

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III (Medicina y cirugía bucofacial)



TESIS DOCTORAL

**Tratamiento implantológico en pacientes trasplantados de órgano sólido inmunosuprimidos farmacológicamente.
Estudio prospectivo controlado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Víctor Manuel Paredes Rodríguez

Directores

Gonzalo Hernández Vallejo
Rosa M^a López-Pintor Muñoz

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial



**TRATAMIENTO CON IMPLANTES DENTALES
EN PACIENTES TRASPLANTADOS
INMUNOSUPRIMIDOS FARMACOLÓGICAMENTE.
ESTUDIO LONGITUDINAL CONTROLADO**

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

Víctor Manuel Paredes Rodríguez

Bajo la dirección de los doctores
Gonzalo Hernández Vallejo
Rosa María López-Pintor Muñoz

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III**



TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO
EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE
ÓRGANO SÓLIDO INMUNOSUPRIMIDOS
FARMACOLÓGICAMENTE.
ESTUDIO PROSPECTIVO CONTROLADO**

VÍCTOR MANUEL PAREDES RODRÍGUEZ

2015

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS).....	2
1.1.1 HISTORIA DEL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS).....	2
1.1.2 ACTIVIDAD DE DONACIÓN. TRASPLANTE RENAL Y HEPÁTICO.....	6
1.1.3 TIPOS DE TRASPLANTE.....	9
1.1.4 INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE.....	11
1.1.4.1 Antígenos de histocompatibilidad y otros aloantígenos.....	11
1.1.4.2 Linfocitos t: tipos y mecanismo de activación.....	13
1.1.4.3 Estudio inmunológico del donante y del receptor de trasplante. Tipos de rechazo.....	16
1.1.5 INMUNOSUPRESIÓN EN EL TOS.....	19
1.1.5.1 Agentes que dificultan el reconocimiento del antígeno.....	23
1.1.5.2 Agentes antilinfocitarios.....	24
1.1.5.2.1 Anticuerpo monoclonal anti CD3 OKT3: Muromonab-CD3.....	24
1.1.5.2.2 Globulinas antilinfocitarias.....	24
1.1.5.2.3 Anticuerpo monoclonal anti CD52: Alemtuzumab.....	25
1.1.5.3 Inhibidores de la calcineurina.....	25
1.1.5.3.1 Ciclosporina A (CsA).....	25
1.1.5.3.2 Tacrólimus.....	27
1.1.5.4 Bloqueantes de la unión de la IL-2 con su receptor específico.....	30
1.1.5.5 Inhibidores de la señal de proliferación (ISP).....	30
1.1.5.5.1 Sirólimus.....	31
1.1.5.5.2 Everólimus.....	32
1.1.5.6 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.....	32
1.1.5.6.1 Azatioprina.....	32
1.1.5.6.2 Micofenolato Mofetilo (MMF).....	33
1.1.5.6.3 Micofenolato sódico.....	33

1.1.5.7	Corticosteroides.....	34
1.1.5.8	Bloqueantes selectivos de la coestimulación.....	36
1.1.5.9	Efectos secundarios de los agentes inmunosupresores.....	37
1.1.5.10	Protocolos de inmunosupresión.....	38
1.1.5.10.1	Protocolos de inmunosupresión en trasplante renal.....	40
1.1.5.10.2	Protocolos de inmunosupresión en trasplante hepático.....	42
1.1.6	CUIDADOS DEL PACIENTE TRAS EL TRASPLANTE.....	42
1.1.7	LESIONES ORALES EN PACIENTES TRASPLANTADOS.....	44
1.1.8	CUIDADO DENTAL POST-TRASPLANTE.....	46
1.2.	TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO EN EL PACIENTE	
	TRASPLANTADO DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS).....	48
1.2.1	EL USO DE LOS IMPLANTES DENTALES.....	48
1.2.2	CONTRAINDICACIONES TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO.....	51
1.2.3.	PERIIMPLANTITIS Y MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA.....	54
1.2.4	IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES TRASPLANTADOS.....	58
1.2.4.1	PACIENTES TRASPLANTADOS DE MÉDULA ÓSEA.....	58
1.2.4.2	PACIENTES TOS.....	58
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	63
3.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	68
4.	MATERIAL Y MÉTODO.....	70
4.1	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	71
4.1.1	GRUPO DE ESTUDIO (GE).....	71
4.1.1.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL GE.....	72
4.1.1.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL GE.....	72
4.1.2	GRUPO CONTROL (GC).....	73

4.1.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL GC.....	73
4.1.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL GC.....	74
4.2 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	74
4.3 PROTOCOLO QUIRÚRGICO Y POSTQUIRÚRGICO.....	74
4.4 EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA.....	76
4.4.1 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ÓSEA.....	76
4.4.2 EVALUACIÓN DEL FRACASO DE IMPLANTES.....	77
4.4.3 EVALUACIÓN DE LA PROFUNDIDAD DE SONDAJE.....	77
4.4.4 EVALUACIÓN DE LA PÉRDIDA ÓSEA.....	78
4.4.5 EVALUACIÓN DE LA MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA Y PERIIMPLANTITIS.....	80
4.4.6 EVALUACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO.....	81
4.4.7 EVALUACIÓN DE LA INFECCIÓN POSTOPERATORIA.....	82
4.4.8 EVALUACIÓN DE CONSULTAS DE URGENCIA.....	82
4.4.9 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA.....	83
4.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	85
5. RESULTADOS.....	86
5.1 RESULTADOS EN EL GRUPO DE PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES Y GRUPO CONTROL.....	87
5.1.1 RESULTADOS POR PACIENTE.....	87
5.1.2 RESULTADOS POR IMPLANTE.....	109
5.2 RESULTADOS EN EL GRUPO DE PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS Y GRUPO CONTROL.....	114
5.2.1 RESULTADOS POR PACIENTE.....	114
5.2.2 RESULTADOS POR IMPLANTE.....	134
6. DISCUSIÓN.....	140

7. CONCLUSIONES.....	166
8. BIBLIOGRAFÍA.....	168
9. RESÚMENES.....	186
9.1 RESUMEN EN INGLÉS.....	187
9.2 RESUMEN EN ESPAÑOL.....	191

Este trabajo está dentro del proyecto de investigación al amparo del artículo 83 entre la Universidad Complutense de Madrid, siendo investigador principal el Prof. Dr. Gonzalo Hernández Vallejo, y la empresa Dentaïd S.L.

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y PUBLICACIONES

Parte de los resultados de esta Tesis Doctoral han sido presentados y/o publicados en diversos Congresos Internacionales:

- Póster “Implant survival and peri-implant diseases in immunosuppressed liver transplant recipients”. Paredes VM, Casañas E, López-Pintor RM, de Arriba L, Hernández G. Congreso de la Asociación internacional de investigación odontológica – División europea “Congress of International Association for Dental Research (IADR/PER)”. Dubrovnik (Croacia) 9-13 de Septiembre de 2014.
- Póster “Implant treatment in kidney transplant patients. A prospective clinical study”. Casañas E, Hernandez G, Paredes VM, Lopez-Pintor RM, de Andres A, Torres J, de Vicente JC. Congreso de la Asociación internacional de investigación odontológica – División europea “Congress of International Association for Dental Research (IADR/PER)”. Dubrovnik (Croacia) 9-13 de Septiembre de 2014.
- Póster “Implant survival and peri-implant diseases in immunosuppressed organ solid transplant recipients”. Paredes VM, Lopez-Pintor RM, Casañas E, de Andrés A, de Vicente JC, Hernández G. “XLVII Reunión anual de la Sociedad Argentina de Investigación Odontológica (SAIO). División Argentina de la IADR”. Rosario (Argentina). 13-15 de Noviembre de 2014.

- “Implant survival and peri-implant diseases in immunosuppressed liver transplant recipients”. Paredes VM, Casañas E, López-Pintor RM, de Arriba L, Hernández G. J Dent Res, Vol. 93. Special Issue C: 639 (IADR/PER), 2014.
- “Implant treatment in kidney transplant patients. A prospective clinical study”. Casañas E, Hernandez G, Paredes VM, Lopez-Pintor RM, de Andres A, Torres J, de Vicente JC. J Dent Res, Vol 93. Special Issue C: 640 (IADR/PER), 2014.
- “Implant survival and peri-implant diseases in immunosuppressed organ solid transplant recipients”. Paredes VM, Lopez-Pintor RM, Casañas E, de Andrés A, de Vicente JC, Hernández G. J Dent Res, Vol 93. Special Issue C: F30 (SAIO), 2014.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS)

Para hablar de trasplante en términos científicos, debemos situarnos a finales de la primera mitad del siglo XX, siendo más concretos, en los años cincuenta. A partir de ese momento, los trasplantes de órganos han sido considerados una opción terapéutica válida y efectiva, constituyendo uno de los mayores avances conseguidos en el campo de la Medicina. Podemos definir el trasplante como la sustitución con fines terapéuticos de órganos, tejidos o material celular, procedentes de un donante que habitualmente es un ser humano, vivo o cadáver (1-4).

Los avances conseguidos en materia de trasplantes han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes que los reciben. Esto, evidentemente, repercute también en el campo de la odontología, ya que encontramos, cada vez con más frecuencia, a este tipo de pacientes demandando tratamientos odontológicos, como los implantes dentales (1-4). Por ello, es importante conocer qué tipos de tratamientos podemos ofrecer a estos pacientes, teniendo en cuenta las lesiones orales que más frecuentemente pueden aparecer, la mayoría asociadas al tratamiento inmunosupresor y también las consideraciones que deben tenerse a la hora de tratarlos en el gabinete odontológico.

1.1.1. HISTORIA DEL TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (TOS)

Los primeros TOS en animales se llevaron a cabo en riñón y fueron realizados por Emerich Ullman y Alexis Carrel en 1902. En ambos casos, se colocaron injertos renales en el cuello de dos perros. Fue Carrel, en 1908, quien realizó un autotrasplante renal que marcó un hito en esta época y que garantizó al animal, una perra, una supervivencia de varios años (2,5).

Jaboulay (6) fue quien intentó por primera vez un injerto renal en un ser humano. En 1906 injertó el riñón de un cerdo en el codo de una mujer con síndrome nefrótico. Dicho injerto tuvo que ser extraído al tercer día por falta de función. En el examen histológico se observaron coágulos en los vasos. Urgen y Schonstadt en 1909 realizaron trasplantes

utilizando riñones de monos, pero ninguno de los dos casos funcionó. De los trasplantes realizados hasta esa fecha, se dedujeron dos cosas: que se podía implantar y revascularizar un órgano con anastomosis vasculares y que un riñón privado de sus nervios (cortados al realizar la extracción del riñón) podía seguir funcionando (7).

Murphy, entre los años 1912 y 1914, fue quien aportó el mayor número de argumentos a favor de la “Inmunología del trasplante” y argumentó que “los esfuerzos de investigación debían dirigirse a los métodos biológicos que interferían con las reacciones del organismo frente al tejido extraño” (2).

El primer trasplante renal que se realizó entre humanos fue realizado por Voronoy en 1933 (8). Se utilizó un riñón de cadáver humano para tratar a una mujer ingresada por coma urémico debido a una ingestión de sublimado de Mercurio. No obstante, al realizar el trasplante se conocía la incompatibilidad eritrocitaria entre donante y receptor, falleciendo la paciente a los cuatro días del trasplante. Posteriormente Brigham en 1947 y Lawler en 1950 también realizaron trasplantes entre humanos, siendo el caso de Lawler el primero de un trasplante abdominal humano con restablecimiento de los circuitos vasculares y urinarios naturales, aunque acabó fracasando como los anteriores (4,9).

Küss realiza en 1951 el primer trasplante de donante vivo con un riñón disponible extraído por motivos terapéuticos que tampoco funcionó. En ese mismo año se realizan nuevos intentos en Europa, Estados Unidos y Canadá sin éxito (2). Tras el fracaso en 1952 de un trasplante de madre a hijo realizado por Vaysse y Oeconomos (10) en París y los resultados de los injertos de piel, se concluye que “sólo podían ser seleccionados, como terreno racional para una sustitución de riñón, los gemelos univitelinos, al ser de la misma constitución genética”. Ya en 1954, en Boston primero, por el equipo de Murray, Merrill y Harrison (11), y en París después, por el equipo de Hamburger, tienen lugar los dos primeros éxitos de trasplante renal entre gemelos bicigóticos previa inmunosupresión, tras haber hecho muchas investigaciones para verificar la viabilidad del caso (grupos sanguíneos, injertos de piel cruzados con verificaciones histológicas, etc.). Ambos receptores fueron irradiados previamente con dosis subletales y posteriormente recibieron corticoides. Ambos pacientes vivieron más de 20 años. (12,13).

A partir de principios de los años sesenta, los investigadores comienzan a plantearse que, ya que la compatibilidad total o parcial del injerto con el receptor era lo que determinaba el éxito de un trasplante, una solución posible para evitar el rechazo, aparte de la histocompatibilidad, podría ser inhibir la reacción natural de defensa del organismo contra el tejido extraño, es decir, la inmunosupresión. Desde entonces los estudios van encaminados al conocimiento y definición de los mecanismos involucrados en el rechazo (4,12).

En 1960 se consigue llevar a cabo con éxito trasplantes renales en ausencia de gemelaridad, utilizando también irradiación total pretrasplante y corticoides (7,9).

Cabe destacar que en 1954, a la vez que se inicia la irradiación, comienza la experimentación animal con fármacos inmunosupresores. Se ensayan diferentes fármacos, tales como metotrexato, ciclofosfamida, corticoides, actinomicina, azaserina y, sobre todo, las tiopurinas. En 1960, Calne comienza a investigar el uso de azatioprina en trasplantes renales entre animales. En 1962 se consigue realizar el primer trasplante exitoso entre humanos sin necesidad de irradiación previa y manteniendo corticoides y azatioprina y se estudia la posibilidad de constituir “grandes grupos de potenciales receptores”, ya que “cuanto mayor sea el grupo, más fácil será encontrar un receptor compatible y prepararlo para la operación en un plazo muy corto de tiempo” (12).

Entre 1964 y 1968 se afianza el término de muerte cerebral o “coma sobrepasado”, lo que tuvo un importante papel en el trasplante de órganos. La posibilidad de extraer el órgano “en vivo” revoluciona la historia del TOS, tanto de trasplante renal como de otros órganos. Estos avances serán decisivos, pero no ocurrirán sin problemas desde el punto de vista legal (9).

El primer trasplante exitoso de hígado, fue llevado a cabo por el Dr. Thomas Starzl en 1967, también en el hospital Brigham de Boston. Éste fue seguido de gran cantidad de hitos históricos en la historia de los trasplantes, entre ellos mejoras en los procedimientos quirúrgicos y la preservación de los órganos de los cadáveres, además de aumentar la comprensión de los mecanismos inmunológicos que están relacionados con el rechazo al órgano (4,14).

En 1967 se comienzan a usar las globulinas antilinfocitarias y se vislumbra el importante papel del tipaje del HLA (Antígenos leucocitarios humanos), relacionando una evolución clínica más favorable con una buena correlación del tipaje HLA (2). La aparición de la ciclosporina A (CsA) en 1976 marca uno de los hitos más importantes en la historia del trasplante, ya que este nuevo fármaco demuestra ser el agente inmunosupresor más importante y el menos tóxico descubierto hasta la fecha. Borel y Calne lo ensayan y lo introducen en clínica en 1979. Sus efectos secundarios serán obviados a partir de 1982, siendo adoptado desde entonces en los protocolos de trasplantes asociado o no a los fármacos ya conocidos, obteniendo respuestas espectaculares en la supervivencia del injerto (15,16).

Posteriormente, se han descubierto nuevos inmunosupresores como el tacrólimus (FK-506), el micofenolato mofetilo, el sirólimus y el everólimus, utilizados actualmente en el TOS. El trasplante comienza su andadura en España en la década de los sesenta, cuando pasado el año 1965 los doctores Gil-Vernet y Caralps (17), del Hospital Clinic de Barcelona y los doctores Alférez y Hernando, de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid llevan a cabo los primeros trasplantes renales con éxito en nuestro país (4).

La donación y los trasplantes en España durante las décadas de los sesenta y setenta carecieron de regulación legal, lo que impedía un desarrollo integrado de estas técnicas terapéuticas. El gran interés por ordenar este aspecto, tanto por parte de los profesionales como por parte de los enfermos, facilitó la promulgación de la Ley 30/1979 y el Real Decreto 426/1980 que desarrollaban la ley de trasplantes (18). Tras su promulgación se crearon equipos de trasplante por todo el país y equipos de donación en todos los grandes hospitales. A finales de los años ochenta, ya se habían iniciado los trasplantes de riñón, hígado, corazón y páncreas. En 1989, debido a las presiones de enfermos y profesionales se crea la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), potenciando la colaboración entre autonomías, siguiendo criterios de proximidad geográfica y complementariedad. La organización de la coordinación se estructura en tres niveles: Nacional, autonómico y hospitalario. Esta organización ha hecho que España haya sido el primer país en cuanto a donaciones y trasplantes se refiere, realizándose el mayor número de trasplantes por millón de habitantes, manteniéndose hoy día entre los primeros países, según los datos del Observatorio global de donación y

trasplantes (GODT, por sus siglas en inglés) y siendo el país que más trasplantes realiza a partir de donantes muertos (4,18).

1.1.2. ACTIVIDAD DE DONACIÓN. TRASPLANTE RENAL Y HEPÁTICO

Las tasas de donantes por millón de población (pmp) en nuestro país han aumentado considerablemente desde finales de los años ochenta. En la Tabla I podemos observar las donaciones pmp durante el año 2010 por países.

Tabla I. Tasa de donantes de órganos por países. Año 2010		
PAIS	TASA DE DONANTES DE ÓRGANOS pmp 2010	
	Riñón	Hígado
Croacia	55,45	23,86
Noruega	53,67	18,16
Portugal	53,55	22,90
Estados Unidos	53,21	19,81
Holanda	52,23	8,13
Austria	48,45	16,79
España	47,34	20,66

En nuestro país, un 38% de los donantes son mayores de 60 años y más de la mitad de los trasplantes proceden de pacientes que han sufrido una hemorragia cerebral. La utilización de órganos provenientes de pacientes mayores, pacientes en asistolia y la estabilización de las negativas de familiares (hasta el 20%) hacen que cada año que pasa aumente la tasa de donación (19,20).

Los trasplantes renales y los trasplantes hepáticos son, con diferencia, los TOS que se realizan con más frecuencia en España, seguido de trasplantes cardíacos, pulmonares y pancreáticos, como podemos observar en la Tabla II, destacando un aumento en 2013 del 19,7% en trasplante pulmonar y del 10,8% en trasplante de páncreas (19).

TIPO DE TRASPLANTE	NÚMERO DE TRASPLANTES (2012)	NÚMERO DE TRASPLANTES (2013)
Trasplante renal	2551	2552
Trasplante hepático	1084	1093
Trasplante cardiaco	247	249
Trasplante pulmonar	238	285
Trasplante pancreático	83	92
Trasplante de intestino	8	8
Total	4211	4279

Si analizamos, por ejemplo, las gráficas sobre la evolución de los trasplantes renales en España, observamos que las cifras de trasplantados han aumentado considerablemente en los últimos años. Durante 2012, se realizaron 2551 trasplantes renales, lo que sitúa a nuestro país a la cabeza mundial pmp de este tipo de trasplante (Figura 1) (19,20).

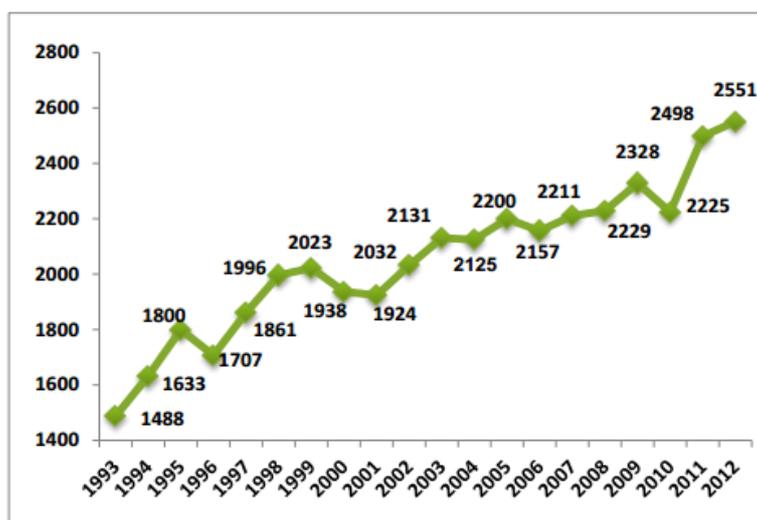


Figura 1. Evolución del trasplante renal en España. Años 1993-2012.

También es frecuente la realización de trasplante conjunto páncreas-riñón, sobre todo en pacientes con patología diabética (20). La actividad de trasplante renal en España, a diferencia de la mayoría de los países que realizan estos tratamientos, se realizan a expensas de donantes cadáver (19). En la Tabla III podemos observar el número de

trasplantes renales y de trasplantes hepáticos realizados por Comunidades Autónomas durante el año 2013 (19).

Tabla III. Trasplantes renales y hepáticos por Comunidades Autónomas		
COMUNIDAD AUTÓNOMA	TRASPLANTE RENAL. AÑO 2013	TRASPLANTE HEPÁTICO. AÑO 2013
Andalucía	412	195
Aragón	85	32
Asturias	48	34
Baleares	39	---
Canarias	101	36
Cantabria	61	22
Castilla La Mancha	94	---
Castilla León	108	49
Cataluña	540	167
Comunidad Valenciana	237	126
Extremadura	30	30
Galicia	132	85
La Rioja	16	---
Madrid	406	189
Murcia	61	42
Navarra	26	23
País Vasco	156	63

La esperanza media de un trasplante renal es aproximadamente de 14 años (20,21). Muchos de los pacientes que tienen un fracaso de trasplante renal vuelven a diálisis, siendo de nuevo candidatos para trasplante. Por todo esto, podemos decir que el trasplante renal y el trasplante hepático en España es una terapéutica bien establecida y organizada en todos los hospitales acreditados para la actividad de donación, extracción y trasplante. La principal limitación para su total desarrollo sigue siendo, hoy en día, la escasez de órganos.

1.1.3. TIPOS DE TRASPLANTE

La existencia del sistema inmune adaptativo complica la sustitución de órganos o tejidos dañados mediante trasplante, dado que cuando se produce un intercambio de tejidos, hay una serie de barreras genéticas e inmunológicas entre donante y receptor. En la tabla IV observamos la clasificación de los trasplantes según la relación genética entre donante y receptor (22-25):

Tabla IV. Tipos de trasplante según la relación genética entre donante y receptor	
TIPO DE TRASPLANTE	CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE
Autoinjerto	Cuando el injerto es trasplantado de un individuo a sí mismo. Este injerto no será rechazado.
Isoinjerto	El trasplante se produce entre dos individuos genéticamente idénticos, por ejemplo entre gemelos monocigóticos o clones. Este injerto tampoco es rechazado, ya que receptor y donante expresan los mismos antígenos.
Alloinjerto	El injerto se realiza entre dos individuos genéticamente distintos pero de la misma especie. Este es el trasplante que se realiza más frecuentemente. Ciertos antígenos expresados por el aloinjerto son diferentes a los del receptor, por lo que pueden ser reconocidos como extraños, lo que lleva a desencadenar su rechazo por el receptor. No obstante, los aloinjertos en sitios inmunoprivilegiados son a menudo aceptados, como es el caso del aloinjerto de córnea. Los pacientes que reciben un aloinjerto necesitan un tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del injerto trasplantado.
Xenoinjerto	Se produce entre dos individuos pertenecientes a especies distintas. Es el tipo de injerto más rápidamente rechazado, por lo que hoy en día no se realiza en seres humanos.

Respecto al trasplante renal y al hepático, el tipo que se realiza más frecuentemente en España es el procedente de donante cadáver, generalmente de individuos en situación de muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores no metastatizantes. Por otro lado, cada vez es más frecuente considerar como donante a los cadáveres en situación de asistolia tras reanimación cardiopulmonar sin éxito. A estos pacientes se les diagnostica muerte por el cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias y el trasplante se realiza siempre que el centro tenga un protocolo específico para este tipo de donantes (1,19,26,27).

La donación de donante vivo es una práctica cada vez más frecuente en nuestro país y los resultados obtenidos son superiores a los obtenidos con donante cadáver, tanto a corto como a largo plazo. Las circunstancias que explican esos resultados son: la compatibilidad HLA entre los relacionados genéticamente y una rigurosa selección de donantes y receptores, una alta tasa de función inicial y la menor incidencia de lesiones hemodinámicas, isquémicas o producto de la preservación que sufren los injertos procedentes de donante cadáver (1,19,26). No obstante, cabe destacar la modalidad del trasplante cruzado, ya que en 2013 se ha constatado un gran aumento de dicha modalidad, habiéndose realizado 41 del total de trasplantes renales procedentes de donante vivo, siendo un 11% del total (19).

1.1.4. INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

1.1.4.1. ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y OTROS ALOANTÍGENOS

La presencia del sistema inmune adaptativo complica la sustitución de órganos o tejidos dañados mediante trasplante, debido a que la exposición a los antígenos foráneos del injerto induce una vigorosa respuesta inmune que lleva, a menudo, al rechazo del órgano trasplantado (22,28-30). Los antígenos clásicamente denominados de trasplante son las moléculas de histocompatibilidad. La función de estas moléculas es la presentación de antígenos a los linfocitos T. En el rechazo de injertos, los antígenos presentados provienen del órgano trasplantado, ya que estos antígenos, al ser extraños, deben ser eliminados por el sistema inmune, principalmente mediante una respuesta celular (22,29,30).

En el intercambio de tejidos existen una serie de barreras genéticas entre donante y receptor. Ciertos antígenos expresados por el aloinjerto son diferentes a los del receptor, pudiendo ser reconocidos como extraños, lo que lleva a su rechazo por parte del receptor (22). La base celular de la alorreactividad es el reconocimiento, por parte de los linfocitos T, del receptor de las moléculas de histocompatibilidad del donante, que se convierten, en esta situación particular, en antígenos. Por dicha razón, las moléculas de histocompatibilidad se denominan, a menudo, antígenos de histocompatibilidad o

antígenos HLA. Cuando se cultivan “in vitro” linfocitos procedentes de individuos no relacionados genéticamente (linfocitos alogénicos), se produce una vigorosa proliferación celular. Esta proliferación es debida al reconocimiento de los antígenos HLA “no propios” por los linfocitos T, e implica una reacción policlonal dirigida contra todas y cada una de las moléculas HLA no compartidas por las células (22). Los antígenos HLA se clasifican en dos grandes grupos (29-31):

- **Antígenos HLA de clase I (presentes en los locus A, B y C):** Presentes en casi todas las células, funcionan como lugares de reconocimiento de proteínas extrañas sintetizadas endógenamente (como antígenos virales o tumorales). Los antígenos asociados con moléculas de clase I son reconocidos por linfocitos T citotóxicos CD8.
- **Antígenos HLA de clase II (presentes en los locus DR, DP y DQ):** Se encuentran sobre todo en células presentadoras de antígeno (CPA) (como por ejemplo linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas) y tienen un papel crucial en la iniciación de la respuesta inmune frente a antígenos del trasplante.

Si bien los antígenos HLA son los principales responsables de estas reacciones de rechazo, existen sistemas que provocan reacciones de rechazo más débiles y lentas, siendo denominados antígenos menores de histocompatibilidad. Estos antígenos son responsables de las reacciones de rechazo en trasplantes de órganos realizados entre individuos HLA idénticos (22,32).

Por último, existen ciertos aloantígenos que no se denominan de histocompatibilidad porque inducen reacciones principalmente humorales, pero que son capaces de provocar el rechazo del injerto (y más frecuentemente de las transfusiones de sangre) en pocas horas, debido a la existencia de aloanticuerpos preformados. Estos aloantígenos son los sistemas ABO y Rh y son peligrosos sólo para aquellos tejidos que pueden expresar los correspondientes aloantígenos. Por ejemplo, los aloanticuerpos anti-A y/o anti-B son importantes en el TOS y en las transfusiones, ya que tanto los endotelios como los hematíes expresan dichos antígenos. Los anticuerpos anti-Rh, en cambio, sólo son perjudiciales para las transfusiones, ya que no se expresa el Rh en el riñón ni en el hígado (22).

1.1.4.2. LINFOCITOS T: TIPOS Y MECANISMO DE ACTIVACIÓN (CON ESPECIAL RELEVANCIA EN EL TRASPLANTE)

Las células T son el elemento fundamental de la respuesta inmunitaria mediada por células de la inmunidad adaptativa. Hay un subgrupo de linfocitos T que expresa en su superficie la molécula CD8 denominado células T citotóxicas, cuya misión es destruir células patológicas. También existen otros linfocitos T, denominados linfocitos T helper (Th), que se caracterizan por la expresión de la molécula de superficie CD4 y se dividen a su vez en dos grupos, los Th1 y Th2 (22).

La activación de los linfocitos T es un proceso complejo que implica que el linfocito virgen, pequeño y en reposo, entre en el ciclo celular, se divida rápidamente y produzca clones de células T. La interleukina-2 (IL-2), producida por células T activadas, dirige su proliferación y diferenciación, actuando como factor de crecimiento de las células T (33-35).

Las células T expresan receptores proteicos (TCR) que se unen de un modo específico a los complejos péptido-CMH (complejo mayor de histocompatibilidad). El TCR permite a los linfocitos T reconocer los complejos antígeno-CMH. Cuando el antígeno se une al TCR, tiene lugar un cambio conformacional en el CD3 que activa la señal intercelular, denominada Señal 1, que es necesaria, aunque no suficiente, para la activación de la célula T. Cuando el linfocito T recibe únicamente la Señal 1, se produce una anergia específica del antígeno y la célula ni produce citoquinas ni se divide, permaneciendo no estimulada durante varias semanas (en un proceso denominado anergia clonal) o sufre apoptosis (36,37). (Figura 2).

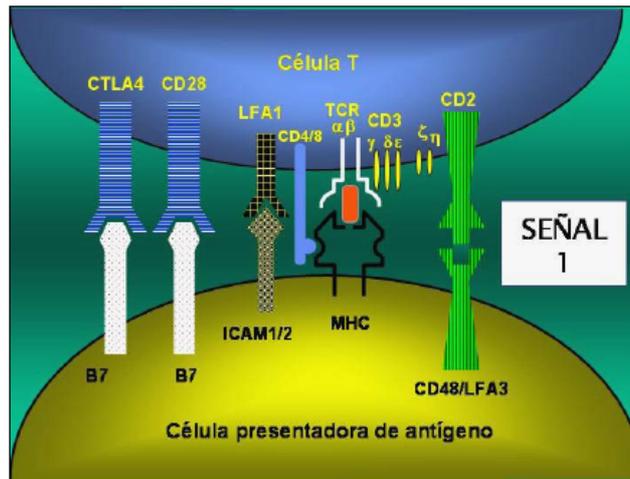


Figura 2. Señal 1: Complejo receptor de las células T-CD3 con moléculas accesorias que se unen al CMH, que contiene un péptido en su lugar de unión. Modificado de Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001 (38).

La segunda señal para la activación de los linfocitos T depende de la interacción entre varias moléculas accesorias existentes en la CPA y el linfocito T. De este modo, la molécula CD4 se une a moléculas del CMH de clase II, facilitando la transducción de señal del complejo TCR-CD3. Del mismo modo, la molécula CD8 se une a las moléculas del CMH de clase I y estabiliza esta unión. Por otra parte, hay otras moléculas en la superficie de las células T, tales como CD2, CD28, LFA-1 y VLA pertenecientes a la superfamilia de las integrinas que contribuyen a mantener la unión entre las células y aportan señales coestimuladoras para la activación completa de las células T (39).

En la activación de los linfocitos T se producen cuatro acontecimientos esenciales en el citoplasma, que podemos observar en la Figura 3 (40):

- Fosforilación de tirosina de proteínas.
- Hidrólisis de fosfolípidos de membrana.
- Aumento del Calcio intracelular.
- Aumento de la actividad de la proteína kinasa C (PKC).

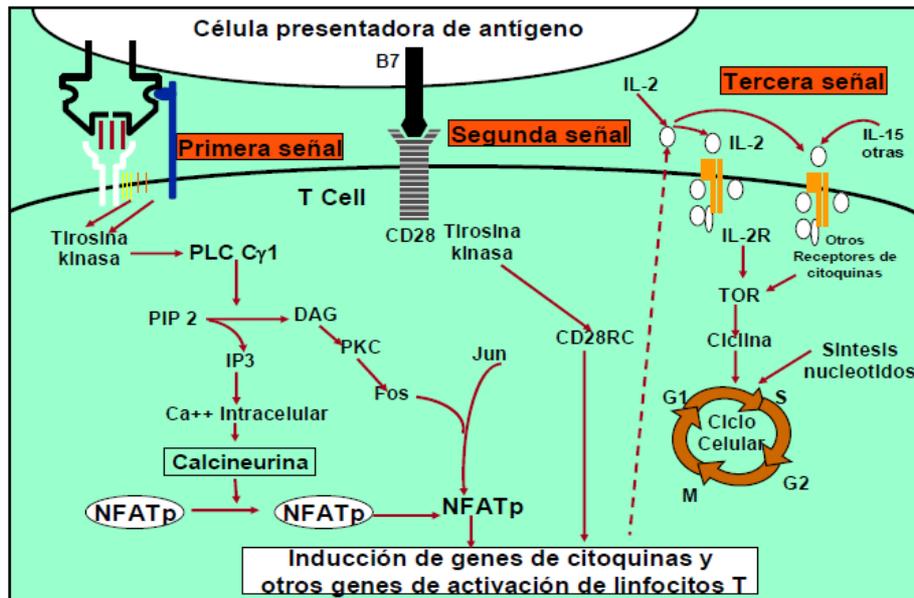


Figura 3. Vías intracelulares en la activación de los linfocitos T. Modificado de Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001 (38).

La activación de la señal intracelular tras la unión de un ligando a su receptor comienza con la activación de proteínas tirosin-kinasa, que son enzimas que afectan a la actividad de otras proteínas añadiendo un grupo fosfato a ciertos residuos de tirosina (41). Ello da como resultado finalmente la liberación de Calcio en el citosol aproximadamente siete veces su valor basal. El Calcio intracelular aumentado provoca la activación de la proteína calmodulina y el complejo Calcio-calmodulina activa otras quinasas y fosfatasas incluyendo la calcineurina, que es una fosfatasa con un papel clave en la activación de factores que transmiten la señal a lo largo de vías que convergen finalmente en el núcleo celular (40,42). Así, la calcineurina, en presencia de Calcio intracelular elevado, defosforila el precursor citosólico del factor nuclear de las células T activadas (NFAT) que de este modo es capaz de penetrar en el núcleo actuando como una proteína reguladora de la transcripción. Dentro del núcleo, el NFAT se une de modo cooperativo con los protooncogenes c-fos y c-jun (que estabilizan la unión del NFAT al ADN) y este complejo, a su vez, se une a la secuencia promotora del gen de la IL-2, aumentando la transcripción del mismo (42-44).

El diacilglicerol (DAG) permanece asociado a la superficie interna de la membrana plasmática y ayuda a la activación de los miembros de la familia de la PKC, que son serín-treonín-proteinkinatas que inician vías de señalización que conducen también al

núcleo. De este modo favorece la síntesis de elementos reguladores nucleares como son c-fos y c-jun. Todas estas señales producen la activación por parte de las células CD4 de la expresión de genes para IL-2 y para el receptor de ésta (44,45).

Por otro lado, las citoquinas se unen a su receptor provocando la señal 3, que permite que se active toda la cascada de activación del linfocito T, originándose la división celular (Figura 3) (44-46). El linfocito T que estaba en fase quiescente (Go) comienza a activarse, expresando activamente genes para IL-2 y receptor de IL-2.

Las células T en reposo expresan una forma de receptor de IL-2 y la unión de IL-2 a su receptor provoca la entrada de la célula en fase G1b en la que se sintetizan citoquinas proinflamatorias y receptores de superficie. Posteriormente, la célula entra en fase S, en la que se dobla el contenido de ADN y sufre una división mitótica, comenzando el proceso de expansión clonal (44-46).

1.1.4.3. Estudio inmunológico del donante y del receptor de trasplante.

Tipos de rechazo

El éxito de los TOS no hubiera sido posible si no se hubiesen identificado los mecanismos inmunológicos que intervienen en el reconocimiento celular, en la diferenciación entre lo propio y lo ajeno al organismo y en la destrucción por parte del sistema inmune de las estructuras reconocidas como extrañas. Los avances en inmunología permitieron a lo largo de los años 60 y 70 el conocimiento del CMH, la estructura antigénica encargada de la identificación de todas las células del organismo. Los determinantes antigénicos de este sistema se convierten así en una especie de documento de identidad de cada célula. Este complejo antigénico, derivado de un elevado polimorfismo genético permite gran cantidad de combinaciones posibles de las moléculas que lo constituyen, de forma que la posibilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos es extremadamente baja. Los genes que codifican las proteínas que forman este sistema antigénico, están localizados en una porción del brazo corto del cromosoma 6. Los genes del sistema HLA, que son los más relevantes dentro de este complejo antigénico, están divididos en dos grupos (26,47):

- Clase I, que ocupan los locus A, B y C.
- Clase II, situados en los locus DR, DP y DQ.

Por tanto, siempre se debe realizar una evaluación inmunológica completa tanto del donante como del receptor antes de la realización del trasplante con vistas a obtener unos resultados óptimos en esta terapéutica. Esta evaluación incluye la tipificación del CMH (tipaje HLA) de ambos, así como la investigación de la existencia de sensibilización previa (anticuerpos anti-HLA) en el receptor (26,47).

Los pacientes en lista de espera para un TOS deben ser estudiados periódicamente para detectar la existencia y evolución de anticuerpos anti-HLA circulantes. Estos anticuerpos son consecuencia de transfusiones sanguíneas o derivados, embarazos o abortos y/o trasplantes previos fracasados. Estos anticuerpos anti-HLA pueden detectarse mediante pruebas de citotoxicidad o mediante pruebas de ELISA utilizando un pool de antígenos HLA conocidos. Cuando el suero del receptor reacciona contra más del 50-75% de los linfocitos del panel, se considera al paciente como hiperinmunizado, situación que marca significativamente el pronóstico de un futuro trasplante. Estos pacientes tienen menos posibilidades de encontrar un donante contra el que la prueba sea negativa y, por tanto, una menor supervivencia del injerto, dada la mayor intensidad de la inmunosupresión que se precisa en ellos (22,26,47).

