm (Camargo et al<sup>245</sup>) a 5,80 mm (Zuchelli et al<sup>244</sup>). Los rellenos óseos en la reentrada van desde 2,67 a 4,00 mm.

Los materiales aloplásticos como los biocristales activos o fosfato cálcico bifásico también se han combinado con los DME. Los biocristales combinados con los DME dan un rango de ganancia de inserción de 3,00 mm (Sculean et al<sup>229,241</sup>) a 5,17 mm (Kuru et al<sup>246</sup>). En este último estudio, radiográficamente consiguen hueso formado con una media de 2,76 mm. La evaluación histológica revela que los defectos tratados con DME mas biocristales encontramos predominantemente nuevo ligamento periodontal y formación de cemento (Sculean et al<sup>242</sup>). Hay datos contradictorios en cuanto al uso combinado, mientras que Sculean et al<sup>240,241</sup> no encuentra diferencias significativas entre el uso combinado de DME mas biocristales o biocristales sólo, Kuru et al<sup>246</sup> encuentra una gran reducción significativa de la profundidad de sondaje y ganancia radiográfica del nivel óseo.

Cuando se utiliza los DME con  $\beta$ -fosfato tricálcico en el tratamiento de defectos intraóseos se han obtenido ganancias de inserción cercanas a los 4,00 mm a los 12 meses postcirugía<sup>237,247</sup>. Cuando se comparan el colgajo de acceso con desbridamiento solo versus DME mas  $\beta$ -fosfato tricálcico se encuentran resultados significativos de ganancia de inserción (2,1 versus 3,7 mm respectivamente). No hay estudios que evalúen el efecto adicional del  $\beta$ -fosfato tricálcico cuando se usa DME con respecto al uso solo del  $\beta$ -fosfato tricálcico<sup>247</sup>.

Recientemente Jepsen et al<sup>243</sup>, ha comparado la efectividad entre DME plus (DME + fosfato cálcico bifásico) frente a los DME solos para el tratamiento de defectos intraóseos. No se han encontrado diferencias significativas entre los dos tratamientos.

Como conclusión podemos obtener que el uso de DME solos o en combinación con injertos puede ser efectivo para el tratamiento de defectos intraóseos y que estos resultados clínicamente se mantienen estables en el tiempo.

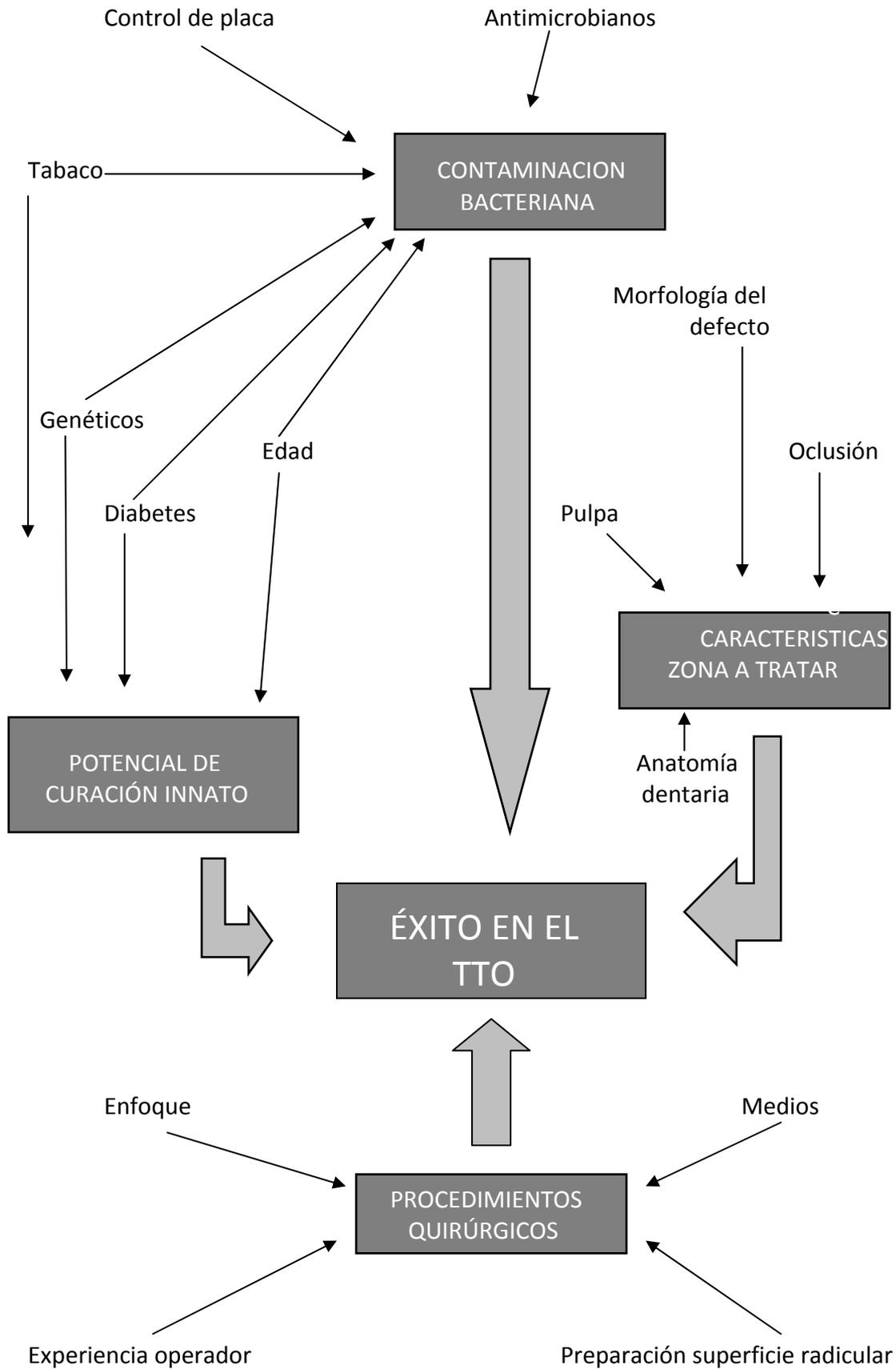
### **1.3.7.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO REGENERATIVO DE LAS LESIONES ÓSEAS**

La terapia regenerativa por lo general, está restringida a definir el tipo de defecto periodontal. La investigación está buscando identificar el camino para mejorar la predictibilidad y ampliar las indicaciones. A pesar de la efectividad general de la terapia básica, hay una considerable variación clínica de respuesta al tratamiento, especialmente en aquellas zonas con mayor afectación. Esto nos

permite definir una serie de factores que contribuyen a la variación de resultados. Por otro lado, hay nuevas técnicas quirúrgicas, materiales de injerto, membranas y agentes bioactivos que se han desarrollado proporcionándonos opciones para regenerar tejidos blandos y duros. Dentro de este apartado, un determinante crítico que influye en la variación de los resultados es la experiencia del cirujano, ya que a mayor experiencia mejor resultado en los procedimientos. También es de gran importancia para poder realizar este tipo de técnicas, la especial selección del caso ya que éstas tienen unas indicaciones muy concretas.

Si seguimos la historia de los estudios de regeneración, podemos observar que los primeros estaban encaminados a determinar si era o no posible la RTG. Se realizaban bajo una serie de condiciones muy favorables y a corto plazo, que de forma intencionada, no reflejan la amplia gama de situaciones que aparecen en la práctica clínica. Los siguientes estudios, comenzaron a encaminarse a buscar el beneficio que se obtiene con la RTG frente a otros tratamientos. Eran estudios a corto plazo, limitando los pacientes y tipos de defecto para poder controlar la varianza. Posteriormente se han desarrollado estudios a largo plazo para poder determinar una serie de factores que van a afectar en mayor o menor medida a la RTG, al igual que el estudio de los factores de riesgo que busca una asociación estadística entre la causa o el factor biológico de ella. El éxito del tratamiento de lesiones óseas se da si somos capaces de controlar una serie de factores de riesgo <sup>248</sup> (Fig. 9).

Fig.9. Factores que influyen sobre el tratamiento de lesiones óseas<sup>248</sup>.



Existen una serie de factores que afectan al resultado clínico que Kornman y Robertson<sup>248</sup> denominaron primarios y son:

- 1.- Contaminación bacteriana.
- 2.- Potencial innato o propio de curación de las heridas.
- 3.- Características de la zona a tratar.
- 4.- Procedimientos quirúrgicos.

### **1.3.7.1.- CONTAMINACIÓN BACTERIANA:**

En la enfermedad periodontal, el efecto nocivo de las bacterias producen la activación de las citoquinas (interleuquinas  $1\beta$  y prostaglandinas E2), también de las metaloproteinasas que actúan activando la destrucción del colágeno y hueso. Además existen mediadores que reducen la síntesis de colágeno y de la formación de hueso<sup>249,250</sup>. Por ello, acúmulos de bacterias depositadas en las membranas durante la regeneración reducen la formación de conectivo y hueso<sup>251,252,253,254,255</sup>. También sabemos que durante la fase activa de la RTG colonizan unas bacterias con más facilidad que otras, siendo las mayores proporciones de bacterias encontradas en membranas expuestas de *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Peptoestreptococcus micros* provocando una mínima regeneración ósea. Los diferentes tipos de materiales de las membranas usadas para la regeneración como las de politetrafluoroetileno expandido, colágeno y ácido poliláctico no parecen influir en la colonización de los periodontopatógenos<sup>256,257</sup>.

Sobre la contaminación bacteriana influye:

- **Control de placa:** Los beneficios del control de placa en la terapia periodontal están bien documentados y también están bien descritos en

estudios longitudinales de RTG<sup>50,258,259</sup>. Cortellini<sup>123</sup> en un estudio a cuatro años y con 23 pacientes, obtuvo ganancias de inserción medias de 4,1 mm. y siempre con un estricto control de placa en sus pacientes. La formación temprana de placa en los primeros cuatro meses tiene efectos negativos sobre la ganancia ósea radiográfica<sup>192</sup>. En cambio, el acúmulo de placa no es determinante en la ganancia de inserción clínica, teniendo en cuenta que en este estudio los índices de placa eran muy bajos<sup>204</sup>.

Machtei y cols<sup>260</sup> realizaron reentradas en furcas II mandibulares que habían sido tratadas con RTG y evaluaron los factores de éxito. Determinaron que para obtener una ganancia del nivel de inserción y ósea óptimas en las zonas tratadas debían existir los siguientes criterios:

- Profundidad de la localización.
- Buena higiene oral.
- Inflamación mínima.
- Actinobacillus actinomycetemcomitans no detectable.
- Aparecer células conectivas en la cara interna de la membrana vista con el microscopio.

Siempre la presencia de placa en las zonas tratadas se asocia a una pérdida significativa de inserción clínica y del relleno óseo<sup>261</sup>.

- **Antimicrobianos:** Su uso es discutible y complicado de evaluar debido a los múltiples factores que interfieren en los resultados a largo plazo. Los estudios de Mombelli<sup>261</sup> analizaban los resultados en pacientes tratados con antibioterapia sistémica durante la fase de cicatrización del tratamiento regenerativo consiguiendo mayor ganancia horizontal de inserción clínica y de

densidad ósea que los pacientes a los que se les realizó regeneración y no se les pautaba antibioterapia sistémica.

Se ha demostrado que el uso de amoxicilina y metronidazol sistémicos después de la cirugía con DME no produce una mayor reducción en la profundidad de sondaje ni hace que aumente significativamente la ganancia de inserción<sup>263</sup>.

- **Tabaco:** Multitud de estudios avalan que existe una fuerte asociación con la periodontitis severa<sup>263,264</sup>. Tonetti y cols<sup>265</sup> determinaron la influencia del tabaco en los resultados de los tratamientos regenerativos. Después de un año de la cirugía, los pacientes fumadores de más de 10 cigarrillos/día tienen una significativa menor ganancia de inserción ( $2,1 \pm 1,2$  mm) frente a los pacientes no fumadores ( $5,2 \pm 1,9$  mm). Hay que tener en cuenta una serie de mecanismos puramente especulativos como la influencia del tabaco sobre la RTG, que incluyen efectos directos e indirectos sobre los vasos sanguíneos, defectos en la función de los neutrófilos, interferencias en la biosíntesis y mantenimiento del colágeno y también con la alteración de la respuesta inmune. Hay autores como Zambón<sup>266</sup> que encontró niveles elevados de *Porphyromonas gingivalis* y *Tannerella forsythia* en fumadores frente a valores bajos en no fumadores, teniendo ambos la misma clínica. Los mejores resultados se encuentran siempre en los pacientes no fumadores<sup>192,197,204,205,209,267</sup>. En contraposición, hay una serie de estudios que no encuentran estas diferencias entre fumadores y no fumadores<sup>151,207,209</sup>.

- **Diabetes:** Esta representa, en pacientes no controlados un incremento muy significativo de padecer periodontitis severa<sup>268,269,270,271</sup>. Es decir, el mal control de la diabetes está asociado a un aumento del riesgo de pérdida de inserción clínica y ósea. Mientras que en pacientes diabéticos con un buen control, la respuesta al tratamiento periodontal, aún siendo quirúrgico es la

misma que en pacientes no diabéticos<sup>272</sup>. La composición de la placa no está directamente alterada por la diabetes, pero sí la respuestas de los tejidos a las bacterias. Aumenta la probabilidad para la infección en heridas profundas, fundamentalmente en los procedimientos quirúrgicos. Al igual que a mayor grado de glucemia en sangre periférica, hay mayor susceptibilidad para las infecciones y peor cicatrización.

- **Factores Genéticos:** Se han identificado una serie de ellos que alteran la respuesta inmunoinflamatoria, modificando así el control sobre las infecciones bacterianas. El control de las bacterias periodontales por el huésped está determinado por los polimorfonucleares neutrófilos y por los anticuerpos específicos. Éstos forman unos puentes entre los microorganismos diana y los neutrófilos, siendo éstos más eficaces para eliminar los microorganismos. La efectividad de los anticuerpos frente al *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa) está en función del nivel en suero y de la actividad de la IgG2. Una serie de estudios<sup>273</sup> demuestran que hay variaciones en los niveles de IgG2 que están determinadas genéticamente. En las periodontitis de aparición temprana aparecen títulos bajos de IgG2 asociados a la propagación bacteriana<sup>274</sup>. También, se han demostrado variaciones genéticas en el receptor FcγII de los PMN neutrófilos sobre la eficacia en la fagocitosis de los Aa. Al menos hay dos factores controlados genéticamente con potencial en algunos individuos de poder variar la composición de la placa bacteriana<sup>275,276</sup>.

- **Edad:** El envejecimiento está asociado a un declive de los mecanismos defensivos del individuo frente a las infecciones bacterianas y afectando a la respuesta curativa. También disminuye la respuesta de las células mediadoras de la inmunidad, al igual que desciende la inmunorregulación de las células T. Pero no se han encontrado diferencias significativas entre individuos jóvenes ni

adultos en ganancia de inserción ni de ganancia ósea radiográfica en tratamientos regenerativos<sup>192</sup>.

### 1.3.7.2.- POTENCIAL DE CURACIÓN INNATO

La curación de los tejidos está secuenciado por una estructura de señales quimiotácticas y mitogénicas, que pueden estar mediadas por factores de crecimiento, citoquinas, y otros mediadores<sup>277,278</sup>.

Puede influir en:

**- Factores genéticos sobre los mediadores de la inflamación:**

Existen varios factores genéticos que influyen sobre algunos aspectos de los procesos inflamatorios. Hay estudios que indican que hay factores genéticos específicos en los genes para la interleucina 1, asociada a un mayor nivel de ésta, mayor grado de inflamación y a mayor severidad de periodontitis<sup>279,280</sup>. Estos datos indican que la RTG es menos favorable en las zonas inflamadas<sup>260</sup>.

**- Influencia de la diabetes en la reparación y curación de las**

**heridas:** En los pacientes diabéticos con poco control del nivel de glucosa, teóricamente, aumenta el riesgo de fallo en los procedimientos regenerativos. También, se incrementa el riesgo de fallo cuando no es estable el nivel de glucosa a largo plazo y puede influir en el cambio de la microbiota<sup>272</sup>.

**- Interferencia del tabaco en la cicatrización de las heridas:**

Mosley et al<sup>281</sup>, sugieren alteraciones sobre los tres sistemas críticos de la cicatrización como son los procesos inflamatorios, la epitelización y la vascularización. En modelos experimentales de cicatrización microvascular y de proliferación celular, en presencia de nicotina se demora la migración celular endotelial, la

migración de los polimorfonucleares neutrófilos y una inhibición en la respuesta de los componentes de la cicatrización.

**- Influencia de la edad sobre los componentes de la cicatrización:**

En individuos ancianos las heridas quirúrgicas sobre todo, están más isquémicas que en adultos jóvenes. Esta isquemia lleva a un menor infiltrado de linfocitos mononucleares. También aparecen menores concentraciones del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y un reducido nivel y calidad del colágeno. Por ello, hay un mayor multirriesgo de fracaso en los procedimientos regenerativos<sup>260,282</sup>.

### **1.3.7.3.- CARACTERÍSTICAS DE LA ZONA A TRATAR.**

La respuesta de los tratamientos regenerativos puede estar influenciada por las diferentes características de la zona a tratar como son:

**- Estado de la pulpa:** El gran aumento de la prevalencia de la patología pulpar y de tratamientos endodónticos se incrementan con la edad. Chen et al.<sup>283</sup> estudiaron que ciertas condiciones pulpares pueden dañar la cicatrización de defectos intraóseos, debido al paso de microorganismos y productos microbianos o mediadores inflamatorios asociados a enfermedad pulpar. Pueden producir daño, sustancias provenientes de la endodoncia que pasan al periodonto a través de conductos laterales o los dentinales. Las investigaciones clínicas sugieren que las infecciones producidas por patología pulpar aumentan la profundidad de sondaje y que el tratamiento endodóntico puede ser coadyuvante de la terapéutica periodontal.

**- Oclusión:** La hipermovilidad dentaria es un factor negativo en la reparación o en la regeneración de los defectos intraóseos. Las fuerzas oclusales

severas incrementan la movilidad dentaria acelerando la pérdida de inserción existente en las periodontitis inducida por placa, interfiriendo la reparación o la regeneración de la inserción conectiva perdida por la periodontitis<sup>284</sup>.

- **Morfología del defecto y anatomía dentaria:** La morfología del defecto desempeña un papel fundamental en la cicatrización de los tratamientos con RTG de defectos intraóseos. Los estudios de Garret y col.,<sup>285</sup> y Tonetti y col.<sup>38,286</sup> demostraron que la profundidad y el ancho del componente intraóseo influyen en la cantidad de inserción clínica y de hueso ganado en un año. A mayor profundidad del defecto mayor ganancia de inserción y de hueso, pero cuanto más ancho es el defecto menor es la ganancia de inserción y de hueso. Cortellini y Tonetti<sup>287</sup> realizaron un estudio en 242 defectos intraóseos, midiendo el ancho del componente intraóseo como el ángulo que la pared ósea del defecto forma con el eje mayor del diente. Demostraron que los defectos con un ángulo radiográfico igual o menor de 25° ganaban más inserción (1,6 mm de promedio) que los defectos de 37° o más. Una serie de estudios de estos autores valoraron los factores que afectan a la curación en defectos intraóseos tratados con RTG como identificar la profundidad total del componente intraóseo y también la disminución radiográfica del ancho de los defectos angulares. Puede deberse a una menor regeneración de los defectos por alteraciones en la estabilización del coágulo causado por colapso de la membrana, provocando un relleno óseo incompleto del defecto debido a que grandes defectos necesitan una gran repoblación celular de la herida o a la susceptibilidad de los factores ambientales orales. Estos pueden ser trauma oclusal o infección, pudiendo ser los causantes del relleno incompleto de la parte más superficial del defecto<sup>38,286</sup>.

Hay una gran controversia, ya que hay autores que abogan por la influencia del número de paredes y del componente intraóseo del defecto para

la regeneración con DME <sup>197,202,204</sup> y por el contrario, otros estudios no encuentran esta influencia <sup>192,206,220</sup>.

Las perlas de esmalte, bifurcaciones de la cresta, grietas linguales, la morfología irregular de la raíz y otros factores relacionados con la anatomía dental pueden estar implicados en la causalidad de la enfermedad periodontal, porque favorecen el acúmulo de placa, mayor profundidad de sondaje e inflamación gingival<sup>288</sup>. Todos estos factores son adversos para la regeneración.

**1.3.7.4.- PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS:** Son los componentes de variabilidad de los resultados atribuidos al cirujano, experiencia y otros factores como:

- **Experiencia y habilidad del cirujano:** Para realizar una correcta RTG se necesita una correcta elección de la técnica quirúrgica a emplear, un cuidadoso diseño del colgajo, una adecuada colocación del material regenerativo, conseguir un buen cierre de la herida y un óptimo control postoperatorio de placa. La complicación más grave en RTG es la exposición de la membrana<sup>122,127,149,289,290</sup>. Cortellini y col.<sup>135,148,154</sup> comprobaron que podía reducirse drásticamente la prevalencia de exposición de la membrana si se empleaban colgajos diseñados específicamente para preservar al máximo el tejido interdental (técnica de preservación de papila diseñado para preservar el máximo de tejido interdental).

Muchos estudios han corroborado <sup>127,251,252,253,255,260,264</sup> que la exposición tanto de las membranas reabsorbibles como las no reabsorbibles, conlleva una contaminación bacteriana de éstas, además de una disminución de la ganancia de inserción de los defectos intraóseos. La contaminación bacteriana de la membrana se puede producir durante la colocación y también durante el postoperatorio. Después de la inserción, las bacterias de la cavidad oral pueden

colonizar la parte más coronal de la membrana, produciéndose con facilidad una recesión del tejido gingival, dejando más cantidad de membrana expuesta y la consiguiente colonización y contaminación de ésta. El uso de antimicrobianos en las membranas expuestas es efectivo en la reducción de la carga bacteriana, pero ineficaz, para evitar la formación del biofilm<sup>291,292</sup>. Estos datos nos sugieren que es fundamental que las membranas estén perfectamente cubiertas por el colgajo para conseguir un óptimo resultado.

- **Preparación de la superficie radicular:** Las observaciones clínicas y controles terapéuticos identifican como elemento esencial la preparación de la superficie radicular<sup>293</sup>. El mayor cambio que se produce para el proceso de la regeneración es la alteración de la superficie radicular, que neutraliza los residuos citotóxicos y estimulan la proliferación de las células mediadoras de tejido conectivo.

Los agentes desmineralizantes como el ácido cítrico y las tetraciclinas se han utilizado para eliminar el barrillo dentinario después del desbridamiento mecánico, para exponer las fibras colágenas o eliminar las toxinas de la superficie radicular. En general, con el uso de estos agentes desmineralizantes no se ha demostrado que aporten beneficios clínicos ni histológicos para la RTG<sup>192,294</sup>.

### **1.3.8.- FACTORES QUE DETERMINAN LAS VARIABLES PARA REGENERAR CON DME**

Existen varios factores (tomados de múltiples estudios) que influyen clínica y radiográficamente cuando utilizamos DME<sup>295</sup>.

- **Tiempo:** En distintos estudios encontramos una continua ganancia ósea radiográfica durante el periodo de observación, que fueron 36 meses<sup>197</sup>. En las localizaciones control se encuentra una pérdida ósea radiográfica durante este periodo de observación. En cuanto a los resultados clínicos aparecen cambios significativos que se mantienen desde los 8 meses post-tratamiento hasta los 36 meses. Estudios posteriores confirman que se mantienen los resultados obtenidos en la regeneración a los 5, 8 y 10 años<sup>232,296,297</sup>.

- **Profundidad de sondaje y pérdida de inserción basal:** Existen muchos estudios que corroboran la relación que existe entre la profundidad de sondaje inicial y la pérdida de inserción basal con una correlación positiva de la reducción de la profundidad de sondaje y/o ganancia clínica de inserción después del tratamiento<sup>191,199,201,202,204,205,206,207,209,214,298,299</sup>. De todos ellos, sólo un estudio no encontró relación entre la profundidad de sondaje y la histología<sup>214</sup>.