La prueba cruzada, que sirve para valorar la existencia de sensibilización humoral específica del receptor contra el donante, es obligatoria también antes de la realización del trasplante. Con ella se ha conseguido reducir la frecuencia de rechazo hiperagudo hasta valores mínimos.

La selección del receptor adecuado ante un donante es un proceso complejo y deben tenerse en cuenta múltiples factores inmunológicos y no inmunológicos (edad, tiempo en diálisis, patología asociada, etc.). El aspecto inmunológico es, asimismo, complejo y de gran importancia en todos los pacientes. No obstante, hay grupos seleccionados de pacientes en los que este aspecto es de crucial importancia y condiciona, casi en su totalidad, la realización o no del trasplante, como son los pacientes hiperinmunizados, retrasplantes, etc.

En el trasplante alogénico se distinguen tres tipos de rechazo clínico dependiendo de las moléculas y las células implicadas. En el rechazo, además de una respuesta inmune local, encontramos una respuesta sistémica en la que intervienen células CD4, células CD8, células B, células natural killer (NK), macrófagos y citoquinas. Basándose en parámetros etiológicos, clínicos y patológicos, se clasifica el rechazo en hiperagudo, agudo o crónico (1,22,31):

1) Rechazo hiperagudo:

Es el más intenso y surge inmediatamente después de la revascularización del injerto, tras retirar el camplaje vascular del órgano trasplantado. Está mediado por la existencia en el receptor de anticuerpos preformados contra antígenos del donante (por embarazos, transfusiones, otros trasplantes, etc.). Estos anticuerpos se unen al endotelio de los vasos sanguíneos del injerto y activan el sistema del complemento, provocando trombosis, isquemia y necrosis del injerto. Es un rechazo muy difícil de tratar, pero es fácil de prevenir, por lo que actualmente se ha eliminado la posibilidad del rechazo causado por la presencia en el receptor de anticuerpos antigrupos sanguíneos. También se realiza la prueba cruzada entre los linfocitos y los antígenos del sistema endotelial del donante y el suero del receptor en el momento del trasplante.

2) Rechazo agudo:

Ocurre en las primeras semanas tras el trasplante. Se produce por un mecanismo de presentación directa y se debe a la inducción de linfocitos T (y a menudo también B) contra el injerto. El 90% de los rechazos son de tipo celular y, con tratamiento adecuado, son más fácilmente reversibles que los rechazos en los que los mecanismos efectores son predominantemente debidos a anticuerpos antiinjerto. Su manifestación clínica más explosiva se asocia a signos y síntomas múltiples, entre los que se incluye fiebre, escalofríos, mialgias y artralgias.

3) Rechazo crónico:

Se denomina así a la pérdida del trasplante o el injerto a partir de los tres meses. Está caracterizado por un deterioro funcional progresivo del órgano trasplantado. La

etiología de este tipo de rechazo no está bien definida, pero puede ser que esté provocado por un mecanismo de presentación indirecta. Otros factores independientes de reconocimiento aloantigénico, tales como la isquemia o la reperfusión, pueden jugar también un papel en el rechazo crónico. No responde a la inmunosupresión.

La infección por citomegalovirus (CMV) se ha relacionado con el rechazo agudo y el rechazo crónico. La infección por este virus origina una respuesta inmune generalizada muy similar a la que tiene lugar en el rechazo. El CMV aumenta la expresión de moléculas de histocompatibilidad e induce la producción de anticuerpos antiendoteliales, los cuales pueden ser factores de riesgo para el rechazo agudo y el rechazo crónico (26).

El principal mecanismo patogénico en el deterioro crónico de los trasplantes es la inflamación, que es modulada por factores aloinmunes dependientes (desajustes del HLA, panel de anticuerpos reactivos y rechazo agudo) e independientes (tiempo de isquemia, lesión por isquemia/repercusión y donante vivo frente a donante cadáver). Clínicamente los niveles de IL-6 en suero y en orina sin indicadores de episodios de rechazo agudo (48).

1.1.5. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TOS

Los agentes inmunosupresores inhiben o disminuyen la respuesta del sistema inmune a los aloantígenos del injerto y su utilización tiene la finalidad de prevenir o controlar la respuesta inmunológica del receptor contra el órgano trasplantado para conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente con la mejor calidad de vida. El inmunosupresor ideal debería ser específico frente al antígeno o antígenos del donante involucrados en la respuesta alogénica, respetando la integridad del resto del sistema inmunológico y carecer de toxicidad frente a los otros tejidos y órganos. Este objetivo está lejos de ser alcanzado, aunque en los últimos años se han producido enormes avances en el campo de la inmunosupresión (47). El tratamiento inmunosupresor se debe adaptar de forma dinámica a las características tanto del paciente como de la evolución del trasplante, intentando conseguir un adecuado equilibrio entre el efecto

inmunosupresor y el mantenimiento de una respuesta inmunológica suficiente para proteger al receptor de las infecciones (47,49).

Los inmunosupresores aprobados para su utilización en TOS pueden clasificarse en siete grupos (31):

- Agentes que dificultan el reconocimiento del antígeno: Anticuerpos monoclonales anti-CD3 y preparaciones antilinfocitarias policlonales.
- Inhibidores de la calcineurina: Inhiben la síntesis de IL-2.
- Bloqueantes de la unión de la IL-2 con su receptor específico: Anticuerpos contra el receptor de IL-2.
- Inhibidores de la señal de proliferación: Bloquean la señal de proliferación.
- Agentes que interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos: Antimetabolitos.
- Agentes que destruyen los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides: Anticuerpos monoclonales y preparaciones antilinfocitarias policlonales.
- Corticosteroides: Actúan a varios niveles.

Los agentes inmunosupresores disponibles presentan distinto mecanismo de acción y diferente perfil de seguridad, lo que permite utilizar, en distintas combinaciones, inmunosupresores que actúen en diferentes fases del ciclo celular, con la intención de conseguir un nivel adecuado de inmunosupresión y disminuir los efectos secundarios asociados (50) (Figura 4).

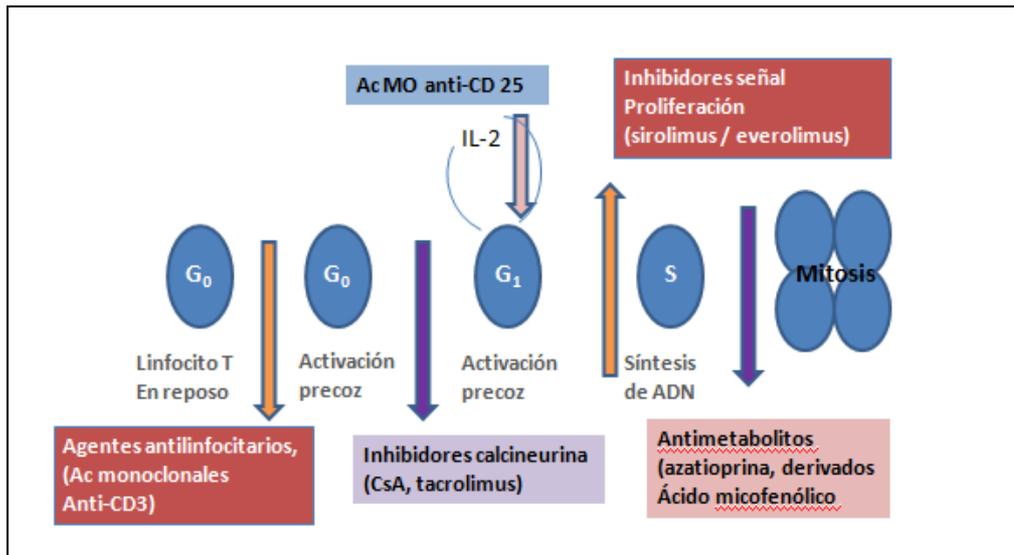


Figura 4. Vías intracelulares en la activación de los linfocitos T. Modificado de Cuervas-Mons V, Alonso-Pulpón L, Morales JM, Sánchez V. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. 3ª Edición. Madrid. Tile Von Spain S.L. 2012 (31).

Los fármacos inmunosupresores se utilizan fundamentalmente con dos indicaciones distintas (47):

1) Inmunosupresión primaria o de base:

Tratamiento inmunosupresor dirigido a prevenir el rechazo agudo o crónico. Se denomina terapia de inducción al tratamiento administrado durante las primeras semanas postrasplante y tiene como objetivo principal la prevención de los episodios de rechazo agudo, frecuentes en este periodo. Por otra parte, se conoce como terapia de mantenimiento a la terapia inmunosupresora administrada de manera crónica durante toda la vida del trasplante y dirigida a prevenir el rechazo agudo tardío y el rechazo crónico.

2) Tratamiento del rechazo agudo:

Se basa en una inmunosupresión potente, de corta duración, dirigida a bloquear completamente la respuesta inmunológica del receptor durante un breve periodo de tiempo, para así frenar la lesión inmunológica del órgano trasplantado.

Se pueden clasificar los fármacos inmunosupresores según diversos criterios como, por ejemplo, según el momento de la activación de los linfocitos T en el que actúan (Figura 5) (31,38, 51-55):

a) **Agentes contra la señal 1:**

- 1) **Anticuerpos policlonales:** Se han utilizado esencialmente en la inmunosupresión de inducción. Los principales son: globulina antitimocítica (timoglobulina) y globulina antilinfocítica.
- 2) **Anticuerpos monoclonales frente a CD3:** El principal es el OKT3, que se une al CD3 y provoca una alteración del receptor de la célula T (TCR).
- 3) **Anticalcineurínicos:** Ciclosporina A (CsA) y Tacrólimus (FK-506).

b) **Agentes contra la señal 2:**

Algunos anticuerpos como CTLA-4-Ig, Anti-CD154 y belatacept (LEA29Y) son capaces de bloquear las moléculas coestimuladoras de la señal 2. Dicho bloqueo inhibe la activación de la célula T, promoviendo anergia y apoptosis (31,56).

c) **Agentes contra la señal 3:**

- 1) **Anticuerpos frente al receptor de la IL-2:** Pretenden inhibir la actuación de la IL-2 en la activación del linfocito T mediante unión a su receptor actuando como inmunosupresión de inducción. Los principales son:
 - **Anticuerpos murinos:** Inolimomab (BT-653).
 - **Anticuerpos humanizados y quiméricos:** Basiliximab y daclizumab.
- 2) **Inhibidores del mTOR (mammalian target of rapamycin):** Bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento. De esta forma inhibe señales entre receptores de citoquinas y el ciclo celular. Dentro de este grupo tenemos:

- Sirólimus.
- Everólimus.

3) **Agentes antiproliferativos:** Azatioprina y micofenolato-mofetilo.

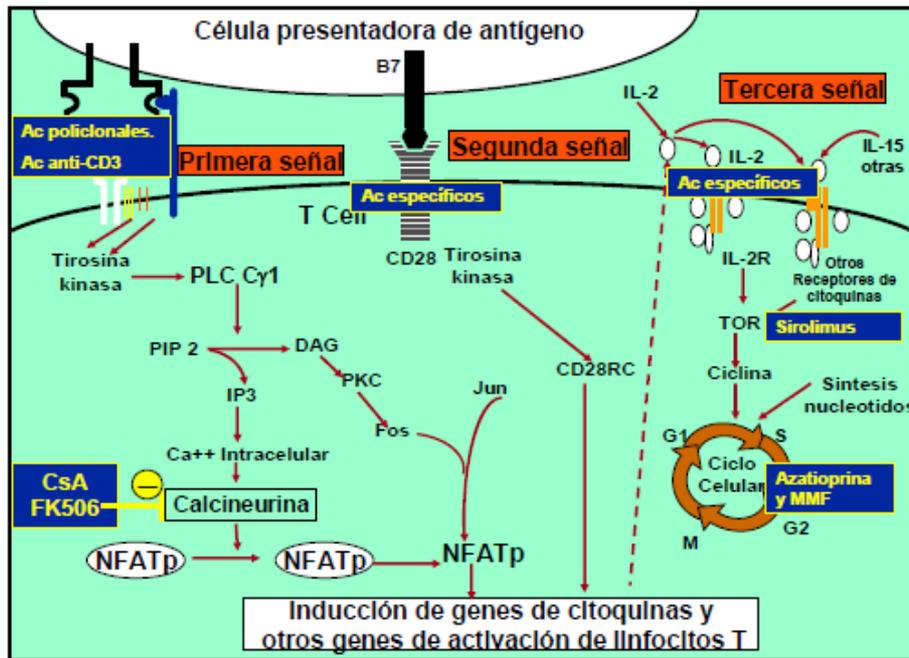


Figura 5. Fármacos inmunosupresores. Mecanismos y lugares de acción. Modificado de Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. Third edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001 (38).

La inmunosupresión de inducción se basa en combinaciones de fármacos entre los que incluimos anticuerpos, corticoides, antiproliferativos e inhibidores de la calcineurina. Por otra parte, los principales agentes inmunosupresores que se utilizan o se han utilizado en la fase de mantenimiento son combinaciones de los siguientes fármacos: Corticoides, azatioprina, micofenolato-mofetilo, CsA, Tacrólimus, sirólimus y everólimus. Estos protocolos a menudo combinan varios fármacos con diferentes mecanismos de acción y efectos tóxicos que permiten ajustar la dosis (57).

1.1.5.1. Agentes que dificultan el reconocimiento del antígeno

En la actualidad, existen comercializados para su uso en TOS dos agentes que actúan dificultando el reconocimiento del antígeno (31):

- Anticuerpo monoclonal anti-CD3 (OKT3).
- Gammaglobulina antitimocítica (timoglobulina).

Dado que estos agentes también destruyen los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides, se revisará su acción en el siguiente apartado.

1.1.5.2. Agentes antilinfocitarios

Los agentes pertenecientes a este grupo de fármacos, son agentes que destruyen los linfocitos circulantes y los existentes en los órganos linfoides. Son tres:

1.1.5.2.1. Anticuerpo monoclonal anti CD3 OKT3: Muromonab-CD3

Anticuerpo monoclonal de origen murino dirigido contra la cadena ϵ del complejo TCR/CD3, que se expresa en todas las células T maduras. Reacciona específicamente con el complejo CD3 de los linfocitos T, bloqueando la función efectora de las células T responsables del rechazo del injerto. El OKT3 causa la destrucción de casi todos los linfocitos CD3 positivos por lisis mediada por complemento en el compartimento vascular y mediante opsonización por las células del sistema retículoendotelial en presencia de la fracción 4 del sistema del complemento (58).

El OKT3 es eficaz en la profilaxis del rechazo, superior a los corticoides para tratar un rechazo agudo y útil como tratamiento de rescate en el episodio de rechazo resistente a esteroides. Su uso se asocia con mayor incidencia de infección vírica, especialmente CMV, y con una mayor incidencia de trastornos linfoproliferativos (58,59).

1.1.5.2.2. Globulinas antilinfocitarias

Son dos: la globulina antilinfocítica (ALG) y la globulina antitimocítica (ATG, timoglobulina). Son anticuerpos policlonales (de clase IgG), que poseen una potente acción inmunosupresora y son eficaces para disminuir la frecuencia y gravedad del rechazo agudo y para controlar el rechazo resistente a esteroides (58).

1.1.5.2.3. Anticuerpo monoclonal anti CD52: Alemtuzumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor CD52 expresado en la superficie de los linfocitos T, linfocitos B, células NK, monocitos y macrófagos. Causa una importante linfopenia, que puede asociarse con el desarrollo de infecciones oportunistas (31).

1.1.5.3. Inhibidores de la calcineurina

Estos fármacos bloquean la señal de transducción dependiente del Calcio procedente del receptor de las células T, inhibiendo la activación de los linfocitos CD4+. Se unen con alta afinidad a las inmunofilinas, familia de proteínas citoplasmáticas presente en la mayoría de las células. La CsA se une a la ciclofilina y el tacrólimus a la fugifilina o FK506 binding proteins. In vivo, el efecto fundamental de los inhibidores de la calcineurina es la inhibición específica y reversible de la síntesis y liberación de IL-2 y de la expresión del receptor de IL-2 en la superficie de las células T. De este modo bloquean de manera específica y reversible la división Calcio-dependiente de las células T entre la fase de reposo (G0) y la fase de activación (G1) del ciclo celular, y suprimen la expansión de linfocitos T citotóxicos, respetando las subpoblaciones de linfocitos T supresores (60,61).

1.1.5.3.1. Ciclosporina A (CsA)

La CsA procede de un endecapéptido cíclico lipofílico que se extrae del hongo *Tolypocladium inflatum gams* (24,62,63). Se une a un receptor intracelular (ciclofilina) y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. Ésta participa en el control de la transcripción del ARN para la síntesis de citoquinas (IL-2, Interferón- γ (IFN- γ), IL-4 y Factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)). De este modo, la CsA actúa sobre el sistema inmunológico mediante la supresión selectiva las células T auxiliares, la inhibición de la producción de macrófagos, de la IL-2 y la IL-1 y

la disminución de la proliferación y diferenciación de linfocitos T citotóxicos (64). Los linfocitos T supresores no se ven afectados (26,47).

La CsA es un potente agente inmunosupresor utilizado para prevenir el rechazo de órganos trasplantados y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como pénfigo vulgar, enfermedad de Behçet, liquen plano, psoriasis, etc., aunque actualmente su uso se ha reducido mucho (64,65).

Debido a que las características fisicoquímicas del tubo digestivo alto varían continuamente, la absorción de este fármaco es muy variable (62). La formulación más utilizada actualmente de la CsA está en forma de microemulsión, lo que facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino, mejorando considerablemente la absorción, que es independiente de la presencia de bilis y no se ve interferida por los alimentos (63). Numerosos fármacos que utilizan la vía del sistema enzimático P-450 interfieren en la metabolización de la CsA, pudiendo aumentar (rifampicina, barbitúricos, etc.) o disminuir (diltiazem, eritromicina, etc.) dicha metabolización. La excreción se realiza fundamentalmente por la bilis, existiendo circulación enterohepática. Menos del 10% se elimina por el riñón, casi toda ella en forma de metabolitos inactivos (31,63).

Se usa exclusivamente en inmunosupresión primaria, administrándola desde el primer día del trasplante, ya sea sola o en asociación a otros fármacos inmunosupresores. (26,47) y dada su variabilidad farmacocinética, es necesaria la monitorización de los niveles sanguíneos y adecuar la dosis en función de los mismos (26,47).

Entre los distintos efectos adversos (Tabla V) (26,47,64-67) destaca la nefrotoxicidad como el más importante. La nefrotoxicidad aguda se asocia a altos niveles de CsA durante las primeras semanas del trasplante y la nefrotoxicidad crónica se debe a la exposición continuada a los efectos nefrotóxicos de la CsA, manifestándose clínicamente por una afectación progresiva e irreversible de la función renal.

Tabla V. Efectos adversos de la CsA	
EFFECTOS ADVERSOS de la Ciclosporina A	
Nefrotoxicidad	Toxicidad aguda; toxicidad crónica; microangiopatía trombótica
Hepatotoxicidad aguda	
Hipertensión arterial	
Hipertricosis	
Lesiones malignas	
Infecciones	
Osteoporosis	
Facies brutalizada	
Agrandamiento gingival	
Neurológicos	Temblor; cefalea; disestesia; convulsiones
Musculoesqueléticos	Artralgias; distrofia refleja
Metabólicos	Intolerancia a la glucosa; hipercolesterolemia; hiperuricemia y gota; hipomagnesemia; hiperkalemia

Varios estudios, tanto en vitro como clínicos, han informado de que la CsA aumenta el recambio óseo, produciendo una mayor reabsorción ósea y llevando incluso al aumento de la incidencia de fracturas óseas (67,68).

1.1.5.3.2. Tacrólimus

También llamado FK-506, es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Al igual que ocurre con la CsA, forma un complejo con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, inhibiendo de este modo la transcripción de diferentes genes, tales como el responsable de la síntesis de IL-2. De este modo, este fármaco inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de las células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5 (26,47,62,66).

Aunque el tacrólimus tiene una estructura molecular completamente diferente a la CsA, sus propiedades inmunosupresoras son notablemente similares. A diferencia de la CsA, el FK-506 no interactúa con el receptor β -TGF tipo 2, de acción antiproliferativa e inmunosupresora, lo que le da una mayor eficacia en la prevención del rechazo crónico. También impide la degradación de los glucocorticoides al unirse al complejo formado por el receptor hormonal y una FKBP. El tacrólimus, por tanto, ofrece una mayor supervivencia del injerto (26,47,66,69-71).

Está indicado para inmunosupresión primaria y de mantenimiento, ajustando en cada caso y momento los niveles plasmáticos para conseguir el efecto inmunosupresor que deseamos y evitar la toxicidad asociada del fármaco. Este fármaco también se ha mostrado eficaz, en ocasiones, para el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente e incluso en el rechazo refractario a otros tratamientos. Se administra desde el primer día postrasplante, en combinación con otros inmunosupresores. La eficacia del tacrólimus y la CsA como inmunosupresión primaria en trasplante hepático y renal es similar en términos de supervivencia del paciente y del injerto, pero los pacientes tratados con tacrólimus presentan menor tasa de rechazo agudo, de rechazo agudo resistente a corticoides y de rechazo crónico. El perfil de toxicidad del tacrólimus también parece ser similar al de CsA, con nefrotoxicidad y neurotoxicidad como los principales efectos secundarios (65). En la tabla VI tenemos los efectos adversos del tacrólimus (20,26,66,72,73)

Tabla VI. Efectos adversos del tacrólimus	
EFFECTOS ADVERSOS	
Nefrotoxicidad	Similar a la que presenta la CsA. De hecho, el mecanismo es el mismo y parece relacionado con la interacción con la calcineurina. Clínicamente observaremos aumento de creatinina sérica (que revierte cuando se disminuye la dosis o se suspende el fármaco), hipertensión arterial e hiperpotasemia. Puede prevenirse monitorizando estrechamente los niveles sanguíneos
Intolerancia hidrogenocarbónica	Más elevada que en pacientes tratados con CsA, dando lugar a hiperglucemia y diabetes mellitus
Alteraciones neurológicas	Temblor, cefalea, mareo y cuadros neurológicos más severos (convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis, etc.)
Mayor susceptibilidad a infecciones y al desarrollo de neoplasias	Al igual que otras drogas inmunosupresoras

El uso de tacrólimus junto a micofenolato-mofetilo (MMF) es una alternativa eficaz al uso de corticosteroides y CsA, con menor toxicidad renal y menor daño óseo. Aunque hay estudios que afirman que la aplicación sistémica de tacrólimus conlleva una reabsorción ósea muy por encima de la formación, lo que llevaría a la pérdida neta de hueso trabecular, parece no tener efectos biomecánicos e histológicos en la cicatrización de fracturas experimentales en ratas (74). El tacrólimus promueve la diferenciación osteogénica mediante la activación de los receptores de proteínas morfogenéticas óseas, lo que cambia el punto de vista anterior de que los medicamentos inmunosupresores causan pérdida ósea e incluso osteoporosis (74). Otra ventaja importante del uso del tacrólimus frente a la CsA, desde el punto de vista odontológico, es la ausencia de agrandamiento gingival asociado a su administración (65,75).

1.1.5.4. Bloqueantes de la unión de la IL-2 con su receptor específico

Son anticuerpos monoclonales de origen murino dirigidos contra la subunidad alfa (también llamada CD25) del receptor de la IL-2, que sólo se expresa en los linfocitos T activados. Se usan dos fármacos:

- Basiliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico.
- Daclizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado.

Su efecto inmunosupresor se produce al unirse de manera no activadora al receptor de IL-2, impidiendo la unión de la IL-2 con su receptor y bloqueando la proliferación de los linfocitos T mediada por IL-2. Asociados a regímenes inmunosupresores convencionales, disminuyen la incidencia de rechazo agudo en trasplante renal y hepático. Aunque su farmacocinética y afinidad por el receptor es diferente, los dos anticuerpos son igual de eficaces y seguros para reducir la incidencia de rechazo. Además, su uso no aumenta la incidencia de infecciones oportunistas ni de tumores de novo (76,77).

1.1.5.5. Inhibidores de la señal de proliferación (ISP)

Se denominan también inhibidores del mTOR. Existen dos fármacos que inhiben la señal de proliferación: el sirólimus y el everólimus. Su estructura química y su mecanismo de acción son similares, pero sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos son distintos.

Inhiben la proliferación inducida por IL-2 de los linfocitos T, impidiendo la progresión desde fase G1 a fase S del ciclo celular. Estos fármacos tienen un efecto sinérgico con CsA. Aunque los inhibidores de la señal de proliferación y el tacrólimus comparten la misma fugifilina, no compiten por la unión a la misma y los complejos resultantes no interfieren entre sí, por ello la asociación entre ambos no es antagónica (31).

1.1.5.5.1. Sirólimus

También llamado rapamicina, es un macrólido obtenido a partir del hongo *Streptomyces hygroscopicus*. Fue el primer inhibidor mTOR desarrollado como fármaco inmunosupresor. Desarrolla su actividad inmunosupresora a través de la inhibición de la señal específica para IL-2, inhibiendo la respuesta proliferativa celular más tardía a diferentes estímulos de los linfocitos T y B. Al igual que la CsA y el tacrólimus, es una prodroga que necesita formar un complejo con una inmunofilina para actuar. En este caso, al igual que el FK-506, se une a FKBP-12 pero, a diferencia de éste, no inhibe la calcineurina pero sí la enzima mTOR que bloquea la acción de la IL-2 y otros factores de crecimiento a través de dos vías (26,47,78). Por este doble bloqueo, el sirólimus detiene la activación del ciclo celular entre las fases G1 y S. Este efecto antiproliferativo no es específico de los linfocitos T y B, sino que también lo desarrolla sobre las células mesenquimales, como fibroblastos, células endoteliales y musculares lisas (47).

Se utiliza en inmunosupresión de inducción y de mantenimiento. Algunos estudios han demostrado que puede ser utilizado como terapia inmunosupresora de base (sin inhibidores de la calcineurina) o en combinación con estos (CsA o Tacrólimus) o con micofenolato-mofetilo (MMF) (57). Su eficacia inmunosupresora es similar a la CsA, con tasas de rechazo agudo también similares. El sirólimus también puede utilizarse en sustitución de los inhibidores de la calcineurina en pacientes con toxicidad por los mismos, especialmente por nefrotoxicidad y/o presencia de neuropatía crónica del trasplante (26,31,47). No está establecida su eficacia en trasplante hepático, por lo que su utilización en la inmunosupresión de inicio no es recomendable en trasplante hepático (60).

Las principales ventajas del sirólimus respecto al tacrólimus y a la CsA son la ausencia de nefrotoxicidad y la aparición de menor número de neoplasias postrasplante. Su principal efecto adverso es la inducción de dislipemia, dosis dependiente y controlable con hipolipemiantes. Otro efecto adverso es la presencia de una moderada mielotoxicidad, en forma de trombopenia, leucopenia y anemia microcítica (26,31,47).

1.1.5.5.2. Everólimus

Es una molécula similar a la de sirólimus, con un grupo 2-hidroxietilo en la posición 40, en lugar de hidrógeno, como en sirólimus. Asociado a CsA y corticosteroides es igual de eficaz que el MMF en pacientes con trasplante renal y superior a azatioprina para disminuir la incidencia de rechazo agudo en pacientes con trasplante cardiaco. Al igual que el sirólimus, disminuye la incidencia de infecciones virales pero aumenta la incidencia de infección bacteriana (79).

1.1.5.6. Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

1.1.5.6.1. Azatioprina

Este fármaco es un derivado imidazólico de la 6-mercaptapurina que actúa inhibiendo la síntesis de purina y, en último término, la proliferación de linfocitos T (26,62,69). Actúa como antimetabolito específico de la síntesis (fase S) del ciclo celular (31). Es uno de los primeros inmunosupresores que fueron introducidos en la clínica del trasplante de órganos. No obstante, hoy día apenas se utiliza, debido a la existencia de fármacos más potentes, selectivos y con un mejor perfil de seguridad. Actualmente su uso queda restringido a pacientes crónicos, de años de evolución, que inicialmente fueron tratados con este fármaco (26,47,69).

El efecto adverso más frecuente es la mielodepresión, produciendo neutropenia y, con menor frecuencia, trombopenia, por lo que deben realizarse recuentos hematológicos periódicos. También puede producirse ocasionalmente anemia megaloblástica que no siempre responde al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico (62). Algunos pacientes especialmente susceptibles pueden presentar toxicidad hepática (colestasis intrahepática) a las pocas semanas de empezar el tratamiento, mejorando rápidamente tras reducir o retirar el fármaco. El tratamiento prolongado aumenta la susceptibilidad a las infecciones oportunistas y se ha relacionado con el desarrollo de neoplasias, destacando las cutáneas (26,31,47,62).

1.1.5.6.2. Micofenolato Mofetilo (MMF)

Es un producto de diversas especies de *Penicillium* cuya forma activa es el ácido micofenólico. Inhibe la síntesis de novo de las purinas de modo selectivo, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Aunque su indicación principal es la prevención del rechazo agudo, también se ha mostrado eficaz en el tratamiento de rechazo agudo refractario e incluso podría tener un papel importante en la prevención del rechazo crónico (26,31,47,80). En pacientes con insuficiencia renal se deben reducir las dosis para evitar problemas de toxicidad (47,62).

Se utiliza en la terapia de inducción y de mantenimiento, combinado con otros inmunosupresores como los ya descritos (26,47). Los efectos adversos más frecuentes son las alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea) que mejoran fraccionando las dosis en varias tomas diarias o disminuyendo dicha dosis. Pueden aparecer también alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia o trombopenia) pero no suelen ser graves. Las infecciones, especialmente víricas, son más frecuentes en pacientes tratados con 3g/día. Estos efectos secundarios son dosis-dependientes y mejoran al reducir las dosis (26). No aumenta la incidencia de neoplasias malignas de novo, existiendo evidencia leve de que su utilización prolongada puede disminuir la incidencia de neoplasias de novo (81). La combinación de micofenolato-mofetilo con dosis mínimas de inhibidores de calcineurina ha demostrado ser segura en la mayoría de estudios, con un bajo riesgo cardiovascular y una buena función renal (57).

1.1.5.6.3. Micofenolato sódico

La principal diferencia con el anterior es que el MMF tiene una liberación inmediata en el estómago, mientras que la formulación con recubierta entérica tiene liberación retardada en el intestino (47).

1.1.5.7. Corticosteroides

Los corticosteroides son potentes agentes antiinflamatorios cuya acción está mediada por diferentes mecanismos (26,31,47,62,78):

- Inhiben la quimiotaxis de los leucocitos y controlan la permeabilidad vascular.
- Inhiben la síntesis de citoquinas: IL-1, IL-2, IL-6, TNF, IFN- γ , etc. Por tanto, interfieren la respuesta inmunitaria celular y humoral.
- Inhiben la síntesis de prostaglandinas (PGs) proinflamatorias.
- La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficacia inmunosupresora.

Los compuestos más utilizados como inmunosupresores son la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona. Están indicados en la prevención (inmunosupresión primaria) y en el tratamiento del rechazo agudo. Para la prevención de rechazo agudo siempre se usan combinados con otros fármacos, como CsA, azatioprina, tacrólimus, etc., en régimen de doble o triple terapia. También acompañan el tratamiento de inducción junto con anticuerpos mono o policlonales (26,31,47,78).

Las dosis iniciales varían de uno a otro centro, pero se tiende a evitar las dosis elevadas. Al inicio se utiliza prednisolona o metilprednisolona en dosis de 0,25-1 mg/kg/día, complementadas con una dosis de choque intra o postoperatoria más elevada. Posteriormente se van administrando dosis progresivamente decrecientes, hasta alcanzar los niveles de mantenimiento establecidos en cada equipo de trasplante (5-10 mg/día) a los 3-6 meses de evolución. En pacientes seleccionados es posible suprimir la dosis totalmente. En caso de rechazo agudo, se deben emplear dosis elevadas, en pulsos endovenosos de 250-1000 mg durante 3-5 días (26,31,47,78).

Es importante destacar que los efectos adversos son muy numerosos y potencialmente muy graves. En la tabla VII podemos ver los más destacados son (26,31,47,78,82):

Tabla VII. Efectos adversos de los corticoides	
EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CORTICOIDES	
A corto plazo	A largo plazo
Aumento de la susceptibilidad a infecciones	Miopatía
Retraso en la cicatrización de las heridas	Osteoporosis
Obesidad	Aterosclerosis
Osteonecrosis aséptica	Aumento de la fragilidad epitelial
Hiper glucemia	Cataratas
Hipertensión arterial	Atrofia cutánea
Dislipemia	Retraso en el crecimiento estatural (en niños)
Úlcera péptica	
Hirsutismo	
Facies cushingoide	

Se ha demostrado que los glucocorticoides tienen efectos significativos sobre el metabolismo óseo que consisten en la disminución de la replicación de los osteoblastos, la diferenciación y la duración de la vida de estos, así como la inhibición de muchas citoquinas que causan profundas reducciones en la formación de hueso. Por otra parte, los efectos indirectos de estos fármacos pueden empeorar el metabolismo óseo por la disminución de la función gonadal y la reducción del transporte de Calcio en el tracto gastrointestinal, los riñones y las glándulas paratiroideas. La introducción de otros agentes inmunosupresores como la CsA, el tacrólimus, y, más recientemente, la rapamicina y el daclizumab, ha reducido la necesidad de altas dosis de glucocorticoides y, en algunos casos, habilitado la adopción de regímenes libres de esteroides (83).

1.1.5.8. Bloqueantes selectivos de la coestimulación

Destaca dentro de este grupo el Belatacept (LEA29Y), fármaco que bloquea selectivamente la coestimulación uniéndose a los ligandos CD80 y CD86 de la célula presentadora de antígeno. El bloqueo de la señal 2 inhibe la activación de la célula T,

promoviendo anergia y apoptosis. Este fármaco ha sido aprobado para la prevención del rechazo agudo después del trasplante de riñón. Un estudio multicéntrico randomizado comparando CsA vs Belatacept, ambos grupos con esteroides, MMF y basiliximab ha demostrado que el belatacept no es inferior a la CsA en la prevención del rechazo agudo y carece de nefrotoxicidad, siendo una posible opción de futuro en la inmunosupresión primaria de los pacientes TOS (56).

Como resumen de lo expuesto, se muestra en la tabla VIII el modo de empleo de los principales fármacos inmunosupresores (31,47):

Tabla VIII. Modo de empleo de los fármacos inmunosupresores				
FAMILIA TERAPÉUTICA	FÁRMACO	DOSIS TI	NIVELES TI	NIVELES TM
Corticosteroides	PREDNISONA	500 mg-125 mg – 0,5 mg/kg/d (descenso progresivo)		Valorar eliminación progresiva a medio plazo
Inhibidores de la Calcineurina	CsA	10-15mg/kg/d (vo) 3mg/kg/d (iv)	C0=150-250 ng/ml C2=1400-1800 ng/ml	C0=75-125 ng/ml C2=400-800 ng/ml
	TACRÓLIMUS	0,2 mg/kg/d (vo) (trasplante renal) 0,1-0,15 mg/kg/d (vo) (t. hepático) 0,04 mg/kg/d (iv)	8-12 ng/ml	5-10 ng/ml
Inhibidores de mTOR	SIRÓLIMUS	2-6 mg/d 6 mg (dosis inicial) 2 mg (dosis posteriores)	5-15 ng/ml	5-10 ng/ml
	EVERÓLIMUS	0,75-1,5 mg/d (2 veces/día)		3-8 ng/ml
Inhibidores de la síntesis de nucleósidos	MMF	1,5-3g/d	2-4 ng/ml	1-4 ng/ml
	AZATIOPRINA	2,5 mg/kg/d (vo) 1,25 mg/kg/d (vi)		1-1,5 mg/kg/d

(TI = terapia de inducción, TM = Terapia de mantenimiento, C0 = Concentración en ayunas, C2 = Concentración 2 horas después de la ingesta del fármaco)

1.1.5.9. Efectos secundarios de los agentes inmunosupresores

A modo de resumen, se presentan a continuación los efectos secundarios más frecuentes que pueden darse según el uso de los diferentes agentes inmunosupresores (Tabla IX) (31):

Tabla IX. Efectos secundarios más frecuentes de agentes inmunosupresores

Efecto 2º / Toxicidad	CsA	Tac	Sir/ Eve	MMF/MFS	Azat	Cort
Nefrotoxicidad	++	++	No	No	No	No
Hipertensión	++	+ / +++	No	No	No	+++
Hiperlipidemia	++	+	+++	No	No	++ / +++
Diabetes	+	++	No	No	No	++ / +++
Neurotoxicidad	+	+	No	No	No	No
Toxicidad hematológica	No	No	++	+	++	No
Toxicidad gastrointestinal	+	++	¿	++ / +++	++	No
Agrandamiento gingival	++	No	No	No	No	No
Hirsutismo	++	No	No	No	No	No
Alopecia	No	+	No	No	++	No
Acné	+	No	No	No	No	++
Osteoporosis	++	+	No	No	No	+++

* CsA = Ciclosporina A; Tac = Tacrólimus; Sir = Sirólimus; Eve = Everólimus; MMF = Micofenolato mofetilo; MFS = Micofenolato Sódico; Azat = Azatioprina; Cort = Corticosteroides

1.1.5.10. Protocolos de inmunosupresión

El tratamiento inmunosupresor del TOS ha evolucionado mucho en los últimos años. La introducción de nuevos fármacos ha ampliado el arsenal inmunosupresor del que se dispone y ha hecho posible la individualización del tratamiento, diseñando protocolos terapéuticos en función de las características clínicas e inmunológicas de donante y receptor. La individualización de la terapia inmunosupresora es un requisito esencial para mejorar los resultados del TOS a largo plazo. Por tanto, el tratamiento inmunosupresor debe entenderse como un proceso dinámico, adaptándolo en cada momento según las características evolutivas del TOS. La elección de tratamiento inmunosupresor ideal se realiza en base a prevenir el rechazo agudo y prolongar la supervivencia a largo plazo, minimizando la aparición de efectos adversos. Este proceso terapéutico debe ser flexible y adaptarse a las necesidades del trasplante en cada periodo. Hay que precisar que las necesidades de inmunosupresión son diferentes en el

postrasplante inmediato que a lo largo de la evolución, por lo que se debe definir un tratamiento de inducción y un tratamiento de mantenimiento a largo plazo (50,84).

En la fase de inducción, fase de máxima respuesta inmunológica, el tratamiento tiene que ser potente e intenso para evitar la posibilidad de un rechazo agudo. Posteriormente, el riesgo de rechazo agudo va disminuyendo mientras emergen nuevos factores de riesgo para el paciente, como la morbimortalidad cardiovascular o la posible aparición de neoplasias. La combinación de inmunosupresores resulta esencial, pudiendo utilizar en algunos casos terapias de inducción con anticuerpos poli o monoclonales (47,84). Suelen combinarse esteroides con inhibidores de la calcineurina y MMF o sirólimus, dependiendo del tipo de trasplante y del tipo de paciente.

La elección del inhibidor de la calcineurina depende de las características clínicas del paciente, siendo hoy más frecuente la utilización de tacrólimus frente a la de CsA. La elección entre MMF o sirólimus también dependerá de las características clínicas del paciente y del planteamiento futuro para la inmunosupresión de mantenimiento (50,84).

El objetivo de mantenimiento es conseguir la máxima supervivencia del injerto y del paciente con la mejor calidad de vida a largo plazo. El rechazo agudo deja de ser el principal problema en esta fase, aunque hay que tenerlo presente, siendo el rechazo crónico, la morbimortalidad cardiovascular y el desarrollo de neoplasias e infecciones los principales problemas que se deben tener en cuenta.

En el ámbito odontológico, durante esta fase de mantenimiento podemos plantear tratamiento con prótesis fija y tratamiento implantológico, teniendo siempre en cuenta en este punto que la medicación que estos pacientes toman puede influir en la osteointegración. La prednisona utilizada durante mucho tiempo y otros inmunosupresores producen osteoporosis y dificultan la curación del hueso. Por lo que el tacrolimus es una alternativa a la terapia con corticoides, con baja toxicidad renal y menor daño óseo (74).

1.1.5.10.1. Protocolos de inmunosupresión en trasplante renal

Respecto al tratamiento de inducción, este debe ser más intenso y potente. Para ello la combinación de fármacos inmunosupresores es crucial, pudiendo usar en casos de mayor riesgo inmunológico terapias cuádruples usando anticuerpos poli o monoclonales. No obstante, la inmunosupresión recomendada para un receptor estándar (aquel que no presenta un riesgo inmunológico alto ni un riesgo aumentado de retraso en la función del injerto) se basa en una triple terapia con esteroides, un inhibidor de la calcineurina y un antiproliferativo (MMF o m-TOR). En la actualidad, el inhibidor de la calcineurina más usado es el tacrólimus, ya que presenta menor tasa de rechazo agudo grave, perfil cardiovascular más favorable y menos efectos cosméticos. La elección entre MMF y m-TOR depende de las características clínicas del paciente y del futuro plan de inmunosupresión de mantenimiento, ya que si se valora la retirada de los inhibidores de la calcineurina, lo mejor es decantarse por sirólimus, ya que es un inmunosupresor más potente y eficaz. Si no se van a retirar, pero sí valorar su minimización, se puede usar tanto MMF como sirólimus (85,86). A continuación podemos observar en la tabla X los protocolos de inmunosupresión del Hospital 12 de Octubre de Madrid (31):

Tabla X. Protocolo de tratamiento inmunosupresor del Hospital 12 de Octubre – Madrid en función del perfil clínico e inmunológico del donante y receptor		
PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN		
PACIENTES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR
Paciente Estándar	<ul style="list-style-type: none"> · Primer trasplante · Edad media donante – receptor 20-55 años 	TAC + MMF + E
Paciente de alto riesgo inmunológico	<ul style="list-style-type: none"> · PRA > 50% y/o prueba cruzada histórica positiva · Retrasplantes · Trasplante páncreas - riñón 	TAC + MMF + E + ATG
Donantes subóptimos	<ul style="list-style-type: none"> · Edad avanzada > 60 años · Donantes > 55 años con factores de riesgo cardiovascular (HTA; DM) durante más de 10 años · Tiempo de isquemia fría prolongado · Donantes en asistolia · Donantes con insuficiencia renal aguda 	TAC o CsA (dosis reducidas o introducción retrasada) + MMF + E + ATG/Anti-CD25
TAC: Tacrólimus; MMF: Micofenolato Mofetilo; E: Esteroides; PRA: Panel celular linfocitario (Panel Reactivity Antibody); ATG: Globulina antitimocítica; CsA: Ciclosporina A; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus		

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, el problema principal deja de ser el rechazo agudo y se desvían los esfuerzos a evitar la aparición y progresión de la nefropatía crónica del injerto (NCI), minimizar la morbimortalidad cardiovascular y evitar la aparición de neoplasias. Por todo esto, el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento debe ser lo menos agresivo posible y tener un buen perfil de seguridad. El primer paso es la supresión a medio plazo del tratamiento esteroideo para eliminar en lo posible los efectos adversos derivados de estos. Con la generalización del uso de MMF asociado a

tacrólimus, la introducción de inhibidores de m-TOR y el uso creciente de la inducción con globulinas antilinfocitarias y anticuerpos monoclonales anti-CD25, actualmente están proliferando las pautas que valoran la retirada precoz de esteroides (86).

1.1.5.10.2. Protocolos de inmunosupresión en trasplante hepático

En el trasplante hepático la doble terapia estándar con inhibidor de calcineurina y esteroides se considera el tratamiento estándar de inmunosupresión inicial. En una revisión sistemática de los estudios comparativos de tacrólimus y CsA se observó que el tacrólimus disminuye significativamente el riesgo de muerte, pérdida de injerto, rechazo agudo, etc. en toda la población analizada. De hecho, la creatinina sérica, la necesidad de diálisis y la incidencia de enfermedad linfoproliferativa postrasplante al año del trasplante fueron similares con ambos tratamientos. Por otra parte, la información disponible indica que el beneficio in vitro de CsA contra el virus de la hepatitis C (VHC) no se traduce en beneficio en la práctica clínica (87). En el trasplante hepático, la dosis acumulada de esteroides se relaciona con mayor viremia y mortalidad por mayor recurrencia y gravedad de la infección por VHC (31).

La monoterapia con inhibidor de calcineurina es la pauta más utilizada como inmunosupresión de mantenimiento, a excepción de los trasplantes realizados por enfermedad hepática autoinmune, en los que se mantienen dosis baja de esteroides asociados al inhibidor de calcineurina. La tendencia actual es utilizar preferentemente tacrólimus, ya que presenta un mejor perfil para reducir los factores de riesgo cardiovascular y menor incidencia de problemas cosméticos, que incluyen hiperplasia gingival e hirsutismo. La inmunosupresión con MMF o con sirólimus permite la disminución o la interrupción de los inhibidores de calcineurina en pacientes con disfunción renal por nefrotoxicidad crónica (88,89).

1.1.6. Cuidados del paciente tras el trasplante

Se denomina periodo temprano del trasplante a los dos primeros meses tras su realización. En este periodo ocurren la mayoría de las complicaciones quirúrgicas, el mayor número de episodios de rechazo agudo y la posibilidad de complicaciones

médicas, principalmente infecciosas, que pueden repercutir de forma importante en la supervivencia del injerto y del paciente. Por esas razones, tras el trasplante, el paciente debe ser cuidadosamente vigilado y tratado tanto desde un punto de vista quirúrgico como médico (1,26). En este periodo puede haber un retraso en la función del injerto, precisando en algunos casos la realización de diálisis. Se debe llevar a cabo un control pormenorizado de la hipertensión y la anemia y es fundamental prevenir las infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias (1).

La prevención disminuye la morbilidad y la mortalidad de las complicaciones infecciosas y es más rentable, lo que ha llevado a la investigación en estrategias óptimas para la profilaxis de infecciones bacterianas, virales, micóticas y parasitarias (90), aunque existe en la actualidad un déficit llamativo acerca de las medidas profilácticas a adoptar con estos pacientes cuando van a llevarse a cabo tratamientos odontológicos habituales.

Tras el periodo temprano es importante la evaluación del posible rechazo crónico, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia (facilita la aparición de lesiones vasculares) y las infecciones, sobre todo por *Herpesvirus*. A largo plazo es importante la prevención y el diagnóstico de neoplasias, ya que la incidencia y agresividad de los tumores es mayor que en la población general. Los tumores que más frecuentemente pueden aparecer son los linfomas y los tumores de piel (1,91,92). La monitorización adecuada de las concentraciones de inmunosupresor en sangre y los problemas médicos del paciente con el fin de ajustar la dosis de inmunosupresor y de la batería de fármacos que se les administra al trasplantado son aspectos esenciales en el seguimiento de estos pacientes (26).

Respecto a la toma de medicamentos, debemos tener en cuenta que el hígado juega un papel crucial en el metabolismo de gran cantidad de fármacos. Los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados en estos pacientes. Una buena alternativa para conseguir analgesia son los opioides sintéticos, como el tramadol. Para dolor moderado, Acetaminofen, que es de la familia de los analgésicos y antipiréticos. Hay que usarlo también con prudencia, ya que su uso excesivo puede causar daño hepático. Se debe dar en dosis menores a 2g/día (14).

1.1.7. LESIONES ORALES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS) pueden presentar lesiones orales debidas sobre todo al deterioro del estado del paciente previo al trasplante y a la medicación inmunosupresora que reciben para evitar episodios de rechazo. La necesidad de esta terapia inmunosupresora permanente somete al paciente a un elevado riesgo de infecciones que constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente sometido a TOS, principalmente durante el primer año postrasplante (93). La patología bucodental de estos pacientes está relacionada con el uso de fármacos inmunosupresores y de otros factores como la falta de medidas preventivas. Este estado de inmunosupresión afecta de una forma especial a la cavidad bucal, siendo una de las localizaciones preferentes de la patología infecciosa y neoplásica (4,94-97).

En pacientes tratados con fármacos inmunosupresores, los patógenos orales pueden causar con mayor frecuencia y facilidad destrucción local e infecciones oportunistas, debido a la incapacidad del sistema inmune para inhabilitar y destruir dichos patógenos. Gran cantidad de estudios han mostrado un mayor riesgo de desarrollar infecciones orales, tales como, candidiasis, infección por virus del herpes simple (VHS) y leucoplasia vellosa (asociada al virus de Epstein Barr) frente a sujetos control no trasplantados (91,98,99,100). Este riesgo es mayor en el periodo inmediatamente después del trasplante debido a la inmunosupresión máxima que es necesaria por varias semanas o meses (período de inducción), cuando el órgano trasplantado es más susceptible a ser rechazado. Por otra parte, la probabilidad posterior de la infección es proporcional al grado de inmunosupresión necesario para prevenir el rechazo (101).

De Spolidorio y cols. (100) encontraron en su estudio que aquellos pacientes trasplantados de riñón que tomaban CsA tenían más lesiones orales y mayor agrandamiento gingival que aquellos que tomaban tacrólimus, acentuándose dichos agrandamientos si los pacientes tomaban bloqueantes de los canales de calcio. Además, en el grupo que tomaba CsA, 3 pacientes sufrieron carcinoma oral de células escamosas (COCE) y 10 pacientes tuvieron infecciones por VHS.

Por otra parte, López-Pintor y cols. (91) no encontraron correlación entre la presencia de lesiones orales y los diferentes regímenes inmunosupresores. Tampoco se encontró asociación entre lesiones orales y tiempo desde el trasplante, diferentes variables farmacológicas y pruebas sanguíneas.

Hay numerosos estudios que muestran la aparición de “tumores de novo” en pacientes TOS, destacando como más frecuente el carcinoma de células escamosas (CCE) de labio inferior en pacientes trasplantados de riñón. El cáncer es una complicación común en estos pacientes. El riesgo de padecerlo es 280 veces mayor al de la población general de la misma edad. Causa la muerte de hasta un 16% de los pacientes (101-103). Además, los fármacos inmunosupresores pueden producir diversos efectos adversos a nivel oral, destacando el caso del agrandamiento gingival, producido principalmente por la CsA, del cual no se conoce totalmente su etiopatogenia (104-106). Los pacientes trasplantados de hígado por una cirrosis alcohólica pueden sufrir con mayor frecuencia CCE intraoral y faríngeo debido a la inmunosupresión general y a la inmunosupresión local causada por el pasado hábito alcohólico (14,96,97).

En los pacientes trasplantados renales pueden existir cambios óseos y periodontales en maxilar y mandíbula debido a la osteodistrofia renal que se produce en la IRC (107,108). Estos cambios se ven con más frecuencia en la mandíbula, en su porción posterior por encima del conducto dentario inferior. En estos pacientes también se ha observado mayor prevalencia de enfermedad periodontal y gingivitis necrosante (109-113).

En pacientes trasplantados hepáticos hay que considerar la posible infección por virus de la hepatitis B (VHB) y VHC, el gran riesgo de sangrado tras manipulaciones quirúrgicas, la toxicidad de los fármacos, por el metabolismo hepático de la gran mayoría y la posibilidad de una evolución a cirrosis (14).

Es muy importante destacar el control de las lesiones e infecciones orales antes del trasplante, ya que la cavidad oral es una puerta de entrada de microorganismos que pueden producir complicaciones en el estado general del paciente y en la supervivencia del injerto (114). Este control debe ser más exhaustivo, aún si cabe, en pacientes con

diabetes, ya que se ha observado una mayor prevalencia de infecciones en dichos pacientes (115-117).

1.1.8. CUIDADO DENTAL POST-TRASPLANTE

Es necesaria una estrecha colaboración con los integrantes del equipo de trasplantes que controla al paciente a efectos de conocer en todo momento si el trasplantado tiene una correcta función renal y hepática y si está libre de infecciones para tratar al paciente en el gabinete odontológico. Si los resultados son anormales, habrá que individualizar cada caso para saber si se pueden realizar los tratamientos odontológicos oportunos (74).

Dado que el sistema inmunológico del paciente suele estar suprimido significativamente en las primeras semanas y meses después del trasplante, el riesgo de infección (viral, bacteriana o micótica) es una preocupación importante, y sólo se recomienda tratamiento dental de urgencia durante ese periodo. A medida que el paciente se acerca al periodo postrasplante estable, el riesgo de infección por lo general disminuye y el paciente puede acudir a realizarse los tratamientos dentales oportunos (101,118,119). Guggenheimer y cols. (101), sugieren las siguientes pautas generales para el tratamiento dental del paciente una vez alcanzado el periodo de trasplante estable:

- Consulta con el médico o coordinador de trasplante sobre la necesidad de retirar o no alguno de los fármacos que toma el paciente.
- Buena higiene bucal diaria, complementada con enjuagues antisépticos.
- Evitar medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
- Revisión cuidadosa en búsqueda de posibles lesiones cancerosas de cabeza y cuello.
- Consideración de la profilaxis antibiótica para procedimientos invasivos.
- Aporte adicional de corticosteroides, cuando sea necesario.

Por otra parte, respecto a la profilaxis antibiótica, aunque no hay directrices normalizadas en pacientes con trasplante de hígado y riñón, la cobertura antibiótica profiláctica preoperatoria puede ser considerada para reducir la incidencia de infección postoperatoria, dependiendo de la extensión y agresividad del procedimiento y de la gravedad de la enfermedad hepática. Una bacteriemia transitoria en pacientes con ascitis

puede provocar peritonitis bacteriana espontánea con aumento en la tasa de mortalidad (120). Para la profilaxis se suelen utilizar las recomendaciones de la American Heart Association a este respecto (101).

En una encuesta (2005) sobre los protocolos de atención dental en los centros de trasplante de órganos de los Estados Unidos, 239 de 294 centros (83%), sus autores informaron de la recomendación de profilaxis antibiótica para el tratamiento dental después de un TOS. Sin embargo, la tasa de respuesta general a esta encuesta fue sólo el 38%. Los autores del estudio, de todos modos, insisten en que no existen trabajos acerca de la presencia de bacteriemia transitoria ante un procedimiento dental invasivo que pueda ser una amenaza para el paciente inmunodeprimido receptor de trasplante (121).

La evidencia que apoya el uso de la profilaxis antibiótica en los pacientes con TOS antes del tratamiento dental es extremadamente limitada. En 2003, Guggenheimer y cols. (101) informaron que las pautas postoperatorias para los receptores de TOS con frecuencia recomiendan el tratamiento con antibióticos antes de procedimientos dentales, pero no hay datos de ensayos clínicos controlados para apoyar esta recomendación ni consenso evidente. Sin embargo, los autores afirman que, debido a la bacteriemia ocasionada por los procedimientos dentales invasivos, como puede ser el tratamiento implantológico, que es una cirugía limpia-contaminada (Clase II), la posibilidad de infección representa un riesgo significativo en el paciente inmunodeprimido, por lo que en general se recomienda la premedicación (101,122).

No obstante, basándose en la investigación basada en la evidencia actual, Stoopler y cols. (118) no recomiendan la administración rutinaria de profilaxis antibiótica para pacientes TOS antes de cualquier tratamiento dental invasivo, sino que se debería valorar en cada situación particular la administración o no de profilaxis antibiótica previa, según el estado del paciente y de la inmunosupresión y el procedimiento odontológico a realizar.

1.2. TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO EN EL PACIENTE TOS

1.2.1. EL USO DE LOS IMPLANTES DENTALES

En las últimas décadas, el uso de implantes osteointegrados se ha convertido en una alternativa de tratamiento muy importante para la rehabilitación total o parcial de los pacientes desdentados, sirviendo éstos de anclaje para prótesis implantosoportadas e/o implantorretenidas, con una evidencia clínica de tres décadas de uso, por lo que tanto su eficacia como su seguridad, han sido ampliamente demostradas en la literatura científica (123-126). La osteointegración, descrita por primera vez por los grupos de investigación de Brånemark y Schroeder, se define como la conexión directa entre el hueso vivo y un implante endoóseo en función o la anquilosis funcional. En esta definición, es importante destacar el término “en función”, que implica que el contacto entre el hueso vivo y la superficie del implante debe mantenerse a lo largo de su periodo activo o de carga (127,128).

Los pacientes tratados con implantes dentales muestran un índice de satisfacción general, comodidad, estabilidad y capacidad de masticar y hablar significativamente mayor que los pacientes portadores de prótesis convencionales. Estas mejoras tienen beneficios positivos adicionales al bienestar social y psicológico de los pacientes, como se ha demostrado cuando se utilizan métodos objetivos para su evaluación a través de tests de calidad de vida ya estandarizados (75,129).

El tratamiento con implantes en mandíbula y maxilar edéntulos es un procedimiento rutinario y muy bien documentado a día de hoy, encontrando estudios con seguimiento a largo plazo, de más de 10 años. Jemt y cols. presentan un estudio con 15 años de seguimiento sobre un total de 76 pacientes desdentados tratados con prótesis fija implantosoportada atornillada, siguiendo un protocolo quirúrgico en dos fases y encontrando una tasa de supervivencia de los implantes del 90,9% y de las prótesis del 90,6%. Los resultados también indican una pérdida media de hueso marginal de $0,5 \pm 0,59$ mm durante el período de seguimiento, observando una mayor pérdida ósea durante el primer año, pasando a un estado más o menos estable durante los siguientes años (130). Por su parte, Astand y cols. en 2008 presentan un estudio con 20 años de seguimiento sobre 21 pacientes y 123 implantes rehabilitados mediante prótesis fija implantosoportada, encontrando una tasa de supervivencia del 99,2%, habiéndose perdido sólo uno de los 123 implantes. En dicho periodo de seguimiento encontraron una media de pérdida ósea de 0,53 mm (131).

Es conocido que tanto el maxilar como la mandíbula tienden a sufrir atrofia relacionada con la edad y con la pérdida de dientes. Este fenómeno se expresa durante toda la vida como un aumento de la porosidad cortical y una disminución de la densidad del hueso esponjoso. Además, el envejecimiento se asocia con la posibilidad de reabsorción vertical del hueso maxilar y mandibular, mediada en gran medida por la infección periodontal y la pérdida de dientes. Tanto la reabsorción ósea avanzada como una pobre calidad del hueso remanente se han asociado con tasas de éxito inferiores a la media en el tratamiento con implantes.

El éxito de la osteointegración depende principalmente del estado del hueso del paciente (calidad y cantidad) y de su capacidad de cicatrización. Se ha encontrado una mayor tasa de fracaso en aquellos casos de baja calidad ósea, unida a una cantidad ósea inadecuada. La estabilidad primaria del implante juega un papel importante en el éxito de la osteointegración y depende en gran medida de la calidad y cantidad del hueso local, así como de una apropiada técnica quirúrgica (123,132). Por otra parte, el éxito o el fracaso de la osteointegración es además multifactorial, dependiendo de condiciones anatómicas, la salud sistémica, la predisposición genética, la función inmune y factores de comportamiento (133). La respuesta del hueso y los tejidos blandos después de la colocación de implantes dentales está controlada por factores de curación de heridas (citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento); biomecánica (cargas gravitatorias, funcionales y terapéuticas) y el metabolismo mineral (hormonas, dieta y excreción). El mantenimiento a largo plazo de una interfase implante-hueso rígida requiere de una remodelación continua del hueso. Debido a la complejidad de la respuesta del tejido, la osteointegración y el mantenimiento de los implantes están influidos por muchos factores, incluyendo la edad, la dieta, medicamentos, enfermedades sistémicas y enfermedades orales (134).

La zona marginal del implante es donde se produce la pérdida ósea temprana y la capacidad del epitelio para adherir y sellar este área es crítica para mantener un ambiente periimplantario sano. La presencia de una mucosa sana es, por lo tanto, ideal en los implantes dentales para minimizar la presencia de complicaciones periimplantarias de tejidos blandos (123,135).

El éxito en el tratamiento implantológico viene pues mediado por múltiples factores y la selección inicial del paciente parece ser una cuestión clave para el éxito del tratamiento (127). Sugerman y cols. sugieren el siguiente enfoque en la evaluación de pacientes para implantes dentales endoóseos que podemos ver en la tabla XI (134):

Tabla XI. Evaluación de pacientes para tratamiento implantológico
1. Obtener una buena historia clínica general
2. Obtener una buena historia oral y perioral
3. Valorar tabaquismo, alcohol y dieta
4. Identificar antecedentes familiares (enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades autoinmunes, etc.)
5. Realizar un examen oral clínico y radiográfico minucioso, para identificar candidiasis, hiperplasias, otros trastornos de la mucosa, tumores benignos, quistes maxilares, restos radiculares, periodontitis, lesiones periapicales y otras patologías óseas
6. Obtener informes de enfermedades orales o sistémicas previos a la colocación de implantes dentales
7. Valorar la literatura científica respecto a la viabilidad de los implantes dentales en relación a la/s enfermedad/es que sufra el paciente
8. Registrar cambios orales y sistémicos que puedan producirse tras la colocación de implantes dentales
9. Registrar cambios en la enfermedades previas del paciente tras la colocación de implantes dentales
10. Informar sobre los cambios orales y sistémicos a un registro central

1.2.2. CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO:

Hay diferentes situaciones locales y sistémicas que pueden complicar el tratamiento con implantes y disminuir la tasa de éxito de estos, de ahí que clásicamente se hayan sugerido diferentes contraindicaciones, distinguiendo entre contraindicaciones absolutas y relativas (Tabla XII) (123,132,136):

Tabla XII. Contraindicaciones del tratamiento implantológico	
CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO IMPLANTOLÓGICO	
Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Infarto reciente de miocardio	Adolescencia
Accidentes cerebrovasculares	Edad avanzada
Cirugía de prótesis valvular	Tabaquismo
Problemas de sangrado severos	Diabetes
Inmunosupresión profunda	Seropositividad de VIH
Tratamiento activo de la malignidad	Enfermedades cardiovasculares
Drogadicción	Hipotiroidismo
Enfermedades psiquiátricas	Enfermedad de Crohn
Uso de bisfosfonatos intravenosos	Condiciones sistémicas que afectan a la calidad de los huesos maxilares: osteoporosis, enfermedad de Paget, etc.

Buser y cols. propusieron subdividir los factores médicos / sistémicos de riesgo en dos grupos (127):

- Grupo 1 (riesgo muy alto): Pacientes con enfermedad grave sistémica (artritis reumatoide, osteomalacia, osteogénesis imperfecta), pacientes inmunodeprimidos (VIH+, tratamientos inmunosupresores); drogadictos y consumidores de alcohol y pacientes con trastornos psicológicos y mentales.
- Grupo 2 (riesgo importante): Pacientes con hueso irradiado (radioterapia), diabetes severa (especialmente de tipo 1), trastornos de la coagulación (diátesis hemorrágica, anticoagulación inducida por fármacos), hábito tabáquico severo.

La influencia de los problemas generales de salud en el proceso de osteointegración está aún poco documentada y sigue siendo un tema de debate qué factores sistémicos comprometen el logro de una interfase hueso - implante íntima y/o más bien su mantenimiento en el tiempo (137,138).

A menudo se considera que los pacientes con determinadas enfermedades y condiciones sistémicas pueden tener un riesgo elevado de fracaso de los implantes por lo que, dado que no cumplen con los criterios estrictos de selección, clásicamente se les excluye de la terapia implantológica. Hoy en día, algunas de esas enfermedades y situaciones clínicas no parecen ser ya una contraindicación absoluta para la colocación de los implantes y los informes de casos publicados durante los últimos 10 años proporcionan suficiente evidencia del éxito del tratamiento implantológico (133,139). En este sentido, un mayor conocimiento de la enfermedad subyacente ha mejorado la gestión de los pacientes que sufren de alteraciones del metabolismo óseo, diabetes mellitus, xerostomía, etc. (139). No obstante, es obvio que las enfermedades sistémicas pueden afectar a los tejidos orales, aumentar la susceptibilidad a otras enfermedades o interferir en la curación de heridas quirúrgicas. Además, estos pacientes pueden necesitar tratamiento médico que afecte a la viabilidad de los implantes (127,140).

Alsaadi y cols. muestran en sus trabajos cómo ciertos factores sistémicos, como las enfermedades cardíacas y gástricas, diabetes controlada, problemas de coagulación, hipertensión, hipo o hipertiroidismo, hipercolesterolemia, el asma, la osteoporosis, la enfermedad de Crohn, la claustrofobia y la medicación antidepresiva no dan lugar a una mayor incidencia en la pérdida tardía de implantes. Por otra parte, la radioterapia sí aumentó significativamente el número de pérdida de implantes (137,138).

En pacientes con diabetes, el tratamiento con implantes también se ha considerado una contraindicación bajo ciertas circunstancias. La hiperglucemia aumenta la gravedad de la enfermedad periodontal y el control glucémico es una variable esencial para determinar el éxito de los implantes dentales en sujetos con diabetes. En sujetos con diabetes bien controlada no hay un compromiso significativo en el pronóstico de los implantes y pueden tener altas tasas de éxito en comparación con los individuos con diabetes mal controlada. Los estudios informan que la diabetes mal controlada afecta negativamente a la osteointegración del implante, sin embargo, si la glucemia está controlada, la osteointegración se puede producir con éxito. De hecho, los pacientes con un buen control metabólico de su diabetes tienen una tasa de éxito similar a las de sujetos sin diabetes. El uso de enjuagues bucales antisépticos y el mantenimiento de higiene bucal ayudan a lograr la osteointegración de los implantes dentales en pacientes con diabetes (140,141).

Respecto a los corticosteroides, Diz y cols. (136) informan que los corticoides pueden tener efectos adversos tales como reducción de la densidad ósea, aumento de la fragilidad epitelial e inmunosupresión. En consecuencia, el uso de glucocorticoides sistémicos podría comprometer la curación de la herida quirúrgica y la osteointegración de los implantes. Scully y cols. no han encontrado ninguna evidencia de que el tratamiento con corticosteroides sea una contraindicación para el tratamiento implantológico, aunque algunos estudios aconsejan que en pacientes tratados con corticosteroides y que vayan a sufrir alteraciones emocionales por un trauma, cirugía o infección, reciban un aporte extra de corticoides, ya que los corticosteroides sistémicos pueden causar supresión del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y, por lo tanto, condicionarían un cierto riesgo de insuficiencia suprarrenal (136,140,142).

El compromiso del metabolismo óseo sistémico puede ser un factor de riesgo que afecta a la osteointegración y al mantenimiento de dicha osteointegración. La osteoporosis es una enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea comprometida que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas. Teniendo en cuenta los cambios en la microarquitectura del hueso que acompañan a la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), la osteoporosis puede ser un factor de riesgo para la supervivencia de los implantes dentales. A pesar del gran número de mujeres y el aumento del número de hombres con esta enfermedad, se sabe relativamente poco acerca de la interacción entre las condiciones osteoporóticas y la supervivencia de los implantes dentales (143).

Holahan y cols. realizaron una revisión retrospectiva sobre 192 mujeres postmenopáusicas sobre las que se colocaron 646 implantes, con un seguimiento de al menos 3 años tras la colocación de implantes. De las 192 pacientes, 94 fueron diagnosticadas como "no osteopénica / no osteoporótica ", 57 fueron diagnosticadas de osteopenia y 41 fueron diagnosticadas de osteoporosis, en relación a la DMO. Las conclusiones de dicho estudio fueron (143):

- Las tasas de supervivencia de los implantes dentales en este grupo de pacientes fueron alentadores, con una tasa de supervivencia a los 10 años del 92,5 %.
- Los implantes colocados en fumadoras tenían 2,6 veces más probabilidades de fracasar que los implantes colocados en pacientes no fumadores. La diferencia entre los

fumadores y los no fumadores fue más evidente en el primer año después de la colocación del implante.

· El diagnóstico de la osteoporosis o la osteopenia no es una contraindicación para el tratamiento con implantes dentales.

Aparte de las enfermedades sistémicas, los procesos locales de la mucosa oral y huesos maxilares pueden contribuir al fracaso de los implantes y algunos autores han planteado la hipótesis de que la presencia de estos trastornos pueden ser contraindicaciones biológicas y locales para la colocación del implante (123,132,144). Respecto al tratamiento implantológico en pacientes con liquen plano oral (LPO), Hernández y cols. realizaron un estudio para valorar la viabilidad de los implantes dentales en pacientes con LPO, concluyendo que, aun tomando los resultados con cautela por el tamaño de la muestra y el corto plazo de seguimiento, estos parecen demostrar que la presencia de LPO no se asocia a una mayor prevalencia de fracaso de los implantes (123).

La enfermedad de Paget es un trastorno idiopático caracterizado por un crecimiento y una deformidad progresiva de los huesos, lo que resulta en una debilidad estructural que puede ser desfavorable para la colocación de implantes dentales osteointegrados, sin embargo se han descrito casos donde la existencia de esta patología previa no parece disminuir el éxito del tratamiento implantológico (132).

1.2.3. PERIIMPLANTITIS Y MUCOSITIS PERIIMPLANTARIA

Debido al aumento del uso de implantes dentales, la literatura también ha informado de un incremento en el número de complicaciones asociadas al implante *per se*. Entre estas complicaciones, las más frecuentes son los procesos inflamatorios que afectan a los tejidos blandos y óseos, conocidos como mucositis periimplantaria (MPI) y periimplantitis (PI) (124,144). Clínicamente, estas condiciones suelen cursar con edema, eritema, supuración, dolor, halitosis, disgeusia, hipertrofia e incluso ulceración de los tejidos blandos, llegando en ocasiones a presentar un aspecto que puede requerir plantear un diagnóstico diferencial con lesiones de carácter maligno (124).

Según diversos estudios, la tasa de supervivencia de los implantes dentales tras 10 años en función se encuentra entre el 90 y el 95% (126), pero a pesar de esta alta tasa de supervivencia, no todos los implantes se mantienen en el tiempo como el primer día. pudiendo presentarse, al igual que en los tejidos peridentarios, infecciones en los tejidos periimplantarios que pueden conllevar la pérdida de los implantes (123). Se puede definir la patología periimplantaria como el conjunto de patologías inflamatorias de origen infeccioso que afectan a los tejidos circundantes al implante. De acuerdo a las descripciones de Albrektsson en 1994 (145), corroborado en los últimos Workshops europeos sobre periimplantitis de 2008, y 2011 (146-152), se distinguen:

- MPI, que se define como una reacción inflamatoria reversible restringida a los tejidos blandos que rodean al implante, estando éste en función y sin pérdida de hueso circundante.
- PI, definida como un proceso inflamatorio que afecta a todos los tejidos que rodean el implante, tanto a los tejidos blandos como a los tejidos duros, lo que lleva a una pérdida del hueso circundante.

Según otros trabajos, la periimplantitis es la pérdida de hueso periimplantario detectable por radiografía unido a una lesión inflamatoria de tejidos blandos, combinada o no con supuración y una profundidad de sondaje mayor o igual a 6 mm (126,153). Según el 7º Workshop europeo sobre periimplantitis de 2011, se debe establecer una línea de base, realizando una radiografía para determinar los niveles de hueso alveolar después de la remodelación fisiológica. Esta línea de base será la referencia para valorar el desarrollo de enfermedad periimplantaria. Por lo tanto, cuando los cambios en los parámetros clínicos indican enfermedad (sangrado al sondaje y/o aumento de profundidad de sondaje), se debería realizar una radiografía para evaluar la posible pérdida de masa ósea, comparando los nuevos resultados con la línea de base de referencia (154). Los resultados de diferentes trabajos de investigación sugieren que la prevalencia de la PI se encuentra entre el 16 y el 25% (126). Sin embargo, la prevalencia de MPI varía entre el 8 y el 48%. Estos rangos tan amplios pueden deberse a diferencias en la definición de ambas entidades entre los diferentes estudios. Dependiendo de cómo se defina PI y MPI, las frecuencias de aparición de cada una varían considerablemente y puede ser difícil comparar estudios (146,151).

En cuanto al diagnóstico de la PI, el sondaje del surco periimplantario es un elemento esencial para el diagnóstico de infecciones alrededor del implante, al igual que en la periodontitis. En la tabla XIII describimos otros signos importantes que pueden presentarse en patología periimplantaria (128,155):

Tabla XIII. Signos de patología periimplantaria
SIGNOS PATOLOGÍA PERIIMPLANTARIA
Enrojecimiento de la mucosa periimplantaria
Supuración (en ocasiones)
Sangrado al sondaje
Aumento de la profundidad de la bolsa periimplantaria
Dolor a la percusión o al apretar los dientes
Pérdida radiológica de la altura ósea periimplantaria
Movilidad progresiva del implante (en casos avanzados)

Actualmente se conocen diferentes factores etiológicos relacionados con la aparición de PI: la infección bacteriana, la sobrecarga oclusal, el tabaco, la mala higiene oral, la historia previa de periodontitis, la diabetes y otras enfermedades sistémicas (125,156-159). Los tejidos blandos periimplantarios actúan como barrera biológica frente a los posibles agentes infecciosos causantes de enfermedad periimplantaria. La pérdida del sellado mucoso periimplantario, unido a un deficiente control de placa va a facilitar la proliferación de bacterias anaerobias que al penetrar en el surco periimplantario pueden producir MPI que, caso de progresar, puede evolucionar a un cuadro de PI con su incipiente pérdida ósea periimplantaria (156).

El concepto de que las bacterias desempeñan un papel importante en la etiología de la MPI y la PI está bien documentada en la literatura científica, asociándose estas enfermedades periimplantarias con una microflora anaerobia predominantemente Gram (-) (147,155). Los microorganismos más relacionados con el fallo de integración de un implante por este mecanismo son espiroquetas y formas móviles Gram (-) anaerobias (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacterioides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros* y *Fusobacterium nucleatum*) (128). Esta

colonización no implica indefectiblemente el desarrollo de una PI con pérdida rápida de altura ósea, por lo que se sugiere que, además de la presencia de estos gérmenes periodontopatógenos, es necesaria la coexistencia de otros factores locales, sistémicos y genéticos para que éstos produzcan realmente una infección activa prolongada. Entre estos factores destacan la diabetes mal controlada, el tratamiento crónico con corticoesteroides, la radio y quimioterapia, el hábito tabáquico o la sobrecarga mecánica del implante (128).

Respecto a otros posibles factores que puedan jugar un cierto papel en el desarrollo de estas patologías, Roos-Jansaker y cols. apoyan en un estudio a largo plazo el concepto de que el tabaquismo debe ser considerado como factor de riesgo para el desarrollo de PI demostrando que los pacientes fumadores tienen mayor prevalencia de MPI y pérdida ósea alrededor de los implantes (156). No obstante, el único factor que mostró una asociación significativa con el fracaso de implantes fue el grado de pérdida de hueso periodontal en los dientes remanentes antes de la colocación del implante es decir, la historia previa de enfermedad periodontal. Esto confirma las observaciones de otros autores, que encontraron que los pacientes que habían perdido los dientes debido a periodontitis mostraron menores tasas de supervivencia de los implantes (90,5%) en comparación con los pacientes sin antecedentes de periodontitis (96,5%) (160).

El fracaso del implante puede entenderse como aquel estado del mismo en el que ciertos parámetros cuantitativos están por debajo de un nivel aceptable. Esta definición abarca situaciones clínicas que van desde todos aquellos implantes sintomáticos y con movilidad hasta aquellos que muestran más de 0,2 mm de pérdida ósea después del primer año de carga o sangrado cuando la profundidad de sondaje es mayor de 5 mm (161). Los fracasos de los implantes se pueden clasificar en tempranos, si se producen antes, y tardíos, si es que surgen con posterioridad a la carga funcional de los implantes (140).

Un fracaso temprano de un implante se debe a la incapacidad de establecer un contacto íntimo entre hueso e implante. Esto significa que la curación ósea después de la inserción del implante está deteriorada o incluso en peligro. Tanto factores sistémicos como locales pueden interferir con estos eventos principalmente celulares (137,138).

1.2.4. IMPLANTES DENTALES EN PACIENTES TRASPLANTADOS

1.2.4.1. PACIENTES TRASPLANTADOS DE MÉDULA ÓSEA

Hay ciertas enfermedades que pueden requerir el trasplante de médula ósea como tratamiento definitivo para su curación, tales como anemia anaplásica y ciertas leucemias, por ejemplo (4). Respecto al tratamiento con implantes en pacientes trasplantados de médula ósea, Sugerman y cols. mostraron que el trasplante de médula ósea no era una barrera ni para la integración ósea ni para la supervivencia de los implantes. La colocación de implantes debe retrasarse hasta que haya terminado la quimioterapia citotóxica y el injerto de médula ósea sea estable. También hay que tener en cuenta que los pacientes trasplantados de médula ósea pueden desarrollar la enfermedad injerto contra huésped (134). No obstante, no se encuentra mucha evidencia científica en la literatura.