- **Defecto en la corticalización:** Tonetti et al<sup>204</sup> al han encontrado que en los defectos con una marcada corticalización, paredes irregulares y con un sangrado profuso dentro del defecto, tienen menor ganancia de inserción que en aquellos defectos con paredes regulares.

- **Sexo:** No se han encontrado diferencias significativas en la ganancia de inserción entre ambos sexos<sup>209</sup>.

- **Manipulación y dimensión del tejido blando:** Según Trombelli et al<sup>207</sup>, el tamaño y grosor del tejido interdental supracrestal influye significativamente en la ganancia clínica de inserción, ya que un tejido grueso nos permite movilizar y realizar una técnica de sutura con la que consigamos un cierre

primario del defecto. La preservación del tejido blando interdental puede evitar el colapso del colgajo en el defecto óseo. Las incisiones periósticas no influyen en estas variables<sup>204</sup>.

- **Sangrado al sondaje:** El sangrado al sondaje durante el seguimiento en el tratamiento tiene una influencia muy negativa en las variables del tratamiento<sup>157,202,205,206</sup>.

### **1.3.9.- TOMA DE DECISIONES PARA EL TRATAMIENTO REGENERATIVO DE DEFECTOS INTRAÓSEOS**

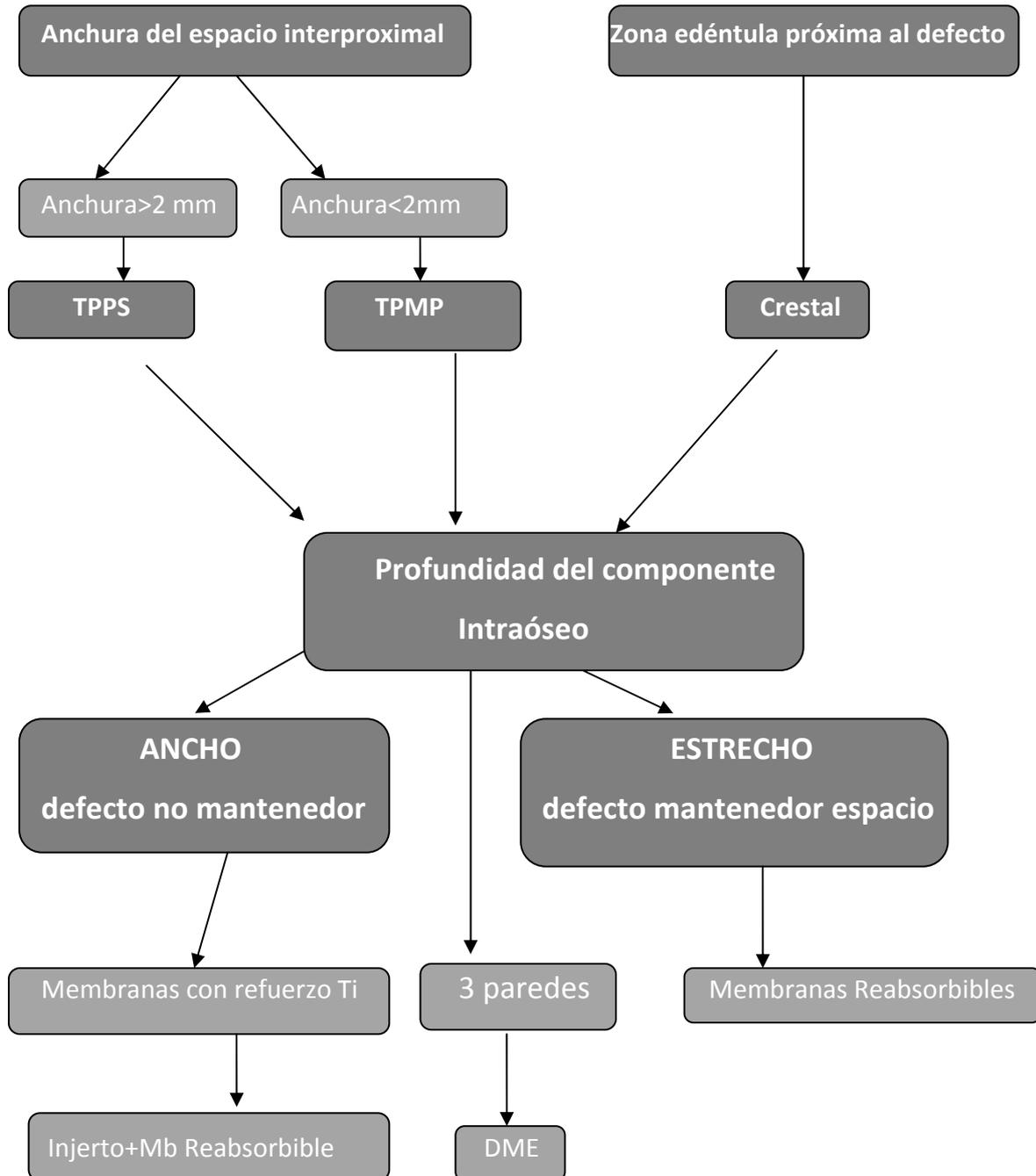
Dependiendo de los diferentes casos a regenerar vamos a utilizar tres tipos de accesos quirúrgicos: **Técnica de preservación de papila simplificado** (TPPS)<sup>154</sup> utilizado cuando la anchura del espacio interdental es < 2mm. La **técnica de preservación modificado de papila** (TPMP)<sup>148</sup> cuando la anchura del espacio interdental es >2mm y el último tipo es la **incisión crestral**<sup>120</sup>, usada cuando hay una zona edéntula próxima.

Basados en la anatomía del defecto seleccionaremos el tipo de técnica quirúrgica y el material a utilizar. Usaremos membranas no reabsorbibles con refuerzo de titanio cuando la anatomía del defecto no cree soporte para mantener la membrana, es decir, defectos anchos y también en defectos de 1 o 2 paredes. Una alternativa es la utilización de material injerto más una membrana reabsorbible. Las membranas reabsorbibles se usan solas cuando los defectos son mantenedores del espacio y también en defectos estrechos de 2 y 3 paredes.

Los DME se usan preferentemente en defectos con una morfología de 3 paredes. (Fig.10).

Fig.10. **Árbol de decisiones para regenerar defectos intraóseos** (Modificado de Cortellini & Tonetti<sup>300</sup>).

La selección de la estrategia regenerativa está basado es la anatomía del defecto y es una decisión operativa basada en la evidencia.



## **2.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 2.1.- JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos con RTG y con DME han aportado resultados similares en ganancia clínica de inserción y de hueso. Los tratamientos combinados no han demostrado un valor añadido. Es incierto cual es el mejor procedimiento quirúrgico para el tratamiento regenerativo de defectos intraóseos. Por lo tanto, son necesarios ensayos clínicos comparativos que nos permitan evaluar la predictibilidad de estas técnicas quirúrgicas.

## 2.2.- HIPÓTESIS

La hipótesis de la presente investigación es valorar la eficacia clínica y radiográfica del tratamiento periodontal regenerativo mediante la aplicación de DME (test) en el tratamiento de defectos intraóseos, comparándolo con el tratamiento estándar (control) con el uso de una membrana reabsorbible (RTG) tras un año del tratamiento quirúrgico regenerativo.

**Hipótesis nula:** ambos tratamientos son igualmente eficaces.

**Hipótesis del estudio:** los resultados tras la aplicación de DME son superiores al tratamiento estándar (RTG): en eficacia regenerativa y en su menor morbilidad.

## 2.3.- OBJETIVOS

Valorar la eficacia clínica y radiográfica de los DME en el tratamiento de defectos intraóseos periodontales frente al tratamiento estándar (RTG) un año después del tratamiento quirúrgico regenerativo.

### - **Objetivos principales:**

Evaluar los resultados un año después del tratamiento quirúrgico regenerativo de las siguientes respuestas principales:

- Ganancias en los niveles clínicos de inserción.
- Reducciones en las profundidades de sondajes.
- Relleno óseo del defecto evaluado radiográficamente.

### - **Objetivos secundarios:**

Evaluar los resultados a un año después del tratamiento quirúrgico regenerativo de las variables respuestas secundarias:

- Cambios en la posición del margen gingival (recesión).
- Morbilidad postoperatoria (exposición de la membrana).
- Cambios en los niveles de inflamación gingival (índice gingival).
- Cambios en los niveles de placa (índice de placa).

### **3.- MATERIAL Y MÉTODO**

## 3.- MATERIAL Y MÉTODO

### 3.1.- TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico longitudinal prospectivo paralelo de 1 año de duración. Con este estudio queremos valorar la eficacia regenerativa en defectos intraóseos interproximales en dientes unirradiculares utilizando los DME, (grupo test) frente al tratamiento estándar con RTG con membranas reabsorbibles (grupo control).

### 3.2.- PACIENTES Y TIPO DE LESIÓN

#### - Número de sujetos

Se reclutaron un total de 32 pacientes que serán distribuidos aleatoriamente para ser tratados de forma cruzada con derivados de la matriz de esmalte o con membranas reabsorbibles. En la finalización del estudio, un año después del tratamiento quirúrgico regenerador, se examinaron 31 pacientes habiendo perdido 1 paciente del grupo control que abandonó el estudio a los 3 meses de inicio de éste por motivos personales.

#### - Criterios de selección

El tipo de paciente y de lesión están definidos dentro de los criterios de inclusión y de exclusión.

#### Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 65 años.
- Control de placa (IP < 15%)

- Control de la inflamación gingival (IG<15%).
- Presencia de un defecto interproximal anterior en los incisivos, caninos y premolares superiores e inferiores unirradiculares.
- Defecto con un componente intraóseo de al menos 4 mm. medidos en la radiografía.
- Ausencia de enfermedades sistémicas.

### **Criterios de exclusión**

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Hábito tabáquico > 5 cigarrillos al día.
- Incapacidad de cumplir el seguimiento.
- Pacientes con enfermedades sistémicas.

### **- Suspensión en la participación de los sujetos en el estudio**

Todos los pacientes participaron voluntariamente en este ensayo clínico una vez informados de las características del estudio y tras firmar un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos de la Universidad Complutense de Madrid. En dicho consentimiento se informaba a los pacientes que podían suspender su participación por voluntad propia, en cualquier momento del estudio. La participación de los pacientes en el estudio podía ser interrumpida a juicio del investigador cuando éste lo considerara oportuno y también, en caso de aparecer cualquier complicación clínica que requiriera intervención activa, por incumplimiento del protocolo o por no desear continuar con el estudio.

### **3.3.- DISEÑO EXPERIMENTAL**

Ensayo clínico longitudinal paralelo realizado para valorar la eficacia regenerativa en defectos intraóseos interproximales unirradiculares de un mediador químico como los DME (Emdogain®), frente a un grupo RTG con membranas reabsorbibles (Guidor®). La distribución de los pacientes al grupo DME o al grupo RTG se realizó de forma aleatoria lanzando una moneda al aire. La asignación a dichos grupos se realizó durante la fase quirúrgica, una vez realizadas las medidas intraquirúrgicas del defecto (Fig.11).

#### **- Visita inicial**

Se seleccionan 32 pacientes que acuden al Departamento de Periodoncia de la Universidad Complutense de Madrid según los criterios de inclusión del estudio. Para poder seleccionarlo se realiza periodontograma y serie periapical estandarizada. Una vez seleccionados pasan a la fase higiénica o desinflamatoria donde se les trata con raspado y alisado radicular de toda la boca mas el uso de colutorio de clorhexidina al 0,12% dos veces al día durante un mes.

#### **- Visita basal (BL)**

Reevaluación del paciente a las 4 semanas después de realizada la fase desinflamatoria y se toman las mediciones clínicas, que son:

#### **- MEDICIONES CLÍNICAS**

- Nivel clínico de inserción.
- Profundidad de sondaje.
- Recesión.

- Índice de placa de O'Leary de 1962.
- Índice gingival de Ainamo & Bay de 1975.

El sondaje clínico y las mediciones intraquirúrgicas se realizan con la sonda milimetrada de Williams SM-1<sup>®</sup>. Se programa la cirugía.

### **- Visita quirúrgica**

Se realiza la cirugía del defecto interproximal que, dependiendo de la anchura, realizaremos colgajo de preservación modificada de papila (CPMP) si tiene mas de 2mm de anchura o el colgajo de preservación simplicada de papila si tiene menos de 2 mm de anchura (CPSP). Una vez expuesto y desbridado el defecto se toman las siguientes mediciones intraquirúrgicas.

### **- MEDICIONES INTRAQUIRÚRGICAS**

#### Localizaciones experimentales

- Número de paredes del defecto.
- Distancia desde el fondo del defecto hasta el LAC.
- Distancia desde la cresta ósea vestibular hasta el LAC.
- Distancia desde la cresta ósea lingual hasta el LAC.
- Profundidad del componente intraóseo.

La distribución de los pacientes a cada grupo se realizó de forma aleatoria lanzando una moneda al aire tras haber tomado las medidas intraquirúrgicas. Dependiendo del grupo asignado se coloca RTG o DME. Se sutura con Supramid<sup>®</sup> 5/0.

**- Visitas de mantenimiento semanales**

Primeras 6 semanas donde el paciente no se cepilla la zona intervenida y mantiene su higiene oral en casa con clorhexidina al 0,12 % dos veces al día durante 6 semanas. Pulido.

**- Visitas de mantenimiento cada 3 meses**

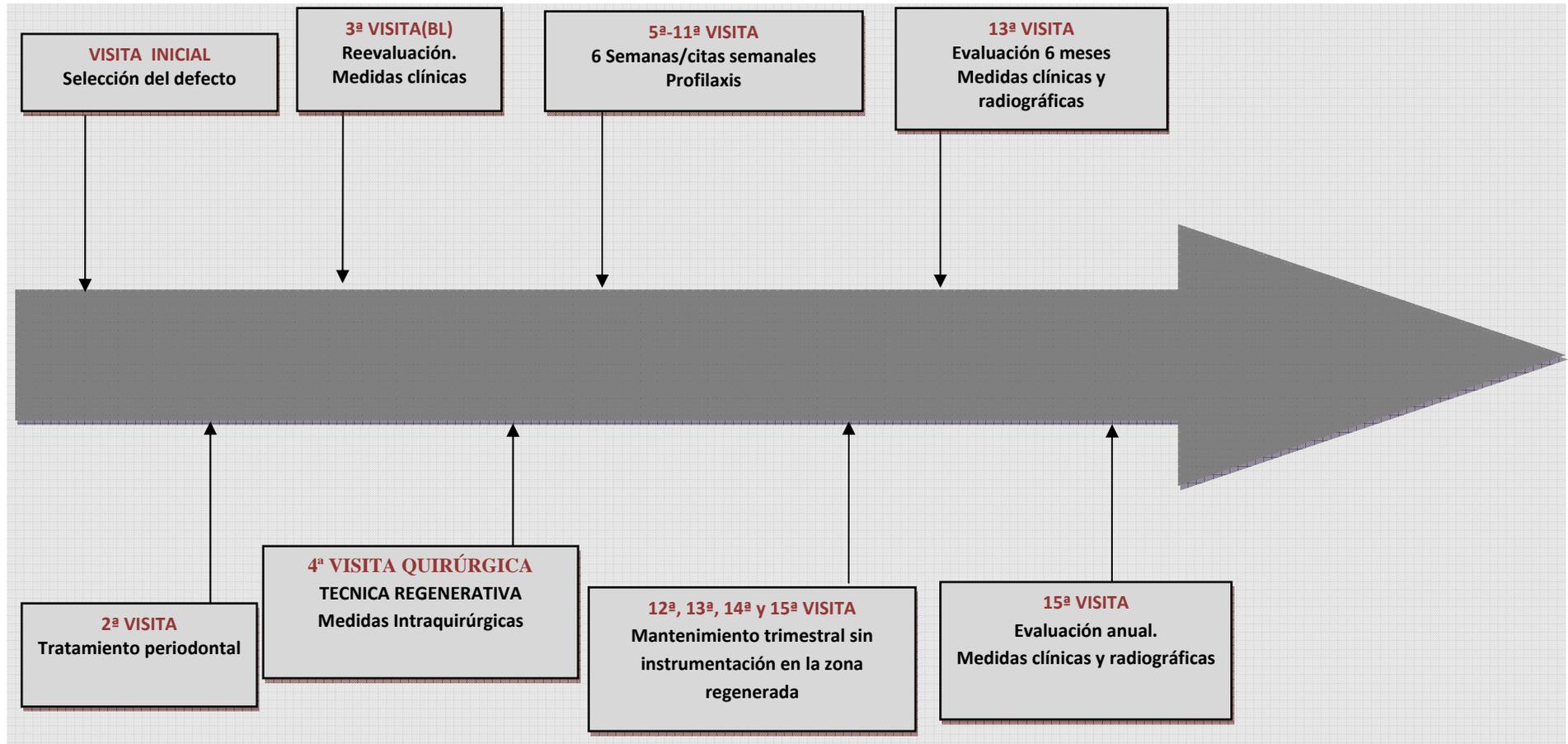
Profilaxis dental sin instrumentación subgingival o sondaje hasta los 6 meses de la zona regenerada. Refuerzo de higiene oral.

**- Visita de evaluación a los 6 meses**

Se realizan mediciones clínicas como sondaje, recesión, índice de placa y sangrado. Se realizan radiografías estandarizadas del defecto.

**- Visita de evaluación anual**

Se realizan mediciones clínicas como sondaje, recesión, índice de placa y sangrado. Se realizan radiografías estandarizadas del defecto.



**DISEÑO EXPERIMENTAL (FIG.11).**

### **3.4.- VARIABLES RESPUESTA PRINCIPALES**

#### **- Cambios en los niveles clínicos de inserción**

Distancia desde el límite amelocementario al fondo de la bolsa, tomándose en 6 localizaciones por diente. Se mide en milímetros. Se toman los datos en la visita inicial, 6 meses y al año.

#### **- Reducciones en la profundidad de sondaje**

Distancia desde el margen gingival al fondo de la bolsa, tomándose en 6 localizaciones por diente. Se registran los datos en milímetros en la visita inicial, 6 meses y al año. Se mide con la sonda milimetrada de Williams SM-1®.

#### **- Ganancia ósea del defecto medido radiográficamente**

Todas las radiografías (visita inicial, 6 meses y un año) se digitalizan y se introducen dentro del programa de radiografía digital Sidexis®, distribuido por Sirona Dental Systems GmbH (Alemania) en el año 2000. Nos va a permitir realizar mediciones del relleno óseo de los defectos en Baseline, 6 meses y al año del tratamiento. Este programa tiene un sistema de calibrado de las mediciones. Primero medimos del ápice del diente con defecto óseo hasta la línea amelocementaria (LAC) y una segunda, del fondo del defecto hasta LAC, en baseline. Este mismo proceso se realiza a los 6 meses y al año. Con estas medidas se realiza una regla de tres simple para obtener el relleno óseo radiográfico en mm y posteriormente pasarlo a tanto por ciento. Este programa nos permite obtener centésimas de milímetro.

Ápice – LAC (BL) a  
Fondo defecto – LAC (BL) b  
Ápice – LAC (6 meses) c  
Fondo defecto – LAC (6 meses) d  
a-----c  
x-----d

x/b= relleno a los 6 meses y de la misma forma se aplica al relleno al año para ambos grupos.

### **3.5.- VARIABLES RESPUESTA SECUNDARIAS**

#### **-Cambios en la posición del margen gingival (recesión)**

Podemos definir la recesión como la migración hacia apical del margen gingival a lo largo de la raíz dentaria. Se mide con una sonda milimetrada desde la unión amelocementaria hasta el margen gingival.

#### **-Morbilidad postoperatoria (exposición de las membranas)**

Se valora la aparición de la exposición de las membranas en el tratamiento regenerativo periodontal desde su colocación hasta las 3 semanas y la posible merma en los resultados del grupo control.

#### **-Cambios en los niveles de inflamación gingival (índice gingival)**

Utilizamos el índice de hemorragia gingival de Ainamo & Bay de 1975 registrado los datos en cuatro localizaciones por diente. Se valora la presencia o ausencia de hemorragia gingival tras una exploración leve del surco gingival con una sonda periodontal. La aparición de sangrado a los 10 segundos indica

presencia de hemorragia. Los datos se registran en la visita inicial, 6 meses y al año expresándose en porcentaje.

### **- Cambios en los niveles de placa (índice de placa)**

Para calcular la cantidad de placa usamos el índice de higiene de O'Leary de 1962. Se considera cada diente dividido en cuatro superficies, mesial, distal, vestibular y lingual. Se valora la presencia o la ausencia de placa en el margen gingival en cada superficie. Para calcularlo se cuentan el número total de superficies con placa y se divide por el número total de superficies dentales presentes en la boca, multiplicándolo por cien. Puede utilizarse con o sin revelador de placa y en este estudio no utilizamos revelador. Se toman los datos en la visita inicial, 6 meses y al año.

## **3.6.- TÉCNICA QUIRÚRGICA**

Se empleó la **Técnica de Preservación modificada de Papila (TPMP)** de Cortellini<sup>148</sup>, una variación de la técnica de Takey de 1986 que fue ideada para aumentar el espacio para la regeneración consiguiendo cierre primario y recubrir todo el material de regeneración. Además, posicionamos coronalmente el tejido interdental para poder cubrir las membranas o los DME. El espacio interdental debe ser al menos de 2mm de ancho en la parte más coronal de la papila para que tenga éxito ésta técnica. El acceso del defecto se consigue involucrando los dientes adyacentes al defecto. Se realiza con una incisión horizontal en la encía insertada a bisel interno en la base de la papila, siempre coronal a la cresta por vestibular conectando con las incisiones intrasurculares mesial y distal en la que está el defecto. El colgajo se realiza a espesor total incluyendo toda la papila que se despega hacia palatino o lingual, y se continúan las incisiones intrasurculares hacia

la línea ángulo y de allí se sigue extendiendo por palatino, exponiendo completamente el defecto. Éste se desbrida y raspa completamente dejando la superficie radicular limpia. Para conseguir el posicionamiento coronal del colgajo con ausencia de tensión, se realizan unas incisiones verticales en la mucosa, que deben ser divergentes en dirección corono-apical y que preserven el tejido interdental. La membrana reabsorbible que vamos a colocar es Guidor® que tiene una composición que se basa en la combinación de ácido poliláctico bioreabsorbible y un éster de ácido cítrico. Estaba fabricado por Sunstar Guidor AB, Suecia en 1990 y comercializado por los laboratorios Butler®. La membrana o matriz Guidor® está formada por una doble capa y con un patrón de perforaciones distintos. La capa externa facilita una rápida integración y estabilización de la matriz con los tejidos circundantes, pudiendo penetrar a través de estas perforaciones que son mayores. Esta capa debe mirar hacia la encía. La capa interna presenta perforaciones más pequeñas para retrasar la entrada de los tejidos, pero permiten una nutrición adecuada del área de la herida. Tiene la capa interna unos espaciadores externos que sobresalen hacia la raíz y facilitan el crecimiento natural del ligamento periodontal en sentido coronal en las zonas en las que la membrana se aproxima a la raíz. La matriz tiene en la porción coronal una ligadura diseñada para colocarse lo más cerca posible de la parte superior de la matriz, facilitando el cierre del colgajo y poder anudar a los dientes adyacentes. Las membranas son de diferentes formas y nosotros utilizamos la interproximal anterior. Deben almacenarse en el frigorífico entre 5 y 8 grados centígrados y no deben manipularse hasta pasados 15 minutos, ya que pueden fracturarse. La membrana se saca de un casete transparente que a su vez se encuentra dentro de una bolsa de aluminio. Este material está diseñado para mantener una función de barrera durante un periodo mínimo de 6 semanas. Identificamos la capa externa de la membrana porque presenta perforaciones rectangulares que se colocan dirigidas a la encía. Se coloca la membrana de regeneración periodontal en el

defecto, cubriéndolo totalmente y anclando ésta a las raíces contiguas. La membrana debe sobreextenderse al menos 3 mm. de los límites del defecto; si sobrara mayor cantidad de ésta podemos recortala sin tocar la zona de la ligadura. Una vez conseguido este objetivo, se sutura el colgajo mediante suturas de colchonero horizontales cruzadas sobre la membrana. Una segunda sutura de colchonero interno asegura el cierre primario del espacio interdental y cubre totalmente la membrana. Esta técnica se aplica con éxito en localizaciones con una anchura mayor a 2mm. Durante las 6 semanas que mantiene el efecto barrera, tanto el diseño de la matriz como la estabilidad del polímero se mantienen inalterados. Después de este periodo, la matriz se reabsorbe lentamente y es sustituida progresivamente por tejido periodontal. El proceso de degradación consiste en una hidrólisis cuyo resultado es ácido láctico que será absorbido por los tejidos circundantes. Más tarde, los fragmentos del polímero son eliminados por los macrófagos y la formación de los productos de degradación se metabolizan dando como resultado final agua y dióxido de carbono.