1.2.4.2. PACIENTES TOS

Los receptores de TOS han ido aumentando en número a lo largo del tiempo y viven más tiempo. También ha aumentado la demanda de tratamiento dental especializado, que va desde terapéutica periodontal y restauradora hasta el reemplazo de los dientes perdidos. Aunque las tasas de supervivencia de los implantes dentales endoóseos, considerado como el mejor método para reemplazar los dientes perdidos, se acerca actualmente al 90-95% a los 10 años en sujetos sin afectación sistémica (136), estos no han sido considerados hasta ahora seguros en los pacientes inmunocomprometidos, como son los pacientes TOS. No obstante, estos pacientes continúan solicitando terapéutica implantológica para mejorar su función masticatoria y su estética, debiendo establecer claramente la relación entre los beneficios y los riesgos de este tratamiento (75,162).

Respecto a la evaluación periodontal, Rethman y cols. estudiaron la incidencia de periodontitis en pacientes TOS, lanzando la hipótesis de que los sujetos trasplantados tienen una mayor prevalencia de periodontitis severa, acompañada de mayores niveles de IL-6 y proteína C reactiva en suero, en comparación con sujetos sanos (163). El mecanismo patogénico propuesto es que la liberación excesiva de citoquinas

inflamatorias en los tejidos periodontales enfermos contribuye a aumentar el pool de citoquinas en suero, lo que promueve la enfermedad sistémica. No obstante, estos autores no fueron capaces de demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de periodontitis crónica grave entre pacientes TOS y pacientes control, concluyendo que aunque los niveles de IL-6 en suero fue un predictor significativo para la periodontitis severa en el grupo control, no lo fue en el grupo de trasplante (48,163).

Existe poca literatura científica que aborde el éxito del tratamiento implantológico en pacientes inmunocomprometidos, siendo de destacar en este apartado los estudios iniciales en animales, que muestran la viabilidad de la osteointegración en animales que recibían tratamiento inmunosupresor (64,67,68,164). Duarte y cols. evaluaron histomorfométricamente en conejos New Zealand si el tejido óseo alrededor de implantes de Titanio se ve afectado por la administración de CsA y nifedipino, encontrando una disminución significativa en el área de hueso alrededor de los implantes en los animales tratados en ambos periodos experimentales (14 y 42 días). Concluyen que, a corto plazo, el uso de CsA y nifedipino puede influir en la cicatrización ósea alrededor de los implantes, mostrando un impacto negativo en la formación de hueso alrededor de implantes en el periodo de osteointegración cuando el paciente está en tratamiento con estos fármacos (164).

Sakakura y cols. evaluaron histomorfométricamente el efecto de la CsA en el hueso periimplantario. Para ello utilizaron 18 conejos blancos New Zealand dividiéndolos en 3 grupos de estudio (4, 8 y 12 semanas) y un grupo control. Los parámetros evaluados obtenidos para el grupo de CsA, principalmente en el período más largo (12 semanas), indicaron un bajo porcentaje de contacto hueso-implante, probablemente debido a la acción de la CsA. Se sabe que el sistema inmune participa activamente en el metabolismo mineral óseo y que los linfocitos T juegan un papel crítico en el desarrollo de osteopenia (64). La CsA lleva a un estado de supresión del metabolismo óseo donde la formación de hueso es suplantada por reabsorción ósea, lo que conduce a una disminución del volumen óseo. Estos autores concluyen que la administración de CsA, durante períodos de tiempo mayor de 4 semanas, puede disminuir el proceso de la osteointegración de implantes insertados en tibia de conejo (64).

Sakakura y cols. realizaron otros trabajos estudiando el efecto de la CsA en la integración de implantes y concluyen que teniendo en cuenta que el hueso es uno de los tejidos más dinámicos del cuerpo, se puede especular que el hueso unido a la superficie del implante puede reabsorberse durante la administración de CsA, lo que provoca una disminución de la resistencia ósea que resulta en una menor retención mecánica. Esto confirmó la hipótesis de que incluso el hueso alrededor de los implantes osteointegrados insertados previamente al tratamiento inmunosupresor puede verse afectado por la CsA. Este hecho debe tenerse en cuenta en los pacientes que son candidatos para la colocación de implantes o que tenían implantes y comenzaron tratamiento con CsA (67,68).

No obstante, los efectos de la CsA en el tejido óseo parecen contradictorios según los trabajos publicados. Algunos estudios en ratas han demostrado una disminución de la formación ósea, mientras que algunos estudios in vitro han demostrado que la CsA podría tener una acción protectora sobre el hueso mediante la inhibición de la reabsorción ósea estimulada por la hormona paratiroidea, IL-1, PG E2, factor activador de osteoclastos, 25-Dihidroxitamina D3, trombina y lipopolisacáridos. (19,20,43).

Debido a un mayor riesgo de infección, el tratamiento implantológico en pacientes TOS ha sido considerado cuestionado, particularmente cuando la restauración protodóncica posterior es complicada (75), habiéndose publicado hasta la fecha sólo 4 trabajos que describan el tratamiento implantológico en pacientes TOS (74,75,83,162).

Heckmann y cols. presentaron en 2004 el caso de una paciente de 61 años sometida a trasplante hepático ortotópico como consecuencia de cirrosis terminal y carcinoma hepatocelular. La paciente estaba inmunosuprimida mediante CsA (250 mg/día, consecutivamente reducida a 100 mg/día) y prednisona (5 mg/día) y fue tratada con dos implantes dentales en la zona anterior mandibular para su posterior rehabilitación protodóncica mediante sobredentadura sobre implantes. El periodo de seguimiento fue de 10 años, concluyendo que este caso clínico apoya la hipótesis de que los pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente pueden ser rehabilitados con éxito mediante implantes dentales (162).

Gu y cols. en 2011 presentaron el caso de un paciente trasplantado de hígado debido a una cirrosis irreversible causada por hepatitis B. Dicho paciente estaba tomando tacrólimus (Prograf ®, 0,5 mg) como inmunosupresor y entecavir (Suibb ®, 0,5 mg) para la supresión del virus de la hepatitis B una vez al día y biciclol (25 mg) y ácido ursodesoxicólico (50 mg) para la protección de la función hepática tres veces al día. El examen radiológico reveló un hueso de tipo 2 en la región edéntula según la clasificación Lekholm y Zarb. Diez días después de las extracciones, se llevo a cabo una intervención mínimamente invasiva bajo anestesia local y se colocaron 11 implantes (Branemark, Nobel Biocare, Suecia) de 3,75 mm de diámetro y de 10 a 13 mm de longitud. Gu y cols. sugieren según este caso que los pacientes TOS inmunodeprimidos pueden ser rehabilitados con éxito con implantes dentales. En estos casos es necesario un cuidadoso examen, la administración de antibióticos adecuados y procedimientos mínimamente invasivos, que muestran una drástica reducción del dolor postoperatorio, inflamación y aparición de hematomas asociados a la colocación de implantes (75).

Gu y cols. (74) también realizaron un estudio retrospectivo con un seguimiento de 3 años en 13 pacientes trasplantados de hígado en los cuales se colocaron 45 implantes (Branemark, Nobel Biocare, Suecia) cuyo objetivo fue evaluar la funcionalidad de los implantes dentales que se colocaron en estos pacientes. Los pacientes recibían medicamentos inmunosupresores tales como tacrolimus, micofenolato mofetilo o CsA, además de entecavir para la supresión del virus de la hepatitis B, y biciclol o ácido ursodesoxicólico para proteger la función hepática. Para la intervención, se utilizó un protocolo quirúrgico mínimamente invasivo en dos fases, dejando cicatrizar a los implantes 3 meses en mandíbula y 6 meses en maxilar para la osteointegración. Estos autores no encontraron ninguna complicación relevante como infecciones o periimplantitis, demostrando la previsibilidad y seguridad del tratamiento con implantes en pacientes trasplantados de hígado.

Por su parte, Montebugnolli y cols. presentaron recientemente un estudio controlado prospectivo de 10 pacientes TOS (8 de corazón y 2 de hígado) sobre los que se realizó tratamiento implantológico. Colocaron 32 implantes, 20 en pacientes sometidos a trasplante y 12 en pacientes control. En todos los pacientes se utilizaron implantes cónicos estándar (Nobel Replace Tapered Groovy, Nobel Biocare). Todos los implantes fueron colocados por el mismo cirujano siguiendo el mismo protocolo y sin ningún tipo

de regeneración ósea guiada ni cualquier otro procedimiento de aumento. La calidad y cantidad ósea se evaluaron siguiendo la clasificación de Lekholm & Zarb. Tras un periodo de cicatrización de 3 meses, se llevo a cabo la cirugía de 2ª fase para descubrir los implantes enterrados y conectar los pilares de cicatrización a los implantes. En este estudio, no se perdió ningún implante y la pérdida de masa ósea durante los tres primeros meses no fue estadísticamente significativa y tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudio y el grupo control para ninguna de las variables estudiadas. Estos datos, según los autores, parecen sugerir que el éxito, al menos a corto plazo, de la terapéutica implantológica no está influido por el régimen inmunosupresor que se asocia típicamente al TOS (83).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El tratamiento con implantes dentales está considerado hoy en día un procedimiento rutinario para el tratamiento del edentulismo parcial o total. Los implantes tienen una alta tasa de éxito y los estudios longitudinales en población general indican una tasa de supervivencia que varía entre el 90-95% a los 5-10 años de tratamiento, lo que les ha convertido en uno de los tratamientos dentales más frecuentemente realizados en las últimas dos o tres décadas (127,160).

Las contraindicaciones de este tipo de tratamiento han cambiado durante los últimos años y se ha demostrado que algunas de las condiciones locales y sistémicas que inicialmente aparecían como contraindicaciones relativas o absolutas tienen menos influencia en la supervivencia y en el curso normal del tratamiento con implantes de lo que se creía previamente. Entre éstas contraindicaciones se encuentran la osteoporosis, la diabetes, las enfermedades óseas, la leucemia, defectos congénitos y algunos tipos de inmunosupresión, tales como la inmunosupresión farmacológica y las enfermedades que causan depresión del sistema inmune (123,132,133,137,138,141,143).

Algunas enfermedades sistémicas pueden afectar a los tejidos orales, pudiendo aumentar su susceptibilidad a las infecciones o interferir en la curación de las heridas. Además, estas condiciones sistémicas pueden conllevar la administración de fármacos que afecten a la osteointegración de los implantes y a los tejidos circundantes (140).

La sustitución de un riñón, hígado, corazón o pulmón dañado por un órgano sano ha sido uno de los hitos médicos y científicos más relevantes durante la segunda mitad del siglo XX, estando la historia del trasplante jalonada de un importante acerbo de premios Nobel asociados fundamentalmente a los estudios inmunológicos que conlleva el trasplante. Esto ha sido posible gracias a una mayor comprensión del sistema inmunitario y al desarrollo de medicamentos inmunosupresores que impiden o retrasan el rechazo de un órgano trasplantado (101). En España se realizaron 4279 trasplantes de órgano sólido durante el año 2013, lo que da una idea de la dimensión que está alcanzando esta terapéutica (18). Debido al aumento de pacientes ya trasplantados es relativamente frecuente atender en las consultas dentales a pacientes TOS que

demandan tratamientos odontológicos, entre los que se encuentran la sustitución de los dientes perdidos por implantes dentales.

Los pacientes trasplantados, aparte de otros muchos fármacos, reciben tratamientos inmunosupresores, que les hacen más susceptibles a sufrir ciertas patologías como las infecciones y, en algunos casos, la aparición de tumores de novo (75,162). El tratamiento con implantes dentales en pacientes bajo inmunosupresión ha sido cuestionado debido al hecho de que la cicatrización y el metabolismo óseo están alterados, ya que hay una marcada supresión de la osteogénesis y la función osteoblástica puede encontrarse inhibida. Además, existe un aumento significativo de la reabsorción ósea, pudiendo dar lugar incluso a una franca osteoporosis como efecto secundario, lo que puede contribuir al fracaso de este tratamiento, como se ha observado en estudios con animales (64,67,68,164). Aparte de ello, los pacientes trasplantados tienen mermada a su vez su capacidad defensiva, por lo que las infecciones orales de diferente índole podrían poner en peligro la salud general del paciente (165).

En los pacientes trasplantados, de forma especial, es importante valorar la relación coste-beneficio en función de la calidad y esperanza de vida de los mismos. Asimismo, es muy importante llevar a cabo las intervenciones quirúrgicas implantológicas con una asepsia estricta, un traumatismo mínimo, evitando el estrés y la hemorragia excesiva (136). No existen estudios previos que valoren la mejora en la calidad de vida de los pacientes trasplantados tras recibir tratamiento implantológico y el posterior tratamiento con prótesis sobre implantes. Por ello, se hace necesario valorar la satisfacción y la posible mejora en la calidad de vida de los pacientes TOS con el fin de poder justificar el uso de los mismos frente a otros posibles tratamientos odontológicos con menor riesgo sistémico.

Cabe destacar que no existe apenas información disponible en la literatura sobre la eficacia y el éxito de los implantes dentales colocados en pacientes TOS (127). Se han publicado previamente 2 casos clínicos de pacientes trasplantados de hígado (75,165), una serie de casos, también de pacientes trasplantados de hígado (74) y un estudio controlado prospectivo sobre pacientes trasplantados de corazón e hígado, todos ellos con un periodo de seguimiento muy corto (83). Dichos trabajos, abordan el éxito de la colocación de implantes en pacientes TOS, pero no existen trabajos longitudinales

prospectivos correctamente diseñados para poder asegurar que no existen complicaciones o diferencias entre variables propias de la supervivencia y el éxito del tratamiento a corto y largo plazo en la terapéutica con implantes en pacientes TOS.

La preocupación sobre el éxito de los implantes dentales en estos pacientes ha llevado clásicamente a considerar la inmunosupresión como una contraindicación relativa en la terapéutica implantológica, ya que estos procedimientos siempre implican un tratamiento quirúrgico en un área contaminada, como es la cavidad oral. Por tanto, se ha sugerido que el riesgo de infección implantaria en este grupo de pacientes es lo suficientemente elevada como para considerar a los pacientes trasplantados como grupo de alto riesgo para este tipo de procedimiento quirúrgico (75). Por tanto, son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo para aclarar el comportamiento clínico de los implantes dentales en pacientes TOS. Asimismo, otras enfermedades concomitantes en estos pacientes, bien como origen de la causa del trasplante, bien como consecuencia de la administración de los fármacos inmunosupresores, como puede ser la diabetes, también pueden influir en el tratamiento implantológico ya que, si bien en sujetos con diabetes bien controlada las tasas de éxito son similares a pacientes sin diabetes, si la glucemia no está bien controlada, la osteointegración de los implantes puede resultar afectada (141).

El éxito de los implantes no depende únicamente de factores relacionados con la calidad y la cantidad ósea, sino que hay otras variables relacionadas con los tejidos blandos que pueden tener alguna influencia en la supervivencia de los implantes y la pérdida de hueso. La presencia de una mucosa y encía sanas es necesaria para minimizar la aparición de complicaciones periimplantarias en los tejidos blandos que rodean al implante. Las condiciones locales de la mucosa pueden contribuir al fracaso de los implantes, y algunos autores han planteado la hipótesis de que la presencia de estos trastornos pueden ser contraindicaciones locales biológicas para la colocación de implantes. Por tanto, es necesario reflejar también estas variables (sangrado periimplantario, profundidad de sondaje periimplantaria y supuración) en los trabajos que valoren la colocación de implantes dentales en TOS.

Hasta el momento actual los procedimientos implantológicos en receptores de TOS, tanto de hígado como de riñón, dejan preguntas sin responder y no existen trabajos longitudinales correctamente diseñados acerca de ello. Por ello, en la realización de nuestro trabajo nos planteamos los siguientes **objetivos**:

1. Valorar si los pacientes trasplantados de hígado y riñón, que reciben tratamiento implantológico, tienen una mayor tasa de fracaso de los implantes que una población similar en edad y sexo que recibe el mismo tratamiento implantológico.
2. Evaluar si existen diferencias estadísticas en las variables pérdida ósea (PO), mucositis periimplantaria (MPI), periimplantitis (PI) y complicaciones postoperatorias inmediatas en los pacientes trasplantados de riñón e hígado y una población similar en edad y sexo.
3. Evaluar si las variables diabetes e historia previa de periodontitis influyen en el éxito del tratamiento, medido en términos de fracaso y tasa de complicaciones periimplantarias (PI y PM), tanto en los pacientes trasplantados como en el grupo control.
4. Analizar las posibles diferencias en la tasa y tipos de consultas post-tratamiento asociadas al tratamiento implantológico en ambos grupos.
5. Evaluar las posibles diferencias en la satisfacción y mejora de la calidad de vida (mediante la escala OHIP-14) de estos pacientes tras el tratamiento implantológico tanto en los pacientes trasplantados de riñón e hígado como en una población similar en edad y sexo.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

De acuerdo con nuestros planteamientos preliminares, se establecen las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Los pacientes trasplantados de hígado y riñón, tratados con inmunosupresores, no muestran diferencias significativas en el fracaso de implantes respecto a un grupo control, similar en edad y sexo.
2. Los pacientes trasplantados de hígado y riñón, que reciben tratamiento implantológico, no muestran diferencias significativas respecto a la pérdida ósea (PO), la mucositis periimplantaria (MPI), la periimplantitis (PI) y la aparición de complicaciones postoperatorias inmediatas tras tratamiento implantológico frente a un grupo control, similar en edad y sexo, que recibe el mismo tratamiento.
3. Las variables diabetes e historia previa de periodontitis influyen en el éxito del tratamiento, medido en términos de fracaso de implantes y tasa de complicaciones periimplantarias en los pacientes trasplantados como en el grupo control.
4. No existen diferencias significativas en la satisfacción y la calidad de vida (OHIP-14) tras el tratamiento implantológico entre los pacientes TOS y un grupo control, similar en edad y sexo, aunque sí se evidencian cuando el análisis se realiza intragrupo.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Selección de pacientes

4.1.1 Grupo de Estudio (GE)

De un grupo inicial de 68 pacientes TOS a los que se colocaron implantes dentales entre los años 1999 al 2015, se seleccionaron de forma consecutiva para este estudio 16 pacientes trasplantados de hígado y 27 pacientes trasplantados de riñón (n=43), los cuales recibieron implantes dentales para el tratamiento de su edentulismo parcial o total entre Enero de 1999 hasta Junio de 2008, a efectos de poder llevar a cabo una evaluación de los mismos con un mínimo de 60 meses desde su inserción.

Todos los pacientes fueron atendidos para su tratamiento implantológico en una consulta privada de Madrid y todos ellos habían sido trasplantados en el Hospital 12 de Octubre de Madrid (32 pacientes), en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid (7 pacientes), en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña (3 pacientes) y en el Hospital General de Asturias (1 paciente). Con posterioridad, la atención para el seguimiento de los mismos se llevó a cabo en una consulta privada y en la sección postgraduada del “Título Propio de Especialista en Medicina Oral” de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. Los datos finales de todos estos pacientes se recogieron entre los meses de Enero y Marzo de 2015.

El presente trabajo es un estudio longitudinal prospectivo controlado, en el que se colocaron implantes dentales a 43 pacientes, 20 mujeres y 23 hombres, TOS de hígado (16 pacientes) o riñón (27 pacientes). Todos los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva y solicitaron restauración oral mediante prótesis implantosoportada.

Todos los pacientes recibieron un protocolo de tratamiento, donde se incluyeron las diferentes opciones para poder reponer sus dientes perdidos y los posibles beneficios, inconvenientes y riesgos de cada uno de los posibles tratamientos. Todo ello le fue

explicado a los pacientes y se obtuvo el consentimiento informado para la realización del tratamiento implantológico de cada uno de ellos de acuerdo a la normativa vigente. El protocolo fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Universitario de San Carlos de Madrid y todos los procedimientos fueron llevados a cabo de acuerdo con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki sobre la experimentación en seres humanos.

4.1.1.1 Criterios de inclusión en el GE

Los criterios de inclusión del GE fueron:

1. Haber recibido al menos un trasplante de hígado o riñón desde hace más de 18 meses.
2. Recibir tratamiento inmunosupresor.
3. Otorgamiento del consentimiento informado.
4. Estar desdentado de forma total o parcial desde hace al menos 6 meses.
5. Curación mucosa y ósea completa del futuro lugar donde se fueran a colocar el o los implantes valorado clínica y radiográficamente.
6. Presencia de dientes o prótesis en la arcada contraria.
7. Volumen óseo suficiente en altura y anchura, con altura mínima de hueso de 7 mm y anchura de 5 mm, evaluado clínica y radiográficamente, de modo que no sean necesarios procedimientos de aumento óseo durante la colocación de los implantes.
8. Informe favorable del equipo médico de trasplantes para llevar a cabo el procedimiento quirúrgico, prestando especial atención al hecho de no estar en fase de rechazo agudo, hiperagudo o crónico ni presentar circunstancias médicas especiales de carácter agudo que supongan un riesgo quirúrgico para el paciente.
9. Compromiso del paciente de seguir el protocolo de visitas establecido previamente.

4.1.1.2 Criterios de exclusión del GE

Los criterios de exclusión del GE fueron:

1. Ser fumador.

2. Tener periodontitis en fase activa sin tratamiento periodontal realizado con anterioridad.
3. Historia previa de radioterapia de cabeza y cuello.
4. Desórdenes metabólicos severos o incontrolados o enfermedades sistémicas graves que imposibilitaran un correcto seguimiento del paciente o la adopción de medidas extraordinarias para su tratamiento.
5. Falta de cumplimiento en el seguimiento del protocolo.

Aquellos pacientes con diagnóstico de periodontitis crónica del adulto que deseaban realizar el tratamiento implantológico fueron evaluados y tratados de acuerdo a los protocolos habituales con, al menos, 3 meses de anterioridad a la colocación de los implantes.

El protocolo del estudio fue completado por 39 pacientes (14 trasplantados hepáticos y 25 trasplantados renales), ya que uno de ellos falleció sin poder finalizar la evaluación final del estudio y tres cambiaron su domicilio, siendo imposible seguir con el protocolo de mantenimiento establecido.

4.1.2 Grupo Control (GC)

Se seleccionaron de forma consecutiva y buscando similitud con cada paciente del grupo de estudio 45 pacientes que no habían recibido nunca un trasplante y que solicitaron tratamiento implantológico, eligiendo aquellos pacientes de edad y sexo similar que fueran a recibir implantes parecidos en cuanto al área a implantar, número, longitud y anchura de los mismos.

4.1.2.1 Criterios de inclusión en el GC

Los criterios de inclusión de los pacientes en el grupo control fueron los siguientes:

1. No haber recibido un trasplante de hígado o riñón previamente.
2. No recibir tratamiento inmunosupresor.

3. Otorgamiento del consentimiento informado.
4. Estar desdentado de forma total o parcial desde hace al menos 6 meses.
5. Curación mucosa y ósea completa del futuro lugar donde se vayan a colocar el o los implantes valorado clínica y radiográficamente.
6. Presencia de dientes o prótesis en la arcada contraria.
7. Volumen óseo suficiente en altura y anchura, con altura mínima de hueso de 7 mm y anchura de 5 mm, evaluado clínica y radiográficamente, de modo que no sean necesarios procedimientos de aumento óseo durante la colocación de los implantes.
8. Compromiso del paciente de seguir el protocolo de visitas establecido previamente.

4.1.2.2 Criterios de exclusión en el GC

1. Ser fumador.
2. Tener periodontitis en fase activa sin tratamiento periodontal realizado con anterioridad.
3. Historia previa de radioterapia de cabeza y cuello.
4. Desórdenes metabólicos severos o incontrolados o enfermedades sistémicas graves que imposibilitaran un correcto seguimiento del paciente o la adopción de medidas extraordinarias para su tratamiento.
5. Falta de cumplimiento en el seguimiento del protocolo.

El protocolo del estudio fue completado por 44 pacientes, 16 controles en el grupo de trasplante hepático y 28 pacientes en el grupo de trasplante renal. Todos los pacientes del grupo control, excepto uno, finalizaron la evaluación de acuerdo al protocolo preestablecido.

4.2 Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio prospectivo controlado.

4.3 Protocolo quirúrgico y postquirúrgico

Cada uno de los pacientes recibió entre 1 y 8 implantes Mecanizados & Ti-Unite® (Mk II y Mk III, Nobel Biocare, Gothenburg, Suecia), de un diámetro comprendido entre 3,75 mm y 5,0 mm.

Se colocaron 127 implantes en el grupo TOS y 139 implantes en el grupo control. Todos los implantes fueron colocados por tres cirujanos, con amplia experiencia en la colocación de implantes.

El procedimiento quirúrgico fue llevado a cabo según la secuencia quirúrgica habitual para este tipo de implantes y se realizaron técnicas tanto sumergidas como no sumergidas. Todos los implantes fueron insertados utilizando un procedimiento mediante colgajo de espesor total tras anestesia local con lidocaína al 2% con adrenalina 1:100.000 como vasoconstrictor, dejando la plataforma del implante justo a nivel de la cresta ósea.

A todos los pacientes se les prescribió Amoxicilina (Clamoxil®, GlaxoSmithKline S.A., Tres Cantos, Madrid, España), comenzando dicho tratamiento antibiótico 1 hora antes de la cirugía de implantes (1g) y continuándolo durante 8 días hasta que las suturas fueron retiradas (1g/12h). En caso de alergia a antibióticos β -lactámicos se administró una combinación de espiramicina/metronidazol (Rhodogil®, Sanofi Aventis S.A., Alcorcón, Madrid, España) a dosis de 1.500.000 UI/250 mg/12h. Para el control del dolor se pautó la toma de acetaminofen (Gelocatil®, Gelos S.L., Esplugues de Llobregat, Barcelona, España) 1g/8h durante los 8 días siguientes a la cirugía y en aquellos casos de dolor severo se administró metamizol (Nolotil® capsulas, Boehringer Ingelheim España S.A., Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España) en dosis de 575 mg/8h. Para el control de la inflamación, sólo en aquellos casos en que se observó hinchazón llamativa del área quirúrgica, se administró o bien se elevó la dosis de corticoides (Prednisona), caso de que lo tuvieran ya pautado, hasta los 10-40 mg/día, según el caso (Dacortin®, Merck S.L., Madrid, España).

Todos los pacientes fueron instruidos de forma pormenorizada en medidas de higiene oral, tanto para los pilares de cicatrización como para la herida quirúrgica y sus dientes naturales. Además se pautó enjuague de clorhexidina al 0,12% (Perio-Aid®, Dentaïd S.L., Barcelona, España) para que lo aplicaran mediante una gasa humedecida en el área quirúrgica y en los pilares de cicatrización 2 veces al día durante 1 mes después de la

cirugía, caso de dejar los pilares de cicatrización expuestos, y hasta la retirada de las suturas en aquellos casos de implantes sumergidos en la primera fase. A todos los pacientes se les aconsejó acudir a la clínica dental en caso de presentar alteraciones en la mucosa, sangrado o dolor. Ninguno de los pacientes utilizó prótesis removible durante el tiempo transcurrido entre la cirugía implantológica y la colocación de la posterior prótesis fija implantosoportada, excepto aquellos pacientes que presentaron edentulismo total en una hemiarcada, en cuyo caso se colocó una prótesis completa provisional con apoyo de resina blanda a partir de las tres semanas tras la cirugía.

Entre 3 y 6 meses tras la cirugía (dependiendo de si los implantes fueron insertados en mandíbula o en maxilar, respectivamente), los pacientes fueron citados para sustituir los pilares de cicatrización por pilares transepteliales, en la mayoría de los casos en los que se había colocado más de un implante. En las situaciones de implantes sumergidos se procedió a la anestesia local con lidocaína al 2% con adrenalina 1:100.000 como vasoconstrictor y apertura mínima para la colocación de pilares transepteliales o pilares de cicatrización para la realización de la 2ª fase. En ambos casos se indicó la utilización de enjuague de clorhexidina (Perio-Aid ®, Dentaïd S.L., Barcelona, España). En algunos casos, especialmente aquellos en la zona anterior que incluían coronas unitarias, las restauraciones se realizaron sin pilares transepteliales. En ese momento, se llevó a cabo el procedimiento protésico y todos los casos fueron rehabilitados con prótesis fija atornillada. Una vez que la restauración protésica final fue realizada, los pacientes asistieron a un programa de mantenimiento riguroso para la higiene bucal, además de recibir instrucciones adicionales, cada 6 meses, hasta la finalización del estudio. En estas visitas de mantenimiento se llevaron a cabo medidas de higiene oral consistentes en pulido minucioso de las áreas protésicas perimplantarias, mantenimiento periodontal si fuera necesario y utilización de enjuague de clorhexidina (Perio-Aid ®, Dentaïd S.L., Barcelona, España) durante 1 semana tras la sesión de mantenimiento alrededor de los implantes en todos los casos.

4.4 Evaluación clínica y radiológica

4.4.1 Evaluación de la calidad ósea

La **evaluación clínica y radiológica de la calidad ósea** fue realizada por el cirujano en el momento de la colocación del/los implante/s mediante radiografías panorámicas y/o periapicales, tomografía computarizada y la resistencia al tacto durante la perforación. La calidad ósea de la localización de cada implante fue clasificado según la escala de Lekholm y Zarb (135,165) (Figura 6).

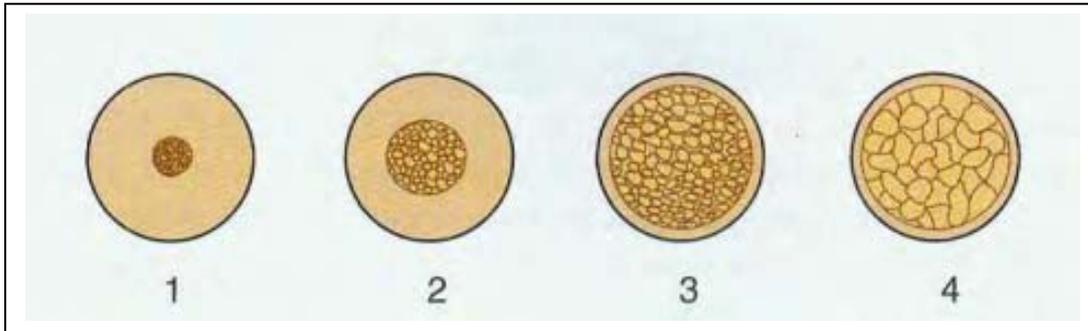


Figura 6. Clasificación de la calidad ósea (Lekholm & Zarb, 1985)

(1. Reborde alveolar constituido en su mayor parte por hueso cortical. 2. Hueso cortical espeso que envuelve un núcleo de hueso medular trabeculado. 3. Hueso cortical fino que envuelve un núcleo de hueso medular trabeculado. 4. Hueso cortical fino que envuelve un hueso medular de baja densidad)

4.4.2. Evaluación del fracaso de implantes

El **fracaso de los implantes** fue definido siguiendo los criterios modificados de Alsaadi y cols. (137,138), tales como la presencia de radiotransparencia periimplantaria en radiografía intraoral, movilidad durante evaluación táctil y/o si signos objetivos de dolor o infección, cualquiera de los cuales lleve a la extracción del implante. El fracaso de los implantes, por lo tanto, lo equiparamos a la pérdida del implante.

4.4.3 Evaluación de la profundidad de sondaje

La **profundidad de sondaje** (PS), definida como la distancia entre el borde marginal de la mucosa periimplantaria y el surco periimplantario, fue medida en cuatro localizaciones (bucal, mesial, distal y palatino/lingual), con la máxima precisión, en cada implante usando una sonda periodontal de material plástico (PH6 Colorvue Probe, Hu-Friedy Mfg. Co., Chicago, IL, USA) (Fig. 7).



Figura 7. Medición de la profundidad de sondaje

Las mediciones se obtuvieron en la evaluación final, una vez que la prótesis y los pilares transeptiliales se habían retirado, por un examinador previamente calibrado a tal efecto y cegado respecto al grupo al que pertenecían los pacientes. Al mismo tiempo, se registró el **sangrado al sondaje** (SS) en los mismos sitios de acuerdo con el índice de sangrado descrito por Mombelli y cols. (166) (Figura 8):

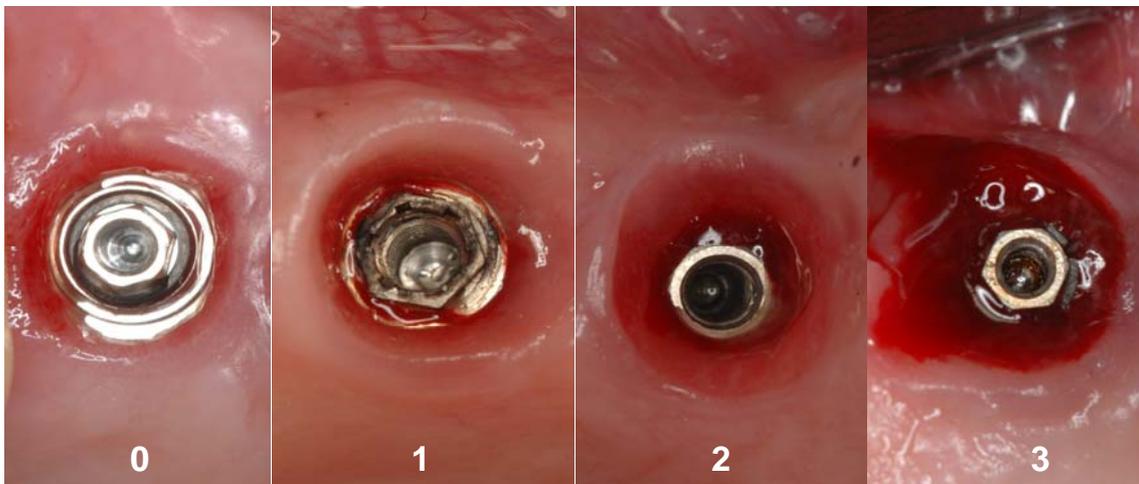


Figura 8. Índice de sangrado de Mombelli y cols.

(0): Ausencia de sangrado posterior al sondaje. (1): Puntos aislados de sangrado. (2): Presencia de una línea de confluencia de sangre en la encía marginal. (3): Presencia de sangrado profuso.

4.4.4 Evaluación de la pérdida ósea

La **pérdida ósea** (PO) fue medida por dos examinadores en el examen final en relación a las espiras perdidas de los implantes. El sesgo fue prevenido mediante el cegado de

los dos examinadores respecto al grupo al que los pacientes pertenecían y evitando la repetición de mediciones de pacientes. Las radiografías del 10% de los pacientes fueron seleccionadas previamente para el análisis del nivel de pérdida ósea para evaluar la calibración intra e interexaminador, siendo elegidas mediante una tabla de números randomizados. La referencia para estas mediciones fue la unión entre el pilar y la fijación protésica y se escogió el valor más alto de cada par de mediciones obtenidas en cada implante. Hemos seguido el protocolo utilizado por Jemt y Johanson (130). El número de espiras expuestas (espiras del implante por fuera del hueso) se midió con una precisión de 0,3 mm (para los implantes de 3,75 y 4,0 mm de diámetro) y con una precisión de 0,4 mm (para los implantes de 5,0 mm de diámetro) en mesial y distal de cada implante mediante radiografías periapicales intraorales con una técnica de paralelización de cono largo. Las imágenes digitales obtenidas al final del estudio fueron analizadas utilizando el sistema Digora ® (Soredex, Tuusula, Finlandia) y las imágenes iniciales en algunos casos se valoraron mediante radiografías periapicales convencionales (Kodak ®, Rochester, New York, USA).

Se ha escogido como momento 0 para la valoración de la progresión de la pérdida ósea a los doce meses de la colocación de la prótesis fija.

Hemos considerado las siguientes distancias para los implantes de 3,75 y 4,0 mm de diámetro, teniendo en cuenta una distancia entre espiras de 0,6 mm (Figuras 9 y 10):

- 0 mm: Hueso a nivel de la unión implante-pilar o de la conexión implante-prótesis.
- 1,3 mm: Hueso a nivel de la parte inferior del cuello del implante.
- 1,9 mm: Hueso a nivel de la primera espira del implante.
- 2,5 mm: Hueso a nivel de la segunda espira del implante.
- 3,1 mm: Hueso a nivel de la tercera espira del implante.
- 3,7 mm: Hueso a nivel de la cuarta espira del implante.

Para los implantes de 5,0 mm de diámetro, consideramos las siguientes distancias, estableciendo una distancia entre espiras de 0.8 mm (Figuras 8 y 9).

- 0 mm: Hueso a nivel de la unión implante-pilar o de la conexión implante-prótesis.
- 1,5 mm: Hueso a nivel de la primera espira del implante.
- 2,3 mm: Hueso a nivel de la segunda espira del implante.
- 3,1 mm: Hueso a nivel de la tercera espira del implante.

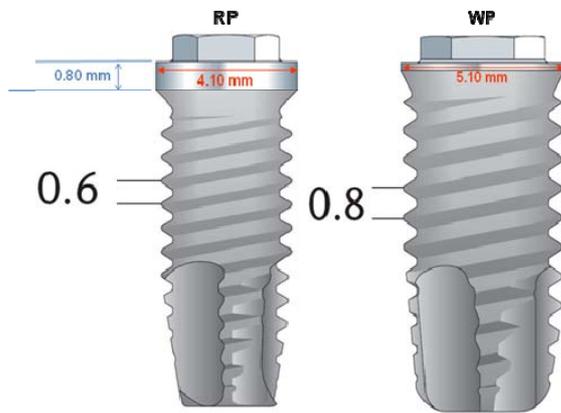


Figura 9. Distancia entre espiras de los implantes de 4,0 mm y 5,0 mm

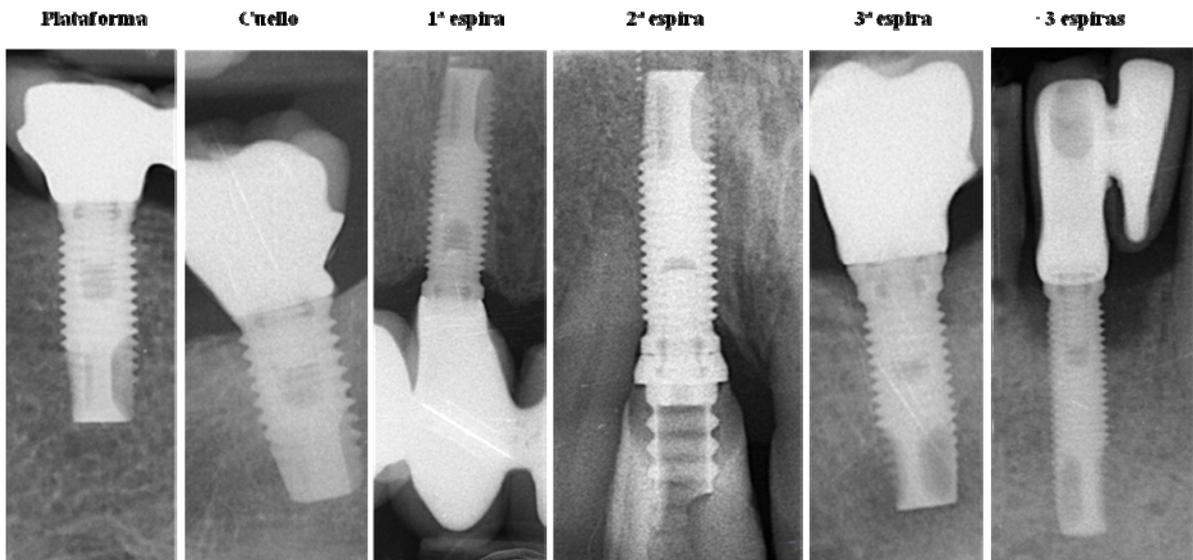


Figura 10. Pérdida ósea valorada radiográficamente

4.4.5 Evaluación de la MPI y la PI

La presencia de MPI y PI se evaluó según los criterios definidos por Roos-Jansäker y cols. (146,156,160,167):

- **Mucositis periimplantaria (MPI):**

- Sangrado tras sondaje.
- Profundidad de sondaje > 4 mm.
- Ausencia de pérdida ósea desde el momento 0.