En los casos que utilizamos los DME o Emdogain®, una vez levantado el colgajo, desbridamos y raspamos el defecto, tratamos la superficie químicamente con EDTA al 24% durante 2 minutos y lavamos profusamente con suero fisiológico. Secamos con gasa la superficie evitando la contaminación de la superficie radicular con sangre y aplicamos los DME. A continuación, debemos conseguir un cierre primario de la herida.

Un aspecto fundamental a tener en cuenta es la sutura, ya que debemos conseguir un cierre primario y cubrir totalmente el material regenerativo. Se dan dos tipos de puntos, el primer punto se da apical cerca de la línea mucogingival y por lingual o palatino en la zona apical. Cuando usamos las membranas suturamos con un colchonero modificado.

En las incisiones crestales realizamos colchoneros horizontales. El propósito de esta sutura es mitigar la tensión residual del colgajo en la zona del defecto y

desplazarlo coronalmente. El segundo punto es un colchonero vertical que se realiza más coronal para conseguir cierre pasivo cubriendo todo el material regenerativo.

Cuando los espacios interdentes son más estrechos, menores de 2mm, utilizamos la **técnica de preservación de papila simplicado (TPPS)**<sup>154</sup>. Se realiza una incisión oblícua a través de la papila asociada con el defecto que comienza en el ángulo vestibular del diente contiguo al defecto y así alcanzar la parte interdental media de la papila del diente adyacente debajo del punto de contacto. De esta manera la papila se corta en dos partes iguales de las cuales la vestibular se eleva con el colgajo vestibular y la lingual se eleva con el colgajo lingual. Después del desbridamiento del defecto y del alisado radicular se realizan incisiones liberadoras verticales o periósticas si son necesarias para mejorar la movilidad del colgajo vestibular. Se posiciona el material de regeneración y se sutura primero con un colchonero horizontal en la base de la papila asociada al defecto por vestibular y se ancla en el colgajo lingual o palatino. Cuando se anuda, permite el posicionamiento coronal del colgajo vestibular sin hacer presión sobre la porción media de la membrana, evitando el colapso de ésta ya que la membrana está apoyándose sobre la cresta ósea interdental. Para conseguir el cierre primario podemos utilizar una sutura interrumpida cuando el espacio interdental es estrecho y los tejidos interdentes son delgados. También, se realizan dos suturas interrumpidas cuando el espacio interdental sea más ancho y los tejidos más gruesos o un punto colchonero vertical u oblicuo cuando el espacio interdental sea ancho y los tejidos interdentes gruesos. Hay que evitar tensión en los colgajos y hay que obtener un cierre primario pasivo de los tejidos interdentes.

### 3.6.1.- CUIDADOS POSTOPERATORIOS

#### En Casa

- Amoxicilina mas ácido clavulámico 500 mg. 1comp/8horas/7días.
- Alérgicos a la penicilina, Zitromax® 1comp./24h/3dias.
- Clorhexidina al 0,12% dos veces al día 6 semanas.
- No cepillado en 6 semanas.
- Se quitan los puntos a las 2 semanas.

#### Profesionales

- Durante las primeras 6 semanas una cita semanal de profilaxis sin instrumentación en la zona regenerada.
- Trimestralmente mantenimiento periodontal sin instrumentación de la zona regenerada.

### 3.7.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El manejo de los datos se realizó usando el programa informático InStat v 3.36 para Windows, Statistical Services Centre 1999-2006 Universidad de Reading, UK. Se ha creado una base de datos similar a la correspondiente al cuaderno de recogida de datos para facilitar el procesamiento de los mismos. Como variables respuesta principal utilizamos la ganancia clínica de inserción, profundidad de sondaje y medidas radiográficas para obtener el relleno óseo.

Como variables respuesta secundarias están el índice de placa (O'Leary 1962), el sangrado (índice gingival de Ainamo & Bay 1975), la recesión, la movilidad y la morbilidad (exposición de la membrana).

Para realizar el análisis estadístico se compararon los resultados obtenidos de los dos tratamientos con dos muestras de pacientes independientes entre si y siendo los individuos distintos para cada muestra.

La evaluación de la eficacia de las dos técnicas regenerativas se realizó comparando los resultados de las variables respuestas principales y secundarias. Al realizar el análisis entre grupos observamos que son muestras homogéneas. Se verifica la normalidad de la distribución para todas las variables respuestas. En el caso de distribuciones normales se utilizó la t de Student para muestras no pareadas con el fin de comparar los resultados en baseline, 6 meses y al año. Para evaluar los cambios en las variables (baseline, 6 meses y al año) entre el grupo experimental y el control se utilizó el test de ANOVA.

Se realizó, igualmente, la evaluación de los cambios en las variables estudiadas en cada grupo de tratamiento empleando la t de Student para muestras pareadas. Establecimos una significación estadística cuando el valor de  $p \leq 0,05$ .

## **4.- RESULTADOS**

## 4.- RESULTADOS

Se seleccionaron treinta y dos pacientes de la Universidad Complutense de Madrid, con defectos intraóseos mayores de 4 mm medidos radiográficamente. Del grupo RTG se perdió un paciente a los 3 meses de comenzar el estudio reduciéndose a 15 pacientes en el grupo tratado con RTG y 16 pacientes en el tratado con DME. En el grupo de RTG o control hay 7 hombres y 8 mujeres frente al grupo de los DME o test en los que hay 5 hombres y 11 mujeres. La media de edad del grupo control es de  $50,8 \pm 6,20$  años (rango de edad de 39 a 59) y la del grupo test es de  $49,25 \pm 4,21$  años (rango de edad de 42 a 57). No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Hay dos fumadores en el grupo control frente a los tres del grupo test. Tabla 6.

### Variables respuestas principales en basal (BL):

**Nivel clínico de inserción** encontramos valores muy similares en el grupo control  $10,33 \pm 2,77$  frente a  $10,31 \pm 3,16$  en el grupo test.

**Profundidad de sondaje** obtenemos resultados parecidos en ambos grupos  $8,93 \pm 2,02$  para el grupo control frente a  $8,63 \pm 2,42$  para el grupo test.

### Variables respuesta secundarias en basal (BL):

**Recesión** en ambos grupos encontramos valores similares  $1,40 \pm 1,50$  para el grupo control frente a  $1,69 \pm 1,25$  para el test. Gráfico1.

**Morbilidad postoperatoria** (exposición de las membranas) la frecuencia es del 40%, que aparecen entre 1 y 3 semanas después de su colocación. Tabla 6.

En cuanto a las **mediciones intraquirúrgicas** del componente intraóseo es de  $5,46 \pm 2,06$  mm para el grupo control y de  $5,188 \pm 1,32$  mm para el test, con una diferencia media de 0,27. Tabla 18.

La media de la distancia del límite amelocementario LAC-fondo del defecto es ligeramente superior para el grupo control  $5,46 \pm 2,06$  frente a  $5,18 \pm 1,32$  del test. Ninguno de los parámetros clínicos en baseline de la muestra tiene diferencias estadísticamente significativas. Tabla 6.

En este estudio encontramos una **distribución de los defectos intraóseos** con la siguiente frecuencia: para el grupo RTG un 13,33 % de los defectos tienen predominio de una pared, el 66,66 % de dos paredes y el 20% de tres paredes. Para el grupo de los DME los defectos se distribuyen de la siguiente forma, un 31,25 % para los defectos de una pared, 43,75 % para dos paredes y del 25 % para tres paredes. Tabla 6.

**Índice de placa** encontramos valores superiores en el grupo test  $0,44 \pm 0,51$  frente al  $0,33 \pm 0,49$  del control.

**Índice gingival** ocurre igual que con la placa, hay un aumento de los valores del grupo test  $0,63 \pm 0,50$  frente al control  $0,4 \pm 0,51$ .

## **4.1.- CAMBIOS EN LAS VARIABLES RESPUESTA PRINCIPALES:**

Se producen cambios en los **niveles clínicos de inserción** intergrupos que son de  $10,33 \pm 2,77$  mm para el grupo RTG y de  $10,31 \pm 3,16$  mm para el grupo DME, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos en el BL. A los 6 meses se produce una reducción muy significativa a favor del grupo DME. Pasamos a  $7,13 \pm 1,50$  para el grupo RTG frente a  $5,56 \pm 1,54$  ( $p < 0,007$ ) para el grupo DME. Al año se produce una reducción significativa para el grupo DME, de  $6,46 \pm 1,55$  para el grupo RTG frente a  $5,00 \pm 1,41$  del grupo DME ( $p < 0,01$ ). Intragrupos encontramos en el grupo control que hay una reducción de los valores

del BL a los 6 meses que es muy significativo de  $10,33 \pm 2,76$  a  $7,13 \pm 1,5$  ( $p < 0,008$ ) y que disminuye también al año a  $6,46 \pm 1,55$ , pero ésta no es significativa. En el grupo DME encontramos mayor reducción de los valores que en el grupo RTG. De los valores BL a los 6 meses pasa de  $10,31 \pm 3,15$  a  $5,56 \pm 1,54$  ( $p < 0,001$ ) siendo muy significativo. En los valores al año se reduce ligeramente a  $5,00 \pm 1,41$  pero no es estadísticamente significativa. Tabla 7 y 8.

La **ganancia de inserción** en ambos grupos es estadísticamente significativa a los 6 meses para el grupo test con  $4,74 \pm 2,38$  frente a  $3,2 \pm 2,27$  para el control ( $p < 0,03$ ). Al año se aprecia un ligero aumento de la ganancia de inserción para ambos grupos, siendo mayor para el grupo DME  $5,31 \pm 2,62$  frente al grupo RTG con  $3,86 \pm 1,55$ , pero no hay diferencias significativas ( $p < 0,06$ ). Intragrupos encontramos también cambios con ganancias de inserción para el grupo control de  $3,2 \pm 2,27$  a los 6 meses y un ligero aumento a  $3,86 \pm 1,55$  al año, pero sin significación estadística. De manera similar encontramos ganancia de inserción en el grupo test, pero que no son significativas. De  $4,75 \pm 2,38$  a los 6 meses se incrementa pero sin alcanzar significación al año con un valor de  $5,31 \pm 2,62$ . Tabla 6, 7 y 9. Gráfico 2 y 3.

En la **distribución de frecuencias en ganancia de inserción** encontramos en la categoría de 0 a 1 mm un 33% a los 6 meses y un 26% de ganancia al año para el grupo control frente a un 6% a los 6 meses y al año para el grupo DME. En la categoría de 2 a 4 mm hay un 33% a los 6 meses y un 46 % de ganancia al año para el grupo RTG frente al 62 % de ganancia a los 6 meses y al año del grupo DME. En la categoría de 4 a 5 mm encontramos para el RTG un 20% a los 6 meses y 13 % de ganancia al año frente al 18% a los 6 meses y al año del grupo DME. En la última categoría mayor o igual de 6 mm tenemos resultados similares en ambos grupos, un 13 % de ganancia a los 6 meses y al año para el RTG frente al 12 % a los 6 meses y al año para el DME. Tabla 10. Gráfico 6.

**Profundidad de sondaje**, encontramos intergrupos valores homogéneos en

el BL, tanto en el grupo control  $8,93 \pm 2,42$  como en el test  $8,63 \pm 2,42$ , sin diferencias estadísticas. La diferencia media entre ambos valores es de 0,3 mm, siendo mayor para el grupo control que el test. Aparecen importantes diferencias de reducción a los 6 meses entre el grupo control  $4,13 \pm 1,24$  y el test  $3,33 \pm 0,92$  con diferencias estadísticamente significativas para el test ( $p < 0,02$ ). La diferencia media es de 0,8 mm con mayor reducción para el grupo test que para el control. Al año se observa una reducción para el grupo control de  $3,46 \pm 0,99$  y de  $2,5 \pm 0,89$  para el test, existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,008$ ) a favor del grupo test. La diferencia media es de 0,8 mm, siendo mayor la reducción para el grupo test que para el control. Intragrupos podemos observar en el grupo control una gran reducción de la profundidad de sondaje entre el BL y 6 meses de  $8,93 \pm 2,02$  a  $4,13 \pm 1,24$ , siendo estadísticamente muy significativa la reducción ( $p < 0,001$ ). Al año sigue reduciéndose a  $3,46 \pm 0,99$  pero no hay significación estadística. En el grupo test se produce una mayor reducción de la profundidad de sondaje que en el grupo control. El valor en BL es de  $8,63 \pm 2,42$  disminuyendo a los 6 meses a  $3,33 \pm 0,92$  siendo estadísticamente muy significativa la reducción ( $p < 0,001$ ). Al año sigue disminuyendo a  $2,5 \pm 0,89$ , pero no hay significación estadística ( $p < 0,09$ ). Tabla 11. Gráfico 2 y 3.

En cuanto a la **reducción de la profundidad de sondaje** no es significativa intergrupos siendo a los 6 meses de  $5,56 \pm 2,36$  para el grupo test y de  $4,73 \pm 1,98$  para el control. Al año tampoco es significativa la reducción que es de  $6,12 \pm 2,63$  para el grupo test frente a los  $5,46 \pm 2,13$  para el control. La mayor reducción de profundidad de sondaje es para el grupo test o DME. Tabla 12. Gráfico 2 y 3.

La **ganancia ósea radiográfica** intergrupos a los 6 meses en el grupo control alcanza un valor de  $3,11 \pm 2,17$  frente al test que es ligeramente superior, de  $3,36 \pm 1,39$ , con una diferencia media superior de 0,24 para el test, pero sin significación estadística. Al año se produce un ligero aumento en ambos grupos, en el control  $3,68 \pm 2,38$  frente al test  $3,82 \pm 1,56$  con una diferencia media superior

para el test de 0,14 mm. No hay significación estadística. Intragrupos encontramos en el grupo RTG una ganancia de  $3,11 \pm 2,17$  a los 6 meses que aumenta al año a  $3,68 \pm 2,38$  con una diferencia media de de 0,57 mm, pero no tienen significación estadística. En el grupo DME observamos mayor ganancia que en el grupo control, con una ganancia de  $3,36 \pm 1,39$  a los 6 meses, que también aumenta al año a  $3,82 \pm 1,56$  con una diferencia media de 0,46 mm, pero no hay diferencias estadísticamente significativas. Tabla 13. Gráfico 4.

En cuanto al **relleno óseo** intergrupos observamos a los 6 meses un 53,9 % en el grupo control frente al 63,97 % del grupo test, con una a diferencia media del 10% superior para el grupo test. El porcentaje aumenta para ambos grupos siendo del 64,01% para el control frente al 72,52% para el test, con una diferencia media del 8,51% superior para éste último. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a los 6 meses ni al año. En las diferencias intragrupos encontramos en el grupo control que del 53,90% a los 6 meses pasamos al 64,01% al año, con una diferencia media superior del 10,11% al año. En el grupo test pasa algo similar, pasamos del 63,97% a los 6 meses al 72,52% al año, con una diferencia media superior del 8,55% al año. No hay diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos, pero obtenemos más relleno óseo con el grupo DME. Tabla 14. Gráfico 5.

## **4.2.- CAMBIOS EN LAS VARIABLES RESPUESTAS SECUNDARIAS:**

**Recesión:** vemos que en los intergrupos los valores basales son similares, en el control  $1,4 \pm 1,5$  y en el test  $1,69 \pm 1,25$  sin diferencias significativas. A los 6 meses hay un incremento de la recesión en ambos grupos siendo mayor en el

grupo control  $2,8 \pm 1,26$  frente al test  $2,43 \pm 1,31$ , pero sin diferencias estadísticamente significativas. Al año hay un ligero aumento en ambos grupos, en el control  $3,00 \pm 1,06$  y en el test de  $2,5 \pm 1,26$  sin significación estadística ( $p < 0,08$ ) pero siendo menor el aumento de la recesión en este último grupo. Intragrupos observamos en el grupo control un aumento de la recesión que es muy significativo ( $p < 0,002$ ), pasamos de  $1,4 \pm 1,5$  en BL a  $2,8 \pm 1,26$  a los 6 meses. Al año hay un ligero aumento a  $3,00 \pm 1,06$  sin significación estadística. En el grupo test pasa algo similar, pero partimos en BL de un valor de la recesión ligeramente superior  $1,69 \pm 1,25$  (0,28 mm más que el control) aumentando a los 6 meses a  $2,43 \pm 1,31$ , que es estadísticamente muy significativo ( $p < 0,001$ ). Al año los valores aumentan ligerísimamente a  $2,5 \pm 1,26$ , pero no tienen significación estadística. Tabla 15.

**Índice de placa**, intergrupos los resultados en el BL son, en el grupo control del  $0,33 \pm 0,48$  frente al  $0,43 \pm 0,51$  en el test; a los 6 meses encontramos un ligero aumento en los valores del grupo control a  $0,4 \pm 0,5$  frente a una disminución del valor en el test a  $0,37 \pm 0,5$  y al año se mantiene el valor en el grupo control  $0,4 \pm 0,5$  frente al test que disminuye a  $0,31 \pm 0,47$ . No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el BL, ni a los 6 meses ni al año. Intragrupos observamos en el grupo control un aumento del valor de placa del BL a los 6 meses de  $0,33 \pm 0,48$  a  $0,4 \pm 0,5$  que se mantiene al año. En el grupo test los resultados son distintos, se produce una disminución del valor desde el basal de  $0,43 \pm 0,51$  a  $0,37 \pm 0,5$  a los 6 meses y también al año sigue disminuyendo a  $0,31 \pm 0,47$ . No hay diferencias estadísticamente significativas en los grupos en el BL, 6 meses ni al año. Tabla 16. Gráfico 7.

**Índice gingival**, intergrupos los valores en el BL para el grupo control son de  $0,40 \pm 0,51$  y ligeramente superior el valor del grupo test  $0,63 \pm 0,5$  pero sin diferencias estadísticamente significativas. A los 6 meses aumenta en el control a  $0,60 \pm 0,50$  y en el grupo test se produce una disminución significativa a  $0,18 \pm$

0,41 ( $p < 0,01$ ). Al año los valores del grupo control son  $0,46 \pm 0,51$  y del test  $0,43 \pm 0,51$  siendo muy parejos y no existiendo significación estadística. Dentro del grupo control encontramos un aumento que no llega a ser significativo desde el BL a los 6 meses de  $0,40 \pm 0,51$  a  $0,60 \pm 0,50$  y al año se reduce a niveles prácticamente del BL a  $0,46 \pm 0,51$ . No hay significación estadística en el control. En el grupo test de los valores obtenidos del BL a los 6 meses observamos una gran disminución que es significativa ( $p < 0,02$ ) de  $0,63 \pm 0,5$  a  $0,18 \pm 0,41$  y vuelve aumentar al año a  $0,43 \pm 0,51$  pero esta última sin significación estadística. Tabla 17. Gráfico 8.

## **5.- DISCUSIÓN**

## 5.-DISCUSIÓN

Este estudio clínico prospectivo se realizó para evaluar la efectividad de los DME, grupo test, en la regeneración de defectos intraóseos frente a un grupo control en el que se utilizan membranas de regeneración periodontal reabsorbibles (RTG), siendo el tiempo del ensayo clínico de un año duración. En los últimos años se han investigado los DME como posibles herramientas para estimular la regeneración de los tejidos periodontales, según el principio de biomimetismo.

Los resultados de ambos tratamientos en este estudio clínico indican una reducción significativa ( $p < 0,02$ ) de la profundidad de sondaje basal (PS) de  $8,93 \pm 2,02$  a  $4,13 \pm 1,24$  a los 6 meses, es decir, una reducción de PS de  $4,73 \pm 1,98$  para RTG y de  $8,63 \pm 2,42$  a  $3,33 \pm 0,92$ , es decir, una reducción de PS de  $5,56 \pm 2,36$  para DME a los 6 meses. Al año sigue disminuyendo la PS pasando a  $3,47 \pm 0,99$  con una reducción de PS de  $5,46 \pm 2,13$  para RTG y para el grupo DME pasa a  $2,5 \pm 0,89$ , con una reducción de PS de  $6,12 \pm 2,63$  para DME, pero no siendo significativa la diferencia entre ambos grupos. Tabla 6, 7, 11 y 12. Gráfico 1, 2,3.

Nuestros datos de disminución de PS son mejores que los obtenidos por Sculean y col.<sup>198,298</sup> en 1999, que realiza un estudio a boca partida con 16 pacientes y 32 defectos. Obtiene una disminución para el grupo de RTG de  $8,3 \pm 1,7$  a  $4,3 \pm 0,7$  a los 8 meses y para el grupo de DME de  $8,1 \pm 1,7$  a  $4,3 \pm 1,2$  a los 8 meses para el primer estudio. En un segundo estudio, también disminuye la PS del grupo de RTG de  $11,4 \pm 2,2$  a  $5,6 \pm 1,3$  al año y para el grupo DME pasa de  $11,3 \pm 1,8$  a  $5,6 \pm 1,3$  a los 6 meses. Este mismo autor<sup>200</sup> publicó en 2001, un estudio con una muestra de 28 pacientes. Los resultados de PS son ligeramente inferiores a los nuestros de  $8,4 \pm 1,7$  en basal pasa  $4,2 \pm 0,7$  al año para el grupo RTG, con una reducción de PS de  $4,2 \pm 1,9$ . Los resultados para los DME son de  $8,4 \pm 1,9$  en basal

pasa a  $4,3 \pm 1,3$  al año, con una reducción del PS de  $4,1 \pm 1,7$ . En el otro estudio de Sculean<sup>263</sup> de 2001 compara resultados obtenidos en 4 años con 12 pacientes, en el grupo RTG la PS basal es  $8,1 \pm 1,8$  reduciéndose a  $3,6 \pm 0,8$  al año, siendo estadísticamente significativa la reducción y aumenta a los 4 años a  $4,7 \pm 1,2$  con una  $p < 0,05$ . Para el grupo DME ocurre igual, parten de  $8,1 \pm 1,8$  de PS basal y se reduce al año a  $3,8 \pm 1,2$ , siendo estadísticamente significativa la reducción y a los 4 años aumenta significativamente a  $4,7 \pm 1,2$ . Con este estudio los datos son similares al nuestro. Windish y col.<sup>211</sup> en 2002, con una muestra de 14 pacientes obtiene los siguientes resultados. En el grupo de RTG, la PS basal pasa de  $10,25 \pm 2,77$  a  $4,63 \pm 1,51$  a los seis meses, con una reducción de PS de  $5,62 \pm 1,99$ . En el grupo de DME pasa en basal de  $10,33 \pm 1,51$  a  $5,33 \pm 1,37$  de profundidad residual a los seis meses y hay una reducción de PS de  $5,00 \pm 0,63$ . Nuestros datos son ligeramente inferiores en la reducción de PS en el grupo RTG, pero en el grupo DME son superiores ya que tenemos más reducción de la PS a los seis meses. Zucchelli y col.<sup>205</sup> en 2002, sobre una muestra de 30 pacientes por grupo, obtiene en el grupo de RTG una disminución de la PS de  $8,9 \pm 1,8$  en basal a  $2,4 \pm 0,7$  de profundidad residual al año, con una reducción de la PS de  $6,5 \pm 1,6$ . Para el grupo de DME pasamos de una PS inicial de  $9,2 \pm 1,0$  a  $4,0 \pm 0,7$  al año y una reducción de la PS de  $5,1 \pm 0,7$ . Los resultados de este autor también varían respecto a los nuestros, ya que tiene una mayor reducción de la PS en el grupo RTG de 1,1 mm, en cambio, en el grupo DME nosotros obtenemos más reducción de la PS de 1,02. Kalpidis y col.<sup>267</sup> en 2002, realiza un meta-análisis sobre 6 estudios controlados con 112 defectos tratados con RTG. Encontraron una reducción en la PS de  $5,1 \pm 0,9$  al año. Los compara con 12 estudios clínicos controlados con 317 defectos tratados con DME, obteniendo una reducción de la PS de  $4,0 \pm 0,9$  al año. Estos resultados son inferiores a los que nosotros obtenemos.

Silvestri y col.<sup>202</sup> en 2003, con una muestra de pacientes de 49 por grupo. En

el grupo de RTG parte de  $8,1 \pm 1,9$  en basal y consigue una reducción de la PS de  $5,6 \pm 1,5$  al año. Para el grupo de DME tiene una PS basal de  $8,5 \pm 1,6$  y consigue una reducción de la PS de  $5,3 \pm 1,9$ . Como con los autores anteriores, tienen un ligero aumento en la reducción de PS en el grupo RTG al año y en cambio, tienen menor reducción de la PS con los DME que en nuestro estudio.

En el meta-análisis realizado por Venezia y col.<sup>295</sup> en 2004, utilizando 28 estudios comparan los resultados obtenidos con RTG y los DME, encontrando que se producen reducciones estadísticamente significativas al año de tratamiento de la PS mayores para el grupo RTG de  $5,24 \pm 0,13$  mm frente a  $4,82 \pm 0,02$  mm para DME ( $P=0,00$ ); siendo las profundidades de sondaje iniciales de  $7,79 \pm 0,13$  mm para el grupo RTG sobre 146 defectos (7 estudios) y de  $7,94 \pm 0,05$  mm para los DME ( $P=0,212$ ) sobre 883 defectos (27 estudios). La reducción de la PS en nuestro estudio es de  $5,46 \pm 2,13$  para RTG parecida a éste meta-análisis frente a  $6,12 \pm 2,63$  para DME que es superior a la de éste meta-análisis.

Sanz y col.<sup>301</sup> en 2004, sobre 67 pacientes obtuvo en el grupo de RTG una reducción de PS  $3,3 \pm 1,5$  al año de tratamiento partiendo de una PS basal de  $8 \pm 1,7$  y para el grupo de DME se produjo una reducción de PS al año de  $3,8 \pm 1,5$  partiendo de una basal de  $7,9 \pm 1,8$ .

Sculean y col.<sup>228</sup> en 2006, publica los resultados que obtiene a los 8 años del tratamiento regenerativo con RTG y DME. Esto nos permite observar que aumenta la reducción de la PS del año a los 8 años. Para el grupo de RTG en basal la PS parte de  $8,2 \pm 1,0$  reduciéndose a  $3,6 \pm 0,5$  al año, siendo estadísticamente significativa ésta y aumenta a los 8 años  $4,5 \pm 0,8$ , siendo estadísticamente significativa. En el grupo de DME ocurre igual, la PS basal es de  $8,1 \pm 0,7$  reduciéndose a  $4,0 \pm 0,8$  al año siendo significativa la reducción y se incrementa la reducción a los 8 años a  $4,7 \pm 1,2$ , siendo estadísticamente significativa la reducción.

Crea y col.<sup>302</sup> en 2008, muestra los resultados a 3 años de su estudio

comparando RTG con DME sobre 39 pacientes. De una PS basal para el grupo RTG de  $7,2 \pm 1,2$  pasa a  $3,6 \pm 0,7$  al año y prácticamente se mantiene la disminución de PS a  $4,0 \pm 0,9$  a los 3 años. La reducción de la PS es de  $3,7 \pm 1,2$  al año y de  $3,3 \pm 1,1$  a los 3 años. En el grupo DME partiendo de una PS basal de  $6,6 \pm 0,9$  se reduce a  $3,2 \pm 0,8$  al año y aumenta ligeramente a los 3 años con  $3,5 \pm 0,8$ . Al año obtenemos una reducción de PS de  $3,5 \pm 1,3$  y de  $3,2 \pm 1,3$  a los 3 años.

En estos tres últimos estudios encontramos valores inferiores de reducción de PS que en nuestro estudio, pero si podemos observar en el estudio prospectivo a 8 años de Sculean y col.<sup>228</sup> que la reducción de PS con los años se incrementa en los dos grupos de estudio siendo superior la reducción en el grupo de DME y es estadísticamente significativa. En el otro estudio de Crea y col.<sup>302</sup> la reducción se hace mayor sólo en el grupo de DME a los 3 años.

En cuanto al nivel clínico de inserción (NCI) en nuestro estudio obtenemos en basal en el grupo de RTG un  $10,33 \pm 2,77$  y se produce una disminución con el tratamiento a  $7,13 \pm 1,50$  a los 6 meses ( $p < 0,001$ ) y se reduce ligeramente al año a  $5,00 \pm 1,41$ . La ganancia de inserción (GNI) es de  $3,2 \pm 2,27$  a los 6 meses y de  $3,86 \pm 1,55$  al año. Para el grupo DME partíamos de un NCI basal de  $10,31 \pm 3,15$  produciéndose una reducción con el tratamiento a  $5,56 \pm 1,54$  a los 6 meses ( $p < 0,001$ ) y disminuye ligeramente a  $5,00 \pm 1,41$ . La GNI es de  $4,75 \pm 2,38$  a los 6 meses siendo estadísticamente significativa ( $p < 0,037$ ) siendo mayor que el grupo RTG y aumenta la ganancia al año a  $5,31 \pm 2,62$ , no siendo la diferencia estadísticamente significativa con el grupo RTG ( $p < 0,06$ ). Tabla 8 y 9. Sculean y col.<sup>198,298</sup> obtienen en el primer estudio para el grupo RTG un NCI en basal de  $10,1 \pm 1,9$  pasando a  $7,1 \pm 1,7$  a los 8 meses del estudio y para el grupo DME empieza con  $10,3 \pm 1,8$  pasando a  $7,2 \pm 1,2$ . En el segundo estudio con resultados a 6 meses, partimos basalmente en el grupo RTG de  $13,3 \pm 2,3$  y queda un NI residual  $10,1 \pm 1,5$  y para el grupo DME, el NI basal es de  $12,1 \pm 2,0$  resultando un NI residual de  $9,1 \pm 1,5$ . La GNI en el grupo RTG es de  $3,6 \pm 1,7$  y para el grupo DME es

de  $3,2 \pm 1,2$ . En nuestro estudio tenemos registros a 6 meses que discrepan de estos resultados, en el grupo RTG nuestros datos en NI y GNI son ligeramente inferiores  $3,2 \pm 2,27$  a los de Sculean y col.<sup>198,298</sup>. En cambio, en el grupo DME hay una gran diferencia a favor de nuestro estudio, menor NI residual y mayor GNI  $4,75 \pm 2,38$ , frente a los resultados de este autor.<sup>200,263</sup> en 2001 obtiene resultados parecidos en un año de estudio que los obtenidos a 6 y 8 meses, en el grupo RTG de un NI basal de  $10,3 \pm 1,9$  pasa a un  $7,2 \pm 1,9$  de NI residual con una GNI de  $3,1 \pm 1,5$  con una pérdida de 0,5 mm respecto a los estudios anteriores. En el grupo DME, en cambio, hay un ligero aumento, porque la NI basal es de  $10,6 \pm 1,8$  pasa al año a  $7,2 \pm 1,1$  con una GNI de  $3,4 \pm 1,5$  siendo esta última mayor que en los estudios anteriores, en 0,2 mm. En el segundo estudio<sup>263</sup> los resultados en los dos grupos de estudio son inferiores. En el grupo RTG pasa de NI basal de  $9,8 \pm 2,3$  a  $6,9 \pm 1,8$  de NI residual al año y con una GNI de 2,9 mm. En el grupo de DME pasa de un NI basal de  $9,8 \pm 2,0$  a  $6,8 \pm 1,8$  de NI residual y con una GNI de 3 mm.

Windish y col.<sup>211</sup> obtienen en su estudio a seis meses, que el grupo RTG con una NI basal de  $12,63 \pm 2,72$  pasa a  $8,75 \pm 2,82$  de NI residual con una GNI de  $3,87 \pm 1,64$ . Para el grupo DME con una NI basal de  $11,17 \pm 1,60$  pasa a un NI residual de  $8,50 \pm 1,97$  con una GNI de  $2,67 \pm 1,03$ . El valor de GNI en el grupo RTG es similar al obtenido en nuestro estudio, pero en cambio, para el grupo DME obtenemos 2,08 mm más de GNI.

Zucchelli y col.<sup>205</sup> consiguen en su estudio muy buenos resultados. En el grupo RTG el NI basal es de  $10,3 \pm 1,9$  pasa  $5,5 \pm 1,3$  al año, consiguiendo una GNI de  $4,9 \pm 1,6$ , muy superior estos resultados a los que obtenemos en nuestro estudio  $3,86 \pm 1,55$ . En cambio, en el grupo DME de un NI basal de  $9,9 \pm 1,4$  se reduce a  $5,8 \pm 1,1$  con una GNI de  $4,2 \pm 0,9$ , siendo este resultado inferior al que conseguimos en nuestro estudio  $5,31 \pm 2,62$ .

Kalpidis y col.<sup>267</sup> en su meta-análisis obtienen un GNI en el grupo RTG de 3,8

$\pm 0,8$  frente a  $3,2 \pm 0,9$  en el grupo DME. Con estos datos la GNI en el grupo RTG se iguala a los de nuestro estudio, pero son muy inferiores a los que obtenemos con DME. Silvestri y col.<sup>202</sup> obtienen una GNI de  $4,3 \pm 1,9$  en el grupo RTG frente a  $4,1 \pm 1,8$  en el grupo DME, estos resultados siguen la pauta de los obtenidos por Zuchelli que obtienen mejores resultados con RTG que nuestro estudio pero consiguen menos GNI que nosotros.

Venezia y col.<sup>295</sup> en su meta-análisis parte de una NI basal de  $9,04 \pm 0,06$  mm sobre 708 defectos (23 estudios) para los DME frente a los  $9,11 \pm 0,15$  mm sobre 146 defectos (7 estudios) para la RTG. La GNI es mayor para el grupo de DME  $4,07 \pm 0,03$  mm frente a  $3,64 \pm 0,12$  mm del grupo RTG, siendo En nuestro estudio, en la ganancia clínica de inserción obtenemos  $3,2 \pm 2,27$ mm (RTG) frente a  $4,75 \pm 2,3$ mm (DME) a los 6 meses y al año continúa la ganancia a  $3,86 \pm 2,5$  para RTG frente a  $5,31 \pm 2,62$ mm para DME. En nuestro estudio conseguimos mayor GNI en ambos grupos.

Sanz y col.<sup>301</sup> en su ensayo clínico multicéntrico a un año en el grupo de RTG partiendo de un NI basal  $9,7 \pm 2,3$  consigue una GNI de  $2,5 \pm 1,9$  y para el grupo DME de un NI basal de  $9,5 \pm 2,6$  obtiene una GNI de  $3,8 \pm 1,8$ . Estos resultados son inferiores a los que obtenemos en este estudio.

Sculean y col.<sup>228</sup> en su estudio de los resultados conseguidos a 8 años tiene un NI basal de  $9,7 \pm 1,3$  para el grupo RTG y pasa a  $6,7 \pm 0,9$  de NI residual al año y de  $6,8 \pm 1,2$  a los 8 años. Para el grupo DME el NI basal  $9,5 \pm 1,2$ , se reduce al año a  $6,3 \pm 1,3$  y aumenta ligeramente a los 8 años  $6,7 \pm 1,6$ . Estos resultados son inferiores a los recogidos en la literatura y a nuestro estudio.

Crea y col.<sup>302</sup> en su estudio a 3 años sobre 39 pacientes, en el grupo RTG tiene un NI basal  $8,7 \pm 1,7$  se reduce a  $6,0 \pm 1,4$  al año y aumenta ligeramente a  $6,6 \pm 1,7$  a los 36 meses. La GNI al año es de  $2,7 \pm 1,2$  y a los 36 meses se reduce a  $2,1 \pm 1,1$ . Para el grupo DME parte de un NI basal de  $7,5 \pm 1,3$  disminuye a  $4,7 \pm 1,4$  al año y aumenta ligeramente a los 36 meses a  $5,0 \pm 1,6$ . La GNI a los 12 meses es de

2,8 ± 1,3 y a los 36 meses se reduce a 2,5 ± 1,1. Estos resultados tan bajos se pueden deber a que parten de un NI bajo y se obtiene menos regeneración en ambos grupos.

Los estudios de regeneración tisular guiada demuestran que con diferentes tipos de membranas reabsorbibles se producen reducciones significativas de la profundidad de sondaje y ganancia clínica de inserción<sup>133,142,150,157</sup>. Una serie de estudios histológicos realizados en animales, usando diferentes tipos de membranas de regeneración en el tratamiento de defectos periodontales, han demostrado regeneración, es decir, formación de nuevo cemento, con inserción de fibras colágenas y nuevo hueso alveolar<sup>17,22,25,28</sup>. Según estos autores, los resultados obtenidos usando membranas no reabsorbibles son inferiores a los obtenidos con membranas reabsorbibles, porque las primeras requieren una segunda cirugía y exposición del tejido regenerado, además de la incomodidad para el paciente. La exposición de la membrana permite la colonización bacteriana, con la consiguiente pérdida de inserción<sup>252,260</sup>. En nuestro estudio la GNI es de 3,2 ± 2,27mm a los 6 meses y de 3,86 ± 2,50 mm al año con membranas reabsorbibles, siendo estos resultados superiores a los obtenidos por otros autores<sup>144,195,199</sup>. Cortellini y col.<sup>142</sup>, realizan un estudio clínico controlado en el que evalúan la eficacia de tres modalidades de tratamientos en defectos intraóseos. Comparan un primer grupo en el que se colocan membranas reabsorbibles y en las zonas interproximales se ponen coronal a la cresta ósea; un segundo grupo en el que colocan membranas no reabsorbibles y un tercero, donde se realiza un colgajo de Widman modificado. Se obtuvo una ganancia de inserción con los tres grupos de tratamiento. En el grupo de membranas reabsorbibles hubo una ganancia de inserción de 4,6 mm a los 12 meses; en el grupo de membranas no reabsorbibles de 5,1 mm y en el grupo del colgajo de Widman modificado de 2,3 mm. Estos pacientes estaban sometidos a una intensiva higiene oral, 6 semanas con clorhexidina 2 veces al día y posteriormente pasaban a un régimen de una limpieza

profesional al mes durante un año. Además, había muy pocos fumadores. Esto puede explicarse por la gran discrepancia en las grandes profundidades de sondaje iniciales y estudios clínicos han demostrado que las ganancias de inserción clínicas después de un tratamiento periodontal quirúrgico convencional o regenerativo dependen de la profundidad de sondaje inicial, es decir, a mayor profundidad del defecto inicial se produce, una vez tratado, una gran reducción de sondaje y una mayor ganancia de inserción<sup>122,263</sup>. Otro factor a considerar es la mayor o menor ganancia de inserción en defectos tratados con RTG debido a la exposición de la membrana al medio oral durante las primeras tres semanas después de la cirugía, que suele estar entre el 40 y 50%, con la consiguiente colonización bacteriana y menor ganancia de inserción<sup>142,194,252,260</sup>. Estos datos coinciden con el 40% de exposición de membranas que obtuvimos en nuestro estudio. Esto puede ser un factor que influye, disminuyendo la ganancia de inserción, ya que se produce la consiguiente colonización bacteriana de la membrana, y disminución de la regeneración periodontal y relleno óseo<sup>252,260</sup>.

Los estudios realizados con membranas reabsorbibles elaboradas de polímeros de ácido poliláctico y un éster de ácido cítrico como las que hemos utilizado en este estudio, de ácido poliglicólico o la mezcla de ambos, muestran que se obtienen resultados clínicos muy similares incluyendo las membranas no reabsorbibles<sup>91,133,196,199</sup>.

Muchos estudios muestran una significativa reducción de la profundidad de sondaje, mayor ganancia de inserción clínica y más relleno óseo con el uso de membranas frente a grupos control con desbridamiento<sup>28,122,124,130,135,141,142,156,210</sup>.

En las revisiones de los últimos veinte años de los tratamientos quirúrgicos de defectos intraóseos<sup>91</sup>, los autores analizan los resultados que se obtienen utilizando diferentes técnicas como el colgajo de acceso con desbridamiento, injertos óseos y regeneración tisular guiada. Encontraron ganancias de inserción clínica de 1.5, 2.1 y 4.2 mm y una ganancia ósea de 1.1, 2.2 y 3.2 mm

respectivamente para cada grupo de tratamiento. En todas las modalidades de tratamiento aparece un defecto residual aproximado a 1,5 mm. Se ha comprobado mediante meta-análisis que el uso de RTG más injerto óseo no mejora los resultados de la RTG por si sola<sup>83,157</sup>.

Varios estudios<sup>161,194,195,198,200,299</sup> han comparado la efectividad de los dos modalidades de tratamiento de defectos intraóseos en las que se obtienen mejores resultados, una DME versus RTG que comprobamos en esta investigación, obteniendo resultados similares, ya que a excepción de la ganancia de inserción en el resto de parámetros no hay diferencias significativas. Sin embargo, los resultados muestran una significativa interacción entre los resultados clínicos y los niveles clínicos basales de inserción.

En cuanto a la RTG aparecen mejores resultados que los DME en porcentaje de ganancia de inserción en pacientes con una pérdida de inserción basal  $\geq 9$ mm. En cambio, ocurre al contrario para el DME que aparecen mejores resultados en porcentaje de ganancia de inserción en aquellos lesiones con pérdidas de inserción  $<9$ mm<sup>200</sup>.

En otros estudios clínicos que combinan el tratamiento DME mas RTG no han obtenido ventajas sobre la utilización sola del DME<sup>198,219,221,225</sup>. La comparación de los resultados obtenidos en los meta-análisis con estos dos estudios obtienen mejores resultados con el DME solo en términos de reducción de la profundidad de sondaje y de ganancia de inserción<sup>201,221</sup>.

Nuestro estudio no concuerda con estos resultados, sino que obtenemos una mayor reducción de sondaje para el grupo DME de  $6,12 \pm 2,63$  mm frente a los  $5,46 \pm 2,13$  mm del grupo RTG, pero no hay significación estadística. Obtenemos igual que en los meta-análisis, una mayor inserción clínica al año en el grupo DME  $5,31 \pm 2,62$  mm frente al grupo RTG de  $3,86 \pm 2,50$  mm, aunque no hay significación estadística( $p=0,06$ ). Tabla 6 y 8.

En cuanto a la distribución de la ganancia de inserción en %, se ha dividido

sectorialmente en intervalos de 0 a 1 mm, de 2 a 4 mm, de 4 a 5 mm y mayor o igual a 6 mm, apreciando que en la categoría de 2 a 4 mm el grupo DME tiene un 62,5 % frente a un 33,33% del grupo RTG a los 6 meses. La frecuencia al año se mantiene parecida ya que en la categoría de 2 a 4 mm, el grupo DME presenta un resultado del 62,5 % frente al 46,66% del grupo RTG. En la categoría de 4 a 5 mm tienen mayor porcentaje el grupo RTG con un 20% a los 6 meses frente al 18,75 % del DME y al año cae el grupo RTG al 13,33% frente al grupo DME con 18,75%. En la categoría de  $\geq 6$  el porcentaje en ambos grupos es muy similar a los 6 meses y al año. (Tabla 10, Gráfico 6). Estos resultados son similares a los obtenidos en el estudio multicéntrico de Sanz y col.<sup>301</sup> que el mayor porcentaje de frecuencias está en las categorías de 2-3 y de 4-5 mm para los grupos RTG y DME.

En cuanto a la recesión (REC), en nuestro estudio partimos de valores basales homogéneos en ambos grupos  $1,4 \pm 1,5$  para el grupo RTG y de  $1,6 \pm 1,25$  para el grupo DME, valores muy similares a los estudios revisados. A los 6 meses encontramos un aumento de la REC muy significativo intragrupos, siendo mayor para el grupo RTG  $2,8 \pm 1,26$  ( $p=0,002$ ) frente a  $2,43 \pm 1,31$  ( $p=0,001$ ). Estos datos también son similares a otros autores, pero obtenemos menor REC en el grupo DME. Al año la REC prácticamente mantiene el valor en el grupo DME  $2,5 \pm 1,26$  frente a un ligero aumento de REC en el grupo RTG  $3,00 \pm 1,06$ . No hay diferencias estadísticamente significativas. Sculean y col.<sup>198</sup> obtienen resultados similares a los nuestros, para el grupo RTG en basal de  $1,8 \pm 1,5$  que aumentan a los 8 meses quedando una REC residual  $2,9 \pm 1,5$ . Pasa igual en el grupo DME, que aumenta la REC de  $2,1 \pm 1,3$  en basal pasa a  $2,9 \pm 1,5$ . Aunque partimos de una recesión mayor que en el otro grupo pero no estadísticamente significativa. Este mismo autor<sup>200</sup> en el 2001 obtiene resultados similares pero a un año, para el grupo RTG la REC basal es de  $1,9 \pm 1,5$  aumentando al año a  $3,0 \pm 1,5$ , es decir, aumenta  $1,1 \pm 1,4$ . De igual forma ocurre con los DME que aumenta al año, pero la REC es inferior que con el grupo RTG. Pasamos de una REC basal de  $2,2 \pm 1,3$  a  $2,9 \pm 1,2$  de REC

residual, es decir, aumenta  $0,7 \pm 0,8$ .

Zuchelli y col.<sup>205</sup> consiguen para el grupo RTG una REC basal de  $1,4 \pm 1,0$  a  $3,0 \pm 1,2$ , es decir, aumenta  $1,6 \pm 1,0$ . Para el grupo DME la REC basal es de  $0,8 \pm 0,8$  a  $1,7 \pm 0,9$ , es decir, aumenta en  $1,0 \pm 0,5$ .

Venezia y col.<sup>295</sup> en su meta-análisis obtienen en el grupo RTG, partiendo de una REC basal de  $1,19 \pm 0,09$ , un incremento al año de  $1,5 \pm 0,16$ . En el grupo DME partiendo de una REC basal de  $1,31 \pm 0,05$  se ve incrementada en  $0,77 \pm 0,02$  al año. También aparece en el meta-análisis un incremento de la recesión para el grupo RTG de  $2,69 \pm 0,16$  mm frente al  $2,08 \pm 0,05$  mm para los DME, siendo la inicial de  $1,31 \pm 0,05$  mm sobre 483 defectos (18 estudios) para los DME y de  $1,19 \pm 0,09$  mm sobre 138 defectos (6 estudios) para RTG ( $P=0,247$ ).

Sculean y col.<sup>228</sup> en su estudio a 8 años parten en el grupo RTG de una REC basal de  $1,5 \pm 1,7$  y aumenta a  $3,1 \pm 1,0$  al año y se reduce a los 8 años a  $2,3 \pm 1,2$ . Los resultados para el grupo DME son una REC basal de  $1,4 \pm 1,1$  que pasa al año a  $2,3 \pm 0,8$  y disminuye a los 8 años a  $2,0 \pm 0,6$ .

Crea y col.<sup>302</sup> en su estudio a 3 años obtienen en el grupo RTG una REC basal de  $1,5 \pm 0,9$  que aumenta a  $2,5 \pm 1,2$  al año y vuelve a aumentar ligeramente a  $2,7 \pm 1,3$  a los 3 años. Para el grupo DME parten de una REC basal de  $0,9 \pm 1,1$  al año pasa a  $1,5 \pm 1,0$  y se mantiene a los 3 años en  $1,5 \pm 1,2$ . Los resultados son bastante similares a los que obtenemos en nuestro estudio para el grupo RTG de  $3,00 \pm 1,06$  y de  $2,5 \pm 1,26$  para el grupo DME, partiendo inicialmente el grupo RTG de  $1,40 \pm 1,50$  y de  $1,69 \pm 1,25$  para DME. Hay que tener en cuenta que partimos en nuestro estudio de una mayor recesión en ambos grupos que la mayoría de los estudios antes expuestos y los resultados que obtenemos son muy similares a los demás autores expuestos. Tabla 7 y 15.