- **Periimplantitis (PI):**

- Sangrado tras sondaje/supuración.
- Pérdida ósea > 3 espiras en el examen final desde el momento 0.

4.4.6. Evaluación del dolor postoperatorio y la cicatrización de tejidos blandos

El **dolor postoperatorio** se evaluó por medio de una escala visual analógica (EVA) horizontal de 100 mm con un rango de entre 0 (ausencia de dolor) y 100 (dolor más fuerte imaginable) (168). Los pacientes registraron el dolor todas las noches a las 21:00, antes de tomar el analgésico/antiinflamatorio, durante 8 días hasta que se retiró la sutura. Se obtuvo la media de cada paciente. También se registró la **cicatrización de los tejidos blandos periimplantarios** de cada implante a las 4, 6, 8 y 10 semanas después de la inserción de dichos implantes. Este parámetro se registró como una variable binaria de la siguiente manera, como podemos ver en la figura 11:

- (0): Presencia de algún signo de inflamación, tales como enrojecimiento, forma alterada, dehiscencia o falta de uniformidad en la superficie de la mucosa que rodea al implante.
- (1): Presencia de una mucosa completamente sana alrededor de los implantes, sin signos de inflamación.



Fig. 11. Cicatrización de los tejidos blandos periimplantarios

4.4.7. Evaluación de la infección postoperatoria

La cirugía implantológica puede considerarse como una cirugía limpia-contaminada (Clase II) (122), por lo que puede acompañarse de complicaciones infecciosas, especialmente en estos pacientes. Este tipo de cirugías tiene una posibilidad del 5-15% de infección si no se hace profilaxis previa.

La presencia de infección fue definida por la presentación de exudado purulento en la herida quirúrgica, abscesificación, hinchazón exagerada del área, con o sin dolor, presencia de adenopatías regionales dolorosas y malestar general acompañado de fiebre. La presencia de fístulas en el periodo inmediato tras la colocación de los implantes o tardío fue considerado también como signo de infección.

4.4.8 Evaluación de consultas de urgencia

Se registró el número de visitas de urgencia que cada paciente tuvo que realizar. Estas visitas incluyeron aquellas revisiones relacionadas con el sangrado tras cepillado en el área de la prótesis sobre implantes, dolor y cualquier perturbación presente relacionada con los implantes, especialmente malestar, cambios en el gusto, mal sabor de boca, halitosis, o cambios morfológicos perceptibles para el paciente, tales como cambios de coloración de la mucosa, presencia de ulceraciones, etc. Aquellos casos en los que la visita se debió a movilidad de la prótesis por aflojamiento del tornillo protésico no fueron tenidos en cuenta.

4.4.9 Evaluación de la calidad de vida

Se valoró la **calidad de vida en relación a la salud oral** en ambos grupos tanto al inicio como al final del tratamiento para observar la mejora de la calidad de vida tanto en el GE como en el GC. La mejora se cuantificó con la diferencia entre el resultado inicial menos el resultado al final del tratamiento. La calidad de vida relacionada con la salud oral (Oral Health Related Quality of Life, OHRQoL) se define como la evaluación de un individuo de cómo afectan a su bienestar factores funcionales, psicológicos y sociales y experiencias de dolor / malestar en relación a las preocupaciones orofaciales (169,170). El cuestionario para evaluar la OHRQoL se llevó a cabo mediante el Oral Health Impact Profile (OHIP-14), versión abreviada desarrollada del OHIP-49 y validada por Slade con un total de 14 ítems (OHIP-14) en el cual se miden las mismas dimensiones que el OHIP-49, siendo el test más utilizado en investigación a día de hoy (169,170). Para ello se utilizó OHIP-14 validado en el idioma castellano (171) (Tabla XIV).

Tabla XIV. Cuestionario OHIP-14	
OHIP-1 (Limitación funcional)	
ÍTEM 1	¿Tiene usted incomodidad para pronunciar algunas palabras debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
ÍTEM 2	¿Ha sentido usted que su sensación del gusto ha empeorado debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
OHIP-2 (Dolor físico)	
ÍTEM 3	¿Tiene usted alguna incomodidad dolorosa en su boca?
ÍTEM 4	¿Ha sentido usted incomodidad al comer algunos alimentos debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
OHIP-3 (Discomfort psicológico)	
ÍTEM 5	¿Ha estado usted preocupado debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
ÍTEM 6	¿Se ha sentido nervioso debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
OHIP-4 (Incapacidad física)	
ÍTEM 7	¿Ha sido su dieta poco satisfactoria debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
ÍTEM 8	¿Ha tenido usted que interrumpir sus comidas debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	
ÍTEM 9	¿Encuentra usted dificultad para relajarse debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
ÍTEM 10	¿Se ha sentido usted perturbado frente a otras personas debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
OHIP-6 (Incapacidad social)	
ÍTEM 11	¿Se ha sentido usted irritable con otras personas debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
ÍTEM 12	¿Tiene usted dificultad de hacer sus trabajos habituales debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
OHIP-7 (Handicap)	
ÍTEM 13	¿Ha sentido usted que su vida es, en general, menos satisfactoria, debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?
ÍTEM 14	¿Se ha sentido usted incapaz de funcionar debido a problemas con sus dientes, boca o prótesis dentales?

Consta de 14 ítems que describen aspectos de la salud relacionados con la calidad de vida en un contexto de salud oral. Cada ítem se califica en una escala graduada de 5

puntos en la que: 1 = nunca, 2 = casi nunca, 3 = ocasionalmente, 4 = frecuentemente y 5 = muy frecuentemente, lo que indica el grado o severidad que las personas perciben sus condiciones orales.

4.5 Análisis de los datos

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del programa SPSS para Windows (versión 22, SPSS Inc., Chicago IL, USA). La estadística descriptiva muestra la media \pm desviación estándar de las variables continuas y el número y porcentaje de las variables categóricas.

La asociación entre variables categóricas se realizó mediante prueba de χ^2 y el test exacto de Fisher (si $N < 5$). Para estudiar la posible asociación entre una variable cuantitativa y una variable categórica se utilizaron la prueba de Mann-Whitney (no paramétrica), en aquellos casos de estudio de variables continuas por paciente (ya que la muestra era pequeña y no todas las variables cumplían los requisitos de normalidad) y con la prueba t de Student (test paramétrico), en el caso de estudio de variables por implante (ya que la muestra tenía un mayor tamaño y se cumplía la normalidad). En todos los test, el nivel de significación requerido fue $\leq 0,05$.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Dividiremos los resultados en dos apartados:

1. En el primer apartado describiremos los resultados obtenidos tanto por paciente como por implante en una población de trasplantados renales que están tomando diferentes fármacos inmunosupresores, con respecto a una población control de personas no trasplantadas.
2. En el segundo apartado describiremos los resultados obtenidos tanto por paciente como por implante en una población de trasplantados hepáticos que reciben tratamiento inmunosupresor con respecto a otro grupo control formado por personas no trasplantadas.

5.1 RESULTADOS EN EL GRUPO DE PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES Y GRUPO CONTROL

5.1.1 Resultados por paciente

En este apartado expondremos tanto la estadística descriptiva como la estadística inferencial de las variables relacionadas con el grupo de estudio pacientes trasplantados renales y su grupo control correspondiente por paciente. Las variables cuantitativas se muestran en media \pm desviación estándar (DE). Las variables cualitativas en número y porcentaje (%).

En el grupo de pacientes trasplantados renales, se colocaron un total de 79 implantes en 25 pacientes. Un 60% de los pacientes fueron mujeres (n=15) y un 40% fueron hombres (n=10). La edad media del grupo estudio fue de $61,32 \pm 7,36$ años. Los pacientes llevaban trasplantados una media de 88 ± 44 meses. En la figura 12 se pueden observar la causa o motivo de la realización del trasplante renal:

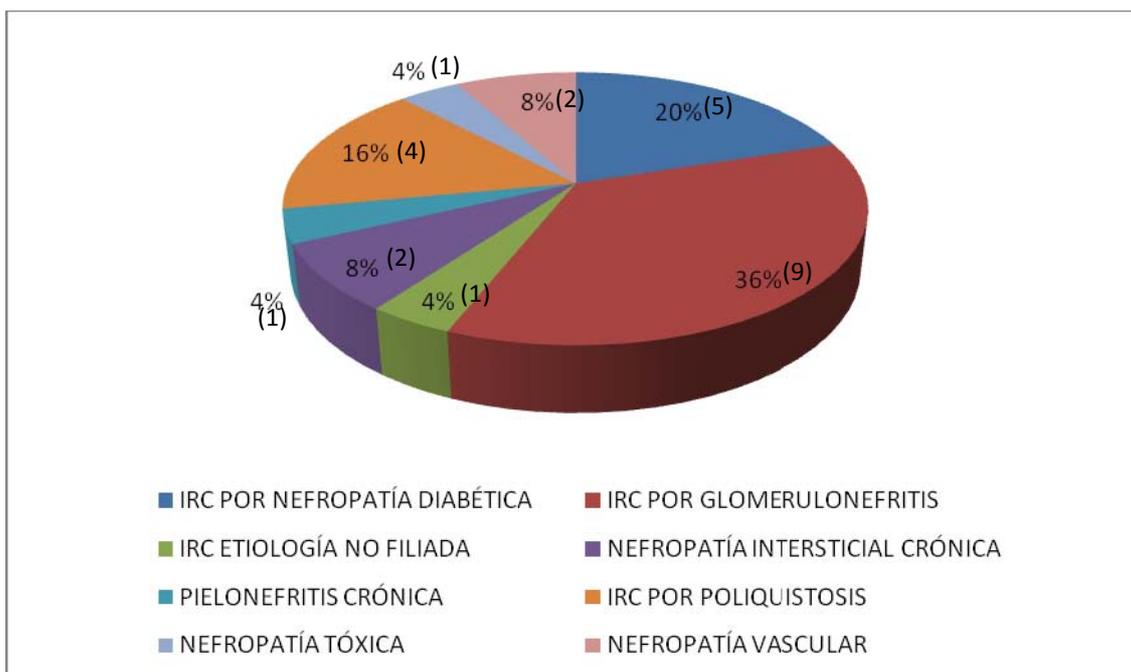


Figura 12. Causa del trasplante. Porcentaje de trasplantados por motivo del trasplante; (número de trasplantados); IRC = Insuficiencia renal crónica

En el grupo control se realizaron 86 implantes en 28 pacientes. Un 60,7% de los pacientes fueron mujeres (n=17) y un 39,3% fueron hombres (n=11), siendo la edad media de este grupo de $57,54 \pm 9,21$ años. Ambos grupos, trasplantados renales y no trasplantados, fueron similares en sexo ($p = 0,96$) y edad ($p = 0,11$).

El seguimiento de los pacientes tras colocar los implantes en el grupo estudio fue de $116,68 \pm 33,54$ meses, mientras que el seguimiento de los pacientes del grupo control fue de $103,89 \pm 31,61$ meses, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,12$). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 60 meses desde la colocación del implante. En la tabla XV podemos observar el número y proporción de pacientes según los años de seguimiento.

Tabla XV. Número (n) / proporción (%) de pacientes en ambos grupos basado en los años de seguimiento tras el tratamiento implantológico		
SEGUIMIENTO (AÑOS)	GRUPO ESTUDIO TRASPLANTE RENAL (n = 25)	GRUPO CONTROL (n = 28)
5-7	4/16	7/25
7-10	11/44	14/50
> 10	10/40	7/25

El 36% de los pacientes del grupo estudio eran diabéticos (n=9), sin embargo en el grupo control sólo un 14,3% de los pacientes sufrían esta enfermedad (n=4), no existiendo diferencias estadísticamente significativas con respecto a esta variable entre los dos grupos ($p = 0,07$).

Respecto a la historia previa de periodontitis, un 72% de los pacientes del grupo estudio (n=18) habían sido diagnosticados de periodontitis antes de comenzar el tratamiento implantológico, estando controlada su enfermedad en el momento del estudio. En el grupo control, un 53,6% de los pacientes tenían historia previa de periodontitis (n=15). No existieron diferencias significativas respecto a esta variable entre los dos grupos ($p = 0,17$).

Un 60% de los pacientes del grupo estudio (n=15) utilizaban prótesis parcial removible (PPR) frente al 60,7% de pacientes del grupo control (n=17) ($p = 0,96$). En la tabla XVI, se pueden observar de manera resumida las características de los dos grupos.

Tabla XVI. Características de los pacientes del grupo estudio trasplante renal y el grupo control			
VARIABLES	GRUPO ESTUDIO TRASPLANTE RENAL (n = 25)	GRUPO CONTROL (n = 28)	p
Sexo			0,96 ^a
Hombre	10 (40%)	11 (39,3%)	
Mujer	15 (60%)	17 (60,7%)	
Edad	61,32 ± 7,36	57,54 ± 9,21	0,11 ^b
Seguimiento (meses)	116,68 ± 33,54	103,89 ± 31,61	0,12 ^b
Meses tras trasplante	88 ± 44	—	—
Número de implantes por paciente	3,16 ± 1,31	3,07 ± 1,15	0,85 ^b
Diabetes	9 (36%)	4 (14,3%)	0,07 ^a
Periodontitis	18 (72%)	15 (53,6%)	0,17 ^a
PPR	15 (60%)	17 (60,7%)	0,96 ^a
^a Chi cuadrado de Pearson. ^b U de Mann-Whitney.			

En la tabla XVII vienen detallados los principales fármacos que estaban tomando o habían tomado los pacientes de los grupos de estudio, según se desprende de la anamnesis realizada:

Tabla XVII. Fármacos que tomaban los pacientes TOS	
FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES	OTROS FÁRMACOS
Tacrolimus	Amlodipino
CsA	Beta-bloqueante (Atenolol)
Micofenolato mofetilo	Inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA)
Micofenolato sódico	Bloqueante del receptor de Angiotensina II
Everolimus	Omeprazol
Rapamicina	Atorvastatina
Prednisona	Valganciclovir, Valaciclovir, aciclovir
	Vitamina D
	Lorazepam
	Ácido acetilsalicílico
	Acenocumarol

Respecto a la **curación de la herida quirúrgica** en el periodo postoperatorio en ambos grupos, a las 4 semanas, ninguno de los pacientes, tanto en el grupo estudio como en el grupo control, presentaba una curación completa de la herida quirúrgica. A las 6 semanas el 20% (n=5) de los pacientes del grupo de estudio y el 25% (n=7) del grupo control presentaban una curación completa ($p = 0,66$). A las 8 semanas el 60% (n=15) de los pacientes del grupo de estudio y el 57,1% (n=16) de los pacientes controles presentaban curación completa ($p = 0,83$). A las 10 semanas, el 100% de los pacientes de ambos grupos (25 y 28 pacientes) presentaban una curación completa de la herida quirúrgica (Figura 13).

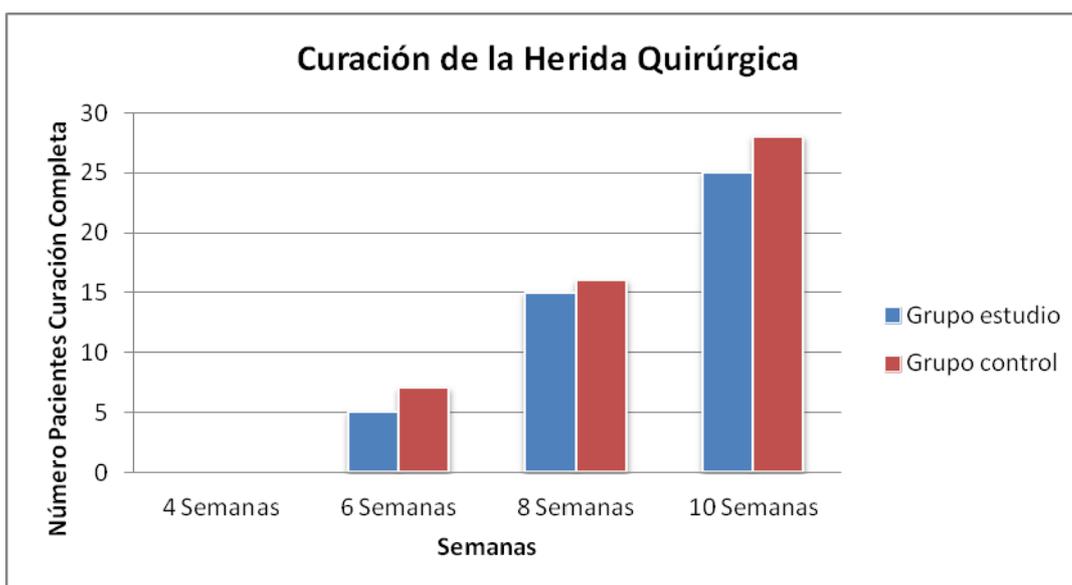


Figura 13. Curación de la herida quirúrgica en ambos grupos a las 4, 6, 8 y 10 semanas

También valoramos la posible **relación entre tener diabetes y la curación** de la herida quirúrgica así como historia previa de periodontitis y curación de la herida quirúrgica. Como se ha señalado, a las 4 semanas ninguno de los pacientes presentaba curación completa de la herida quirúrgica y a las 10 semanas el 100% de los pacientes presentó curación completa de la herida quirúrgica, por lo que se ha analizado la relación entre curación de la herida quirúrgica y diabetes o historia previa de periodontitis tanto a las 6 como a las 8 semanas.

Respecto a diabetes, a las 6 semanas de la intervención, de los 13 pacientes diabéticos (entre grupo trasplante renal y grupo control), el 15,4% (n=2) presentaba curación completa y de los 40 pacientes en total no diabéticos, el 25% (n=10) presentaba curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,47$). A las 8 semanas de la intervención, de los 13 pacientes con diabetes, el 53,8% (n=7) presentó curación completa, mientras que de los 40 pacientes no diabéticos, el 60% (n=24) presentó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,70$).

Respecto a la relación entre historia previa de periodontitis y curación completa de la herida quirúrgica, a las 6 semanas de la intervención, de los 33 pacientes con historia previa de periodontitis, el 18,2% (n=6) mostró curación completa y de los 20 pacientes sin historia previa de periodontitis, el 30% (n=6) presentó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,32$). A las 8 semanas, de los pacientes con historia previa de

periodontitis, el 60,6% (n=20) presentó curación completa mientras que de los pacientes sin historia de periodontitis previa, el 55% (n=11) mostró una curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,69$).

En cuanto a la relación entre diabetes y curación de la herida quirúrgica intragrupo, tanto en el grupo de estudio como en el grupo control, se ha observado en el grupo de estudio que a las 6 semanas, de los 9 pacientes con diabetes, el 11,1% (n=1) reflejó una curación completa, mientras que de los 16 pacientes no diabéticos, el 25% (n=4) mostró curación completa ($p = 0,41$). A las 8 semanas, de los 9 pacientes con diabetes, el 55,6% (n=5) mostró curación completa de la herida quirúrgica y el 62,5% (n=10) de los pacientes sin diabetes evidenció curación completa ($p = 0,73$). Por su parte, en el grupo control a las 6 semanas tras la intervención, de los 4 pacientes con diabetes, el 25% (n=1) mostró curación completa, mientras que de los 24 pacientes sin diabetes, el 25% (n=6) reflejó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 1,00$). A las 8 semanas, respecto a los pacientes con diabetes en el grupo control, el 50% (n=2) reflejó curación de la herida quirúrgica y de los pacientes no diabéticos, el 58,3% (n=14) mostró curación completa ($p = 0,76$).

También se valoró la relación intragrupo (grupo estudio y grupo control) entre historia previa de periodontitis y curación completa de la herida quirúrgica. En el grupo trasplante renal, a las 6 semanas de la intervención, de los 18 pacientes con historia previa de periodontitis, el 22,2% (n=4) presentó curación completa, mientras que de los 7 pacientes sin historia de periodontitis, el 14,3% (n=1) mostró curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,66$). A las 8 semanas, respecto a pacientes con historia previa de periodontitis, el 66,7% (n=12) evidenció curación completa, mientras que en pacientes sin historia de periodontitis, el 42,9% (n=3) presentó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,28$). Por su parte, en el grupo control, a las 6 semanas, de los 15 pacientes con historia previa de periodontitis, el 13,3% (n=2) presentó curación completa y de los 13 pacientes sin historia de periodontitis, el 38,5% (n=5) evidenció curación de la herida quirúrgica ($p = 0,13$). A las 8 semanas, el 53,3% (n=8) de los pacientes con historia de periodontitis mostraron curación completa, mientras que el 61,5% (n=8) de los pacientes sin historia de periodontitis mostraron curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,66$).

El **dolor postoperatorio** mediante una EVA fue evaluado los 8 primeros días tras la intervención quirúrgica en ambos grupos, no objetivándose diferencias significativas en la percepción del dolor entre los dos grupos (Tabla XVIII, Figura 14).

Tabla XVIII. Dolor postoperatorio en grupo estudio y grupo control			
DOLOR POR DÍAS	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p*
Dolor 1º día	28 ± 11,08	28,21 ± 11,64	0,89
Dolor 2º día	22,2 ± 10,01	21,25 ± 9,39	0,45
Dolor 3º día	18,2 ± 9,99	15,54 ± 7,86	0,25
Dolor 4º día	14 ± 8,78	15,18 ± 8,66	0,57
Dolor 5º día	12,4 ± 7,52	11,61 ± 8,83	0,75
Dolor 6º día	8,4 ± 6,88	6,79 ± 6,7	0,39
Dolor 7º día	5,4 ± 6,28	5,71 ± 6,34	0,81
Dolor 8º día	4,4 ± 5,65	4,82 ± 5,69	0,74
Nivel medio de dolor	14 ± 6,94	13,64 ± 5,99	0,76

* U de Mann-Whitney

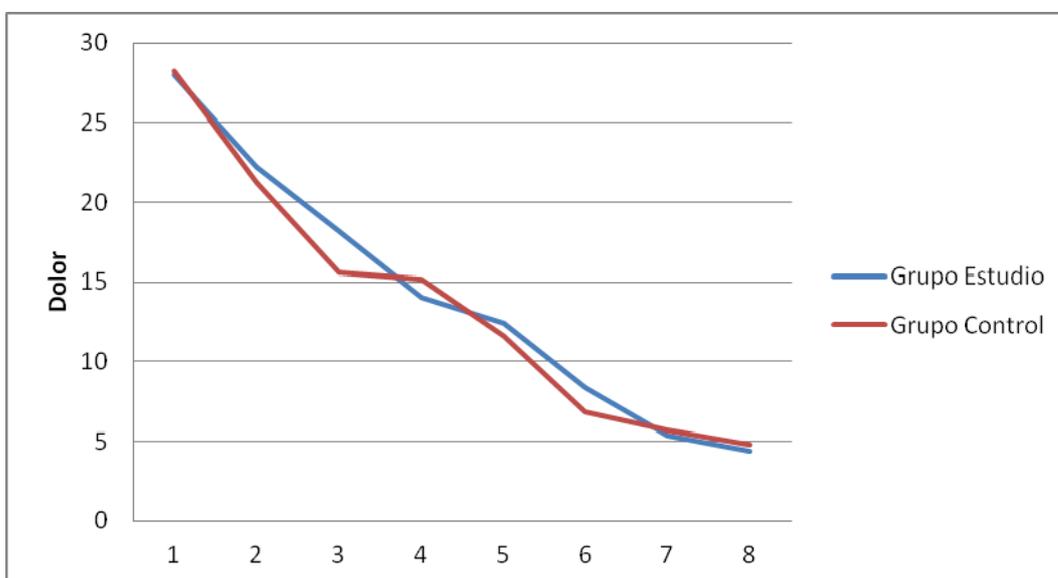


Figura 14. Evolución del dolor durante los primeros 8 días tras la intervención

Se valoró también la posible relación del dolor postoperatorio en los primeros 8 días tras la intervención tanto con la presencia de diabetes como con la historia previa de periodontitis, lo que se muestra en las tablas XIX y XX:

Tabla XIX. Relación entre Dolor postoperatorio y Diabetes			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES DIABÉTICOS	PACIENTES NO DIABÉTICOS	p[*]
Dolor 1º día	31,54 ± 8,75	27,00 ± 11,87	0,26
Dolor 2º día	23,46 ± 7,47	21,13 ± 10,22	0,37
Dolor 3º día	18,46 ± 7,18	16,25 ± 9,47	0,52
Dolor 4º día	14,23 ± 7,02	14,75 ± 9,20	0,79
Dolor 5º día	12,31 ± 7,25	11,88 ± 8,53	0,87
Dolor 6º día	7,69 ± 6,96	7,50 ± 6,79	0,93
Dolor 7º día	4,23 ± 5,34	6,00 ± 6,52	0,41
Dolor 8º día	3,08 ± 3,84	5,13 ± 6,04	0,38
Nivel medio de dolor	14,38 ± 4,47	13,63 ± 6,94	0,83
* U de Mann-Whitney			

Tabla XX. Relación entre Dolor postoperatorio e Historia de Periodontitis			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES PERIODONTITIS	PACIENTES NO PERIODONTITIS	p[*]
Dolor 1º día	30,91 ± 9,64	23,50 ± 12,47	0,04
Dolor 2º día	23,64 ± 9,86	18,50 ± 8,45	0,049
Dolor 3º día	18,64 ± 8,32	13,75 ± 9,30	0,06
Dolor 4º día	15,76 ± 7,51	12,75 ± 10,19	0,26
Dolor 5º día	13,33 ± 6,58	9,75 ± 10,06	0,10
Dolor 6º día	8,64 ± 6,88	5,75 ± 6,34	0,13
Dolor 7º día	6,06 ± 6,93	4,75 ± 4,99	0,75
Dolor 8º día	5,00 ± 6,37	4,00 ± 4,17	0,91
Nivel medio de dolor	15,24 ± 5,88	11,44 ± 6,64	0,06
* U de Mann-Whitney			

No se encontró relación estadísticamente significativa entre dolor y diabetes en ninguno de los días ni en el nivel medio de dolor, mientras que sí hubo una relación estadísticamente significativa entre historia previa de periodontitis y dolor, aunque sólo en el 1^{er} y el 2º día tras la intervención.

En las tablas XXI y XXII se expone la relación entre dolor postoperatorio y diabetes en el examen intragrupo en el grupo trasplante renal y en el grupo control renal respectivamente:

Tabla XXI. Relación entre Dolor postoperatorio y Diabetes en el grupo trasplante renal (n = 25)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES DIABÉTICOS (n = 9)	PACIENTES NO DIABÉTICOS (n = 16)	p*
Dolor 1º día	31,67 ± 5,00	25,94 ± 13,07	0,33
Dolor 2º día	25,56 ± 3,91	20,31 ± 11,90	0,42
Dolor 3º día	20,56 ± 7,27	16,88 ± 11,24	0,45
Dolor 4º día	15,56 ± 6,35	13,13 ± 9,98	0,49
Dolor 5º día	15,56 ± 5,27	10,63 ± 8,14	0,11
Dolor 6º día	10,00 ± 6,61	7,50 ± 7,07	0,39
Dolor 7º día	5,56 ± 5,58	5,31 ± 6,70	0,85
Dolor 8º día	3,89 ± 4,17	4,69 ± 6,45	1,00
Nivel medio de dolor	16,04 ± 3,39	12,85 ± 8,18	0,42
* U de Mann-Whitney			

Tabla XXII. Relación entre Dolor postoperatorio y Diabetes en el grupo control renal (n = 28)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES DIABÉTICOS (n = 4)	PACIENTES NO DIABÉTICOS (n = 24)	p*
Dolor 1º día	31,25 ± 15,45	27,71 ± 11,23	0,51
Dolor 2º día	18,75 ± 11,82	21,67 ± 9,17	0,51
Dolor 3º día	13,75 ± 4,79	15,83 ± 13,75	0,47
Dolor 4º día	11,25 ± 15,83	15,83 ± 11,25	0,32
Dolor 5º día	5,00 ± 5,77	12,71 ± 8,84	0,11
Dolor 6º día	2,50 ± 5,00	7,50 ± 6,76	0,19
Dolor 7º día	1,25 ± 2,50	6,46 ± 6,51	0,14
Dolor 8º día	1,25 ± 2,50	5,42 ± 5,88	0,21
Nivel medio de dolor	10,63 ± 4,70	14,14 ± 6,12	0,26
* U de Mann-Whitney			

En las tablas XXIII y XXIV se puede observar la relación entre dolor postoperatorio e historia previa de periodontitis, en el examen intragrupo, tanto en el grupo trasplante renal como en el grupo control renal respectivamente:

Tabla XXIII. Relación entre Dolor postoperatorio e historia previa de periodontitis en el grupo trasplante renal (n = 25)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES PERIODONTITIS (n = 18)	PACIENTES NO PERIODONTITIS (n = 7)	p*
Dolor 1º día	29,44 ± 10,42	24,29 ± 12,72	0,46
Dolor 2º día	22,50 ± 10,47	21,43 ± 9,45	0,93
Dolor 3º día	18,89 ± 10,37	16,43 ± 9,45	0,57
Dolor 4º día	14,17 ± 8,62	13,57 ± 9,88	0,79
Dolor 5º día	13,06 ± 7,10	10,71 ± 8,86	0,57
Dolor 6º día	8,33 ± 6,86	8,57 ± 7,48	0,98
Dolor 7º día	5,00 ± 6,64	6,43 ± 5,56	0,50
Dolor 8º día	4,17 ± 6,00	5,00 ± 5,00	0,62
Nivel medio de dolor	14,44 ± 7,04	12,85 ± 7,06	0,93
* U de Mann-Whitney			

Tabla XXIV. Relación entre Dolor postoperatorio e historia previa de periodontitis en el grupo control renal (n = 28)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES PERIODONTITIS (n = 15)	PACIENTES NO PERIODONTITIS (n = 13)	p*
Dolor 1º día	32,67 ± 8,63	23,08 ± 12,84	0,04
Dolor 2º día	25,00 ± 9,26	16,92 ± 7,78	0,02
Dolor 3º día	18,33 ± 5,23	12,31 ± 9,27	0,07
Dolor 4º día	17,67 ± 5,63	12,31 ± 10,73	0,24
Dolor 5º día	13,67 ± 6,11	9,23 ± 10,96	0,17
Dolor 6º día	9,00 ± 7,12	4,23 ± 5,34	0,08
Dolor 7º día	7,33 ± 7,29	3,85 ± 4,63	0,29
Dolor 8º día	6,00 ± 6,87	3,46 ± 3,76	0,50
Nivel medio de dolor	16,21 ± 4,12	10,67 ± 6,57	0,02
* U de Mann-Whitney			

En la tabla XXV se muestran los resultados de las variables relacionadas con los **tejidos periimplantarios** circundantes al implante por paciente. Se observa en esta tabla cómo un paciente del grupo control sufrió fracaso de un implante. Se trataba de una mujer de 70 años de edad, no diabética, con historia previa de periodontitis y que no usaba prótesis removible, sin otros antecedentes patológicos de interés. En el momento de la cirugía se insertaron 2 implantes superiores y 2 inferiores, sufriendo un fracaso temprano del implante colocado en posición 4.7.

Tabla XXV. Variables relacionadas con los tejidos periimplantarios del implante por paciente en grupo estudio y grupo control			
VARIABLES	GRUPO ESTUDIO TRASPLANTE RENAL (n = 25)	GRUPO CONTROL (n = 28)	p
PS	3,03 ± 0,711	3,30 ± 0,72	0,07 ^a
SS	0,69 ± 0,57	0,78 ± 0,53	0,38 ^a
MPI	18 (72%)	21 (75%)	0,80 ^b
PI	3 (12%)	7 (25%)	0,30 ^c
FI	0	1 (3,57%)	0,92 ^c

^a U de Mann-Whitney; ^b Chi-cuadrado de Pearson; ^c test exacto de Fisher. PS= Profundidad de sondaje; SS= Sangrado al sondaje; MPI= Mucositis periimplantaria; PI= Periimplantitis; FI=Fracaso de implante

La concordancia intra e interexaminador respecto a la valoración de la pérdida ósea mostró una concordancia en los resultados del análisis del 88,3% y 84,7% respectivamente, como podemos ver en la tabla XXVI, donde también se observa si el error fue de 1 ó 2 espiras:

Tabla XXVI. Análisis de la concordancia intra e interexaminador de las medidas radiográficas de la pérdida ósea (PO)		
	Intraexaminador (%)	Interexaminador (%)
± 0 espiras	88,3	84,7
± 1 espiras	10,5	9,0
± 2 espiras	1,2	6,3

Respecto a la relación entre ser diabético y tener historia previa de periodontitis con la presencia de MPI y PI, de los 39 pacientes en total entre grupo estudio y grupo control que presentaron MPI, 12 (30,8%) eran diabéticos y 27 (69,2%) no sufrían diabetes ($p = 0,14$). Por otra parte, de los 10 pacientes que presentaron PI, sólo el 30% (3 pacientes) eran diabéticos, siendo el 70% restante (7 sujetos) no diabéticos ($p = 0,69$).

Respecto a la historia previa de periodontitis, de los 39 pacientes con MPI, 27 (69,2%) tenían historia previa de periodontitis, mientras que los 12 restantes (30,8%) no ($p = 0,08$). De los 10 pacientes que presentaron PI, 7 (70%) tenían historia previa de periodontitis, mientras que los otros 3 (30%) no presentaron historia previa de periodontitis ($p = 0,73$).

Al valorar de manera intragrupo la relación entre diabetes y la presencia de MPI y PI en el grupo trasplante renal, encontramos que de los 9 pacientes con diabetes, el 88,9% ($n=8$) presentó MPI, mientras que de los 16 pacientes sin diabetes, el 62,5% ($n=10$) presentó MPI ($p = 0,16$). En cuanto a PI, de los 9 pacientes con diabetes, ninguno de ellos, es decir, el 0% ($n=0$) presentó PI, mientras que de los 16 pacientes no diabéticos, el 18,8% ($n=3$) presentó PI, no resultando estadísticamente significativo ($p = 0,17$). Al valorar estas relaciones en el grupo control, encontramos que de los 4 pacientes con diabetes en este grupo, el 100% ($n=4$) presentó MPI, mientras que de los 24 pacientes sin diabetes, el 70,8% ($n=17$) mostró MPI ($p = 0,21$). En relación a la PI, respecto a los pacientes diabéticos, el 75% ($n=3$) presentó PI, por un 16,7% ($n=4$) de los pacientes no diabéticos que presentó PI ($p = 0,01$).

Tras estudiar de modo intragrupo la relación entre historia previa de periodontitis y la presencia de MPI y de PI, podemos decir que en el grupo de estudio trasplante renal, de los 18 pacientes con historia de periodontitis, el 83,3% ($n=15$) mostró MPI y de los 7 pacientes sin historia de periodontitis, el 42,9% ($n=3$) presentó MPI ($p = 0,04$). Por otra parte, respecto a la presencia de PI, de los 18 pacientes con historia de periodontitis, el 11,1% ($n=2$) la presentó, mientras que de los 7 pacientes sin historia de periodontitis, el 14,3% ($n=1$) presentó PI (0,83). Por su parte, en el grupo control, de los 15 pacientes con historia de periodontitis, el 80% ($n=12$) presentó MPI y de los 13 pacientes sin historia de periodontitis, el 69,2% ($n=9$) presentó MPI ($p = 0,51$). Por otra parte, en el grupo control, de los 15 pacientes con historia de periodontitis, el 33,3% ($n=5$) presentó PI, mientras que de los 13 pacientes sin historia de periodontitis, el 15,4% ($n=2$) la presentó ($p = 0,27$).

Se registró el **grado de satisfacción** de los pacientes de ambos grupos al final del tratamiento y el **número de visitas** que cada paciente tuvo que realizar debido al sangrado tras cepillado en el área de la prótesis sobre implantes, dolor y cualquier

alteración relacionada con el tratamiento implantológico. Respecto a la satisfacción, en el grupo estudio se obtuvo una media de $95,20 \pm 6,53$ en una escala del 1 al 100 y en el grupo control la media fue de $95,36 \pm 5,43$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,81$).

También se evaluó la presencia de **infección postoperatoria**, que hemos incluido en la tabla XXVII, como causa de visita. Se encontraron 2 casos en el grupo de estudio y 1 caso en el grupo control, consistiendo en la aparición de fístula mucosa localizada en la zona donde se insertó el correspondiente implante. En todos los casos, esta complicación tuvo lugar en implantes colocados siguiendo un protocolo de 2 fases, es decir, sumergiéndolos por debajo de encía, con su tornillo de cierre. Su tratamiento consistió en apertura y colocación de pilar de cicatrización y clorhexidina al 0,12% (Perio-Aid ®, Dentaïd S.L., Barcelona, España).

La media de visitas en el grupo estudio fue de $5,08 \pm 2,48$ mientras que en el grupo control fue de $2,50 \pm 1,62$, existiendo diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0,0001$), respecto a esta variable estudiada. Las causas y motivos de consulta en estos grupos vienen detalladas en la tabla XXVII.