Otra variable de nuestro estudio es la ganancia ósea radiográfica (GOR) medida en mm y el relleno óseo (RO) en tanto por ciento. En nuestro estudio no aparecen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En el

grupo DME la GOR a los 6 meses es de  $3,36 \pm 1,39$  mm y al año  $3,82 \pm 1,56$  mm. Para el grupo RTG se obtiene una GOR de  $3,11 \pm 2,17$  mm frente a  $3,68 \pm 2,38$  mm al año. Nuestros datos para el RO son para el grupo RTG de  $53,9 \pm 25,07\%$  a los 6 meses y del  $64,01 \pm 23,71\%$ . Para el grupo DME el RO a los 6 meses es de  $63,97 \pm 15,61\%$  un 10% más que el grupo RTG y al año se incrementa a  $72,52 \pm 17,47\%$  un 8,5% más que el grupo RTG. Estos datos son superiores a los obtenidos por Zetterström<sup>199</sup> en 1997 de GOR,  $2,4 \pm 1,4$  para el grupo de DME frente a el grupo control que era colgajo de acceso con un resultado de  $0 \pm 1,1$ .

Hejil y col.<sup>186</sup> en 1997 obtienen un GOR más bajo en su "case report"  $2,6 \pm 1,7$  para el grupo DME y de  $0 \pm 0,7$  para el grupo placebo.

Heden<sup>297</sup> en su estudio sobre 72 casos consecutivos obtiene una GOR de 3,1 mm y el RO al año es del 70%, siendo la GOR y el RO ligeramente inferiores a nuestro estudio.

Cardaropoli & Leonhardt<sup>302</sup> en 2002 consiguen una GOR de 4,7 mm al año con DME. Este estudio presenta un gran ganancia óseo pero el número de defectos es pequeño, 10 sin un grupo control.

Venezia y col.<sup>295</sup> en su meta-análisis de los 28 estudios analizados solo en 3 estudios encuentran GOR con un resultado para los DME de  $2,37 \pm 0,17$  mm.

Heden & Wennström<sup>233</sup> en 2006 en su estudio a 5 años tratan con DME 146 defectos intraóseos obteniendo una GOR de 2,9 mm al año y un RO del 54%. A los 5 años aumenta la ganancia a 3,3 mm y de RO a un 61% desde el baseline.

Crea y col.<sup>302</sup> consiguen una GOR en el grupo RTG al año de  $2,9 \pm 1,3$  y de  $2,7 \pm 1,2$  a los 3 años. Este mismo grupo consigue un RO del  $57\% \pm 21\%$  al año y decrece ligeramente a los 3 años  $53,7 \pm 14,3\%$ . Para el grupo DME obtienen una GOR de  $2,4 \pm 1,1$  al año y de  $2,7 \pm 1,0$  a los 3 años. Los resultados de RO se incrementan a los 3 años, pasando de  $50,5 \pm 19\%$  al año a  $58,8 \pm 14,9\%$ .

En general, los resultados de GOR y RO en todos los autores son similares a excepción de los publicados por Heden<sup>297</sup> tratando los defectos solo con DME,

siendo superiores a los del resto de autores y que coinciden con los nuestros.

En cuanto al **índice de placa (IP)** durante todo el tiempo de nuestro estudio no aparecen diferencias estadísticamente significativas, partimos de IP basal para el grupo RTG de  $0,33 \pm 0,48$  que aumenta a  $0,4 \pm 0,5$  a los 6 meses y se mantiene al año. En cambio para el grupo de DME pasa al contrario, de un IP basal de  $0,43 \pm 0,51$  disminuye a  $0,37 \pm 0,5$  a los 6 meses y sigue decreciendo al año a  $0,31 \pm 0,47$ . (Tabla 16 y Gráfico 7). Estos datos son mejores que los obtenidos por Sculean<sup>198</sup> en su estudio, que partiendo en el grupo RTG de un IP basal  $0,8 \pm 0,5$  se mantiene casi igual a los 8 meses  $0,7 \pm 0,5$ . Muy parecido son los resultados del grupo DME, parte de un IP basal de  $0,9 \pm 0,5$ , se reduce ligeramente a los 8 meses a  $0,7 \pm 0,5$ . Este mismo autor<sup>200</sup> en 2001 tiene IP superiores a nuestro estudio, en el grupo RTG en basal de  $0,6 \pm 0,4$  aumentando  $0,9 \pm 0,5$  al año y para el grupo DME igual  $0,7 \pm 0,4$  en basal pasa a  $0,8 \pm 0,6$  al año. Otro estudio de Sculean<sup>263</sup> en 2001, pero a 4 años obtiene de IP en el grupo RTG  $0,7 \pm 0,5$  en basal que se mantiene al año en la misma cantidad y aumenta a los 4 años pero no significativamente a  $1,1 \pm 0,7$ . En el grupo DME en basal tiene  $0,8 \pm 0,4$  y aumenta ligeramente al año a  $0,9 \pm 0,5$  y aumenta pero no significativamente a los 4 años. Estos datos son superiores a los de nuestro estudio y esto puede explicar que obtengamos mejores resultados de ganancia de inserción y de reducción de sondaje.

Zuchelli y col.<sup>205</sup> tienen en su estudio buenos resultados en IP, obteniendo en basal del grupo RTG un 10,4% (1,8) y al año se reduce al 10% (1,4). De forma similar, ocurre en el grupo DME que en basal parte de 11,1% (1,4) reduciéndose al año a 9,9%(0,9).

Sanz y col.<sup>301</sup> obtienen de IP en el grupo RTG en basal  $15\% \pm 8\%$  consiguiendo una reducción del índice al año a  $13\% \pm 11\%$ . De igual forma ocurre en el grupo DME que en basal tiene un  $14\% \pm 7\%$  y se reduce a  $11\% \pm 5\%$ . En ambos casos no hay diferencias estadísticamente significativas.

Sculean y col.<sup>228</sup> en su estudio a 8 años, obtienen los IP del grupo RTG en

basal de  $0,7 \pm 0,7$  aumentando ligerísimamente al año a  $0,8 \pm 0,5$  y a los 8 años aumenta a  $1,1 \pm 0,3$ . En el grupo DME evoluciona de forma similar, en basal y al año se mantiene en  $0,8 \pm 0,5$  y aumenta a los 8 años a  $1,2 \pm 0,6$ .

Crea y col.<sup>302</sup> en su estudio a 3 años en el grupo RTG de un IP basal del 15% disminuye a un 10% y vuelve a aumentar al 15% a los 3 años. En el grupo DME de un IP basal del 21,1% disminuye a la mitad 10,5% al año y aumenta al 15,8% a los 3 años. No hay diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En cuanto al índice gingival (IG) en nuestro estudio, obtenemos para el grupo RTG en basal  $0,4 \pm 0,51$  aumentado a  $0,6 \pm 0,5$  a los 6 meses y al año disminuye a  $0,46 \pm 0,51$ . Para el grupo DME parte de IG basal alto,  $0,63 \pm 0,5$  reduciéndose a  $0,18 \pm 0,41$  siendo significativa esta reducción ( $p=0,02$ ) y aumenta al año a  $0,43 \pm 0,51$ . Entre los grupos hay diferencias estadísticamente significativas para el grupo DME con respecto a los RTG a los 6 meses ( $p=0,01$ ). Tabla 17 y Gráfico 8. Estos datos son mejores que los obtenidos por Sculean<sup>198</sup> con IG en el grupo RTG basal de  $1,7 \pm 0,8$  y a los 8 meses desciende a  $0,8 \pm 0,6$ . Pasa lo mismo con el grupo DME, partimos de una IG basal de  $1,5 \pm 0,5$  y disminuye a los 8 meses a  $0,7 \pm 0,4$ . Este mismo autor<sup>200</sup> en 2001 obtiene resultados similares al anterior estudio pero a 1 año. Del grupo RTG el IG basal es de  $1,9 \pm 0,5$  reduciéndose a  $0,7 \pm 0,4$  al año, igualmente en el grupo DME el IG basal es de  $1,5 \pm 0,5$  reduciéndose a  $0,8 \pm 0,4$  al año. Otro estudio a 4 años de Sculeany col.<sup>263</sup> obtienen en el grupo RTG un IG basal de  $1,8 \pm 0,8$  reduciéndose a  $0,8 \pm 0,6$ , siendo la reducción estadísticamente significativa al año y se incrementa a los 4 años a  $1,1 \pm 0,9$ . En el grupo DME se produce algo similar, de un IG basal de  $1,7 \pm 0,5$  se reduce significativamente a  $0,6 \pm 0,4$  al año y aumenta a los 4 años a  $1,0 \pm 1,0$ . Estos datos son superiores a los que obtenemos en nuestro estudio.

Zuchelli y col.<sup>205</sup> obtienen en su estudio para el grupo RTG un IG basal de 9,8% (1,2) y disminuye al año a 9,6 % (1,8). De la misma forma ocurre en el grupo DME, parten de IG basal de 10,4% (1,1) disminuyendo a 9,4% (1,1).

Sculean y col.<sup>228</sup> en su estudio a 8 años obtiene en el grupo RTG que el IG basal es de  $1,7 \pm 0,5$  disminuyendo significativamente al año a  $0,7 \pm 0,6$  y aumenta ligeramente a los 8 años a  $1,0 \pm 0,8$ . En el grupo DME evoluciona igual, de IG basal de  $1,6 \pm 0,4$  se reduce significativamente al año a  $0,6 \pm 0,5$  y aumenta ligeramente a los 8 años de estudio a  $1,0 \pm 0,7$ .

En el estudio de Sanz y col.<sup>301</sup> en el grupo RTG el IG basal es de  $12\% \pm 8\%$  y se reduce ligeramente a  $11,0\% \pm 11,5\%$  al año. En el grupo DME el IG basal  $10\% \pm 8\%$  y se reduce ligeramente al año a  $9,5\% \pm 9\%$ .

Crea y col.<sup>302</sup> obtiene en el grupo RTG un IG basal del 20%, manteniéndose este valor al año y disminuye a los 3 años al 10%. Para el grupo DME el porcentaje es similar, de un IG basal del 21% pasa al 10,5% al año y aumenta al 15,8% a los tres años. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los niveles de IG que se obtienen son similares a todos los estudios.

## **6.- CONCLUSIONES**

## 6.- CONCLUSIONES

1.- Los resultados obtenidos en la variable respuesta principal ganancia de inserción clínica demuestran una significativa ganancia en el grupo tratado con DME en comparación con el grupo RTG a los 6 meses. Al año los resultados son también mejores para el grupo DME aunque las diferencias con el grupo RTG no son estadísticamente significativas ( $p < 0,06$ ).

2.- La disminución en la profundidad de sondaje entre la visita inicial y las visitas a los 6 meses y al año, fue mayor para el grupo DME que para el grupo RTG, siendo estadísticamente significativa en ambos grupos. Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas.

3.- Se alcanzó igualmente una mayor ganancia ósea radiográfica para el grupo DME, aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ni a los 6 meses ni al año.

4.- La recesión fue mayor en el grupo RTG que en DME, pero las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas.

5.- La exposición de las membranas reabsorbibles en nuestro estudio es de un 40% durante las primeras tres semanas, pudiendo esta complicación asociarse a los peores resultados obtenidos en el grupo RTG.

## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFIA

1. Papapanou PN, Tonetti MS. Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000* 2000;22:8-21.
2. Glickman I, Smulow JB. Further observations on the effects of trauma from occlusion in human. *J Periodontol* 1967;38:280-293.
3. Glickman I, Smulow JB. The combined effects of inflammation and trauma from occlusion in periodontitis. *Int Dent J* 1969;19:393-407.
4. Waerhaug J. The angular bone defect and its relationship to trauma from occlusion and downgrowth of subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1979;6:61-82.
5. Waerhaug J. The infrabony pocket and its relationship to trauma from occlusion and subgingival plaque. *J Periodontol* 1979;50:355-365.
6. Tal H. Relationship between the interproximal distance of roots and prevalence of intrabony pockets. *J Periodontol* 1984;55:604-607.
7. Ramfjord SP, Knowles JW, Morrison EC, Burgett FG, Nissle RR. Results of periodontal therapy related to tooth type. *J Periodontol* 1980;51: 270-273.
8. Waerhaug J. The furcation problem. Etiology, pathogenesis, diagnosis, therapy and prognosis. *J Clin Periodontol* 1980;7:73-95.
9. Mardam Bey W, Majzoub Z, Kon S. Anatomic considerations in the etiology and management of maxillary and mandibular molars with furcation involvement. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1991;11:398-409.
10. Goldman HM, Cohen WD. The infrabony pocket: classification and treatment. *J Periodontol* 1958;29:272.
11. Glossary of Periodontal Terms 1992.3rd.Edn. Chicago: The American Academy of Periodontology.

12. Renvert S. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. Malmö: Ed. Infotryck ab, 1984.
13. Hamp SE, Nyman S, Lindhe J. Periodontal treatment of multirrooted teeth. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* 1975;2:126-135.
14. Carnevale G, Pontoriero R, Lindhe J. Treatment of furcation-involved teeth. En Lindhe J. Ed. Munksgaard. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3<sup>rd</sup> edn. Copenhagen 1997;682-710.
15. Tarnow D, Fletcher P. Classification of the vertical component of furcation involvement. *J Periodontol* 1984;55:283-284.
16. Benn DK. A review of the reliability of radiographic measurements in estimating alveolar bones changes. *J Clin Periodontol* 1990;17:14-21.
17. Lang NP, Hill RG. Radiographs in periodontics. *J Clin Periodontol* 1977;4:16-28.
18. Aukhil I, Simpson DM, Schaberg TV. An experimental study of new attachment procedure in beagle dogs. *J Periodontol Res* 1983;18:643-654.
19. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation a the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1984: 11: 494-503.
20. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennström J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol* 1986: 13: 604-616.
21. Aukhil I, Pettersson E, Suggs C. Guided tissue regeneration. An experimental procedure in beagle dogs. *J Periodontol* 1986; 57: 727-734.
22. Caffesse RG, Nasjleti CE, Morrison EC, Sanchez R. Guided tissue regeneration: comparison of bioabsorbable and non bioadsorbable membranes. Histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 1994; 65: 583-591.

23. Caffesse RG, Smith BA, Castelli WA, Nasjleti CE. New attachment achieved by uided tissue regeneration in beagle dogs. *J Periodontol* 1988; 59:589-594.
24. Caton J, Wagener C, Polson A, Nyman S, Frantz B, Bouwsma O, et al. guided tissue regeneration in interproxymal defects in the monkey. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992; 12: 266-277.
25. Gottlow J, Laurell L, Lundgren D, Mathisen T, Nyman S, Rylander H, et al. Periodontal tissue responses to a new bioresorbable guided tissue regeneration device: a longitudinal study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14: 436-449.
26. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol* 1982; 9: 257-265.
27. Becker W, Becker BE, Prichard JF, Caffesse R, Rosenberg E, Gian-Grasso J. Root isolation for new attachment procedures. A surgical and suturing method: three case reports. *J Periodontol* 1987; 58: 819-826.
28. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human infrabony defects. II. Reentry procedures and bone measures. *J Periodontol* 1993; 64: 261-268.
29. Isidor F, Karring T, Nyman S, Lindhe J. New attachment-reattachment following reconstructive periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1985;12:728-735.
30. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Melloning J, Corio R, Emerson J, Stevens M, Romberg E. Histologic evaluation of new attachment apparatus in human. Part II. *J Periodontol* 1989: 60: 676-682.
31. Listgarten MA. Normal development, structure, physiology and repair of gingival epithelium. *Oral Sci Rev* 1972;1: 3-63.

32. Listgarten MA. Periodontal probing: What does it mean?. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 165-176.
33. Armitage GC, Svanberg GK, Löe H. Microscopic evaluation of clinical measurements of connective tissue attachment levels. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 173-190.
34. Van der Velden U, Vries JH. The influence of probing force on the reproducibility of pocket depth measurements. *J Clin Periodontol* 1980; 7:414-420.
35. Van der Velden U, Abbas F, Winkel EG. Probing considerations in relation to susceptibility to periodontal breakdown. *J Clin Periodontol* 1986;13: 894-899.
36. Caton JG, Zander HA. Osseous repair of an infrabony pocket without new attachment of connective tissue. *J Clin Periodontol* 1976;3: 54-58.
37. Tonetti M, Pini-Prato G, Williams R, Cortellini P. Periodontal regeneration of human infrabony defects. III. Diagnostic strategies to detect bone gain. *J Periodontol* 1993; 64: 269- 277.
38. Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human infrabony defects. IV. Determinants of the healing response. *J Periodontol* 1993; 63: 934-940.
39. Lang N, Hill RW. Radiographs in periodontics. *J Clin Periodontol* 1977;4: 16-28.
40. Ainamo J, Tammisalo EH. Comparison of radiographic and clinical signs of early periodontal disease. *Scan J Den Res* 1973;81: 548-552.
41. Prichard J. Role of the roentgenogram in the diagnosis and prognosis of periodontal disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961;14: 182-196.
42. Prichard J. Criteria for verifying topographical changes in alveolar process after surgical intervention. *Periodontics* 1966;4: 71-76.

43. Patur B, Glickman I. Clinical and roentgenographic evaluation of the post-treatment healing of infrabony pockets. *J Periodontol* 1962;33: 164-171.
44. Isidor F, Karring T, Nyman S, Lindhe J. New attachment-reattachment following reconstructive periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 728-735.
45. Wouters FR, Salonen LE, Helldén LB, Frithiof L. Prevalence of interproximal periodontal intrabony defects in an adult population in Sweden. A radiographic study. *J Clin Periodontol* 1989;16:144-149.
46. Nielsen IM, Glavind L, Karring T. Interproximal periodontal intrabony defects. Prevalence, localization and etiological factors. *J Clin Periodontol* 1980;7:187-198.
47. Papapanou PN, Wennström JL, Grondahl K. Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study. *J Clin Periodontol* 1988;15:469-478.
48. Svärdröm G, Wennström JL. Prevalence of furcation involvements in patients referred for periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1996;23:1093-1099.
49. Perry DA, Newman MG. Occurrence of periodontitis in an urban adolescent population. *J Periodontol* 1990;61:185-188.
50. Nyman S, Lindhe J, Rosling B. Periodontal surgery in plaque-infected dentitions. *J Clin Periodontol* 1977; 4:240-249.
51. Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. VIII. Probing attachment changes related to clinical characteristics. *J Clin Periodontol* 1987;14:425-432.
52. Pontoriero R, Nyman S, Lindhe J. The angular bony defect in the maintenance of the periodontal patient. *J Clin Periodontol* 1988;15:200-204.
53. Steffensen B, Weber HP. Relationship between the radiographic periodontal defect angle and healing after treatment. *J Periodontol* 1989;60:248-254.

54. Papapanou PN, Wennström JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol* 1991;18:317-322.
55. McGuire MK, Nunn ME. Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *J Periodontol* 1996;67:666-674.
56. Björn AL, Hjort. Bone loss of furcated mandibular molars. A longitudinal study. *J Clin Periodontol* 1982;9:402-408.
57. Becker W, Berg L, Becker BE. The long term evaluation of periodontal treatment and maintenance in 95 patients. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1984;4:54-71.
58. Kalkwarf KL, Kaldahl WB, Patil KD. Evaluation of furcation region response to periodontal therapy. *J Periodontol* 1988;59:794-804.
59. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy. I. Response to 4 therapeutic modalities. *J Periodontol* 1996; 67: 93-102.
60. Loos B, Claffey N, Egelberg J. Clinical and microbiological effects of root debridement in periodontal furcation pockets. *J Clin Periodontol* 1988;15:453-463.
61. Nordland P, Garrett S, Kiger R, Vanooteghem R, Hutchens LH, Egelberg J. The effect of plaque control and root debridement in molar teeth. *J Clin Periodontol* 1987;14:231-236.
62. Pihlstrom R, Oliphant TH, McHugh RB. Molar and non-molar teeth compared over 6 ½ years following two methods of periodontal therapy. *J Periodontol* 1984;55:499-504.
63. Karring R, Lindhe J, Cortellini P. Regenerative periodontal therapy. En Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 3<sup>rd</sup> edn. Ed Munksgaard. Copenhagen 1997;597-646.

64. Prichard JF. Regeneration of bone following periodontal therapy. *Oral Surg* 1957; 10:247-252.
65. Prichard JF. The infrabony technique as a predictable procedure. *J Periodontol* 1957; 28:202-216.
66. Kramer GM. Surgical alternatives in regenerative therapy of the periodontium. *Int J Periodont Rest Dent* 1992; 12:11-31.
67. Becker W, Becker BE, Berg L. Repair of intrabony defects as a result of open debridement procedures. Report of 36 treated cases. *Int J Periodont Rest Dent* 1986; 8(2):9-21.
68. Ramfjord SP, Nissle RR, Shick RA, Cooper H Jr. Subgingival curettage versus surgical elimination of periodontal pockets. *J Periodontol* 1968;39:167-175.
69. Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Shick RA, Burgett FG. Longitudinal study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1973;44:66-77.
70. Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, Shick RA. Results following three modalities of periodontal therapy. *J Periodontol* 1975; 46:522-526.
71. Hill RW, Ramfjord SP, Morrison EC, Appleberry EA, Caffesse RG, Kerry GJ, Nissle RR. Four types of periodontal treatment compared over two years. *J Periodontol* 1981; 52: 655-662.
72. Lindhe J, Nyman S. Long-term maintenance of patients treated for advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11:504-514.
73. Pihlstrom BL, McHugh RB, Oliphant TH, Ortiz-Campos C. Comparison of surgical and nonsurgical treatment of periodontal disease. A review of current studies and additional results after 6 ½ years. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 524-541.
74. Pihlstrom BL, Ortiz-Campos C, McHugh RB. A randomized four year study of periodontal therapy. *J Periodontol* 1981; 52: 227-242.
75. Isidor F, Karring T. Long term effect of surgical and nonsurgical periodontal treatment. A 5 year clinical study. *J Periodontal Res* 1986; 21: 462-472.

76. Becker W, Becker BE, Ochsenbein C, Kerry G, Caffesse R, Morrison EC, Prichard J. A longitudinal study comparing scaling, osseous surgery and modified Widman procedures. Results after one year. *J Periodontol* 1988; 59: 351-365.
77. Renvert S, Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects I. Comparative study of clinical methods. *J Clin Periodontol* 1981; 8: 387-399.
78. Rosling B, Nyman S, Lindhe J, Jern B. The healing potential of periodontal tissues following different techniques of periodontal surgery in plaque-free dentitions. *J Clin Periodontol* 1976;3:233-250.
79. Rosling B, Nyman S, Lindhe J. The effect of systematic plaque control on bone regeneration in infrabony pockets. *J Clin Periodontol* 1976;3(1):38-53.
80. Polson AM, Heijl LC. Osseous repair in infrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1978;5(1): 13-23.
81. Knowles JW, Burgett FG, Nissle RR, Shick RA, Morrison EC, Ramfjord SP: Results of periodontal treatment related to pocket depth and attachment level. Eight years. *J Periodontol* 1979;50:225-233.
82. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982;9:290-296.
83. Lang NP. Focus on intrabony defects conservative therapy. *Periodontol* 2000 2000;22:51-58.
84. Wang HL, Greenwell H. Surgical periodontal therapy. *Periodontol* 2000; 2001;25:89-99.
85. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol* 1976: 47:256-260.
86. Karring T, Gottlow J, Nyman J. Maintenance of new attachment gained through guide tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1992;19:315-317.