Tabla XXVII. Causas de visitas a la consulta en el grupo de pacientes trasplantados de riñón y controles con excepción de aquellas visitas de mantenimiento		
CAUSA DE VISITA	GRUPO RENAL (nº visitas = 111)	GRUPO CONTROL (nº visitas = 56)
Sangrado de la mucosa alrededor de los implantes tras cepillado	29	22
Morsicatio buccarum	21	10
Impactación de alimento	20	15
Dolor en la mucosa alrededor de los implantes durante el cepillado	14	3
Presencia de erosiones traumáticas mucosas alrededor de los implantes	11	0
Alteraciones del gusto	6	1
Mal olor	3	3
Presencia de vesículas/flictenúlas cercanas a los implantes	2	0
Fístulas / infección tras la cirugía	2	1
Hipersensibilidad de la mucosa alrededor de los implantes	2	0
Cambios en la coloración de la mucosa	1	1

Finalmente, se valoró la calidad de vida en relación a la salud oral mediante el cuestionario OHIP-14 tanto al inicio como al final del tratamiento. A modo de resumen se exponen en la tabla XXVIII los resultados tanto del OHIP-14 previo al tratamiento como del posterior al tratamiento en ambos grupos.

Tabla XXVIII. Resultados del cuestionario OHIP-14 previo y posterior al tratamiento implantológico en grupo estudio y grupo control

OHIP-14	PREVIAS			POSTERIORES		
	G. Estudio	G. Control	p*	G. Estudio	G. Control	p*
OHIP-1 (Limitación funcional)	3,52 ± 1,81	3,22 ± 1,34	0,65	2,56 ± 0,71	2,64 ± 0,62	0,51
Problemas con pronunciación	1,64 ± 0,91	1,54 ± 0,79	0,72	1,04 ± 0,20	1,07 ± 0,26	0,62
Sensación de mal sabor	1,88 ± 1,13	1,68 ± 0,98	0,51	1,52 ± 0,65	1,57 ± 0,50	0,54
OHIP-2 (Dolor físico)	4,88 ± 1,48	4,07 ± 1,33	0,05	2,32 ± 0,69	2,46 ± 0,51	0,12
Molestia o dolor	1,80 ± 0,76	1,36 ± 0,49	0,02	1,20 ± 0,41	1,11 ± 0,32	0,35
Incomodidad al comer	3,08 ± 0,95	2,71 ± 0,98	0,18	1,12 ± 0,33	1,36 ± 0,49	0,047
OHIP-3 (Disconfort psicológico)	4,20 ± 1,56	4,39 ± 1,83	0,68	2,68 ± 0,63	3,11 ± 0,96	0,10
Timidez	1,92 ± 1,00	2,07 ± 1,02	0,57	1,08 ± 0,28	1,29 ± 0,46	0,06
Preocupación	2,28 ± 0,79	2,32 ± 0,98	0,87	1,60 ± 0,50	1,82 ± 0,67	0,24
OHIP-4 (Incapacidad física)	3,76 ± 1,48	3,21 ± 1,23	0,14	2,20 ± 0,41	2,07 ± 0,26	0,17
Insatisfacción con alimentación	2,36 ± 1,00	1,93 ± 0,98	0,10	1,20 ± 0,41	1,07 ± 0,26	0,17
Interrupción de comidas	1,40 ± 0,71	1,29 ± 0,46	0,72	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	3,88 ± 1,86	4,18 ± 2,06	0,54	2,32 ± 0,56	2,54 ± 0,64	0,17
Tensión o Ansiedad	1,96 ± 0,98	2,11 ± 1,03	0,61	1,32 ± 0,56	1,36 ± 0,49	0,63
Vergüenza o lástima	1,92 ± 1,12	2,07 ± 1,09	0,50	1,00 ± 0,00	1,18 ± 0,39	0,03
OHIP-6 (Incapacidad social)	3,44 ± 1,66	4,21 ± 0,87	0,01	2,20 ± 0,41	2,32 ± 0,61	0,58
Susceptibilidad / Irritabilidad	2,04 ± 1,06	2,89 ± 0,57	0,001	1,20 ± 0,41	1,25 ± 0,44	0,67
Alteración tareas / ocupaciones habituales	1,40 ± 0,71	1,32 ± 0,48	0,98	1,00 ± 0,00	1,07 ± 0,26	0,18
OHIP-7 (Handicap)	3,20 ± 1,71	3,00 ± 1,36	0,98	2,00 ± 0,00	2,07 ± 0,26	0,18
Sensación de vida menos satisfactoria	1,80 ± 1,12	1,75 ± 0,97	0,92	1,00 ± 0,00	1,07 ± 0,26	0,18
Incapaz de llevar vida normal	1,40 ± 0,76	1,25 ± 0,44	0,69	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00
OHIP Total	26,88 ± 10,23	26,29 ± 8,37	0,89	16,28 ± 1,65	17,21 ± 3,02	0,37

* U de Mann-Whitney

Se cuantificó la posible mejora de la calidad de vida de cada paciente mediante la diferencia entre el resultado total previo y el resultado total posterior del cuestionario OHIP-14 en los dos grupos (examen intergrupo). La diferencia entre el OHIP-14 total previo y posterior fue de $10,60 \pm 9,18$ en el grupo de estudio y de $9,07 \pm 6,28$ en el grupo control, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,92$), pero indicando una mejoría más acentuada en el grupo de estudio. Por otra parte, el resultado final del OHIP-14 en el grupo de estudio ($16,28 \pm 1,65$), respecto al control ($17,21 \pm 3,02$) es indicativa, aunque no estadísticamente significativa, de una mejor respuesta en la calidad de vida por parte del grupo de trasplantados.

También se registró la relación entre ser portador de PPR previa al tratamiento implantológico y la mejora de la calidad de vida, encontrando una diferencia entre el resultado total previo y el posterior de $13,53 \pm 7,63$ en pacientes portadores de PPR y de $4,09 \pm 3,05$ en pacientes que no tenían PPR, encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes portadores de PPR y aquellos que nunca han utilizado PPR ($p = 0,0001$).

Las diferencias intragrupo entre el OHIP-14 previo y el OHIP-14 posterior al tratamiento implantológico en el grupo estudio y en el grupo control renal se presentan en las tablas XXIX y XXX.

Tabla XXIX. Diferencias intragrupo entre OHIP-14 previo y posterior al tratamiento implantológico en grupo estudio			
OHIP-14	OHIP-14 Previo	OHIP-14 Posterior	p*
OHIP-1 (Limitación funcional)	3,52 ± 1,81	2,56 ± 0,71	0,12
Problemas con pronunciación	1,64 ± 0,91	1,04 ± 0,20	0,002
Sensación de mal sabor	1,88 ± 1,13	1,52 ± 0,65	0,42
OHIP-2 (Dolor físico)	4,88 ± 1,48	2,32 ± 0,69	0,0001
Molestia o dolor	1,80 ± 0,76	1,20 ± 0,41	0,001
Incomodidad al comer	3,08 ± 0,95	1,12 ± 0,33	0,0001
OHIP-3 (Disconfort psicológico)	4,20 ± 1,56	2,68 ± 0,63	0,0001
Timidez	1,92 ± 1,00	1,08 ± 0,28	0,0001
Preocupación	2,28 ± 0,79	1,60 ± 0,50	0,001
OHIP-4 (Incapacidad física)	3,76 ± 1,48	2,20 ± 0,41	0,0001
Insatisfacción con alimentación	2,36 ± 1,00	1,20 ± 0,41	0,0001
Interrupción de comidas	1,40 ± 0,71	1,00 ± 0,00	0,002
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	3,88 ± 1,86	2,32 ± 0,56	0,0001
Tensión o Ansiedad	1,96 ± 0,98	1,32 ± 0,56	0,01
Vergüenza o lástima	1,92 ± 1,12	1,00 ± 0,00	0,0001
OHIP-6 (Incapacidad social)	3,44 ± 1,66	2,20 ± 0,41	0,001
Susceptibilidad / Irritabilidad	2,04 ± 1,06	1,20 ± 0,41	0,001
Alteración tareas / ocupaciones habituales	1,40 ± 0,71	1,00 ± 0,00	0,005
OHIP-7 (Handicap)	3,20 ± 1,71	2,00 ± 0,00	0,001
Sensación de vida menos satisfactoria	1,80 ± 1,12	1,00 ± 0,00	0,01
Incapaz de llevar vida normal	1,40 ± 0,76	1,00 ± 0,00	0,04
OHIP Total	26,88 ± 10,23	16,28 ± 1,65	0,0001
* U de Mann-Whitney			

Tabla XXX. Diferencias intragrupo entre OHIP-14 previo y posterior al tratamiento implantológico en grupo control			
OHIP-14	OHIP-14 Previo	OHIP-14 Posterior	p*
OHIP-1 (Limitación funcional)	3,22 ± 1,34	2,64 ± 0,62	0,25
Problemas con pronunciación	1,54 ± 0,79	1,07 ± 0,26	0,007
Sensación de mal sabor	1,68 ± 0,98	1,57 ± 0,50	0,69
OHIP-2 (Dolor físico)	4,07 ± 1,33	2,46 ± 0,51	0,0001
Molestia o dolor	1,36 ± 0,49	1,11 ± 0,32	0,0001
Incomodidad al comer	2,71 ± 0,98	1,36 ± 0,49	0,001
OHIP-3 (Discomfort psicológico)	4,39 ± 1,83	3,11 ± 0,96	0,0001
Timidez	2,07 ± 1,02	1,29 ± 0,46	0,0001
Preocupación	2,32 ± 0,98	1,82 ± 0,67	0,0001
OHIP-4 (Incapacidad física)	3,21 ± 1,23	2,07 ± 0,26	0,0001
Insatisfacción con alimentación	1,93 ± 0,98	1,07 ± 0,26	0,0001
Interrupción de comidas	1,29 ± 0,46	1,00 ± 0,00	0,002
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	4,18 ± 2,06	2,54 ± 0,64	0,0001
Tensión o Ansiedad	2,11 ± 1,03	1,36 ± 0,49	0,0001
Vergüenza o lástima	2,07 ± 1,09	1,18 ± 0,39	0,0001
OHIP-6 (Incapacidad social)	4,21 ± 0,87	2,32 ± 0,61	0,0001
Susceptibilidad / Irritabilidad	2,89 ± 0,57	1,25 ± 0,44	0,0001
Alteración tareas / ocupaciones habituales	1,32 ± 0,48	1,07 ± 0,26	0,001
OHIP-7 (Handicap)	3,00 ± 1,36	2,07 ± 0,26	0,0001
Sensación de vida menos satisfactoria	1,75 ± 0,97	1,07 ± 0,26	0,0001
Incapaz de llevar vida normal	1,25 ± 0,44	1,00 ± 0,00	0,005
OHIP Total	26,29 ± 8,37	17,21 ± 3,02	0,0001
* U de Mann-Whitney			

Tras analizar los resultados intragrupo, la mayoría de los apartados muestran diferencias estadísticamente significativas entre el OHIP-14 previo y el posterior tanto en el grupo de estudio como en el grupo control.

5.1.2 Resultados por implante

En el grupo pacientes trasplantados renales, se colocaron un total de 79 implantes en 25 pacientes, de los que 48 (60,76%) se colocaron en mujeres y 31 (39,24%) se insertaron en hombres. La edad media por implante del grupo estudio fue de $61,30 \pm 7,30$ años. En el grupo control se realizaron 86 implantes en 28 pacientes. Cuarenta y seis (53,49%) fueron colocados en mujeres y 40 (46,51%) fueron insertados en hombres, siendo la edad media de este grupo de $57,54 \pm 9,21$ años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a estas variables.

En el grupo estudio se colocaron 34 implantes (43%) en pacientes diabéticos, sin embargo en el grupo control sólo se colocaron 10 (11,6%), por lo que existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,0001$).

Se colocaron 57 implantes (72,2%) en trasplantados renales con historia previa de periodontitis y 55 implantes (64%) en el grupo control ($p = 0,26$).

Respecto a la localización de los diferentes implantes colocados tanto en el grupo estudio como en el grupo control, cabe destacar únicamente que, a nivel mandibular, en el grupo control se colocaron más implantes en la zona anterior (Tabla XXXI).

Tabla XXXI. Localización de los implantes en el grupo estudio y el grupo control				
ZONA		GRUPO ESTUDIO (n = 79)	GRUPO CONTROL (n = 86)	p*
Maxilar	Max anterior	10 (19,6%)	16 (30,2%)	0,21
	Max posterior	41 (80,4%)	37 (69,8%)	
Mandibular	Mand anterior	2 (7,1%)	10 (30,3%)	0,02
	Mand posterior	26 (92,9%)	23 (69,7%)	
* Chi-cuadrado de Pearson				

Podemos observar en la tabla XXXII el diámetro de los implantes utilizados en los dos grupos de pacientes.

Tabla XXXII. Diámetro de los implantes			
DIÁMETRO (mm)	GRUPO ESTUDIO (n = 79)	GRUPO CONTROL (n = 86)	p*
3,00	0	2 (2,3%)	0,9
3,75	2 (2,5%)	0	
4,00	51 (64,6%)	65 (75,6%)	
5,00	26 (32,9%)	19 (22,1%)	
* Chi-cuadrado de Pearson			

La longitud de los implantes colocados puede observarse en la tabla XXXIII no existiendo diferencias significativas entre la longitud de implantes de los dos grupos estudiados.

Tabla XXXIII. Longitud de los implantes			
LONGITUD (mm)	GRUPO ESTUDIO (n = 79)	GRUPO CONTROL (n = 86)	p*
8	2 (2,50%)	8 (9,30%)	0,36
8,5	3 (3,80%)	2 (2,30%)	
10	22 (27,90%)	20 (23,30%)	
11,5	12 (15,20%)	18 (20,90%)	
13	22 (27,90%)	16 (18,60%)	
15	18 (22,80%)	22 (25,60%)	
* Chi cuadrado de Pearson			

Se registró la calidad ósea del lecho que albergó cada implante en cada paciente en ambos grupos (estudio y control). Los resultados se pueden observar en la tabla XXXIV. No existieron diferencias significativas respecto a la calidad ósea entre ambos grupos.

Tabla XXXIV. Calidad ósea			
CALIDAD ÓSEA	GRUPO ESTUDIO (n = 79)	GRUPO CONTROL (n = 86)	p*
TIPO I	2 (2,50%)	3 (3,50%)	0,71
TIPO II	25 (31,60%)	34 (39,50%)	
TIPO III	48 (60,80%)	45 (52,30%)	
TIPO IV	4 (5,10%)	4 (4,7%)	
* Chi-cuadrado de Pearson			

Por último, se registraron las variables relacionadas con los tejidos periimplantarios que rodeaban los implantes. En cada implante insertado en ambos grupos de experimentación se registraron las siguientes variables: PS, SS, pérdida ósea (PO), MPI, PI e FI. Como ya se observó en el apartado anterior (resultados por paciente) se produjo el fracaso de un implante (FI) en un paciente del grupo control. En la tabla XXXV están reflejadas las variables anteriormente mencionadas.

Tabla XXXV. Variables relacionadas con implantes y tejidos periimplantarios por implante en grupo estudio y grupo control			
VARIABLES	GRUPO ESTUDIO (n = 79)	GRUPO CONTROL (n = 86)	p
Media SS	0,64 ± 0,59	0,81 ± 0,68	0,07 ^b
PO	1,56 ± 0,96	1,88 ± 0,81	0,02^b
MPI (n/%)	37 (46,80%)	42 (48,80%)	0,80 ^a
PI (n/%)	4 (5,10%)	7 (8,10%)	0,54 ^a
FI (n/%)	0	1 (1,16%)	0,47 ^a

^a Chi cuadrado de Pearson. ^b t de Student. PS= Profundidad de sondaje; SS= Sangrado al sondaje; MPI= Mucositis periimplantaria; PI= Periimplantitis; Fracaso de implante= FI

En la tabla XXXVI registramos el número de implantes según la PO tanto en grupo estudio como en grupo control:

Tabla XXXVI. Número (n) y proporción (%) de implantes en ambos grupos basado en la PO		
PO (mm)	GRUPO ESTUDIO (n = 79) (n/%)	GRUPO CONTROL (n = 86) (n/%)
≤ 2,4	65/82,28	68/79,07
2,5-3,6	12/15,19	14/16,28
≥ 3,7	2/2,53	4/4,65

Se registró la relación entre diabetes e historia previa de periodontitis con la presencia de MPI y PI. Del total de los 79 implantes que presentaron MPI, 25 (31,6%) fueron colocados en pacientes diabéticos y 54 (68,4%) en pacientes que no tenían diabetes ($p = 0,16$). Por otra parte, de los 11 implantes que presentaron PI, sólo el 27,3% (3 implantes) fueron insertados en pacientes diabéticos y el 72,7% restante (8 implantes) en pacientes no diabéticos ($p = 0,96$).

Por otro lado, de los 79 implantes que presentaban MPI, 58 (73,4%) fueron colocados en pacientes con historia previa de periodontitis, mientras que los otros 21 (26,6%) no ($p = 0,14$). De los 11 implantes que sufrieron PI, 8 (72,7%) tenían historia previa de periodontitis, mientras que los otros 3 restantes (27,3%) no ($p = 1,00$).

En la tabla XXXVII se expone la prevalencia de sitios, implantes y pacientes con sondaje mayor o menor de 4 mm en relación con la prevalencia de sangrado en cada grupo, no existiendo diferencias significativas en ninguno de ellos entre ambos grupos:

Tabla XXXVII. Prevalencia de PS y SS en sitios, implantes y pacientes en cada grupo		
PS (mm)	GRUPO ESTUDIO (n/%)	GRUPO CONTROL (n/%)
< 4mm + SS		
Sitios	86 / 27,22	105 / 30,52
Implantes	23 / 29,11	24 / 27,90
Pacientes	4 / 16,00	6 / 21,43
< 4mm + NSS		
Sitios	152 / 48,10	124 / 36,05
Implantes	16 / 20,25	13 / 15,12
Pacientes	2 / 8,00	1 / 3,57
≥ 4mm + SS		
Sitios	64 / 20,25	90 / 26,16
Implantes	33 / 41,77	40 / 46,51
Pacientes	16 / 64,00	18 / 64,29
≥ 4mm + NSS		
Sitios	14 / 4,43	25 / 7,27
Implantes	7 / 8,87	9 / 10,47
Pacientes	3 / 12,00	3 / 10,71
PS= Profundidad de sondaje; SS= Sangrado al sondaje; NSS= No Sangrado al sondaje		

5.2 RESULTADOS EN EL GRUPO DE PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS Y EN SU GRUPO CONTROL

5.2.1 Resultados por paciente

A continuación se expondrá la estadística descriptiva y la estadística inferencial de las variables estudiadas en el grupo de estudio pacientes trasplantados hepáticos y en su grupo control correspondiente.

En el grupo de pacientes trasplantados hepáticos, se colocaron un total de 48 implantes en 14 pacientes. Un 21,3% de los pacientes fueron mujeres (n=3) y un 78,6% fueron hombres (n=11). La edad media del grupo estudio fue de $59,79 \pm 6,94$ años. Los pacientes llevaban trasplantados una media de $58,57 \pm 40,20$ meses. En la figura 15 se puede observar la causa o motivo de la realización del trasplante hepático:

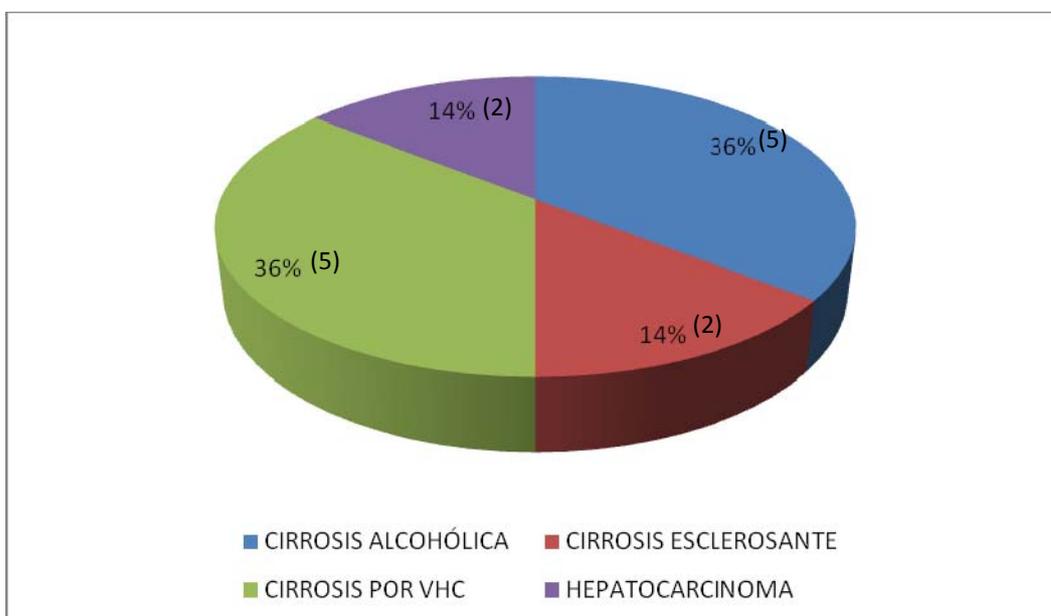


Figura 15. Causa del trasplante. Porcentaje de trasplantados; (número de trasplantados). VHC = Virus Hepatitis C

En el grupo control se realizaron 53 implantes en 16 pacientes. Un 37,5% de los pacientes fueron mujeres (n=6) y un 62,5% fueron hombres (n=10), siendo la edad media de este grupo de $55,75 \pm 6,27$ años.

Ambos grupos, trasplantados hepáticos y no trasplantados, fueron similares en sexo ($p = 0,44$) y edad ($p = 0,13$).

El seguimiento de los pacientes tras colocar los implantes en el grupo estudio fue de $117,43 \pm 35,18$ meses, mientras que el seguimiento de los pacientes del grupo control

fue de $113,94 \pm 28,30$ meses, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,64$). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 60 meses desde la colocación del implante. En la tabla XXXVIII podemos observar el número y proporción de pacientes según los años de seguimiento.

Tabla XXXVIII. Número (n) y proporción (%) de pacientes en ambos grupos basado en los años de seguimiento tras el tratamiento implantológico		
SEGUIMIENTO (AÑOS)	GRUPO ESTUDIO TRASPLANTE RENAL (n = 14)	GRUPO CONTROL (n = 16)
5-7	2/14,29	2/12,50
7-10	7/50	7/43,75
> 10	5/35,71	7/43,75

El 21,4% de los pacientes del grupo estudio eran diabéticos, sin embargo en el grupo control sólo un 12,5% de los pacientes sufrían esta enfermedad, no existiendo diferencias estadísticamente significativas con respecto a esta variable entre los dos grupos ($p = 0,64$).

Respecto a la historia previa de periodontitis, un 71,4% de los pacientes del grupo estudio ($n=10$) habían sido diagnosticados de periodontitis antes de comenzar el tratamiento implantológico, estando controlada en el momento del estudio. En el grupo control, un 81,3% de los pacientes tenían historia previa de periodontitis ($n=13$). No existieron diferencias significativas respecto a esta variable entre los dos grupos ($p = 0,68$).

Un 64,3% de los pacientes del grupo estudio ($n=9$) utilizaban PPR frente al 62,5% de pacientes del grupo control ($n=10$) ($p = 1,00$). En la tabla XXXIX se pueden observar de manera resumida las características de los dos grupos.

Tabla XXXIX. Características de los pacientes trasplantados de hígado y su grupo control			
VARIABLES	GRUPO TRASPLANTE HEPÁTICO (n = 14)	GRUPO CONTROL (n = 16)	p
Sexo			0,44 ^a
Hombre	11 (78,60%)	10 (62,50%)	
Mujer	3 (21,40%)	6 (37,50%)	
Edad	59,79 ± 6,94	55,75 ± 6,27	0,13 ^b
Seguimiento (meses)	117,43 ± 35,18	113,94 ± 28,30	0,64 ^b
Meses postrasplante	59 ± 40	—	—
Diabetes	3 (21,40%)	2 (12,50%)	0,64 ^a
Periodontitis	10 (71,40%)	13 (81,30%)	0,68 ^a
PPR	9 (64,30%)	10 (62,50%)	1,00 ^a
Media de implantes colocados por paciente	3,43 ± 1,51	3,31 ± 1,74	0,64 ^b

^a test exacto de Fisher; ^b U de Mann-Whitney

Respecto a la **curación de la herida quirúrgica** en el periodo postoperatorio en ambos grupos, a las 4 semanas, ninguno de los pacientes, tanto en el grupo estudio como en el grupo control, presentaba una curación completa de la herida quirúrgica. A las 6 semanas el 14,3% (n=2) de los pacientes del grupo de estudio y el 6,3% (n=1) del grupo control presentaban una curación completa (p = 0,59). A las 8 semanas el 42,90% (n=6) de los pacientes del grupo de estudio y el 56,30% (n=9) de los pacientes controles presentaban curación completa (p = 0,72). A las 10 semanas, el 92,9% (13 pacientes) de los trasplantados hepáticos y el 93,80% (15 pacientes) del grupo control presentaban una curación completa de la herida quirúrgica (p = 1,00) (Figura 16).

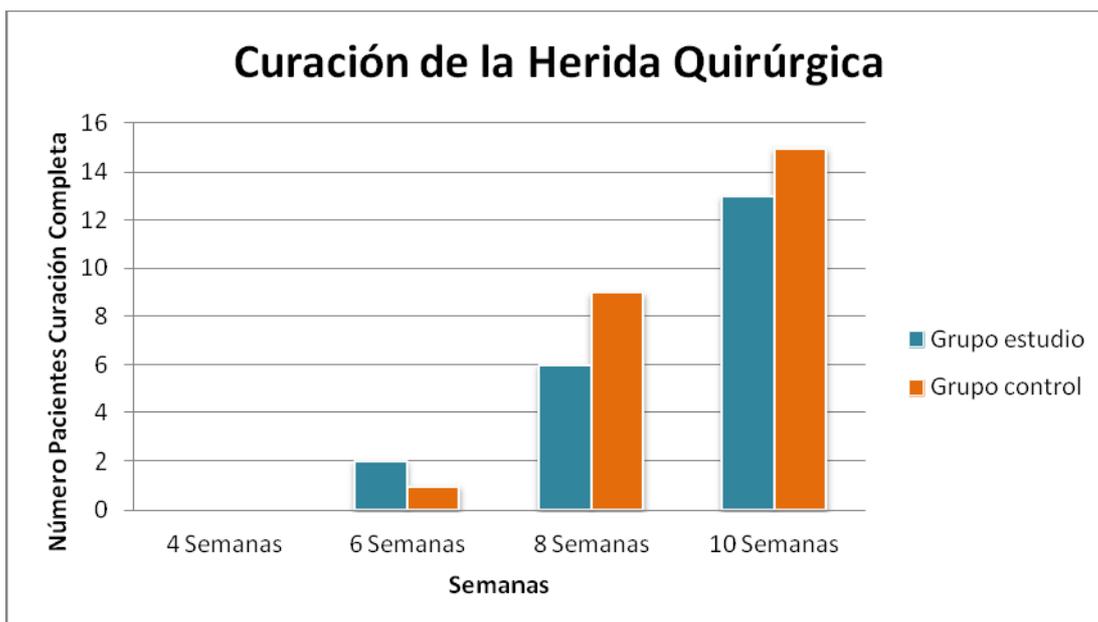


Figura 16. Curación de la herida quirúrgica en ambos grupos a las 4, 6, 8 y 10 semanas

También valoramos la posible relación entre tener diabetes y la curación de la herida quirúrgica, así como historia previa de periodontitis y curación de la herida quirúrgica. Como se ha señalado, a las 4 semanas ninguno de los pacientes presentaba curación completa de la herida, por lo que se analizará la relación entre curación de la herida quirúrgica y diabetes o historia previa de periodontitis tanto a las 6 como a las 8 como a las 10 semanas.

Respecto a diabetes, a las 6 semanas de la intervención, de los 5 pacientes diabéticos (entre grupo trasplante hepático y grupo control), ninguno de ellos ($n=0$) presentaba curación completa y de los 25 pacientes no diabéticos, el 12% ($n=3$) presentaba curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,41$). A las 8 semanas de la intervención, de los 5 pacientes con diabetes, el 20% ($n=1$) presentó curación completa, mientras que de los 25 pacientes no diabéticos, el 56% ($n=14$) presentó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,14$). A las 10 semanas de la intervención, el 80% ($n=4$) de los pacientes diabéticos presentó curación completa, mientras que el 96% ($n=24$) de los pacientes no diabéticos mostró curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,19$).

Respecto a la relación entre historia previa de periodontitis y curación completa de la herida quirúrgica, a las 6 semanas de la intervención, de los 23 pacientes con historia

previa de periodontitis, el 8,7% (n=2) mostró curación completa y de los 7 pacientes sin historia previa de periodontitis, el 14,3% (n=1) presentó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,67$). A las 8 semanas, de los pacientes con historia previa de periodontitis, el 47,8% (n=11) presentó curación completa mientras que de los pacientes sin historia de periodontitis previa, el 57,1% (n=4) mostró una curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,67$). A las 10 semanas de la intervención, el 95,7% (n=22) de los pacientes con historia previa de periodontitis presentó curación completa, mientras que el 85,7% (n=6) de los pacientes sin historia previa de periodontitis mostró curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,36$).

La relación entre diabetes y curación de la herida quirúrgica intragrupo, tanto en el grupo de estudio como en el grupo control, evidenció en el grupo estudio que a las 6 semanas, de los 3 pacientes con diabetes, el 0% (n=0) reflejó una curación completa, mientras que de los 11 pacientes no diabéticos, el 18,2% (n=2) mostró curación completa ($p = 0,43$). A las 8 semanas, de los 3 pacientes con diabetes, el 0% (n=0) mostró curación completa de la herida quirúrgica y el 54,5% (n=6) de los pacientes sin diabetes evidenció curación completa ($p = 0,09$). A las 10 semanas, respecto a los pacientes con diabetes, el 100% (n=3) presentaron curación completa y respecto a los pacientes sin diabetes, el 90,9% (n=10) reflejaron curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,59$). Por su parte, en el grupo control a las 6 semanas tras la intervención, de los 2 pacientes con diabetes, el 0% (n=0) mostró curación completa, mientras que de los 14 pacientes sin diabetes, el 7,1% (n=1) reflejó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,67$). A las 8 semanas, respecto a los pacientes con diabetes en el grupo control, el 50% (n=1) reflejó curación de la herida quirúrgica y de los pacientes no diabéticos, el 57,1% (n=8) mostró curación completa ($p = 0,85$). A las 10 semanas, el 50% (n=1) de los pacientes con diabetes evidenció curación completa, mientras que el 100% (n=14) de los pacientes no diabéticos en el grupo control mostró curación completa de la herida quirúrgica.

La relación intragrupo (grupo estudio y grupo control) entre historia previa de periodontitis y curación completa de la herida quirúrgica demostró en el grupo de trasplante hepático que, a las 6 semanas de la intervención, de los 10 pacientes con historia previa de periodontitis, el 10% (n=1) presentó curación completa, mientras que de los 4 pacientes sin historia de periodontitis, el 25% (n=1) mostró curación completa

de la herida quirúrgica ($p = 0,47$). A las 8 semanas, respecto a pacientes con historia previa de periodontitis, el 40% ($n=4$) evidenció curación completa, mientras que en pacientes sin historia de periodontitis, el 50% ($n=2$) presentó curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,73$). A las 10 semanas, de los pacientes con historia de periodontitis, el 100% ($n=10$) mostró curación completa de la herida quirúrgica, mientras que de los pacientes sin historia de periodontitis, el 75% ($n=3$) evidenció curación completa ($p = 0,10$). Por su parte, en el grupo control, a las 6 semanas, de los 13 pacientes con historia previa de periodontitis, el 7,7% ($n=1$) presentó curación completa y de los 3 pacientes sin historia de periodontitis, el 0% ($n=0$) evidenció curación de la herida quirúrgica ($p = 0,62$). A las 8 semanas, el 53,8% ($n=7$) de los pacientes con historia de periodontitis mostró curación completa, mientras que el 66,7% ($n=2$) de los pacientes sin historia de periodontitis mostraron curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,69$). A las 10 semanas, de los pacientes con historia de periodontitis, el 92,3% ($n=12$) presentó curación completa, mientras que de los pacientes sin historia de periodontitis, el 100% ($n=3$) mostró una curación completa de la herida quirúrgica ($p = 0,62$).

El **dolor postoperatorio** mediante una EVA fue evaluado los 8 primeros días tras la intervención quirúrgica en ambos grupos, no objetivándose diferencias significativas en el dolor manifestado por los pacientes de ambos grupos (tabla XL figura 17).

Tabla XL. Dolor postoperatorio en grupo estudio y grupo control			
DOLOR POR DÍAS	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	p
Dolor 1º día	24,29 ± 10,89	25,00 ± 10,65	0,98
Dolor 2º día	18,21 ± 10,85	21,56 ± 9,95	0,76
Dolor 3º día	13,57 ± 8,86	19,06 ± 8,41	0,24
Dolor 4º día	10,71 ± 9,58	16,56 ± 7,47	0,06
Dolor 5º día	7,86 ± 6,42	12,50 ± 10,33	0,24
Dolor 6º día	4,64 ± 5,71	8,19 ± 9,05	0,29
Dolor 7º día	2,50 ± 4,70	7,50 ± 8,94	0,09
Dolor 8º día	0,71 ± 1,82	7,19 ± 8,36	0,01
Nivel medio de dolor	10,31 ± 6,07	14,70 ± 8,34	0,22
* U de Mann-Whitney			

Como podemos observar, existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la recogida de dolor al octavo día después de la cirugía. En ese momento los pacientes del grupo control sufrieron más dolor que los pacientes del grupo estudio.

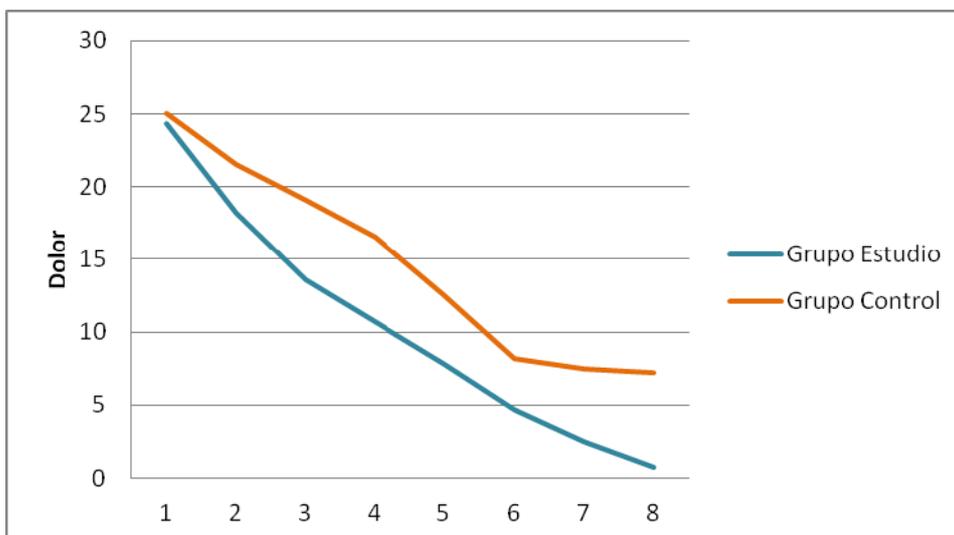


Figura 17. Evolución del dolor durante los primeros 8 días tras la intervención

Se valoró también la posible relación del dolor postoperatorio en los primeros 8 días tras la intervención tanto con la presencia de diabetes como con la historia previa de periodontitis, lo que se muestra en las tablas XLI y XLII:

Tabla XLI. Relación entre Dolor postoperatorio y Diabetes			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES DIABÉTICOS	PACIENTES NO DIABÉTICOS	p[*]
Dolor 1º día	31,54 ± 8,75	27,00 ± 11,87	0,26
Dolor 2º día	23,46 ± 7,47	21,13 ± 10,22	0,37
Dolor 3º día	18,46 ± 7,18	16,25 ± 9,47	0,52
Dolor 4º día	14,23 ± 7,02	14,75 ± 9,20	0,79
Dolor 5º día	12,31 ± 7,25	11,88 ± 8,53	0,87
Dolor 6º día	7,69 ± 6,96	7,50 ± 6,79	0,93
Dolor 7º día	4,23 ± 5,34	6,00 ± 6,52	0,41
Dolor 8º día	3,08 ± 3,84	5,13 ± 6,04	0,38
Nivel medio de dolor	14,38 ± 4,47	13,63 ± 6,94	0,83
* U de Mann-Whitney			

Tabla XLII. Relación entre Dolor postoperatorio e Historia de Periodontitis			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES PERIODONTITIS	PACIENTES NO PERIODONTITIS	p[*]
Dolor 1º día	26,09 ± 10,87	20,00 ± 8,66	0,21
Dolor 2º día	21,09 ± 10,87	16,43 ± 8,02	0,25
Dolor 3º día	17,61 ± 8,64	12,86 ± 9,51	0,13
Dolor 4º día	14,35 ± 9,21	12,14 ± 8,09	0,53
Dolor 5º día	10,65 ± 9,21	9,29 ± 8,38	0,70
Dolor 6º día	7,65 ± 8,20	2,86 ± 4,88	0,12
Dolor 7º día	5,87 ± 8,21	2,86 ± 4,88	0,41
Dolor 8º día	4,57 ± 7,67	2,86 ± 3,93	0,92
Nivel medio de dolor	13,48 ± 7,87	9,91 ± 6,24	0,27
* U de Mann-Whitney			

No se encontró relación estadísticamente significativa entre dolor y diabetes en ninguno de los días ni en el nivel medio de dolor y tampoco entre dolor e historia previa de periodontitis.