87. Hedegus Z. The rebuilding of the alveolar process by bone transplantation. *Dent Cosmos* 1923;65:736.
88. Nabers CL, O'Leary TJ. Autogenous bone transplants in treatment of osseous defects. *J Periodontol* 1965;36:5-14.
89. Melloning JT. Regeneración Periodontal: Injertos óseos. En Nevins M, Melloning JT. Ed. Quintessence, S.L. Terapia periodontal. Enfoques clínicos y evidencia de éxito. Barcelona 2003;233-242.
90. Anitua E. Principios básicos para la regeneración ósea. En Anitua E. Ed. Puesta al día publicaciones, S.L. Un Nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F.). Vitoria-España 2000; 51-76.
91. Laurell L, Gottlow J, Zybutz M, Persson R. Treatment of intrabony defects by different surgical procedures. A literature review. *J Periodontol* 1998;69:303-313.
92. Bartold PM, McCulloch CA, Narayanan AS, Pitaru S. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. *Periodontol* 2000 2000; 24:253-269.
93. Egelberg J. Regeneration and repair of periodontal tissue. *J Periodont Res* 1987; 22:233-242.
94. Rosen PS, Reynolds MA, Bowers GM. The treatment of intrabony defects with bone grafts. *Periodontol* 2000 2000: 22:88-103.
95. Dragoo MR, Sullivan HC. A clinical and histological evaluation of autogenous iliac bone grafts in human: Part I. Wound healing 2 to 8 months. *J Periodontol* 1973; 44: 599-613.
96. Hiatt WH, Schallhorn RG, Aaronian AJ. The induction of new bone and cementum. Formation. IV. Microscopic examination of the periodontium following human bone and marrow allograft, autograft and nongraft periodontal regenerative procedures. *J Periodontol* 1978;49: 495-512.

97. Stahl SS, Froum SJ, Kushner J. Healing responses of human intraosseous lesions following the use of debridement, grafting and citric acid root treatment. II. Clinical and histologic observations one year post surgery. *J Periodontol* 1983; 54: 325 – 328.
98. Sculean A, Nikolidakis D, Schwarz F. Regeneration of periodontal tissues: combinations of barrier membranes and grafting materials- biological foundation and preclinical evidence. A systematic review. *J Clin Periodontol* 2008;35(Suppl.8):106-116. doi: 10.1111/j.1600-051X.2008.01263.x.
99. Trombelli L, Heitz-Mayfield L, Neddleman I, Moles D, Scabbia A. Asystematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl.3):117-135.
100. Reynold MA, Aichelmann-Reidy ME, Branch-Mays GL, Gunsolley JC. The efficacy of bone replacement grafts in the treatment of periodontal osseous defects. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:227-265.
101. Wikesjö UME, Lim WH, Razi SS, Sigurdsson TJ, Lee MB, Tatakis DN, Hardwick WR. Periodontal repair in dogs: a bioabsorbable calcium carbonate coral implant enhances space provision for alveolar bone regeneration. *J Periodontol* 2003;74:957-964.
102. Polimeni G, Koo KT, Qahash M, Xiropaidis AV, Albandar JM, Wikesjö UME. Pronostic factors for alveolar regeneration: effect of a space-providing biomaterial on guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2004;31:725-729.
103. Koo KT, Polimeni G, Qahash M, Kim CK, Wikesjö UME. Periodontal repair in dogs: guided tissue regeneration enhances bone formation in sites implanted with a coral-derived calcium carbonate biomaterial. *J Clin Periodontol* 2005;32:104-110.

104. Caffesse RG, Nasjleti CE, Plotzke AE, Anderson GB, Morrison EC. Guided tissue regeneration and bone grafts in the treatment of furcation defects. *J Periodontol* 1993;64:1145-1153.
105. Lekovic V, Kenney EB. Guided tissue regeneration using calcium phosphate implants together with 4 different membranes. A study on furcations in dogs. *J Periodontol* 1993;64:1154-1156.
106. Deliberador TM, Nagata MJH, Furlaneto FAC, Melo LGN, Okamoto T, Sundefeld MLMM et al. Autogenous bone graft with or without a calcium sulphate barrier in the treatment of Class II furcation defects: a histologic and histometric study in dogs. *J Periodontol* 2006;77:780-789.
107. Blumenthal NM, Alves MAEF, Al-Huwais S, Hofbauer AM, Koperski R. Defect-determined regenerative options for treating periodontal intrabony defects in baboons. *J Periodontol* 2003;74:10-24.
108. Kim CK, Kim HY, Chai JK, Cho KS, Moon IS, Choi SH et al. Effect of a calcium sulphate implant with calcium sulphate barrier on periodontal healing in 3-wall intrabony defects in dogs. *J Periodontol* 1998;69:982-988.
109. Caplanis N, Lee MB, Zimmerman GJ, Selving KA, Wikesjö UME. Effect of allogenic freeze-dried demineralized bone matrix on guided tissue regeneration in dogs. *J Periodontol* 1998;69:851-856.
110. Tal H, Artzi Z, Moses O, Necovsky C, Kozlovsky A. Guided periodontal regeneration using bilayered collagen membranes and bovine bone mineral in fenestration defects in the canine. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:509-518.
111. Garrett S. Periodontal regenerations around natural teeth. *Ann Periodontol* 1996;1:621-666.
112. Caton J, Nyman S, Zander H. Histometric evaluation of periodontal surgery. II. Connective tissue attachment levels after four regenerative procedures. *J Clin Periodontol* 1980; 11: 494-503.

113. Karring T, Nyman S, Lindhe J, Sirit M. Potentials for root resorption during periodontal wound healing. *J Clin Periodontol* 1984; 11: 41-52.
114. Karring T, Isidor F, Nyman S, Lindhe J. New attachment formation on teeth with a reduced but healthy periodontal ligament. *J Clin Periodontol* 1985; 12: 51-60.
115. Karring T, Nyman S, Lindhe J. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 41-52.
116. Nyman S, Karring T, Lindhe J, Planten S. Healing following implantation of periodontitis affected roots into gingival connective tissue. *J Clin Periodontol* 1980; 7: 394-401.
117. Loe H, Waerhaug J. Experimental replantation of teeth in dogs and monkeys. *Arch Oral Biol.* 1961; 3:176-184.
118. Andreasen JO, Kristerson L. The effect of limited drying or removal of periodontal ligament. Periodontal healing after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *Acta Odontol Scand* 1981; 39(1):1-13.
119. Andreasen JO. Histometric study of healing of periodontal tissues in rats after surgical injury.II. Healing events of alveolar bone, periodontal ligaments and cementum. . *Odontolo Rev* 1976; 27(2):131-144.
120. Cortellini P, Tonetti M. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontol 2000* 2000;22: 104-132.
121. Becker W, Becker B, Berg L, Prichard J, Caffesse R, Rosenberg E. New attachment after treatment with root isolation procedures: report for treated class III and class II furcations and vertical osseus defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1988; 8:8-23.
122. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human infrabony defects. I. Clinical measures. *J Periodontol* 1993; 64: 254-260.

123. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human intrabony defects. V. Effect of oral hygiene on long term stability. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 606-610.
124. Chung KM, Salkin LM, Stein MD, Freedman AL. Clinical evaluation of a biodegradable collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1990;61: 732-736.
125. Handelsman M, Davarpanah M, Celletti R. Guided tissue regeneration with and without citric acid treatment in vertical osseous defects. *Int J Periodontics restorative Dent* 1991; 11: 351-363.
126. Quteish D, Dolby A. the use of irradiated-crosslinked human collagen membrane in guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 476-484.
127. Selvig KA, Kersten BG, Chamberlain AD, Wikesjö UM, Nilveus RE. Regenerative surgery of intrabony periodontal defects using e- PTFE barrier membranes. Scanning electron microscopic evaluation of retrieved membranes vs. clinical healing. *J Periodontol* 1992; 63: 974-978.
128. Proestakis G, Bratthall G, Söderholm G, Kullendorff B, Grondahl K, Rohlin M, Attström R. Guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects on maxillary premolars. A pilot study. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 766-773.
129. Kersten B, Chamberlain A, Khorsandl S, Wikesjö UM, Selvig KA, Nilveus RE. Healing of the intrabony periodontal lesion following root conditioning with citric acid and wound closure including an expanded PTFE membrane. *J Periodontol* 1992; 63: 876-882.
130. Becker W, Becker B. Treatment of mandibular 3-wall intrabony defects by flap debridement and expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes. Long term evaluation of 32 treated patients. *J Periodontol* 1993; 64:1138-1144.

131. Cortellini P, Clauser C, Pini Prato G. Histologic assessment of new attachment following the treatment of a human buccal recession by means of a guided tissue regeneration procedure. *J Periodontol* 1993; 64: 387-391.
132. Falk H, Fornell J, Teiwik A. Periodontal regeneration using a bioabsorbable GTR device. *J Swed Dent Assoc* 1993; 85: 673-681.
133. Laurell L, Falk H, Fornell J, Johard G, Gottlow J. Clinical use of a bioabsorbable matrix barrier in guided tissue regeneration therapy. Case series. *J Periodontol* 1994; 65: 967-975.
134. Cortellini P, Pini-Prato G. Guided tissue regeneration with a rubber dam: a five case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994; 14: 9-15.
135. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human infrabony defects with titanium reinforced membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1995; 66: 797- 803.
136. Al-Arrayed F, Adam S, Moran J, Dowell P. Clinical trial of cross-linked human type I collagen as a barrier material in surgical periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 1995;22: 371-379.
137. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Interproximal free gingival grafts after membrane removal in GTR treatment of infrabony defects. A controlled clinical trial indicating improved outcomes. *J Periodontol* 1995; 66:488-493.
138. Mattson J, McLey L, Jabro M. Treatment of intrabony defects with collagen membrane barriers. Case reports. *J Periodontol* 1995;66:635-645.
139. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. No detrimental effect of fibrin glue on the regeneration of infrabony defects. A controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 697-702.
140. Mellado JR, Salkin LM, Freedman AL, Stein MD. A comparative study of e-PTFE periodontal membranes with and without decalcified freeze dried bone allografts for the regeneration of interproximal intraosseous defects. *J Periodontol* 1995; 66: 751-755.

141. Chen CC, Wang H, Smith F, Glickman G, Shyr Y, O'Neal R. Evaluation of a collagen membrane with and without bone grafts in treating periodontal intrabony defects. *J Periodontol* 1995; 66: 838-847.
142. Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS. Periodontal regeneration of human intrabony defects with bioabsorbable membranes. A controlled clinical trial. *J Periodontol* 1996; 67: 217-223.
143. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Guided tissue regeneration of deep intrabony defects in strategically important prosthetic abutments. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996; 16:379-387.
144. Becker W, Becker B, Melloning J, Caffesse R, Warrer K, Caton J, Reid T. A prospective multicenter study evaluating periodontal regeneration for class II furcation invasions and intrabony defects after treatment with a bioabsorbable barrier membrane: 1- year results. *J Periodontol* 1996; 67: 641-649.
145. Kim C, Choi E, Cho K, Chai JK, Wikesjö UM. Periodontal repair in intrabony defects treated with a calcium carbonate implant and guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1996; 67: 1301-1306.
146. Gouldin A, Fayad S, Mellonig J. Evaluation of guided tissue regeneration in interproximal defects. II. Membrane and bone versus membrane alone. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 485-491.
147. Murphy K. Interproximal tissue maintenance in GTR procedures: description of a surgical technique and 1 year reentry results. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1996; 16: 463-477.
148. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. The modified papilla preservation technique. A new surgical approach for interproximal regenerative procedures. *J Periodontol* 1995; 66: 261-266.
149. Falk H, Laurell L, Ravald N, Teiwik A, Persson R. Guided tissue regeneration therapy of 203 consecutively treated intrabony defects using a

- bioabsorbable matrix barrier. Clinical and radiographic findings. *J Periodontol* 1997;68: 571-581.
150. Caffesse R, Mota L, Quiñones C, Morrison E. Clinical comparison of resorbable and non-resorbable barriers for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 747-752.
151. Kilic A, Efeoglu E, Yilmaz S. Guided tissue regeneration in conjunction with hydroxyapatite-collagen grafts for intrabony defects. A clinical and radiological evaluation. *J Clin Periodontol* 1997;24: 372-383.
152. Benque'E, Zahedi S, Brocard D, Oscaby F, Justumus P, Brunel G. Guided tissue regeneration using a collagen membrane in chronic adult and rapidly progressive periodontitis patients in the treatment of 3-wall intrabony defects. *J Clin Periodontol* 1997; 24:544-549.
153. Chrsitgau M, Schamlz G, Wenzel A, Hiller K. Periodontal of intrabony defects with resorbable and non-resorbable membranes: 30-month results. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 17-27.
154. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1999;19(6): 589-599.
155. Tonetti MS, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Baldi C, Dubravec D et al. Generalizability of the added benefits of guided tissue regeneration in the treatment of deep intrabony defects. Evaluation in a multi-center randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 1998;69: 1183-1192.
156. Cortellini P, Carnavale G, Sanz M, Tonetti M. Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 981-987.

157. Needleman I, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker R. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001724.
158. Pagliaro U, Nieri M, Rotundo R, Cairo F, Carnevale G, Esposito M et al. Clinical guidelines of Italian Society of Periodontology for the reconstructive surgical treatment of angular bony defects in periodontal patients. *J Periodontol* 2008;79:2219-2232.
159. Mayfield L, Soderholm G, Hallstrom H, Kullendorff B, Edwardsson S, Bratthal G, et al. Guided tissue regeneration for the treatment for the treatment of intraosseous defects using a bioabsorbable membrane. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1998;25(7):833-840.
160. Ratka-Kruger P, Neukranz E, Raetzke P. Guided tissue regeneration procedure with bioresorbable membranes versus conventional flap surgery in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 2000;27:102-127.
161. Murphy K, Gunsolley J. Guided tissue regeneration for treatment of periodontal intrabony and furcation defects. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003; 8: 266-302.
162. Selvig KA. Electron microscopy of Hertwig's epithelial root sheath and early dentin formation in the mouse incisor. *Ac Odon Scand* 1963;21:331-338.
163. Formicola AJ, Krampf JI, Witte ET. Cementogenesis in developing rat molars. *J Periodontol* 1971;42:766-773.
164. Cho MI, Garant PR. Ultrastructural evidence of directed cell migration during initial cementoblast differentiation in root formation. *J Periodont Res* 1988;23:268-276.

165. Bosshardt DD, Schroeder HE. Cementogenesis reviewed. A comparison between human premolars and rodent molars. *The Anatomical Record* 1996; 245:267-292.
166. Slavkin HC, Boyde A. Cementum: An epithelial secretory product? *J Den Res* 1975;53: 157(abstr.409).
167. Slavkin HC. Towards a cellular and molecular understanding of periodontics: Cementogenesis revisited. *J Periodontol* 1976;47:249-255.
168. Owens PDA. Ultrastructure of Hertwig's epithelial root sheath during early root development in premolar teeth in dogs. *Arch Oral Biol* 1978;23:91-104.
169. Owens PDA. A light and electron microscopic study of the early stages of root surface formation in molar teeth in the rat. *Arch Oral Biol* 1980;24:901-904.
170. Lindskog S. Formation of intermediate cementum (I). Early mineralization of aprismatic enamel and intermediate cementum in monkey. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982;2:147.
171. Lindskog S. Formation of intermediate cementum (II). A scanning electron microscopic study of the epithelial root sheath of Hertwig in monkey. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982;2:161.
172. Lindskog S, Hammarström L. Formation of intermediate cementum III: <sup>3</sup>H-tryptophane and <sup>3</sup>H-proline uptake into the epithelial root sheath of Hertwig in vitro. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1982;2:172.
173. Slavkin HC, Bringas P, Bessem C, et al. Hertwig's epithelial root sheath differentiation and initial cementum and bone formation during long-term organ culture of mouse mandibular first molars using serumless, chemically-defined medium. *J Periodontal Res* 1988;23:28-40.
174. Hoffman R. Formation of periodontal tissues around subcutaneously transplanted hamster molars. *J Den Res* 1960;39, 781-798.

175. Ten Cate RC, Mills C, Solomon G. The development of periodontium. A transplantation and autoradiographic study. *The Anatomical Records* 1972;170, 365-380.
176. Ten Cate RC y Mills C. The development of periodontium. The origin of alveolar bone. *The Anatomical Records* 1972;173, 69-78.
177. Andreasen JO. Interrelation between alveolar bone and periodontal ligament repair after replantation of mature permanent incisors in monkeys. *J Periodont Res* 1981; 16, 228-235.
178. Lyngstadaas SP, Lundberg E, Ekdahl H, Andersson C, Getrelius S. Autocrine growth factors in human periodontal ligament cells cultured on enamel matrix derivate. *J Clin Periodontol* 2001; 28:181-188.
179. Van der Pauw MT, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor  $\beta_1$  release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. *J Periodontol* 2000;71:31-43.
180. Gestrelus S, Andersson C, Lidström D, Hammarström L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivate. *J Clin Periodontol* 1997;24:685-692.
181. Hammarström L. Enamel matrix and cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol* 1997;24, 658-668.
182. Listgarten MA, Kamin A. The development of a cementum layer over the enamel surface of rabbit molars. A light and electron microscopic study. *Arch Oral Biol* 1969; 14:961-985.
183. Hamamoto Y, Nakajima T, Ozawa H, Uchida T. Production of amelogenin by enamel epithelium of Hertwig's root sheath. *Oral Surg, Oral Med and Oral Path* 1996; 81, 703-709.

184. Kawase T, Okuda K, Momose M, Kato Y, Yoshie H, Burns DM. Enamel matrix derivate (Emdogain®) rapidly stimulates phosphorylation of the map kinase family and nuclear accumulation of smad2 in both oral epithelial and fibroblastic human cells. *J Periodontal Res* 2001;36: 367-376.
185. Iwata T, Morotome Y, Tanabe T, Fukae M, Ishikawa I, Oida S. Noggin blocks osteoinductive activity of porcine enamel extracts. *J Dent Res* 2002; 81:387-391.
186. Heijl L. Periodontal regeneration with enamel matrix derivative in one human defect. A case report. *J Clin Periodontol* 1997; 24:693-696.
187. Wilson TG. Surgical therapy using enamel matrix proteins. In Wilson TG. Ed. Quintessence Publishing Co, Inc. *Periodontal regeneration enhanced. Clinical applications of enamel matrix proteins.* Illinois 1999;33-54.
188. Mariotti A. Efficacy of chemical root surface modifiers in the treatment of periodontal disease. *Ann Periodontol* 2003;8:205-226.
189. Blömlöf J, Blömlöf L, Lindskog S. Effect of different concentrations of EDTA on smear removal and collagen exposure in periodontitis affected root surfaces. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1997;17:242-249.
190. Hammarström L, Heijl L, Gestrelius S. Periodontal regeneration in buccal dehiscence model monkeys after application of enamel matrix proteins. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 669-677.
191. Bratthall G, Lindberg P, Havemose-Poulsen A, Holmstrup P, Bay L, Söderholm G, et al. Comparison of ready to use Emdogain®Gel and Emdogain® in patient with chronic adult periodontitis. A multicenter clinical study. *J Clin Periodontol* 2001;28:923-929.
192. Nyman S, Lindhe J, Karring T. Healing following surgical treatment and root demineralization in monkeys with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1981;8:249-258.

193. Tokiyasu Y, Takata T, Saygin E, Somerman M. Enamel factors regulate expresión of genes associated with cementoblasts. *J Periodontol* 2000;71:1829-1839.
194. Sculean A, Donos N, Brex M, Karring T, Reich E. Healing of fenestration-type defects following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Investig* 2000;4:50-56.
195. Sculean A, Donos N, Brex M, Reich E, Karring T. Treatment of intrabony defects with guided tissue regeneration and enamel-matrix-proteins. An experimental study in monkeys. *J Clin Periodontol* 2000; 27:466-472.
196. Heard RH, Mellonig JT, Brunsvold MA, Lasho DJ, Meffert RM, Cochran DL. Clinical evaluation of wound healing following multiple exposures to enamel matrix protein derivate in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Periodontol* 2000;71:1715-1721.
197. Heijl L, Heden G, Svardström G, Ostgren A. Enamel matrix derivate (Emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24:705-714.
198. Sculean A, Donos N, Blaes A, Lauermann M, Reich E, Brex M. Comparison of Enamel Matrix Proteins and Bioabsorbable Membranes in the Treatment of Intrabony Periodontal Defects. A Split-Mouth Study. *J Periodontol* 1999;70:255- 262.
199. Zetterström O, Andersson C, Eriksson L, Freriksson A, Friskopp J, Heden G, et al. Clinical safety of enamel matrix derivate (Emdogain) in the treatment of periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24:697-704.
200. Sculean A, Windisch P, Chianatella GC, Donos N, Brex M, Reich E. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2001; 28:397-403.

201. Pontoriero R, Wennström J, Lindhe J. The use of barrier membrane and enamel matrix proteins in the treatment of angular bone defects. A prospective controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 1999;26:833-840.
202. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Comparison of treatments of intrabony defects with enamel matrix derivate versus guided tissue regeneration with a non-reabsorbable membrane. A multicenter controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2003;30:386-393.
203. Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y, et al. Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol* 2000; 74:1821-1828.
204. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. A multicenter ramdomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2002;29: 317-325.
205. Zuchelli G, Bernardi F, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 2002;73: 3-12.
206. Heden G, Wennström J, Lindhe J. Periodontal tissue alterations following Emdogain® treatment of periodontal sites with angular bone defects. A series of case reports. *J Clin Periodontol* 1999;26:855-860.
207. Trombelli L, Bottega S, Zuchelli G. Supracrestal soft tissue preservation with enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. A report of 35 consecutively treated cases. *J Clin Periodontol* 2002;29:433-439.
208. Froum SJ, Weinberg MA, Rosenberg E, Tarnow D. A comparative study utilizing open flap debridement with and without enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects: a 12 months re-entry study. *J Periodontol* 2001;72:25-34.

209. Parodi R, Liuzzo G, Patrucco P, Brunel G, Santarelli GA, Birardi V, et al. Use of Emdogain in the treatment of deep intrabony defects: 12 months clinical results. Histologic and radiographic evaluation. *Int J Periodont Rest Dent* 2000; 20:585-595.
210. Heijl L, Heden G, Svardström G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (Emdogain) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol* 1997;24:705-714.
211. Windisch P, Sculean A, Klein F, Toth V, Gera I, Reich E, et al. Comparison of clinical, radiographic and histometric measurements following treatment with guided tissue regeneration or enamel matrix proteins in human periodontal defects. *J Periodontol* 2002;73:409-417.
212. Mellonig JT. Enamel matrix derivate for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodont Rest Dent* 1999; 19:8-19
213. Sculean A, Chiatella GC, Windisch P, Donos N. Clinical and histologic evaluation of human intrabony defects treated with an enamel matrix protein derivative (Emdogain). *Int J Periodont Rest Dent* 2000;20: 375-381.
214. Yukna RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10 cases series. *J Periodontol* 2000;71:752-759.
215. Esposito M, Grusovin MG, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain) for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. *Cochrane Database Syst rev* 2005;CD003875.
216. Tonetti MS, Fourmouis I, Sullivan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP. Healing post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2004;31:1092-1098.

217. Blumenthal N, Steinberg J. The use collagen membrane barriers in conjunction with combined demineralised bone-collagen gel implants in human infrabony defects. *J Periodontol* 1990;61:319-327.
218. Paolantonio M. Combined regenerative technique in human intrabony defects by collagen membranes and anorganic bovine bone. A controlled clinical study. *J Periodontol* 2002;158-166.
219. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2008;35(8):117-135.
220. Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brex M, Arweiler NB. Five years results following treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 2004;31:545-549.
221. Minabe M, Kodama T, Kogou T, Takeuchi K, Fushimi H, Sugiyama T, et al. A comparative study of combined treatment with a collagen membranes and enamel matrix proteins for the regeneration of intraosseous defects. *Int J Periodont Rest Dent* 2002;22:595-605.
222. Sipos PM, Loos BG, Abbas F, Timmerman MF, van der Velden U. The combined use of enamel matrix proteins and tetracycline-coated expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in the treatment of intra-osseous defects. *J Clin Periodontol* 2005;32:765-772.
223. Donos N, Glavind L, Karring T, Sculean A. Clinical evaluation of an enamel matrix derivative and bioresorbable membrane in the treatment of degree III mandibular furcation involvement: a series of nine patients. *Int J Periodont Rest Dent* 2004; 30:1061-1068.
224. Sculean A, Windisch P, Chiatella GC. Human histologic evaluation of an intrabony defect treated with enamel matrix derivative, xenograft and GTR. *Int J Periodont Rest Dent* 2004;24:326-333.