A continuación exponemos en las tablas XLIII y XLIV la relación entre dolor postoperatorio y diabetes en el examen intragrupo en el grupo trasplante hepático y en el grupo control hepático respectivamente:

Tabla XLIII. Relación entre Dolor postoperatorio y Diabetes en el grupo trasplante hepático (n = 14)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES DIABÉTICOS (n = 3)	PACIENTES NO DIABÉTICOS (n = 11)	p*
Dolor 1º día	16,67 ± 11,55	26,36 ± 10,27	0,29
Dolor 2º día	13,33 ± 15,28	19,55 ± 9,86	0,56
Dolor 3º día	10,00 ± 10,00	14,55 ± 8,79	0,46
Dolor 4º día	10,00 ± 10,00	10,91 ± 9,95	1,00
Dolor 5º día	6,67 ± 5,77	8,18 ± 6,81	0,77
Dolor 6º día	3,33 ± 5,77	5,00 ± 5,92	0,66
Dolor 7º día	1,67 ± 2,89	2,73 ± 5,18	1,00
Dolor 8º día	0,00 ± 0,00	0,91 ± 2,02	0,66
Nivel medio de dolor	7,71 ± 7,30	11,02 ± 5,89	0,46
* U de Mann-Whitney			

Tabla XLIV. Relación entre Dolor postoperatorio y Diabetes en el grupo control hepático (n = 16)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES DIABÉTICOS (n = 2)	PACIENTES NO DIABÉTICOS (n = 14)	p*
Dolor 1º día	37,50 ± 17,68	23,21 ± 8,90	0,27
Dolor 2º día	37,50 ± 17,68	19,29 ± 6,75	0,10
Dolor 3º día	32,50 ± 10,61	17,14 ± 6,42	0,07
Dolor 4º día	30,00 ± 14,14	14,64 ± 4,14	0,07
Dolor 5º día	30,00 ± 14,14	10,00 ± 7,34	0,03
Dolor 6º día	25,00 ± 7,07	5,79 ± 6,40	0,02
Dolor 7º día	20,00 ± 14,14	5,71 ± 7,03	0,10
Dolor 8º día	20,00 ± 14,14	5,36 ± 6,03	0,10
Nivel medio de dolor	29,06 ± 13,70	12,64 ± 5,43	0,07
* U de Mann-Whitney			

En las tablas XLV y XLVI podemos observar la relación entre dolor postoperatorio e historia previa de periodontitis, de forma intragrupo, tanto en el grupo trasplante hepático como en el grupo control hepático respectivamente:

Tabla XLV. Relación entre Dolor postoperatorio e historia previa de periodontitis en el grupo trasplante hepático (n = 14)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES PERIODONTITIS (n = 10)	PACIENTES NO PERIODONTITIS (n = 4)	p*
Dolor 1º día	25,50 ± 11,89	21,25 ± 8,54	0,45
Dolor 2º día	19,50 ± 12,12	15,00 ± 7,07	0,37
Dolor 3º día	15,00 ± 9,13	10,00 ± 8,17	0,30
Dolor 4º día	10,50 ± 9,85	11,25 ± 10,31	0,95
Dolor 5º día	8,00 ± 6,75	7,50 ± 6,46	1,00
Dolor 6º día	5,50 ± 5,99	2,50 ± 5,00	0,37
Dolor 7º día	2,50 ± 4,86	2,50 ± 5,00	1,00
Dolor 8º día	0,00 ± 0,00	2,50 ± 2,89	0,19
Nivel medio de dolor	10,81 ± 6,51	9,06 ± 5,43	0,73
* U de Mann-Whitney			

Tabla XLVI. Relación entre Dolor postoperatorio e historia previa de periodontitis en el grupo control hepático (n = 16)			
DOLOR POR DÍAS	PACIENTES PERIODONTITIS (n = 13)	PACIENTES NO PERIODONTITIS (n = 3)	p*
Dolor 1º día	26,54 ± 10,49	18,33 ± 10,41	0,24
Dolor 2º día	22,31 ± 10,13	18,33 ± 10,41	0,52
Dolor 3º día	19,62 ± 8,03	16,67 ± 11,55	0,36
Dolor 4º día	17,31 ± 7,80	13,33 ± 5,77	0,44
Dolor 5º día	12,70 ± 10,53	11,67 ± 11,55	0,90
Dolor 6º día	9,31 ± 9,46	3,33 ± 5,77	0,30
Dolor 7º día	8,46 ± 9,44	3,33 ± 5,77	0,44
Dolor 8º día	8,08 ± 8,79	3,33 ± 5,77	0,44
Nivel medio de dolor	15,54 ± 8,44	11,04 ± 8,32	0,30
* U de Mann-Whitney			

En la tabla XLVII se muestran los resultados de las variables relacionadas con los **tejidos periimplantarios** por paciente. Se observa en esta tabla cómo un paciente del grupo control sufrió **fracaso** de un implante. Se trataba de una mujer de 63 años de edad, diabética, con historia previa de periodontitis y portadora de prótesis removible, sin otros antecedentes patológicos de interés. En el momento de la cirugía se insertaron 8 implantes maxilares, sufriendo un fracaso temprano del implante colocado en posición 1.4.

Tabla XLVII. Variables relacionadas con los tejidos periimplantarios del implante por paciente en grupo estudio y grupo control			
VARIABLES	GRUPO ESTUDIO TRASPLANTE HEPÁTICO (n = 14)	GRUPO CONTROL (n = 16)	p
PS	2,95 ± 0,66	3,02 ± 0,68	0,67 ^b
SS	0,80 ± 0,42	0,82 ± 0,50	0,92 ^b
MPI	11 (78,60%)	10 (62,50%)	0,44 ^a
PI	1 (7,10%)	3 (18,80%)	0,60 ^a
FI	0 (0%)	1 (6,25%)	1,00 ^a

^a test exacto de Fisher; ^b U de Mann-Whitney; PS= Profundidad de sondaje; SS= Sangrado al sondaje; MPI= Mucositis periimplantaria; PI= Periimplantitis; FI= Fracaso de implante

Tras registrar la relación entre diabetes e historia previa de periodontitis con la presencia de MPI y PI, hemos encontrado que de los 21 pacientes en total entre grupo estudio y grupo control que presentaron MPI, 5 (23,8%) tenían diabetes y 16 (76,2%) no tenían diabetes ($p = 0,29$). De los 4 pacientes que presentaron PI, sólo el 25% (1 pacientes) eran diabéticos, siendo el 75% restante (3), pacientes no diabéticos ($p = 0,54$).

Por otro lado, de los 21 pacientes con MPI, 15 (71,4%) tenían historia previa de periodontitis, mientras que los 6 restantes no (28,6%) ($p = 0,39$). De los 4 pacientes que presentaron PI, el 100% (4 pacientes) tenían historia previa de periodontitis, pero sin embargo, no se halló una relación significativa ($p = 0,55$) entre tener historia previa de periodontitis y la presencia de PI.

Al valorar de manera intragrupo la relación entre diabetes y la presencia de MPI y PI en el grupo trasplante hepático, encontramos que de los 3 pacientes con diabetes, el 100% ($n=3$) presentó MPI, mientras que de los 11 pacientes sin diabetes, el 72,7% ($n=8$) presentó MPI ($p = 0,31$). En cuanto a PI, de los 3 pacientes con diabetes, ninguno de ellos, es decir, el 0% ($n=0$) presentó PI, mientras que de los 11 pacientes no diabéticos, el 9,1% ($n=1$) presentó PI, no resultando estadísticamente significativo ($p = 0,59$). Al

valorar estas relaciones en el grupo control, encontramos que de los 2 pacientes con diabetes en este grupo, el 100% (n=2) presentó MPI, mientras que de los 14 pacientes sin diabetes, el 57,1% (n=8) mostró MPI ($p = 0,24$). Respecto a PI, en los pacientes diabéticos, el 50% (n=1) presentó PI, mientras que un 14,3% (n=2) de los pacientes no diabéticos presentó PI ($p = 0,23$).

Tras estudiar de modo intragrupo la relación entre historia previa de periodontitis y la presencia de MPI y de PI, podemos decir que en el grupo de estudio trasplante hepático, de los 10 pacientes con historia de periodontitis, el 80% (n=8) mostró MPI y de los 4 pacientes sin historia de periodontitis, el 75% (n=3) presentó MPI ($p = 0,84$). Por otra parte, respecto a la presencia de PI, de los 10 pacientes con historia de periodontitis, el 10% (n=1) la presentó, mientras que de los 4 pacientes sin historia de periodontitis, el 0% (n=0) presentó PI (0,51). Por su parte, en el grupo control, de los 13 pacientes con historia de periodontitis, el 53,8% (n=7) presentó MPI y de los 3 pacientes sin historia de periodontitis, el 100% (n=3) presentó MPI ($p = 0,14$). Por otra parte, en el grupo control, de los 13 pacientes con historia de periodontitis, el 23,1% (n=3) presentó PI, mientras que de los 3 pacientes sin historia de periodontitis, el 0% (n=0) la presentó ($p = 0,36$).

Por otra parte, se registró el **grado de satisfacción** de los pacientes de ambos grupos al final del tratamiento y el **número de visitas** que cada paciente tuvo que realizar debido al sangrado tras cepillado en el área de la prótesis sobre implantes, dolor y cualquier alteración relacionada con el tratamiento implantológico. Respecto a la satisfacción, en el grupo estudio se obtuvo una media de $95,71 \pm 6,46$ en una escala del 1 al 100 y en el grupo control la media fue de $91,56 \pm 10,62$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,36$).

También se evaluó la presencia de infección postoperatoria, incluida en la tabla XLVIII como causa de visita. Se encontraron 2 casos en el grupo de estudio y 1 caso en el grupo control, consistiendo en la aparición de fistula mucosa localizada en la zona donde se insertó el correspondiente implante. En todos los casos, esta complicación tuvo lugar en implantes colocados siguiendo un protocolo de 2 fases, es decir, sumergiéndolos por debajo de encía, con su tornillo de cierre. Su tratamiento consistió en apertura y

colocación de pilar de cicatrización y clorhexidina al 0,12% (Perio-Aid ®, Dentaid S.L., Barcelona, España).

La media de visitas en el grupo estudio fue de $6,57 \pm 3,06$ mientras que en el grupo control fue de $2,81 \pm 1,83$, existiendo diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0,0001$), respecto a esta variable estudiada. Las causas y motivos de consulta en estos grupos vienen detallada en la tabla XLVIII.

Tabla XLVIII. Causas de visitas a la consulta en el grupo de pacientes trasplantados de hígado y controles con excepción de aquellas visitas de mantenimiento		
CAUSA DE VISITA	GRUPO HEPÁTICO (nº visitas = 93)	GRUPO CONTROL (nº visitas = 39)
Sangrado de la mucosa alrededor de los implantes tras cepillado	19	13
Morsicatio buccarum	18	4
Impactación de alimento	16	10
Dolor en la mucosa alrededor de los implantes durante el cepillado	14	6
Presencia de erosiones traumáticas mucosas alrededor de los implantes	8	0
Alteraciones del gusto	5	1
Mal olor	3	3
Presencia de vesículas/flictenulas cercanas a los implantes	5	0
Fístulas / infección tras la cirugía	2	1
Hipersensibilidad de la mucosa alrededor de los implantes	2	0
Cambios en la coloración de la mucosa	1	1

Finalmente, se valoró la **calidad de vida** en relación a la salud oral mediante el cuestionario OHIP-14 tanto al inicio como al final del tratamiento, cuantificando la

posible mejora con la diferencia entre el resultado previo y el resultado posterior del OHIP-14. A modo de resumen se exponen en la tabla XLIX los resultados tanto del OHIP-14 previo al tratamiento como del posterior al tratamiento en ambos grupos.

Tabla XLIX. Resultados del cuestionario OHIP-14 previo y posterior al tratamiento implantológico en grupo estudio y grupo control

OHIP-14	PREVIAS			POSTERIORES		
	G. Estudio	G. Control	p*	G. Estudio	G. Control	p*
OHIP-1 (Limitación funcional)	5,43 ± 2,24	4,94 ± 2,52	0,53	3,21 ± 0,98	2,69 ± 0,79	0,15
Problemas con pronunciación	2,79 ± 1,25	2,13 ± 1,46	0,14	1,43 ± 0,51	1,13 ± 0,34	0,17
Sensación de mal sabor	2,64 ± 1,22	2,81 ± 1,38	0,79	1,79 ± 0,70	1,56 ± 0,45	0,42
OHIP-2 (Dolor físico)	6,43 ± 2,10	5,81 ± 1,52	0,29	2,36 ± 0,75	2,00 ± 0,00	0,33
Molestia o dolor	2,43 ± 1,02	2,31 ± 0,79	0,67	1,21 ± 0,43	1,00 ± 0,00	0,33
Incomodidad al comer	4,00 ± 1,24	3,50 ± 0,82	0,09	1,14 ± 0,36	1,00 ± 0,00	0,53
OHIP-3 (Disconfort psicológico)	6,00 ± 1,75	5,19 ± 2,54	0,26	3,07 ± 0,92	3,13 ± 0,89	0,89
Timidez	2,86 ± 1,29	2,00 ± 1,59	0,10	1,14 ± 0,36	1,19 ± 0,40	0,85
Preocupación	3,14 ± 0,86	3,19 ± 1,17	0,95	1,93 ± 0,83	1,94 ± 0,77	0,98
OHIP-4 (Incapacidad física)	4,07 ± 1,59	4,81 ± 2,20	0,42	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	1,00
Insatisfacción con alimentación	2,93 ± 1,33	3,25 ± 1,44	0,55	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00
Interrupción de comidas	1,14 ± 0,36	1,56 ± 1,03	0,40	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	5,36 ± 2,10	4,44 ± 2,48	0,24	2,71 ± 0,83	2,44 ± 0,51	0,47
Tensión o Ansiedad	2,86 ± 0,86	2,13 ± 1,03	0,05	1,21 ± 0,43	1,44 ± 0,51	0,31
Vergüenza o lástima	2,50 ± 1,56	2,31 ± 1,70	0,76	1,50 ± 0,52	1,00 ± 0,00	0,02
OHIP-6 (Incapacidad social)	3,50 ± 1,51	3,44 ± 1,26	0,92	2,14 ± 0,36	2,00 ± 0,00	0,53
Susceptibilidad / Irritabilidad	2,21 ± 1,12	2,38 ± 1,20	0,82	1,14 ± 0,36	1,00 ± 0,00	0,53
Alteración tareas / ocupaciones habituales	1,29 ± 0,47	1,06 ± 0,25	0,31	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00
OHIP-7 (Handicap)	4,86 ± 2,11	4,19 ± 1,80	0,24	2,29 ± 0,47	2,00 ± 0,00	0,19
Sensación de vida menos satisfactoria	3,29 ± 1,20	2,81 ± 1,11	0,24	1,29 ± 0,47	1,00 ± 0,00	0,19
Incapaz de llevar vida normal	1,57 ± 0,94	1,38 ± 0,72	0,76	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00
OHIP Total	35,64 ± 11,44	32,81 ± 12,53	0,40	17,79 ± 2,81	16,25 ± 1,57	0,17

* U de Mann-Whitney

La diferencia entre el OHIP-14 total previo y posterior fue de $17,86 \pm 9,45$ en el grupo de estudio y de $16,56 \pm 11,33$ en el grupo control, no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,58$).

Como podemos observar, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudio y el grupo control en el ítem “Vergüenza o lástima” en el cuestionario posterior al tratamiento, obteniendo una mayor puntuación en el grupo de estudio.

También registramos la relación entre ser portador de PPR y la mejora de la calidad de vida, encontrando una diferencia entre el resultado total previo y el posterior de $18,26 \pm 10,25$ en pacientes portadores de PPR y de $15,27 \pm 10,69$ en pacientes que no tenían PPR, no hallando diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la calidad de vida entre los pacientes portadores de PPR y aquellos que nunca la han utilizado ($p = 0,45$).

A continuación, en las tablas L y LI exponemos las diferencias intragrupo entre el OHIP-14 previo y el OHIP-14 posterior al tratamiento implantológico en el grupo estudio (tabla L) y en el grupo control renal (tabla LI).

Tabla L. Diferencias intragrupo entre OHIP-14 previo y posterior al tratamiento implantológico en grupo estudio

OHIP-14	OHIP-14 Previo	OHIP-14 Posterior	p*
OHIP-1 (Limitación funcional)	5,43 ± 2,24	3,21 ± 0,98	0,006
Problemas con pronunciación	2,79 ± 1,25	1,43 ± 0,51	0,006
Sensación de mal sabor	2,64 ± 1,22	1,79 ± 0,70	0,06
OHIP-2 (Dolor físico)	6,43 ± 2,10	2,36 ± 0,75	0,0001
Molestia o dolor	2,43 ± 1,02	1,21 ± 0,43	0,001
Incomodidad al comer	4,00 ± 1,24	1,14 ± 0,36	0,0001
OHIP-3 (Disconfort psicológico)	6,00 ± 1,75	3,07 ± 0,92	0,0001
Timidez	2,86 ± 1,29	1,14 ± 0,36	0,001
Preocupación	3,14 ± 0,86	1,93 ± 0,83	0,002
OHIP-4 (Incapacidad física)	4,07 ± 1,59	2,00 ± 0,00	0,0001
Insatisfacción con alimentación	2,93 ± 1,33	1,00 ± 0,00	0,0001
Interrupción de comidas	1,14 ± 0,36	1,00 ± 0,00	0,54
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	5,36 ± 2,10	2,71 ± 0,83	0,0001
Tensión o Ansiedad	2,86 ± 0,86	1,21 ± 0,43	0,0001
Vergüenza o lástima	2,50 ± 1,56	1,50 ± 0,52	0,15
OHIP-6 (Incapacidad social)	3,50 ± 1,51	2,14 ± 0,36	0,01
Susceptibilidad / Irritabilidad	2,21 ± 1,12	1,14 ± 0,36	0,01
Alteración tareas / ocupaciones habituales	1,29 ± 0,47	1,00 ± 0,00	0,21
OHIP-7 (Handicap)	4,86 ± 2,11	2,29 ± 0,47	0,0001
Sensación de vida menos satisfactoria	3,29 ± 1,20	1,29 ± 0,47	0,0001
Incapaz de llevar vida normal	1,57 ± 0,94	1,00 ± 0,00	0,21
OHIP Total	35,64 ± 11,44	17,79 ± 2,81	0,0001
* U de Mann-Whitney			

Tabla LI. Diferencias intragrupo entre OHIP-14 previo y posterior al tratamiento implantológico en grupo control			
OHIP-14	OHIP-14 Previo	OHIP-14 Posterior	p*
OHIP-1 (Limitación funcional)	4,94 ± 2,52	2,69 ± 0,79	0,04
Problemas con pronunciación	2,13 ± 1,46	1,13 ± 0,34	0,08
Sensación de mal sabor	2,81 ± 1,38	1,56 ± 0,45	0,07
OHIP-2 (Dolor físico)	5,81 ± 1,52	2,00 ± 0,00	0,0001
Molestia o dolor	2,31 ± 0,79	1,00 ± 0,00	0,0001
Incomodidad al comer	3,50 ± 0,82	1,00 ± 0,00	0,0001
OHIP-3 (Disconfort psicológico)	5,19 ± 2,54	3,13 ± 0,89	0,0001
Timidez	2,00 ± 1,59	1,19 ± 0,40	0,0001
Preocupación	3,19 ± 1,17	1,94 ± 0,77	0,14
OHIP-4 (Incapacidad física)	4,81 ± 2,20	2,00 ± 0,00	0,0001
Insatisfacción con alimentación	3,25 ± 1,44	1,00 ± 0,00	0,0001
Interrupción de comidas	1,56 ± 1,03	1,00 ± 0,00	0,14
OHIP-5 (Incapacidad psicológica)	4,44 ± 2,48	2,44 ± 0,51	0,001
Tensión o Ansiedad	2,13 ± 1,03	1,44 ± 0,51	0,001
Vergüenza o lástima	2,31 ± 1,70	1,00 ± 0,00	0,02
OHIP-6 (Incapacidad social)	3,44 ± 1,26	2,00 ± 0,00	0,0001
Susceptibilidad / Irritabilidad	2,38 ± 1,20	1,00 ± 0,00	0,0001
Alteración tareas / ocupaciones habituales	1,06 ± 0,25	1,00 ± 0,00	0,78
OHIP-7 (Handicap)	4,19 ± 1,80	2,00 ± 0,00	0,0001
Sensación de vida menos satisfactoria	2,81 ± 1,11	1,00 ± 0,00	0,0001
Incapaz de llevar vida normal	1,38 ± 0,72	1,00 ± 0,00	0,24
OHIP Total	32,81 ± 12,53	16,25 ± 1,57	0,0001
* U de Mann-Whitney			

Observamos que tras estudiar los resultados intragrupo, la mayoría de los apartados muestran diferencias estadísticamente significativas entre el OHIP-14 previo y el posterior tanto en el grupo de estudio como en el grupo control.

5.2.2 Resultados por implante

En el grupo de implantes en pacientes trasplantados hepáticos, se colocaron un total de 48 implantes en 14 pacientes, un 20,83% (10 implantes) de estos implantes se realizaron en mujeres y un 79,17% (38 implantes) en hombres. La edad media del grupo estudio fue de $59,64 \pm 8,16$ años. Los pacientes llevaban trasplantados una media de $60,21 \pm 38,95$ meses.

En el grupo control se realizaron 53 implantes en 16 pacientes. Un 45,28% (n=24) de los implantes fueron colocados en mujeres y un 54,72% (n=29) en hombres, siendo la edad media de este grupo de $55,44 \pm 6,22$ años. Ambos grupos, trasplantados hepáticos y no trasplantados, fueron similares en sexo ($p = 0,34$) y edad ($p = 0,13$).

El seguimiento de los pacientes tras colocar los implantes en el grupo estudio fue de $116,69 \pm 35,91$ meses, mientras que el seguimiento de los pacientes del grupo control fue de $112,13 \pm 36,67$ meses, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,45$).

En el grupo estudio se colocaron 16 implantes (33,33%) en pacientes diabéticos. En el grupo control, sin embargo, se insertaron 11 implantes (20,75%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,15$).

Respecto a la historia previa de periodontitis, en el grupo estudio se colocaron 34 implantes (70,83%) en pacientes con historia previa de periodontitis. En el grupo control se insertaron 40 (75,47%) en pacientes con historia previa de periodontitis. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,60$).

En la tabla LII se puede observar la localización de los diferentes implantes colocados tanto en el grupo estudio como en el grupo control.

Tabla LII. Localización de los implantes en el grupo estudio y el grupo control				
ZONA		GRUPO ESTUDIO (n = 48)	GRUPO CONTROL (n = 53)	p
Maxilar	Anterior	5 (17,9%)	6 (24%)	0,58 ^a
	Posterior	23 (82,1%)	19 (76%)	
Mandíbula	Anterior	3 (15%)	1 (3,6%)	0,29 ^b
	Posterior	17 (85%)	27 (96,4%)	

^a Chi-cuadrado de Pearson; ^b test exacto de Fisher

Podemos observar en la tabla LIII el diámetro de los implantes utilizados en los dos grupos de pacientes. No existieron diferencias significativas entre grupos.

Tabla LIII. Localización de los implantes en el grupo estudio y el grupo control			
DIÁMETRO (mm)	GRUPO ESTUDIO (n = 48)	GRUPO CONTROL (n = 53)	p*
3,75	7 (14,58%)	8 (15,09%)	0,24
4,00	33 (68,75%)	38 (71,70)	
5,00	8 (16,67%)	7 (13,21%)	

* Chi-cuadrado de Pearson

La longitud de los implantes colocados puede observarse en la tabla LIV no existiendo diferencias significativas entre la longitud de implantes de los dos grupos estudiados.

Tabla LIV. Longitud de los implantes			
LONGITUD (mm)	GRUPO ESTUDIO (n = 48)	GRUPO CONTROL (n = 53)	p
8,5	3 (6,25%)	5 (9,43%)	0,11
10	4 (8,33%)	4 (7,55%)	
11,5	11 (22,92%)	15 (28,30%)	
13	7 (14,58%)	16 (30,19%)	
15	23 (47,92%)	13 (24,53%)	
* Chi cuadrado de Pearson			

Se registró la calidad ósea del lecho que albergó cada implante en cada paciente en ambos grupos (estudio y control). Los resultados se pueden observar en la tabla LV. Existieron diferencias significativas respecto a la calidad ósea entre ambos grupos, al aplicar la prueba Chi-cuadrado de Pearson. En el grupo estudio la mayoría de los pacientes tenían una calidad tipo III (58,33%) y sin embargo en el grupo control había más pacientes con calidad II.

Tabla LV. Calidad ósea			
CALIDAD ÓSEA	GRUPO ESTUDIO (n = 48)	GRUPO CONTROL (n = 53)	p
TIPO I	0	4 (7,55%)	0,0001
TIPO II	19 (39,58%)	39 (73,58%)	
TIPO III	28 (58,33%)	10 (18,87%)	
TIPO IV	1 (2,08%)	0	
* Chi-cuadrado de Pearson			

Por último, se registraron las variables relacionadas con los **tejidos periimplantarios**. En cada implante insertado en ambos grupos de experimentación se registraron las siguientes variables: PS, SS, PO, MPI, PI e IF. Como ya se observó en el apartado anterior (resultados por paciente) se produjo el **fracaso** de un implante en un paciente del grupo control. En la tabla LVI, están reflejadas las variables anteriormente mencionadas.

Tabla LVI. Variables relacionadas con los tejidos periimplantarios por implante en grupo estudio y grupo control

VARIABLES	GRUPO ESTUDIO (n = 48)	GRUPO CONTROL (n = 53)	p
Media PS	2,79 ± 0,84	3,10 ± 1,17	0,13 ^b
Media SS	0,78 ± 0,56	0,86 ± 0,72	0,53 ^b
PO	1,53 ± 1,14	1,64 ± 1,25	0,64 ^b
MPI	20 (41,67%)	24 (50%)	0,71 ^a
PI	2 (4,17%)	5 (9,43%)	0,30 ^a
FI	0	1 (1,89%)	0,34 ^a

^a Chi-cuadrado de Pearson; ^b t de Student. SS= Sangrado al sondaje; MPI= Mucositis periimplantaria; PI= Periimplantitis; Fracaso de implante= FI

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la profundidad de sondaje distal de los implantes que fue mayor en el grupo control ($p = 0,02$).

En la tabla LVII registramos el número de implantes según la PO tanto en grupo estudio como en grupo control:

Tabla LVII. Número (n) y proporción (%) de implantes en ambos grupos basado en la PO

PO (mm)	GRUPO ESTUDIO (n = 48) (n/%)	GRUPO CONTROL (n = 53) (n/%)
< 2,4	38/79,16	44/83,02
2,5-3,7	8/16,67	6/11,32
> 3,7	2/4,17	3/5,66

Se registró la relación entre diabetes e historia previa de periodontitis con la presencia de MPI y PI, obteniendo que de los 44 implantes que presentaron MPI, 16 (36,4%) fueron insertados en pacientes diabéticos y 28 (63,6%) en pacientes no diabéticos, ($p = 0,05$). De los 7 implantes que presentaron PI, el 71,4% (5 implantes) fueron insertados en pacientes diabéticos, siendo el 28,6% restante (2) implantes colocados en no

diabéticos, existiendo en este caso una relación estadísticamente significativa entre presencia de PI y diabetes ($p = 0,006$).

Por otro lado, de los 44 implantes que presentaban MPI, 33 (75%) fueron colocados en pacientes con historia previa de periodontitis, mientras que los otros 11 (25%) no ($p = 0,73$). De los 7 implantes que sufrieron PI, todos, es decir el 100% fueron insertados en pacientes con historia previa de periodontitis pero, sin embargo, no se halló una relación significativa ($p = 0,19$).

En la tabla LVIII exponemos la prevalencia de sitios, implantes y pacientes con sondaje mayor o menor de 4 mm en relación con la prevalencia de sangrado en cada grupo, no existiendo diferencias significativas en ninguno de ellos entre ambos grupos:

Tabla LVIII. Prevalencia de PS y SS en sitios, implantes y pacientes en cada grupo		
PS (mm)	GRUPO ESTUDIO (n/%)	GRUPO CONTROL (n/%)
< 4mm + SS		
Sitios	70 / 36,46	73 / 34,43
Implantes	21 / 43,75	19 / 35,85
Pacientes	3 / 21,43	5 / 31,25
< 4mm + NSS		
Sitios	76 / 39,58	83 / 39,15
Implantes	7 / 14,58	7 / 13,20
Pacientes	1 / 7,14	1 / 6,25
≥ 4mm + SS		
Sitios	38 / 19,79	49 / 23,11
Implantes	17 / 35,42	23 / 43,40
Pacientes	9 / 64,29	9 / 56,25
≥ 4mm + NSS		
Sitios	8 / 4,17	7 / 3,31
Implantes	3 / 6,25	4 / 7,55
Pacientes	1 / 7,14	1 / 6,25
PS= Profundidad de sondaje; SS= Sangrado al sondaje; NSS= No Sangrado al sondaje		

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En la actualidad, el uso de implantes osteointegrados es una alternativa de tratamiento frecuente en la clínica dental para la rehabilitación de los pacientes desdentados. Éstos sirven de anclaje para prótesis implantosoportada y/o implantorretenida, existiendo múltiples estudios longitudinales a largo plazo que evidencian el éxito de este tratamiento en odontología (130,131).

La importancia que los trastornos sistémicos tienen en el éxito a corto y largo plazo de los tratamientos implantológicos ha sido suscitada en múltiples ocasiones, en especial en los primeros años tras la aparición de este enfoque terapéutico, y en la literatura se han observado con frecuencia alusiones a las hipotéticas contraindicaciones que los procesos sistémicos conllevan en el proceso de osteointegración. Sin embargo, en muchos de estos casos, no se han justificado de forma satisfactoria estos postulados y, en los últimos años, la base de algunas de estas suposiciones ha sido cuestionada y la evidencia de un aumento de la tasa de fracaso del tratamiento con implantes en pacientes médicamente comprometidos es bastante escasa (140,142). De hecho, se ha demostrado que algunas de las condiciones locales y sistémicas, que en principio se consideraban contraindicaciones para el tratamiento implantológico, tienen una menor influencia en la supervivencia y el éxito de esta terapéutica que la que inicialmente se había creído. Entre ellas podemos destacar la diabetes, las enfermedades óseas y algunos tipos de inmunosupresión, como por ejemplo la inmunosupresión farmacológica (123,137,138,141,143).

Sin embargo, hay constancia cierta de que algunas enfermedades sistémicas pueden afectar a los tejidos orales, aumentar la susceptibilidad a las infecciones, interferir en la curación de las heridas e inducir cambios en el metabolismo óseo. Además, dichos procesos pueden requerir tratamientos farmacológicos que afecten a la integración de los implantes y a los tejidos periimplantarios (140). En este sentido, los pacientes TOS reciben tratamientos inmunosupresores que les hacen más susceptibles a sufrir ciertas patologías como las infecciones y la aparición de tumores de novo (75,162) y que alteran el metabolismo óseo (64,67,68,164). El tratamiento implantológico sobre pacientes bajo inmunosupresión ha sido cuestionado por la posible alteración de la

cicatrización y del metabolismo óseo, ya que hay una marcada supresión de la formación ósea y puede haber inhibición de la función osteoblástica. Además, debido a un aumento significativo de la reabsorción ósea, puede incluso desencadenarse una osteoporosis secundaria que contribuya al fracaso de los implantes (64,67,68,164).

El análisis a corto y largo plazo de los efectos de la inmunosupresión farmacológica sobre la evolución de los implantes osteointegrados no ha sido suficientemente contrastado mediante estudios diseñados de forma longitudinal y controlada. En la actualidad, se han publicado 4 estudios sobre la eficacia y el éxito de los implantes dentales colocados en pacientes TOS. De éstos, sólo hay un estudio prospectivo controlado que valore la respuesta ósea en implantes colocados en pacientes TOS (ocho trasplantados de corazón y dos de hígado) (83). El resto de los trabajos son descripciones aisladas y series de casos con un discreto número de participantes y un periodo de seguimiento corto (74,75,162). Habida cuenta de que los tratamientos inmunosupresores que reciben estos pacientes deben ser administrados de por vida en el momento actual, se hace necesario saber, no sólo las posibles complicaciones inmediatas que conlleva este procedimiento, sino los efectos sumatorios que dicha inmunosupresión conlleva a largo plazo, especialmente porqué la principal complicación del tratamiento implantológico, es decir, la pérdida ósea asociada a periimplantitis, suele producirse de forma progresiva y prolongada a lo largo del tiempo. Por ello, este trabajo prospectivo en pacientes TOS de hígado y de riñón se ha desarrollado de forma controlada y con un periodo de seguimiento aceptablemente largo para evaluar de forma rigurosa si estos pacientes tienen más complicaciones y mayor riesgo de fracaso tras la colocación de implantes osteointegrados.

En 2004, Heckmann y cols. (162) presentaron el primer caso de un paciente trasplantado de hígado hacía 6 meses que recibió 2 implantes en la zona anterior de la mandíbula, con un seguimiento de 10 años, para lo que se evaluaron parámetros clínicos y microbiológicos. Clínicamente midieron parámetros como el índice de placa, el índice de SS, la PS, la distancia implante-mucosa y la movilidad, estando dentro de los valores normales. También determinaron la distancia del implante al hueso (DIH) mediante radiografía panorámica digital, encontrando una media de DIH de 3,42 mm en el implante izquierdo y de 3,28 en el derecho. Estos autores concluyen que estos

resultados sugieren que los pacientes inmunocomprometidos, como son los pacientes TOS, pueden ser rehabilitados mediante implantes dentales.

Por otro lado, Gu y cols. (75) presentan en 2011 un caso de un paciente trasplantado de hígado hacía un año que recibió 11 implantes distribuidos tanto en maxilar como en mandíbula mediante cirugía mínimamente invasiva. Tras un seguimiento de 5 años, no hubo ningún fracaso de implante y la reabsorción ósea vertical media fue moderada. Estos autores también registraron la profundidad de sondaje, no encontrando valores mayores de 5 mm en ninguna de las mediciones, y comprobaron la estabilidad de los implantes mediante valores de periotest, destacando la ausencia de pérdida progresiva de hueso marginal. Por todo esto, los autores también consideran que los pacientes inmunocomprometidos pueden ser rehabilitados mediante implantes, siempre que se siga un procedimiento cuidadoso, se administren los antibióticos adecuados y se realicen procedimientos mínimamente invasivos. A diferencia de éste, en nuestro trabajo las técnicas quirúrgicas realizadas han sido mediante colgajo de espesor total dejando la plataforma del implante justo a nivel de la cresta ósea, pues consideramos que es la mejor línea de base a la hora de realizar un estudio prospectivo de estas características y poder comparar las intervenciones entre grupo estudio y grupo control.

Gu y cols. en 2011 (74) también presentaron una serie de casos en la que colocan 45 implantes en 13 pacientes trasplantados de hígado, tanto en maxilar como en mandíbula, con un seguimiento de 3 años. En su estudio no se produjo ningún fracaso de implante, por lo que la tasa de supervivencia fue del 100%. Siguiendo la sistemática de su trabajo anterior, estos autores también registraron la PO, la PS y la estabilidad de los implantes mediante periotest. Las revisiones se realizaron a la semana, a los 3, 6 y 12 meses durante el primer año y cada año en los siguientes. A los 3 años, dos de los implantes tuvieron una pérdida ósea media mayor de 4 mm y siete de los 45 implantes tuvieron una PS mayor de 5 mm en dos sitios. Estos autores concluyen que según los resultados de su estudio, el tratamiento implantológico puede ser seguro en pacientes trasplantados de hígado, sobre todo cuando la situación de inmunosupresión es estable.

Por último, Montebugnoli en 2012 (83) realiza el primer estudio prospectivo y controlado con el objetivo de evaluar la respuesta del hueso alrededor de los implantes durante la curación en un grupo de pacientes sometidos a TOS y comparar esto con un

grupo control. Colocaron 20 implantes en 10 pacientes TOS (8 corazón, 2 hígado) y 12 implantes en 10 pacientes del grupo control. Se evaluó la calidad y cantidad ósea previa al tratamiento según las clasificaciones de Lekholm y Zarb. Tras un seguimiento de 3 meses, no se perdió ningún implante y la pérdida ósea fue similar en ambos grupos, por lo que concluyen que pese al corto seguimiento del estudio piloto, la respuesta ósea valorada radiográficamente alrededor de los implantes en pacientes TOS no difirió de la observada en el grupo control, por lo que el tratamiento implantológico en pacientes TOS puede ser llevado a cabo con éxito. No obstante, al igual que ellos nosotros pensamos que serían necesarios estudios con un mayor tiempo de seguimiento.

En nuestro caso, a diferencia de los trabajos anteriores, hemos realizado un estudio prospectivo controlado a largo plazo para valorar la respuesta al tratamiento implantológico en pacientes TOS, un grupo de pacientes trasplantados de hígado y otro de riñón, inmunosuprimidos farmacológicamente y comparándolo con dos grupos control similares en edad, sexo y necesidades implantológicas. En la literatura científica hay multitud de estudios tanto a corto como a largo plazo sobre la viabilidad de los implantes dentales en pacientes sin ninguna patología asociada, sin embargo, en pacientes con patología sistémica y en pacientes inmunocomprometidos el número de estudios es menor, destacando como hemos visto anteriormente que respecto a pacientes TOS, la muestra de estudios es mucho más reducida. En nuestro estudio hemos colocado 79 implantes en 25 pacientes trasplantados renales y 86 implantes en 28 pacientes control. En los trasplantados hepáticos, se colocaron 48 implantes en 14 pacientes y 53 implantes en 16 pacientes control. La cifra de implantes colocados es considerablemente superior al resto de estudios de implantes en pacientes TOS y además se han comparado los resultados obtenidos en los TOS con un grupo control. Por tanto, nuestro estudio pretende ser el primer estudio prospectivo controlado a largo plazo sobre una amplia muestra de implantes colocados en pacientes TOS, donde se ha realizado una definición precisa y contrastable de las complicaciones inflamatorias asociadas (MPI y PI), así como de otras variables asociadas al acto quirúrgico asociado a este procedimiento implantológico (dolor, cicatrización).

Cabe destacar, que en nuestro estudio hemos seleccionado una muestra de pacientes trasplantados con un periodo medio postrasplante largo, siendo la media del tiempo postrasplante en el momento de la colocación de los implantes de 88 ± 44 meses en el

grupo trasplante renal y de 59 ± 40 meses en el grupo trasplante hepático, pudiendo ser considerados todos los pacientes dentro del denominado “periodo postrasplante tardío”. Sin embargo, este aspecto no fue registrado ni en el estudio prospectivo de Montebugnoli y cols. (83) ni en la serie de casos de Gu y cols. (74). Independientemente del hecho del momento idóneo para la realización de procedimientos quirúrgicos en estos pacientes, el registro de esta variable es importante ya que, según el tiempo postrasplante el sistema inmunológico puede estar más o menos suprimido y algunos efectos de los fármacos empleados pueden tener efectos acumulativos en diferentes tejidos. De hecho, los pacientes durante los primeros meses después de un trasplante reciben mayores dosis de inmunosupresores y corticoides existiendo mayor riesgo de infecciones o menor capacidad de defensa, lo que puede llevar a un mayor riesgo de inflamación, complicaciones quirúrgicas asociadas, lesiones periimplantarias e incluso un mayor riesgo de fracaso temprano de implantes y ha sido observado en otros estudios cómo los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de lesiones orales, sobre todo infecciones, durante en el periodo postrasplante temprano (91,99,172). En este sentido, es de destacar el estudio de de la Rosa García y cols. (99) sobre prevalencia de lesiones orales en pacientes trasplantados renales (tiempo medio postrasplante 10 meses), en el que encuentran una mayor prevalencia que en otros estudios similares como el de King y cols. (172) (tiempo medio postrasplante 68,3 meses) y el de López-Pintor y cols. (91) (tiempo medio postrasplante 59,55 meses), pudiendo justificarse dicha prevalencia en el hecho de que en los primeros meses tras realizar un trasplante, las dosis de inmunosupresor administradas son mayores y a veces también el tipo de inmunosupresor, lo que puede propiciar la aparición de infecciones orales.