225. Harris RJ, Harris LE, Harris CR, Harris AJ. Clinical evaluation of a combined regenerative with enamel matrix derivative, bone grafts and guided tissue regeneration. *Int J Periodont Rest Dent* 2007;27:171-179.
226. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Kenney EB, Vasilic N. Combination use of bovine porous bone mineral, enamel matrix proteins and a bioabsorbable membrane in intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2001;72:583-589.
227. Sculean A, Chiantella GC, Miliauskaite A, Brex M, Arweiler NB. Four year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix protein derivative: a report of 46 cases. *Int J Periodont Rest Dent* 2003;23:345-351.
228. Sculean A, Schwartz F, Miliukaite A, Kiss A, Arweiler N, Becker J et al. Treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative or bioabsorbable membrane: an 8-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2006;77:1879-1886.
229. Sculean A, Pietruska M, Arweiler NB, Auschill TM, Nemcovky C. Four-year results of a prospective-controlled clinical study evaluating healing of intrabony defects following treatment with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. *J Clin Periodontol* 2007;34:507-513.
230. Sculean A, Schwarz F, Chiantella GC, Arweiler NB, Becker J. Nine-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative: report of 26 cases. *Int J Periodont Rest Dent* 2007;27:221-229.
231. Parodi R, Santarelli GA, Gasparetto B. Treatment of intrabony pockets with Emdogain: results at 36 months. *Int J Periodont Rest Dent* 2004;24:57-63.

232. Rasperini G, Slivestri M, Ricci G. Long-term clinical observation of treatment of intrabony defects with enamel matrix derivative (Emdogain): surgical reentry. *Int J Periodont Rest Dent* 2005;25:121-127.
233. Heden G, Wennstrom JL. Five year follow-up of regenerative periodontal therapy with enamel matrix derivative at sites with angular bone defects. *J Periodontol* 2006;77:295-301.
234. Trombelli L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Guida L. Autogenous bone graft in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of deep periodontal intra-osseous defects: a report of 13 consecutively treated patients. *J Clin Periodontol* 2006;33:69-75.
235. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L. Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol* 2007;78:231-238.
236. Rosen PS, Reynolds MA. A retrospective case series comparing the use demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol* 2002;73:942-949.
237. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol* 2004;75:1309-1318.
238. Döri F, Arweiler N, Gera I, Sculean A. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or beta-tricalcium phosphate. *J Periodontol* 2005;76:2236-2243.
239. Döri F, Nikolidakis D, Huszar T, Arweiler NB, Gera I, Sculean A. Effect of platelet-rich plasma on the healing of intrabony defects treated with an

- enamel matrix protein derivative and a natural bone mineral. *J Clin Periodontol* 2008;35:44-50.
240. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brex M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol* 2002;73:401-408.
241. Sculean A, Pietruska M, Schwarz F, Willershausen B, Arweiker Nb, Asuchill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol* 2005;32:111-117.
242. Sculean A, Windisch P, Keglevich T, Gera I. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *Int J Periodont Rest Dent* 2005;25:139-147.
243. Jepsen S, Topoll H, Rengers H, Heinz B, Teich M, Hoffmann T, et al. Clinical outcomes after treatment of intrabony defects with EMD/synthetic bone graft or EMD alone. A multicenter randomized controlled randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:420-428.
244. Zuchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol* 2003;74:1725-1735.
245. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB, Madzarevic M. The effectiveness of enamel matrix proteins used in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol* 2001;28:1016-1022.

246. Kuru B, Yilmaz S, Argin K, Noyan U. Enamel matrix derivative alone or in combination with a bioactive glass in wide intrabony defects. *Clin Oral Investing* 2006;10:227-234.
247. Bokan I, Bill JS, Schlangenhaus U. Primary flap closures combined emdogain alone or emdogain and cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol* 2006;33:885-893.
248. Kornman KS, Robertson PB. Fundamental principles affecting the outcomes of therapy for osseous lesions. *Periodontol 2000* 2000; 22: 22-43.
249. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
250. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000* 1997;14:9-11.
251. Grevstad HJ, Leknes KN. Ultrastructure of plaque associated with polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes used for guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol* 1993;20:193-198.
252. Nowzari H, MacDonald ES, Flynn J, London RM, Morrison JL, Slots J. The dynamics of microbial colonization of barrier membranes for guided tissue regeneration. *J Periodontol* 1996; 67:694-702.
253. Selvig KA, Nilvéus RE, Fitzmorris L, Kersten BG, Khorsandi SS. Scanning electron microscopic observations of cell populations and bacterial contamination of membranes used for guided tissue regeneration in human. *J Periodontol* 1996; 61:515-520.
254. Simion M, Trisi P, Maglione M, Piatelli A. A preliminary report on a method for studying the permeability of ePTFE membranes to bacteria in vitro. A scanning electron microscopic and histologic study. *J Periodontol* 1994; 65:755-761.

255. Temprow PJ, Nalbandian J. Colonization of retrieved polytetrafluoroethylene membranes: morphological and microbiological observations. *J Periodontol* 1993; 64: 162-168.
256. Chen YT, Wang HL, Lopatin DE, O'Neal R, MacNeil RL. Bacterial adherence to guided tissue regeneration barrier membranes exposed to the oral environment. *J Periodontol* 1997; 68:172-179.
257. Wang HL, Yuan K, Burgett F, Shyr Y, Syed S. Adherence of oral microorganisms to guided tissue membranes: an in vitro study. *J Periodontol* 1994; 65: 211-218.
258. Lindhe J, Westfelt E, Nyman S, Socransky SS, Heijl L, Bratthall G. Long-term effect of surgical/non-surgical treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1984; 11:484-458.
259. Ramfjord SP, Caffesse RG, Morrison EC, Hill RW, Kerry GJ, Appleberry EA et al. Four modalities of periodontal treatment compared over 5 years. *J Clin Periodontol* 1987; 14:445-452.
260. Machtei EE, Cho I, Dunford R, Norderyd J, Zambon JJ, Genco RJ. Clinical microbiological and histological factors which influence the success of regenerative periodontal therapy. *J Periodontol* 1994; 65:154-161.
261. Heitz-Mayfield L, Tonetti MS, Cortellini P, Lang NP. Microbial colonization patterns predict outcomes of surgical treatment of intrabony defects. *J Clin Periodontol* 2006; 33:62-68.
262. Mombelli A, Zappa U, Bragger U, Lang NP. Systemic antimicrobial treatment and guided tissue regeneration. Clinical and microbiological effects in furcation defects. *J Clin Periodontol* 1996; 23:386-396.
263. Sculean A, Donos N, Miliauskaite A, Arweiler N and Brex M. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4 year follow-up split-mouth study. *J Periodontol* 2001;72:1695-1701.

264. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *J Periodontol* 1995;66:23-29.
265. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol* 1995;22:229-234.
266. Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. Cigarette smoking increases the risk of subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol* 1996;67(suppl):1050-1054.
267. Kalpidis CDR, Ruben Morris P. Treatment of intrabony periodontal defects with enamel matrix derivative: A literature review. *J Periodontol* 2002;73:1360-1376.
268. Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62:123-131.
269. Hugoson A, Thorstensson H, Falk H, Kuylenstierna J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1989;16:215-223.
270. Saffar – Seppälä B, Ainamo J. Periodontal conditions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1992;19:24-29.
271. Thorstensson H, Hugoson A. Periodontal disease experience in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol* 1993;20:352-358.
272. Westfelt E, Rylander H, Blomé G, Jonasson P, Lindhe J. The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. *J Clin Periodontol* 1996; 23:92-100.
273. Mazarita ML, Burmeister JA, Gunsolley JC, Koertge TE, Lake K, Schenkein HA. Evidence for autosomal dominant inheritance and race-specific heterogeneity in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 1994;65: 623-630.

274. Gunsolley JC, Burmeister JA, Tew JG, Best AM, Ranny RR. Relationship of serum antibody to attachment level patterns in young adults with juvenile periodontitis or generalized severe periodontitis. *J Periodontal Res* 1987;75: 796-802.
275. Wilson ME, Kalmar JC. Fc-gamma-RIIA (DC32) – a potencial marker defining susceptibility to localized juvenile periodontitis. *J Periodontol* 1996; 67: 323-331.
276. Schenkein HA, Van Dyke TE. Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and patogénesis. *Periodontol 2000* 1997;6: 7-25.
277. Caffesse RG, Quiñones CR. Polypeptide growth factors and attachment proteins in periodontal wound healing and regeneration. *Periodontol 2000* 1993;1:69-79.
278. McCulloch CAG. Basis considerations in periodontal wound healing to achieve regeneration. *Periodontol 2000* 1993;1:16-25.
279. Kornman KS, Crane A, Wang H-Y, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, et al. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997;24:72-77.
280. Kornman KS, di Giovine FS. Genetic variations in cytokine expression: a risk factor for severity of adult periodontitis. *Ann Periodontol* 1998;3:327-338.
281. Mosley LH, Finseth F, Goody M. Nicotine and its effect on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61:570-575.
282. Wu L, Brucker M, Gruskin E, Roth SI, Mustoe TA. Differential effects of platelet-derived growth factor BB in accelerating wound healing in aged versus young animals: the impact of tissue hypoxia. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:815-824.

283. Chen SW, Wang HL, Glickman GN. The influence of endodóntica treatment upon periodontal wound healing. *J Clin Periodontol* 1997;24:449-456.
284. Gher ME. Non-surgical pocket therapy: dental occlusion. *Ann Periodontol* 1996;1: 567-580.
285. Garret S, Loos B, Chamberlain D, Egelberg J. Treatment of intraosseous periodontal defects with a combined therapy of cictric acid conditioning, bone grafting and placement of collagenous membranes. *J Clin Periodontol* 1988;15:383-389.
286. Tonetti M, Pini-Prato G, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol* 1996;23:548-556.
287. Cortellini P, Tonetti M. Radiographic defect angle influences the outcomes of GTR therapy in intrabony defects. *IADR* 1999;78:381.
288. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD, Molvar MP, Dyer JK. Long-term evaluation of periodontal therapy. II. Incidence of sites breaking down. *J Periodontol* 1996; 67: 103-108.
289. Selvig K, Kersten B, Wikesjö U. Surgical treatment of intrabony periodontal defects using expanded polytetrafluoroethylene barrier membranes: influence of defect configuration on healing response. *J Periodontol* 1993; 64: 730-733.
290. Cortellini P, Pini-Prato G, Baldi C, Clauser C. Guided tissue regeneration with different materials. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1990; 10: 137-151.
291. Nowzari H, Matian F, Slots J. Periodontal pathogens on polytetrafluoroethylene membrane for guided tissue regeneration inhibit healing. *J Clin Periodontol* 1995;22:469-474.

292. Frandsen EV, Sander L, Arnbjerg D, Theilade E. Effect of local metronidazole application on periodontal healing following guided tissue regeneration. Microbiological findings. *J Periodontol* 1994;65:921-928.
293. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol* 1996;1:443-490.
294. Marks SC, Mehta NR. Lack of effect of citric acid treatment of root surfaces on the formation of new connective tissue attachment. *J Clin Periodontol* 1986;13:109-116.
295. Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivate in the treatment of periodontal defects: a literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:382-402.
296. Francetti L, Trombelli L, Lombardo G, Guida L, Cafiero C, Rocuzzo M et al. Evaluation of efficacy of enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects: a 24 month multicenter study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25:461-473.
297. Heden G. A case report study of 72 consecutive Emdogain treated intrabony periodontal defects: clinical and radiographic findings after 1 year. *Int J Periodont Rest Dent* 2000;20:127-139.
298. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodont Res* 1999;34:310-322.
299. Lindhe J, Pontoriero R, Berglundh T, Araujo M. The effect of flap management and bioresorbable occlusive devices in GTR treatment of degree III furcation defects. An experimental study dogs. *J Clin Periodontol* 1995; 22:276-283.
300. Cortellini P, Tonetti M. Clinical performance of a regenerative strategy for intrabony defects: scientific evidence and clinical experience. *J Periodontol* 2005;76:341-350.

301. Sanz M, Tonetti M, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: Results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol* 2004;75:726-733.
302. Crea A, Dassatti L, Hoffmann O, Zafirooulos G-G, Deli G. Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration or enamel matrix derivative: A 3-year prospective randomized clinical study. *J Periodontol* 2008;79:2281-2289.
303. Cardaropoli G, Leonhardt AS. Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. *J Periodontol* 2002; 73:501-504.

# **ANEXO**

## 1.- TABLAS

### Tabla 6

Parámetros clínicos en Baseline

	RTG	DME	p valor* < 0,05
<b>Pacientes (N)</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	
<b>Hombres</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	
<b>Mujeres</b>	<b>8</b>	<b>11</b>	
<b>Fumadores</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
<b>Edad(años)</b>	<b>50,8 ± 6,20</b>	<b>49,25 ± 4,21</b>	<b>NS</b>
<b>Indice placa (media ± SD)</b>	<b>0,33 ± 0,49</b>	<b>0,44 ± 0,51</b>	<b>NS</b>
<b>Indice gingival (media ± SD)</b>	<b>0,4 ± 0,51</b>	<b>0,63 ± 0,5</b>	<b>NS</b>
<b>Profundidad de sondaje (mm; media ± SD)</b>	<b>8,93 ± 2,02</b>	<b>8,63 ± 2,42</b>	<b>NS</b>
<b>Nivel clínico de inserción (mm; media ± SD)</b>	<b>10,33 ± 2,77</b>	<b>10,31 ± 3,16</b>	<b>NS</b>
<b>Recesión (mm; media ± SD)</b>	<b>1,40 ± 1,50</b>	<b>1,69 ± 1,25</b>	<b>NS</b>
<b>Infraóseo (mm; media ± SD)</b>	<b>5,46 ± 2,066</b>	<b>5,188 ± 1,32</b>	<b>NS</b>
<b>Medición LAC-Fondo defecto</b>	<b>10 ± 2,36</b>	<b>10,31 ± 2,18</b>	<b>NS</b>
<b>Distribución de los defectos según frecuencia</b>			
<b>Predominio 1 pared %</b>	<b>13,33</b>	<b>31,25</b>	
<b>Predominio 2 paredes %</b>	<b>66,66</b>	<b>43,75</b>	
<b>Predominio 3 paredes %</b>	<b>20</b>	<b>25</b>	
<b>Exposición membrana según frecuencia</b>	<b>40%</b>		

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 7****Comparación variables de tejidos blandos intergrupos a los 6 meses y al año**

	RTG 6m	DME 6m	p *<0,05	RTG 1a	DME 1a	p *<0,05
Profundidad de sondaje (mm; media $\pm$ SD)	4,13 $\pm$ 1,24	3,33 $\pm$ 0,92	0,025*S	3,47 $\pm$ 0,99	2,5 $\pm$ 0,89	0,08 NS
Nivel clínico de inserción (mm; media $\pm$ SD)	7,13 $\pm$ 1,50	5,56 $\pm$ 1,54	0,007**S	6,46 $\pm$ 1,55	5,00 $\pm$ 1,41	0,01*S
Gan nivel clínico inserción (mm; media $\pm$ SD)	3,20 $\pm$ 2,27	4,75 $\pm$ 2,3	0,037*S	3,86 $\pm$ 2,50	5,31 $\pm$ 2,62	0,06 NS
Reducción prof de sondaje (mm; media $\pm$ SD)	4,73 $\pm$ 1,98	5,56 $\pm$ 2,36	NS	5,46 $\pm$ 2,13	6,125 $\pm$ 2,63	NS
Recesión (mm; media $\pm$ SD)	2,80 $\pm$ 1,26	2,43 $\pm$ 1,31	NS	3,00 $\pm$ 1,06	2,50 $\pm$ 1,26	NS
Diferencia recesión BL 6m (mm)	1,40 $\pm$ 1,38	0,74 $\pm$ 1,28	NS	1,6 $\pm$ 0,975	0,81 $\pm$ 0,9	NS
Indice de placa ( media $\pm$ SD)	0,40 $\pm$ 0,51	0,38 $\pm$ 0,50	NS	0,4 $\pm$ 0,51	0,31 $\pm$ 0,47	NS
Indice gingival (media $\pm$ SD)	0,60 $\pm$ 0,50	0,18 $\pm$ 0,41	0,01*S	0,46 $\pm$ 0,52	0,43 $\pm$ 0,51	NS

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 8****Nivel clínico de inserción**

	Baseline	6 m	p valor (<0,05)	1 a	p valor (<0,05)
DME	10,31±3,15	5,56±1,54	0.001**S	5,00±1,41	0.29 (NS)
RTG	10,33±2,76	7,13±1,50	0.008**S	6,46±1,55	0.24 (NS)
p valor (<0,05)	(0,9)NS	0,007**S		0,01*S	

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9

## Ganancia de inserción

	6 m	1 a	p valor (<0,05)
DME	4.75±2.38	5,31±2.62	0.26 (NS)
RTG	3.2±2.27	3.86±1,55	0.22 (NS)
p valor (<0,05)	0,037*S	0,06 (NS)	

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 10****Distribución de frecuencias en % de ganancia de inserción**

	<b>0 a 1</b>	<b>2 a 4</b>	<b>4 a 5</b>	<b>≥ 6</b>
<b>RTG 6 meses</b>	<b>33,33</b>	<b>33,33</b>	<b>20</b>	<b>13,33</b>
<b>DME 6 meses</b>	<b>6,25</b>	<b>62,5</b>	<b>18,75</b>	<b>12,5</b>
<b>RTG 1 año</b>	<b>26,66</b>	<b>46,66</b>	<b>13,33</b>	<b>13,33</b>
<b>DME 1 año</b>	<b>6,25</b>	<b>62,5</b>	<b>18,75</b>	<b>12,5</b>

Tabla 11

## Profundidad de sondaje (mm)

	Baseline	6 m	p valor (<0,05)	1a	p valor (<0,05)
RTG (media±SD)	8,93 ± 2,02	4,13 ± 1,24	<0,001*	3,46 ± 0,99	0,11 (NS)
DME (media±SD)	8,63 ± 2,42	3,33± 0,92	<0,001*	2,5 ± 0,89	0,09 (NS)
Dif medias	0,3	0,8		0,8	
p valor (<0,05)	0,70(NS)	0,02*		0,008*	

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 12****Reducción de la Profundidad de sondaje**

	<b>Baseline-6m</b>	<b>Baseline-1a</b>
<b>DME</b>	<b>5,56±2,36</b>	<b>6,12±2,63</b>
<b>RTG</b>	<b>4,73±1,98</b>	<b>5,46±2,13</b>
<b>p valor (&lt;0,05)</b>	<b>0,14(NS)</b>	<b>0,2 (NS)</b>

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 13****Ganancia ósea (mm)**

	Gan ósea 6m	Gan ósea 1a	p valor (<0,05)
<b>RTG (media±SD)</b>	<b>3,11 ± 2,17</b>	<b>3,68 ± 2,38</b>	<b>0,50 (NS)</b>
<b>DME (media±SD)</b>	<b>3,36 ± 1,39</b>	<b>3,82± 1,56</b>	<b>0,38 (NS)</b>
<b>Diferencia medias</b>	<b>0,24</b>	<b>0,14</b>	
<b>p valor (&lt;0,05)</b>	<b>0,70(NS)</b>	<b>0,83 (NS)</b>	

NS= No hay diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 14****Relleno óseo en %**

	<b>Rell óseo 6m</b>	<b>Rell óseo 1a</b>	<b>p valor (&lt;0,05)</b>
<b>RTG (media±SD)</b>	<b>53,90 ± 25,07</b>	<b>64,01 ± 23,71</b>	<b>0,26(NS)</b>
<b>DME (media±SD)</b>	<b>63,97 ± 15,61</b>	<b>72,52 ± 17,47</b>	<b>0,15 (NS)</b>
<b>Diferencia medias</b>	<b>10,075</b>	<b>8,51</b>	
<b>p valor (&lt;0,05)</b>	<b>0,18 (NS)</b>	<b>0,26(NS)</b>	

NS= No hay diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 15

## Recesión

	Baseline	6 m	p valor (<0,05)	1a	p valor (<0,05)
DME	1,69±1,25	2,43±1,31	0,001**S	2,5±1,26	NS
RTG	1,4±1,5	2,8±1,26	0,002**S	3,00±1,06	NS
p valor (<0,05)	NS	NS		0,08(NS)	

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 16****Índice de Placa**

	Baseline	6 m	p valor < 0,05	1 a	p valor < 0,05
DME	0,43 ± 0,51	0,37 ± 0,50	NS	0,31 ± 0,47	NS
RTG	0,33 ± 0,48	0,40 ± 0,50	NS	0,40 ± 0,50	NS
p valor < 0,05	NS	NS		NS	

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 17

## Índice de Gingival

	Baseline	6 meses	p valor < 0,05	1 año	p valor < 0,05
DME	0,63 ± 0,50	0,18 ± 0,41	0,02*	0,43 ± 0,51	NS
RTG	0,40 ± 0,51	0,60 ± 0,50	NS	0,46 ± 0,51	NS
P valor <0,05	NS	0,01*		NS	

\*S = Existen diferencias estadísticamente significativas entre RTG y DME.

NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

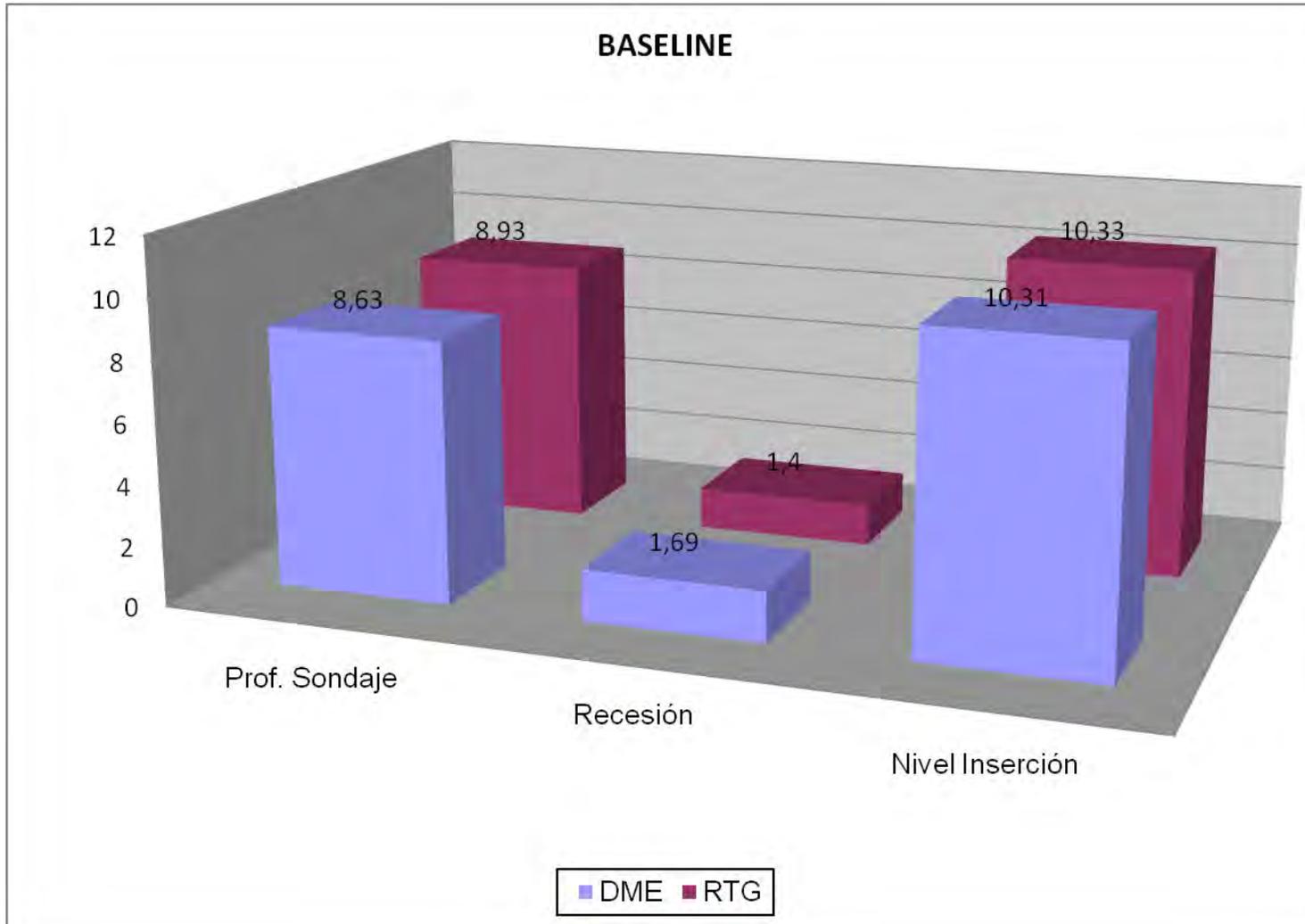
**Tabla 18****Componente intraóseo del defecto**

<b>RTG (media±SD)</b>	<b>5,467±2,06</b>
<b>DME (media±SD)</b>	<b>5,188±1,32</b>
<b>Diferencia medias</b>	<b>0,279</b>
<b>p valor (&lt;0,05)</b>	<b>NS</b>

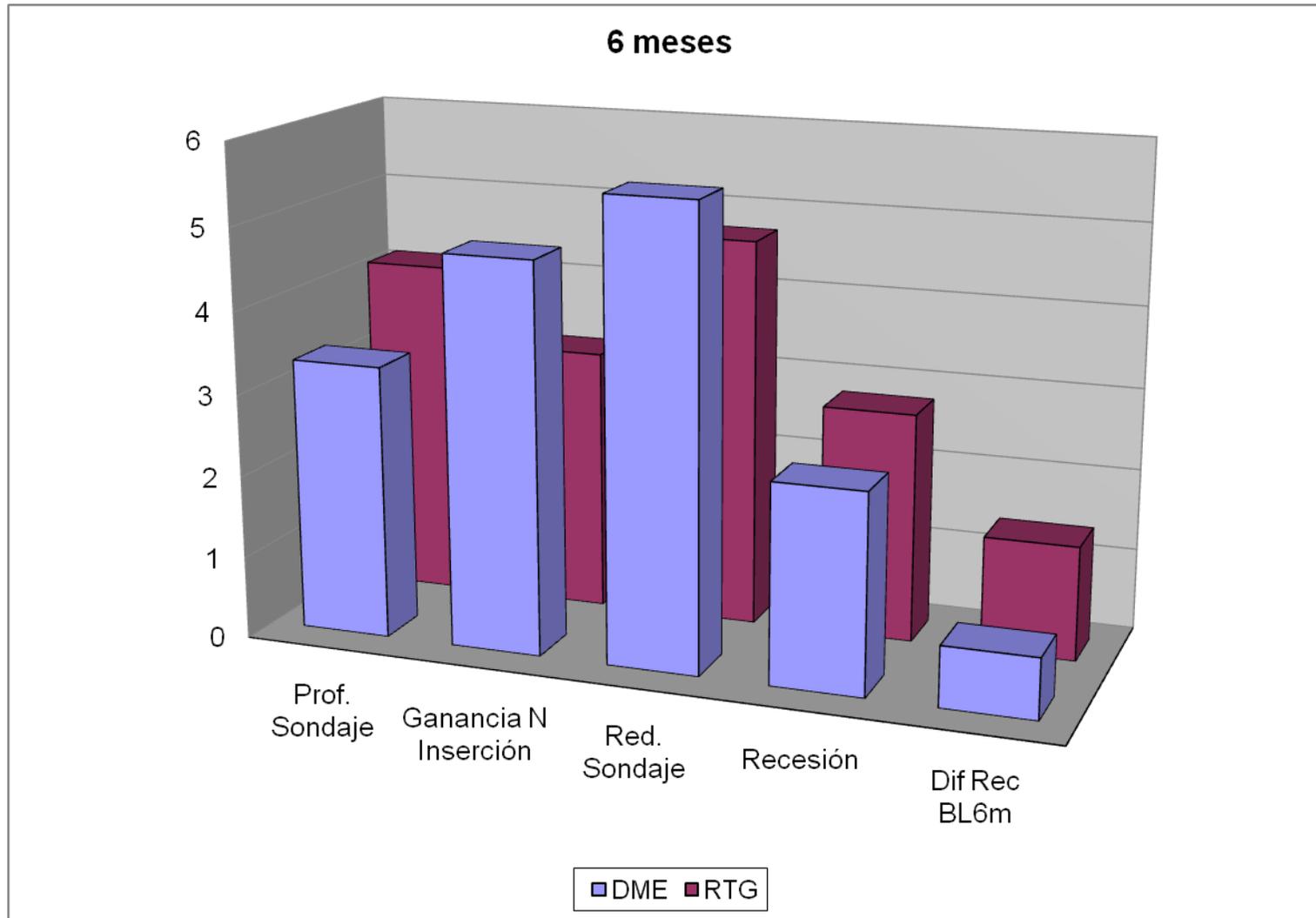
NS = No existen diferencias estadísticamente significativas.

## 2.- GRÁFICOS.

Gráfico 1. Variables clínicas al inicio del estudio medidas en mm.



**Gráfico 2. Cambios en las variables clínicas a los 6 meses del estudio.**



**Gráfico 3. Cambios en las variables clínicas al año del estudio.**

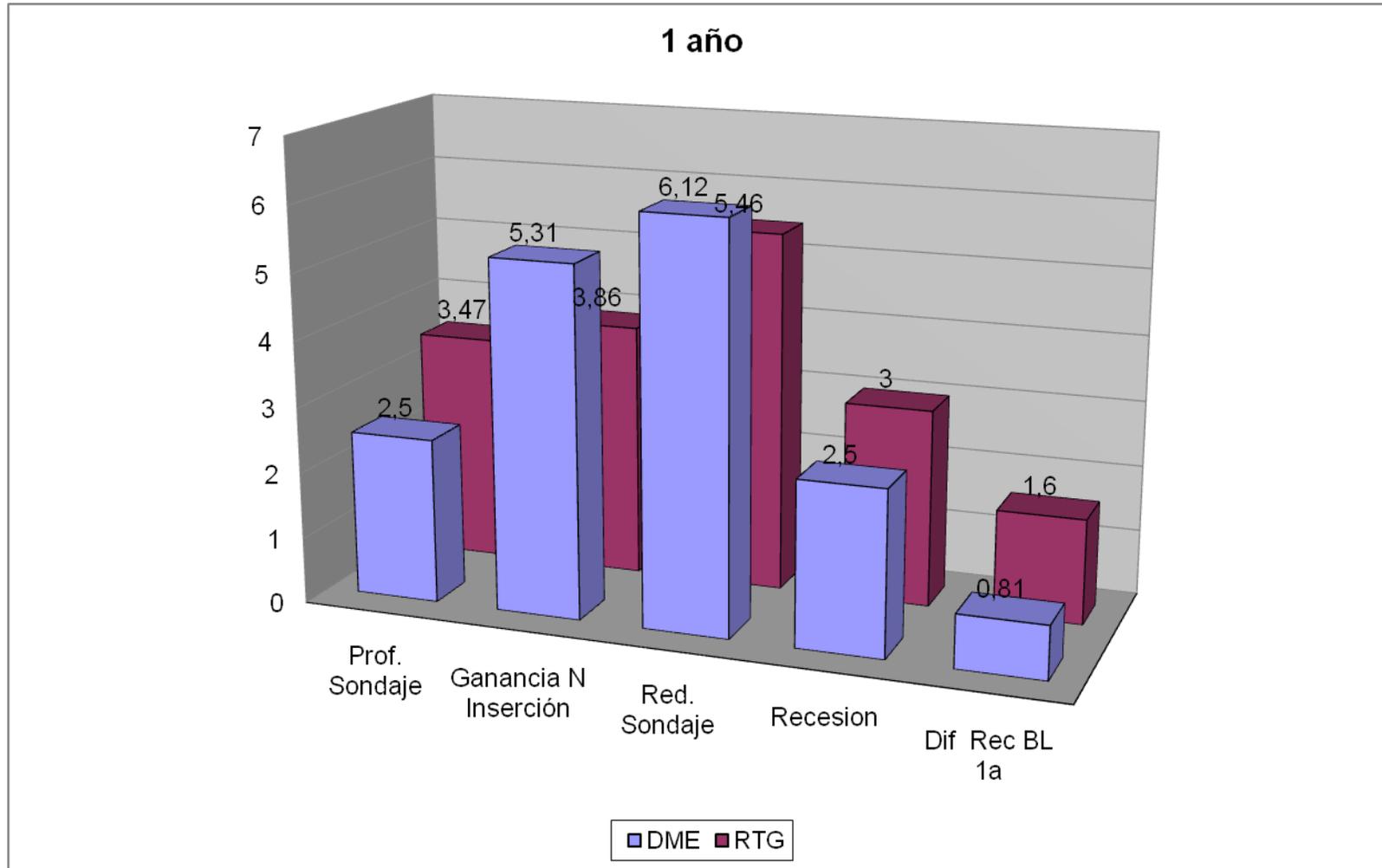


Gráfico 4.

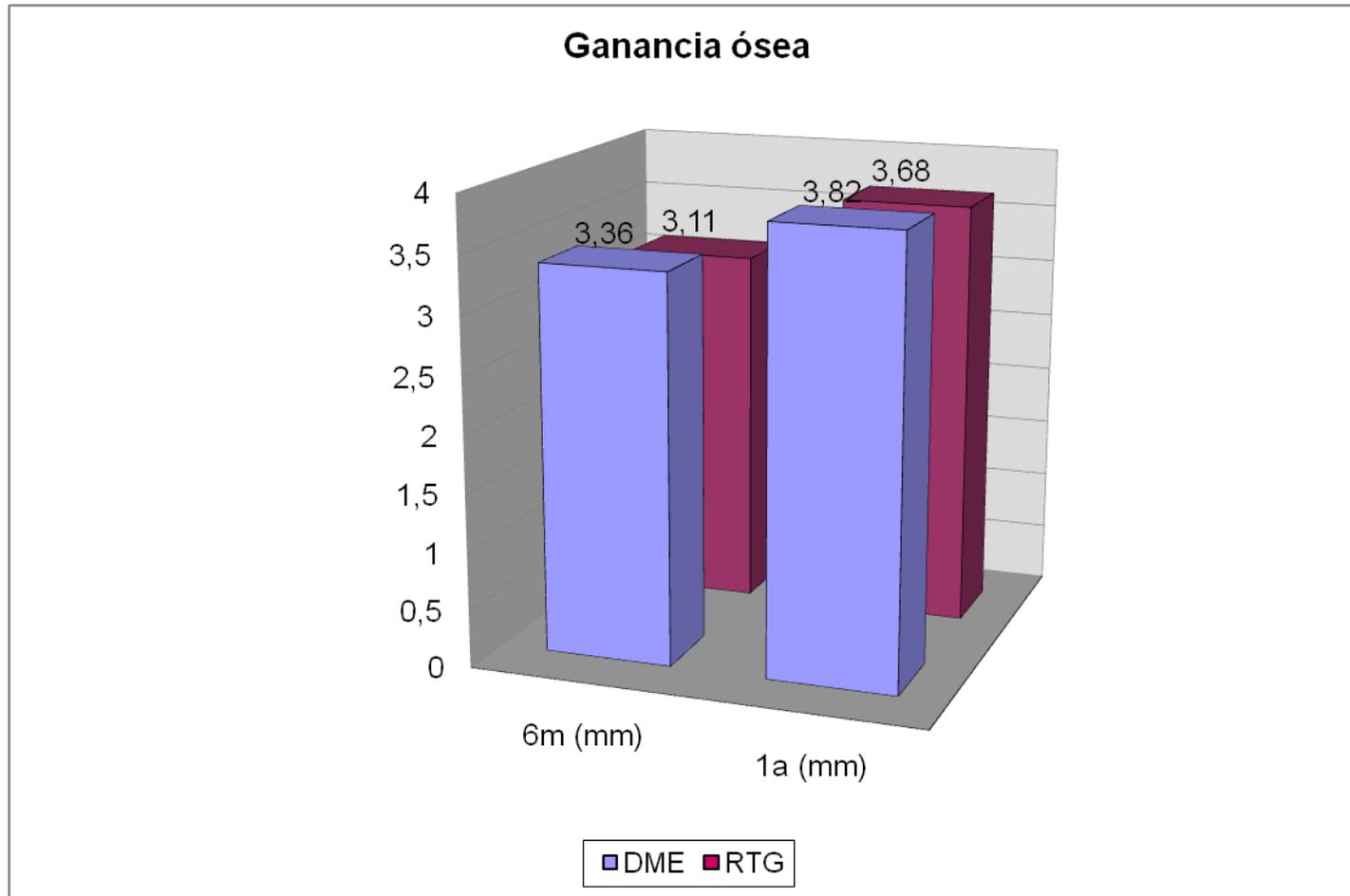
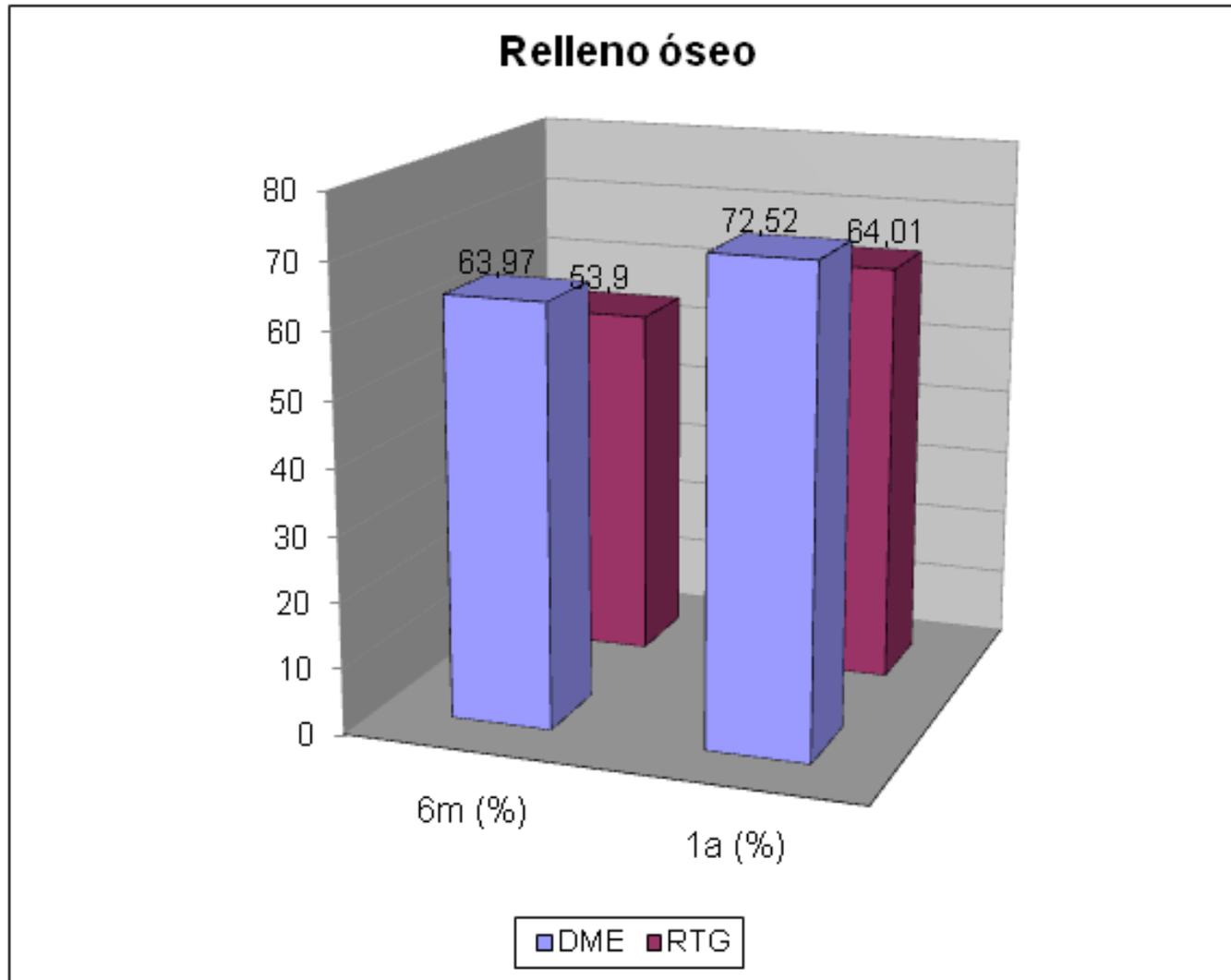


Gráfico 5.



**Gráfico 6. Distribución de frecuencias en % de ganancia de inserción.**

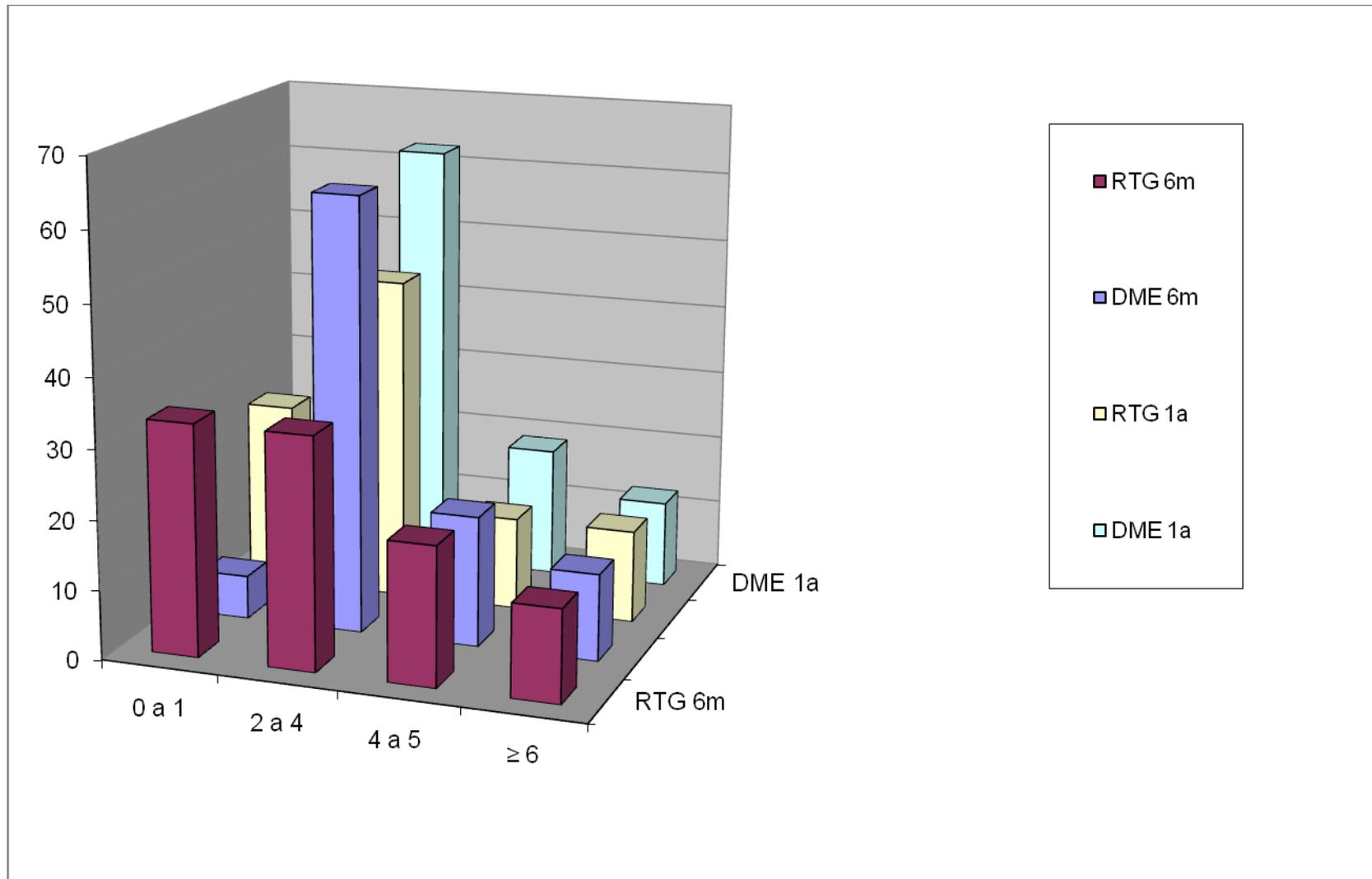


Gráfico 7.

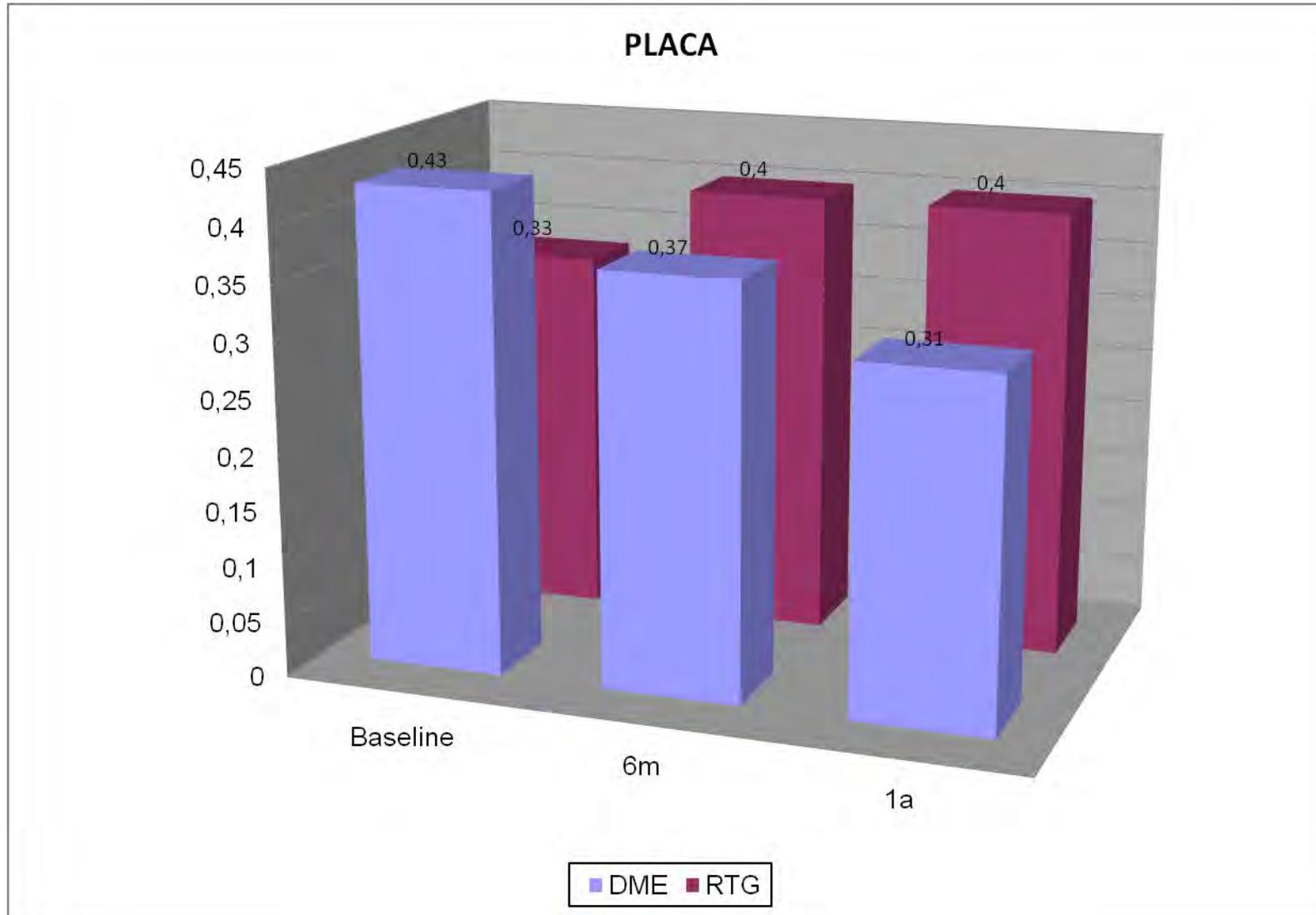


Gráfico 8.