En nuestro estudio el periodo de seguimiento de los pacientes ha sido amplio, entendiendo que este tipo de estudios, donde se registran algunas variables en cada momento de visita, por ejemplo, las referentes a las complicaciones apreciadas por el paciente, proporciona por una parte una mayor información respecto a la historia del procedimiento y, por otra, se encuadra con el tiempo de seguimiento considerado como óptimo para estudios de estas características. Estudios a largo plazo como el de Jemt y cols. (130) en población general, en implantes Brånemark, con un seguimiento de 15 años en 76 pacientes sobre los que se insertaron 450 implantes, observaron una tasa de supervivencia de los implantes del 90,9%. También en implantes Brånemark, Astand y

cols. en 2008 (131) presentaron un estudio en el que realizaron un seguimiento de 20 años a 21 pacientes y 123 implantes rehabilitados mediante prótesis fija implantosoportada. En este trabajo, encontraron una tasa de supervivencia del 99,2%. En nuestro estudio la media de seguimiento en el grupo trasplante renal fue de $116,68 \pm 33,54$ meses y de $117,43 \pm 35,18$ meses en el grupo trasplante hepático, y la tasa de supervivencia en los dos grupos fue 100%. Esta media de seguimiento está próxima a los 10 años, tiempo considerable a la hora de valorar el éxito del tratamiento implantológico. El tiempo de seguimiento de nuestro estudio, además, es mucho mayor que el resto de estudios acerca del éxito de los implantes dentales en pacientes TOS (74,75,83,162).

Existen frecuentemente otras enfermedades concomitantes en los pacientes TOS, como puede ser la diabetes, que pueden influir en el tratamiento con implantes. En nuestro estudio, el 36% (9 pacientes) de los pacientes trasplantados renales y el 21,40% (3 pacientes) de los pacientes trasplantados hepáticos eran diabéticos. En el grupo control renal el 14,3% (4 pacientes) y en el grupo control hepático el 12,50% (2 pacientes) eran diabéticos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. Se ha observado previamente cómo esta variable puede influir en el tratamiento implantológico, sobre todo si la glucemia no está bien controlada, ya que la osteointegración puede estar afectada, si bien en sujetos con diabetes bien controlada las tasas de éxito son similares a pacientes sin diabetes (90). Los diversos estudios que valoran el éxito y la supervivencia de implantes insertados en pacientes diabéticos, sin ninguna otra enfermedad sistémica, arrojan unas tasas de éxito de 85,6 - 96%. Dichas diferencias en el éxito del tratamiento se deben en parte a los diferentes criterios de éxito utilizados en cada estudio (173-175). En la actualidad, no existen estudios que valoren el éxito del tratamiento implantológico en pacientes TOS con diabetes y en el presente trabajo, la tasa de supervivencia en ambos grupos de TOS fue del 100%. Sólo se observó el fracaso de un implante en el grupo control hepático en una paciente diabética, aunque tampoco se objetivó en el grupo control una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de los implantes y ser diabético. Fiorellini y cols. (173) publicaron en el 2000 un estudio retrospectivo con el propósito de evaluar la tasa de supervivencia de los implantes en pacientes diabéticos, encontrando una supervivencia global del 85,6%, siendo dicha tasa menor a las documentadas en población general. Farzad y cols. (175)

realizaron un estudio en el que encuentran un 94,1% de tasa de éxito en pacientes diabéticos tras seguimiento de 1 año. Alsaadi y cols. (138) tampoco encuentran diferencias significativas en el éxito de los implantes en pacientes diabéticos tipo II pero sí en el fracaso temprano de implantes en pacientes con diabetes tipo I.

En la literatura, existen trabajos que han observado cómo el sufrir enfermedad periodontal previamente a la colocación de implantes puede influir en el éxito del tratamiento implantológico. En nuestro estudio, respecto al trasplante renal, las relaciones entre historia previa de periodontitis y MPI ($p = 0,08$) y entre historia previa de periodontitis y PI ($p = 0,73$) no resultaron estadísticamente significativas, al igual que respecto al trasplante hepático ($p = 0,39$; $p = 0,55$ respectivamente). Matarasso y cols. (176) realizaron un estudio retrospectivo controlado sobre 80 pacientes en el que midieron la tasa de supervivencia, la tasa de PI y la pérdida ósea tras 10 años de función de los implantes, siendo incluidos para el estudio el primer implante de cada paciente. Para ello, compararon dos sistemas de implantes en pacientes periodontalmente comprometidos y en pacientes periodontalmente sanos y encontraron que la tasa de supervivencia era menor en pacientes comprometidos periodontalmente que en pacientes periodontalmente sanos (85% vs 95%), no siendo significativo y que existían diferencias significativas entre ambos tipos de pacientes respecto a la PO y a la aparición de PI, siendo mayor en pacientes comprometidos periodontalmente.

También, Rocuzzo y cols. (177) valoraron en su estudio los resultados del tratamiento implantológico en tres grupos de pacientes según su estado periodontal: sanos (28 pacientes, 61 implantes), moderadamente comprometidos (37 pacientes, 95 implantes) y severamente comprometidos (36 pacientes, 90 implantes). Encontraron cómo las tasas de PI eran mayores significativamente en los pacientes comprometidos periodontalmente (siendo las tasas mayores en los severamente comprometidos). También encontraron un mayor número de fracasos en el grupo de pacientes severamente comprometidos (9 implantes) que en el grupo de pacientes moderadamente comprometidos (7 implantes) y en el grupo de pacientes sanos (2 implantes), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Respecto al uso de prótesis parcial removible previo al tratamiento implantológico, nuestros resultados concuerdan con los de Lekholm y cols. (165) en población general, que no encuentran diferencias significativas en el éxito del tratamiento implantológico en relación al uso previo de prótesis removible. No hemos encontrado ningún estudio en la bibliografía que valore el uso previo de prótesis parcial removible en el éxito de los implantes en pacientes TOS. En nuestro caso, registramos si los pacientes tenían o no presencia de prótesis parcial removible antes del tratamiento implantológico y no encontramos relación entre la presencia de prótesis parcial removible y el fracaso de implantes.

Respecto a la administración de corticoides en estos pacientes deben resaltarse dos aspectos importantes dentro de la terapéutica implantológica en este estudio, por una parte la conveniencia o no de su administración durante la cirugía y, por otra, la valoración de los efectos secundarios de estos fármacos. Una gran mayoría de los pacientes TOS, especialmente del grupo de trasplantados renales, están en tratamiento con corticosteroides a dosis bajas durante periodos prolongados de tiempo como dosis de mantenimiento, por lo que éstos pueden tener cierto grado de supresión adrenocortical. Esto puede influir en el momento de la cirugía implantológica, dado que es una situación estresante para el paciente, y éste puede no ser capaz de producir el suficiente cortisol que haga frente a dicha situación de estrés, con la consiguiente aparición de hipotensión y colapso. Para evitar esta crisis adrenal, ciertos autores abogan por un aporte suplementario de corticosteroides 30 minutos antes del procedimiento o duplicar su medicación con esteroides normal (40).

En la serie de pacientes de este estudio no se han administrado dosis suplementarias de corticoides en ninguno de los casos previo al procedimiento quirúrgico, no habiéndose objetivado ningún caso de efectos secundarios como los mencionados. Thomasson y cols. (178) concluyen que los corticoides suplementarios no son necesarios en pacientes TOS cuando son sometidos a cirugía local. Estos autores realizaron un estudio a doble ciego y a boca partida sobre la necesidad de corticoides suplementarios en pacientes TOS cuando son sometidos a cirugía gingival bajo anestesia local. Examinaron 20 pacientes TOS, que fueron intervenidos a primera hora de la mañana, comprobando previamente la presión sanguínea y la concentración sérica de ACTH. Inmediatamente antes de la cirugía, los pacientes recibieron o bien 100 mg de hidrocortisona o bien un

placebo de forma randomizada. A cada paciente se le realizaron dos intervenciones quirúrgicas, actuando de esta manera como su propio control placebo. La presión sanguínea se midió en varios momentos durante la cirugía y hasta 2 horas tras su finalización. Tras terminar la intervención, se tomó otra muestra sanguínea para determinar la concentración de ACTH. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el placebo y el tratamiento con hidrocortisona ni en la presión sanguínea ni en los niveles de ACTH. Por otra parte, ningún paciente experimentó síntomas sugerentes de supresión adrenocortical. Por tanto, estos autores concluyen que los pacientes TOS en tratamiento con prednisona a dosis de mantenimiento no requieren una cobertura de corticoides suplementarios previa a una cirugía gingival bajo anestesia local. Por lo que deberemos valorar la dosis, el tiempo que llevan recibiendo esteroides, el procedimiento dental a realizar y el nivel de ansiedad que el procedimiento supone para el paciente en cada uno de los casos, antes de decidir si suplementar con esteroides o no.

Se ha demostrado cómo los glucocorticoides tienen efectos directos significativos sobre el metabolismo óseo, tales como la disminución de la replicación, la diferenciación y la vida útil de los osteoblastos, así como la inhibición de muchas citoquinas que causan una disminución de la formación de hueso. Por otra parte, existen otros efectos indirectos de estos fármacos que pueden empeorar el metabolismo óseo por la disminución de la función gonadal y la reducción del transporte de Calcio en el tracto gastrointestinal, los riñones y las glándulas paratiroides (83). No hemos encontrado trabajos que relacionen de forma específica el uso de corticosteroides y el éxito de tratamiento implantológico, pero Alsaadi y cols. (137,138), en sus estudios retrospectivos que valoran el impacto de factores locales y sistémicos en el éxito de los implantes, no encontraron una relación entre el uso de corticoides y el fracaso de los implantes. En nuestro trabajo, todos los pacientes TOS renales estaban en tratamiento con corticosteroides, no habiendo encontrado tampoco una relación entre estos fármacos y el fracaso de los implantes o los niveles de PO.

La introducción de agentes inmunosupresores, como la CsA, el tacrolimus y el micofenolato mofetilo, y más recientemente el sirolimus y el everolimus, ha reducido la necesidad de altas dosis de glucocorticoides y, en algunos casos, ha permitido la utilización de regímenes libres de esteroides. Sin embargo, los inhibidores de la

calcineurina (como la CsA y el tacrolimus) no están exentos de efectos sobre el metabolismo óseo. De hecho, se ha demostrado que regulan la diferenciación tanto de osteoblastos como de osteoclastos (64,67). La CsA, además de sus efectos sobre el sistema inmune, aumenta el recambio óseo, dando lugar a mayor reabsorción frente a la tasa de formación ósea y aumento del riesgo de osteoporosis (179,180). También, se ha observado que el tacrolimus tiene efectos similares, pero menos pronunciados, que la CsA. Ambos fármacos, además, reducen la función renal y aumentan la secreción de hormona paratiroidea (164). Similares efectos sobre el metabolismo óseo se han encontrado tras el uso de otros fármacos frecuentemente utilizados en TOS para controlar la hipertensión como el nifedipino (164). A pesar de existir datos acerca de la relación entre la terapia inmunosupresora y la desmineralización ósea en pacientes TOS, no existen datos concluyentes sobre la respuesta del hueso alrededor de los implantes dentales colocados en estos pacientes.

En nuestro estudio no hemos observado una mayor PO en los TOS de riñón e hígado que en los grupos control. Pudimos observar, además, como los TOS tenían una PO menor que los grupos control, que fue significativamente menor en el grupo trasplantado renal. Sakakura y cols. en 2003 (64,67,68), sugirieron la existencia del efecto negativo del tratamiento inmunosupresor en la curación del hueso alrededor de los implantes dentales tras los resultados de sus estudios en conejos, observando cómo el tratamiento con CsA disminuía el valor del torque en la extracción del implante a corto plazo y daba lugar a un menor porcentaje de contacto óseo de los implantes insertados en conejos sometidos a tratamiento con CsA (64). Posteriormente, estos autores, utilizando el mismo modelo animal, demostraron que la administración de CsA afectaba a la retención mecánica y a la calidad ósea (67,68). Sin embargo, otros trabajos realizados por Duarte y cols. (164) encontraron resultados diferentes, ya que demostraron que la administración a corto plazo de CsA y nifedipino en conejos no afectaba el porcentaje de contacto hueso-implante, ni influía de forma significativa en la proporción de hueso mineralizado (densidad ósea) lateral a la superficie del implante de titanio, aunque disminuía de forma significativa el área de hueso alrededor de los implantes.

Se ha observado pues que la administración de medicamentos como los inhibidores de la calcineurina y los corticosteroides pueden dar lugar al desarrollo de osteoporosis y

hay diferentes estudios en la literatura científica que han valorado el éxito de los implantes en pacientes con osteoporosis. Sugerman y Barber (134) realizaron una revisión en 2002 en la que encontraron como la osteoporosis no parecía influir en la tasa de supervivencia de los implantes, es más, los autores comentan como los implantes pueden estimular la formación de hueso mandibular de manera carga-dependiente. Del mismo modo, Holahan y cols. en 2008 (143) realizaron un estudio retrospectivo sobre 192 pacientes que sufrían osteoporosis u osteopenia y a su vez habían recibido tratamiento implantológico. En este trabajo pudieron observar que el diagnóstico de osteoporosis u osteopenia no es un factor asociado a la tasa de fracaso de los implantes en comparación a la tasa de fracaso de una población general sana. Esto coincide con los resultados de Alsaadi y cols. (137), que tampoco encuentran una incidencia aumentada de pérdida ósea en pacientes con osteoporosis.

Nuestros resultados no coinciden con los resultados encontrados en animales anteriormente comentados (64,67,68,164) y sí con los trabajos en humanos citados (134,137,143).

Un aspecto interesante que nos gustaría destacar es la aparición, en el grupo de trasplantados renales, de algunos casos donde la formación de hueso alrededor de los implantes nos ha parecido llamativa. Tres de ellos, donde se realizó la cirugía en dos fases mostraron formación de hueso alrededor del tornillo de cierre del implante que obligó a la utilización de trefinas especiales para su retirada. En dos de estos casos y en otro más la pérdida de hueso durante el periodo de seguimiento ha sido mínima o incluso se ha ganado hueso.

En los pacientes trasplantados renales pueden existir cambios óseos y periodontales en maxilar y mandíbula debido a la osteodistrofia renal que se produce en la IRC (107,108). Estos cambios se ven con más frecuencia en la mandíbula, en su porción posterior por encima del conducto dentario inferior. En estos pacientes también se ha observado mayor prevalencia de enfermedad periodontal y gingivitis necrosante (109-113). Las alteraciones óseas son debidas a un aumento de la función paratiroidea asociada a una alteración del metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D (181). El cambio óseo más característico descrito a nivel de los maxilares es la triada de pérdida de la lámina dura, desmineralización del hueso (aspecto de vidrio esmerilado) y lesiones

mandibulares radiotransparentes localizadas (granulomas de células gigantes centrales), que pueden aumentar el riesgo de fracturas (113,181,182). Otros hallazgos óseos son el aumento de la trabeculación, la pérdida de la cortical y la calcificación de los lugares donde se ha realizado una extracción dentaria (esclerosis de la bolsa) (107). También hay casos descritos de aumento del tamaño de los maxilares por osteodistrofia renal, siendo este aumento similar al que ocurre en la displasia fibrosa y en la enfermedad de Paget (132). Aunque no podemos dar una explicación plausible de la ganancia ósea en estos pacientes trasplantados renales, quizás la normalización del metabolismo óseo que tiene lugar tras el trasplante, que revierte el problema de la insuficiencia renal que padecían, pueda ser una explicación factible para poder entender esos cambios óseos observados.

Se ha demostrado a lo largo de los años en diferentes estudios que la tasa de supervivencia de los implantes puede depender de la localización de éstos y como la supervivencia es mayor en mandíbula que en maxilar (130,173,183). Alsaadi y cols. (137) realizaron un estudio retrospectivo de 1514 implantes colocados en 412 pacientes, en el que observaron como la tasa de supervivencia en la mandíbula (96,13%) era superior al maxilar (90,93%) tras un periodo de seguimiento de al menos 2 años. En nuestro trabajo sólo observamos el fracaso de un implante en un paciente control y dicho fracaso se produjo en maxilar posterior, localización con peor supervivencia.

El diámetro y la longitud de los implantes puede influir también en la supervivencia y éxito de los mismos. Existen en la literatura diferentes trabajos que avalan la viabilidad de implantes estrechos de al menos 3,0 mm de diámetro, como el de Sohn y cols. (184), que muestra una tasa de supervivencia del 100% de los mismos tras un periodo de seguimiento de $23 \pm 4,3$ meses. Javed y Romanos (185) realizaron en 2015 una revisión sistemática para determinar la importancia de un diámetro mayor de 5 mm en la supervivencia a largo plazo de implantes colocados en maxilar posterior, concluyendo que el papel de un diámetro mayor es secundario pudiendo, por el contrario, provocar una excesiva presión en la tabla vestibular cuando la anchura ósea no es la adecuada, lo que puede llevar a reabsorción ósea y recesiones gingivales. Por otra parte, también hay suficiente literatura científica a favor del uso de implantes cortos de 6,0 mm o menos de longitud, y así nos lo señalan Srinivasan y cols. (186) en un metaanálisis publicado en

2014 en el que encuentran unas tasas de supervivencia global del 94,7% en maxilar y 98,6% en mandíbula.

En nuestro estudio, los grupos control y estudio fueron similares respecto al diámetro y la longitud de los implantes. El diámetro mínimo de implante fue de 3,75 mm y la longitud mínima fue de 8 mm, no se utilizaron implantes estrechos ni cortos. Debido a que sólo un paciente de cada grupo control sufrió la pérdida de un implante no hemos obtenido ninguna relación del fracaso con el diámetro y longitud de los implantes. En este sentido, nuestros resultados coinciden con los de Montebugnoli y cols. (83) que tampoco encuentran diferencias significativas entre el grupo de pacientes TOS y el grupo control.

La calidad ósea (CO) es un factor que puede influir en el éxito del tratamiento implantológico. La estabilidad del implante está relacionada con la CO, pero también depende de otros factores como la localización del implante, la técnica implantológica llevada a cabo, la superficie del implante y la macroestructura del mismo, entre otros (145). Normalmente la CO se recoge siguiendo la sistematización publicada por Lekholm y Zarb (135), tal y como hemos llevado a cabo en nuestro estudio. Alsaadi y cols. (137,138) en sus estudios sobre la influencia de factores locales y sistémicos en el éxito de los implantes, no encontraron relación entre la CO de los lechos quirúrgicos y el fracaso de los implantes. No existe ningún trabajo que haya valorado la relación entre el fracaso de los implantes y la CO en TOS. En nuestro trabajo el fracaso del grupo control hepático apareció en un lecho de calidad tipo II, grupo que representó el 73,59% de los implantes colocados en el grupo control hepático, y el fracaso del grupo control renal se dio en un lecho de calidad tipo III, grupo que representó el 52,30% de los implantes colocados en el grupo control renal, por lo que la CO parece no estar relacionada con el fracaso del implante, lo que concuerda con el estudio de Montebugnoli y cols. (83), que tampoco encuentran una relación significativa entre la calidad ósea y el número de fracasos de implante.

La curación de la herida quirúrgica fue analizada en todos los grupos siguiendo un protocolo clínico. Este examen puede no ser tan fiable como el análisis histológico, sin embargo, la inspección clínica del área periimplantaria puede proveernos de

información suficiente como para comprobar el proceso de curación, tanto como los índices periodontales clínicos lo hacen en el campo de la periodoncia.

Los TOS que reciben tratamiento inmunosupresor pueden tener alterada la curación de las heridas a través de diferentes vías. Los patógenos orales pueden causar con mayor frecuencia y facilidad destrucción local e infecciones oportunistas, debido a la incapacidad del sistema inmune para inhabilitar y destruir dichos patógenos (101). Además, entre los efectos adversos de los corticosteroides se encuentra también el retraso en la cicatrización de las heridas, especialmente por la inhibición de la proliferación fibroblástica, disminución en la secreción de colágeno y alteración en los porcentajes de glicosaminoglicanos en el tejido conectivo, lo que podría ser importante a la hora de valorar este parámetro en los pacientes TOS (78). No hemos encontrado ningún estudio que valore la curación de la herida quirúrgica tras la colocación de implantes en pacientes TOS. En nuestro estudio la curación de la herida quirúrgica fue analizada en todos los grupos siguiendo un protocolo clínico. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la curación de la herida quirúrgica entre los grupos estudio y control en ninguna de las semanas de evaluación. A las 4 semanas, ninguno de los pacientes del estudio (TOS o control) tenía una curación total. Esto difiere del trabajo realizado Angelo y cols. (187) que observaron como la curación del tejido blando periimplantario puede presentarse a las 4 semanas tras la cirugía de implantes, al estudiar la colocación de implantes unitarios en pacientes sin patología asociada, diferencias que pueden ser explicadas en base a los diferentes criterios seguidos a la hora de valorar la curación de la herida quirúrgica.

El dolor postoperatorio es una experiencia desagradable que puede disminuir la satisfacción del paciente tras el tratamiento. Existen trabajos que valoran el dolor postoperatorio tras el tratamiento implantológico en pacientes sanos pero no hemos encontrado ningún trabajo que evalúe este parámetro en pacientes TOS. Eli y cols. en 2003 (188), realizaron un estudio acerca de la experiencia de dolor postoperatorio a la colocación de implantes usando la misma EVA que hemos utilizado en nuestro trabajo. Ellos observaron como la media de dolor postoperatorio el primer día tras la intervención fue de $27,5 \pm 25,7$, similar a la media de los grupos trasplante renal ($28 \pm 11,08$) y trasplante hepático ($24,29 \pm 10,89$) de nuestro estudio, aunque estos autores también midieron mediante EVA el recuerdo del dolor postoperatorio a las 4 semanas

de la cirugía. En nuestro caso, observamos como el dolor sufría una disminución progresiva de nivel según pasaban los días en todos los grupos, no existiendo diferencias significativas entre los TOS y los grupos control, salvo en el día 8, donde existieron mayores dinteles de dolor en el grupo trasplante hepático, que no podemos explicar, salvo por factores probablemente circunstanciales o casuales presentes.

En el protocolo quirúrgico de este estudio se han administrado antibióticos de forma profiláctica a todos los pacientes. Este es un aspecto de enorme importancia en el contexto de los pacientes trasplantados ya que hasta la fecha no existen protocolos de manejo odontológico de estos pacientes que indiquen si, en determinadas circunstancias, la administración de antibioterapia puede o no tener un efecto beneficioso en el desarrollo de los procedimientos que conllevan cierto grado de bacteriemia.

El fracaso de un implante puede entenderse como aquel estado del mismo en el que ciertos parámetros cuantitativos están por debajo de un nivel aceptable. Esta definición abarca situaciones clínicas muy dispares que van desde aquellas situaciones en las que aparece sintomatología y movilidad hasta aquellas que cursan con pérdida ósea de más de 0,2 mm después del primer año de carga o sangrado cuando la profundidad de sondaje es mayor de 5 mm (161). Los criterios diagnósticos más comunes para la evaluación de la pérdida de implantes son (161):

1.- **Signos clínicos de infección:** La infección es la explicación más común de las complicaciones que pueden ocurrir durante el periodo de cicatrización. Estas complicaciones incluyen inflamación, fístulas, supuración y dehiscencia mucosa temprana o tardía apuntando a la pérdida del implante.

2.- **Movilidad marcada clínicamente:** La movilidad de los implantes es el signo clave de su pérdida. Esta situación clínica notable puede, ocasionalmente, estar presente sin observarse signos radiográficos de cambios en el hueso.

3.- **Signos radiográficos de fracaso:** El examen radiográfico sigue siendo una de las principales herramientas para el reconocimiento del fracaso de un implante en la práctica clínica. Para ello, deben tomarse radiografías periapicales estandarizadas en el

seguimiento regular y a intervalos, para detectar radiolucidez periimplantaria y/o la progresiva pérdida marginal de hueso.

Los fracasos implantológicos se clasifican en tempranos, si se producen antes de la carga funcional, y tardíos, aquellos que surgen con posterioridad a la carga funcional de los implantes (140). El fracaso temprano de un implante se debe normalmente a la falta de contacto íntimo entre hueso e implante. Esto significa que la curación ósea después de la colocación del implante está deteriorada o incluso en peligro. Existen múltiples factores sistémicos y locales que interfieren con estos eventos, principalmente celulares (137,138).

La tasa de fracaso de implantes en nuestro estudio fue del 0% en los grupos de estudio, existiendo el fracaso de un único implante en el grupo control hepático y otro en el control renal. Por tanto, la tasa de supervivencia en los TOS del estudio fue del 100%, tras un seguimiento medio de aproximadamente 10 años. Nuestros resultados concuerdan con la poca bibliografía existente respecto a implantes dentales en pacientes TOS, ya que ninguno de los cuatro estudios existentes presentaron fracaso alguno (74,75,83,162). También nuestros resultados coinciden con el estudio de Astand y cols. (131) en población general, que encuentran tan solo un 0,8% de tasa de fracaso en población general tras 20 años de seguimiento, habiendo terminado el seguimiento 21 pacientes, que recibieron 123 implantes. Nuestra tasa de supervivencia coincide con otros estudios a largo plazo de supervivencia de implantes, como el de Pikner y cols. (189), que estudian retrospectivamente 3462 implantes, hallando una tasa de fracaso del 1,8%; o como el de Lindquist y cols. (190), que tras estudiar 273 implantes a lo largo de al menos 12 años, la tasa de supervivencia fue del 98,9%; o cómo el estudio de Roos-Jansaker y cols. en 2006 (160) en el que la tasa de supervivencia, tras examinar 1057 implantes, fue del 95,7% y, por lo tanto, parece ser que la tasa de supervivencia en pacientes TOS no difiere de la tasa de la población general sin patología sistémica asociada.

A la hora de valorar la presencia de MPI y PI en nuestro estudio, nos hemos basado en los criterios de Roos-Jansaker y cols., que son los más utilizados actualmente. (146), encontrando en un total de 37 (46,80%) implantes del grupo trasplante renal con MPI y un total de 42 (48,80%) implantes en el grupo control. En el grupo de trasplantados

hepáticos, el número de implantes que presentaron MPI fueron 20 (41,67%) y en el grupo control 24 (50%) implantes. Respecto a la PI, encontramos 4 implantes (5,10%) en el grupo trasplantados renales y 7 (8,10%) implantes en el grupo control y en el grupo trasplantados hepáticos 2 (4,17%) vs 5 (9,43%). No existieron diferencias significativas de los valores de MPI y PI entre grupos. En cuanto a los resultados por pacientes, respecto a los grupos renales, 18 (72%) pacientes del grupo estudio y 21 (75%) del grupo control presentaron MPI y 3 (12%) pacientes estudio frente a 7 (25%) pacientes control presentaron PI, no siendo significativas estas diferencias. Respecto a los grupos hepáticos, 11 (78,60%) del grupo estudio y 10 (62,50%) del grupo control presentaron MPI, mientras que 1 (7,10%) del grupo estudio y 3 (18,80%) del grupo control presentaron PI, no siendo tampoco ninguna de estas diferencias significativas. No existen trabajos previos que hayan valorado la PI y MPI en pacientes TOS, por lo que compararemos nuestros resultados con las tasas de PI y MPI en pacientes sanos o con otras patologías.

La prevalencia de MPI y de PI en los diferentes trabajos de investigación varía entre un 8-48% en el caso de MPI y un 16-25% en el caso de PI. Estas diferencias pueden deberse fundamentalmente a cómo se haya definido la MPI y la PI en los diferentes trabajos, lo que dificulta la comparación entre los diferentes estudios existentes (126,146,151).

Hernández y cols. (123) realizaron un estudio prospectivo controlado en el que valoraron la MPI y PI en implantes colocados en pacientes con liquen plano oral (LPO), siguiendo esta misma metodología encontrando también una menor proporción de MPI y PI en el grupo LPO que en el grupo control. El hecho de que se observe MPI y PI con menor frecuencia en los TOS puede atribuirse a la excelente higiene oral que mantienen los pacientes TOS, al tener una patología de base que les conciencia para ser más disciplinados en los cuidados dentales que los pacientes control, aunque no se han realizado valoraciones de los índices de placa y gingivitis en los dientes remanentes de estos pacientes que pudieran corroborar inequívocamente este dato.

Respecto a la prevalencia de MPI y PI, los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con los de Roos-Jansaker y cols. (146) que encuentran un 48% de implantes con MPI tras un seguimiento de 9 a 14 años de 999 implantes insertados en 294

implantes y un 6,6% de PI. Sin embargo, los valores de PI hallados en nuestro estudio son algo menores que los hallados por Mombelli y cols. (191) que tras realizar una revisión de artículos consideran una prevalencia media de PI de alrededor del 10% de los implantes insertados. Por otra parte, Fransson y cols. (192) en 2007 realizan un estudio clínico en el que encuentran una prevalencia de pacientes con PI del 28%, lo que difiere de otros estudios, como el de Roos-Jansaker (146), en el que el porcentaje de pacientes con PI fue del 16%, y también de nuestros resultados. Estos autores justifican asimismo la diferencia con otros estudios en base a los diferentes criterios usados para el diagnóstico de PI.

Un hecho importante a tener en cuenta se desprende del estudio desarrollado por Candel-Martí y cols. (193), que realizaron un trabajo acerca del papel de las interleuquinas (IL) 6, 8, 10 y 12 en la enfermedad periimplantaria. En él encontraron un aumento de IL en pacientes con MPI y PI, aunque su efecto en el desarrollo de enfermedad periimplantaria es controvertido. A este respecto, debemos comentar que los pacientes TOS de nuestro trabajo, al estar bajo terapia inmunosupresora, tienen una respuesta inflamatoria disminuida, lo que puede dar lugar a una menor tasa de MPI y PI.

En lo que respecta al factor microbiológico, Sánchez y cols. (128) realizaron una revisión en la que determinan que los microorganismos más relacionados con el fallo de integración de un implante por causa infecciosa son espiroquetas y formas móviles Gram (-) anaerobias (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Bacterioides forsythus*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros* y *Fusobacterium nucleatum*). Esta colonización no implica indefectiblemente el desarrollo de una periimplantitis con pérdida rápida de altura ósea, por lo que se sugiere que, además de la presencia de estos gérmenes periodontopatógenos, es necesaria la coexistencia de otros factores locales, sistémicos y genéticos para que éstos produzcan realmente una infección activa prolongada. Entre estos factores destacan la diabetes mal controlada, el tratamiento crónico con corticosteroides, inmunodepresión, radio y quimioterapia, el hábito tabáquico o la sobrecarga mecánica del implante. Heckman y cols. (162) en la descripción de un caso de implantes en un paciente trasplantado de hígado, tomaron muestras microbiológicas periodontales en las que no detectaron *Agregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Campylobacter rectus* ni *Treponema denticola*. Encontraron

bajos niveles de *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum* y *Eikenella corrodens*. Por último, *Prevotella intermedia* fue la única bacteria con un nivel mayor de 10^4 , lo que no influyó en el funcionamiento y en el éxito de los implantes tras un seguimiento de 10 años. Se hace pues necesario en este sentido, a la vista de la poca bibliografía encontrada en este tipo de pacientes trasplantados, llevar a cabo estudios comparativos con la población general acerca de la composición del biofilm en pacientes que reciben inmunosupresión farmacológica.

En ocasiones puede producirse un carcinoma asociado a implantes dentales bajo el aspecto clínico de una lesión que se asemeja una periimplantitis, motivo por el que deben seguirse y controlarse exhaustivamente las lesiones periimplantarias. El mecanismo mediante el cual un implante osteointegrado puede contribuir al desarrollo de un carcinoma oral de células escamosas es muy controvertido. Algunos autores argumentan que el emplazamiento de implantes podría contribuir a la diseminación del carcinoma del epitelio al hueso esponjoso debido a la pérdida de ligamento periodontal. Por otra parte, la inflamación crónica puede ser un factor de riesgo para la aparición de carcinoma oral de células escamosas (COCE). Hasta la fecha, hay pocos casos publicados sobre COCEs que estuvieran en las proximidades de un implante dental osteointegrado, aunque con el incremento del número de implantes colocados, es probable que se aprecie en el futuro un aumento de los casos de carcinomas asociados. Jané y cols. (144) presentaron en 2012 una revisión sistemática de la literatura publicada que relacionaba cáncer oral e implantes, encontrando que de los 19 casos recogidos, sólo 9 no presentaban antecedentes previos de cáncer oral, lesiones potencialmente malignas o cáncer en otras regiones. Al ser una lesión cuyo aspecto clínico remeda una lesión periimplantaria, todas estas lesiones deben controlarse exhaustivamente. Jane y cols. aconsejan retirar periódicamente las prótesis implantosoportadas para poder examinar en profundidad los tejidos periimplantarios. No obstante, hasta el momento no existen evidencias científicas que permitan afirmar que los implantes dentales pudieran tener un papel activo en la etiopatogenia de las lesiones malignas primarias y/o en la transformación de lesiones potencialmente malignas orales (124). En nuestro estudio, la importancia radica, como hemos visto anteriormente en que los pacientes TOS se encuentran inmunosuprimidos farmacológicamente, lo que lleva a una menor inmunovigilancia y a una posibilidad aumentada de aparición de tumores de novo, destacando en frecuencia el CCE de labio inferior en pacientes trasplantados de riñón.

Los diferentes estudios explican que el riesgo de padecer cáncer en estos pacientes es de hasta 280 veces mayor que en la población general de la misma edad (101-103). Además, los pacientes trasplantados de hígado por una cirrosis alcohólica pueden sufrir con mayor frecuencia CCE intraoral y faríngeo debido a la inmunosupresión general de estos pacientes, sumada a una inmunosupresión local causada por el pasado hábito alcohólico, que además es un factor de riesgo contrastado del COCE (14). No obstante, en todo el seguimiento realizado tanto a los grupos de estudio como a los grupos control, no se ha encontrado ninguna lesión maligna en relación con los implantes colocados.

En nuestro estudio también hemos valorado la relación entre diabetes y presencia de MPI y PI, no encontrando relación estadísticamente significativa entre dichas variables ($p = 0,14$ y $p = 0,69$ respectivamente en los grupos estudio y control renal; $p = 0,29$ y $p = 0,54$ respectivamente en los grupos hepáticos), En cuanto a MPI y PI, nuestros resultados coinciden con los de Farzad y cols. (175), que no encuentran diferencias significativas respecto a estas variables. Gómez-Moreno y cols. en su estudio sobre la evaluación periimplantaria en pacientes diabéticos, tampoco encontraron una mayor tasa de MPI y PI en este tipo de pacientes (194). En nuestro trabajo tampoco encontramos mayor tasa de MPI y PI en pacientes diabéticos, pero sí encontramos mayor tasa de MPI y PI por implante colocados en diabéticos en el grupo trasplantados hepáticos y su grupo control.

También estudiamos si la historia previa de periodontitis influyó o no en la aparición de MPI y de PI. A pesar de que la PI es una entidad diferente de la enfermedad periodontal y que no puede identificarse como un espejo en su progresión a dicha enfermedad, sí parece que hay ciertas similitudes, por lo que parece razonable prever que la frecuencia de lesiones periimplantarias puede aumentar con los años de función (146). De acuerdo con Van der Weijden y cols. (195), esta circunstancia es particularmente importante cuando la enfermedad periodontal no es tratada previamente a la colocación de los implantes. Las conclusiones del Workshop sobre periimplantitis de 2008 muestran un mayor riesgo de PI en pacientes con antecedentes de enfermedad periodontal comparado con pacientes sin antecedentes de enfermedad periodontal (125). Los pacientes que han sufrido pérdida de dientes debido a periodontitis previa a la colocación de implantes, también muestran un mayor grado de pérdida ósea marginal.

Las similitudes parecen existir entre la respuesta de los dientes y la de los implantes para el medio ambiente microbiológico oral, siempre que la exposición sea a los mismos agentes para el mismo período de tiempo (135).

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre pacientes con historia previa de periodontitis y pacientes sin historia de periodontitis en relación a la MPI en todos los grupos, pero estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas posiblemente por el buen control periodontal de los pacientes. También encontramos cómo la PI era más frecuente en pacientes con historia previa de periodontitis pero los resultados no fueron significativos. Esto coincide con los resultados de los estudios de Roos-Jansaker y cols. (146,156,160,167) que, sin embargo, sí encuentran mayores tasas de MPI y PI en pacientes con historia previa de periodontitis y cómo este factor se asocia también con la pérdida ósea periimplantaria, relacionándola con el grado de pérdida ósea periodontal de los dientes remanentes. Del mismo modo, Cavalli y cols. (196), Tomasi y cols. (153) y Mombelli y cols. (166) observaron cómo la PI se relacionaba con una historia previa de periodontitis. Sin embargo, Alsaadi y cols. (137,138) en sus estudios no observan dicha relación. Por tanto, observamos en la literatura científica cómo la historia previa de periodontitis es un factor de riesgo importante en la aparición de lesiones periimplantarias, lo que concuerda con nuestro estudio aunque nuestras diferencias no han resultado estadísticamente significativas.

No existen estudios que valoren parámetros periodontales (PS y SS) en implantes en pacientes TOS. Sí que existen trabajos que estudian dichas variables en dientes naturales de pacientes TOS, para ver si los pacientes TOS tienen un mayor riesgo de sufrir periodontitis. En el trabajo de Shaqman y cols. (48) estudiaron la prevalencia de periodontitis en TOS, para ello midieron los niveles de IL-6 y de proteína C-reactiva así como el SS y la PS. En este trabajo encontraron cómo la PS era menor en los pacientes control y el SS era similar en los dos grupos. En nuestro trabajo la PS y el SS fue menor en los pacientes TOS posiblemente por el mejor control de placa que llevaban estos pacientes.

Nuestros resultados muestran que la media de SS en ambos grupos de experimentación fue ligeramente menor que en sus respectivos controles ($0,69 \pm 0,57$ vs $0,78 \pm 0,53$ en grupos renales; $0,80 \pm 0,42$ vs $0,82 \pm 0,50$), pese a no ser estadísticamente significativo,

lo que difiere de estudios en población general como el de Meijer y cols. (197), que encuentran un SS ligeramente mayor en tres sistemas diferentes de implantes tras 1 ($1,0 \pm 0,5$; $0,8 \pm 0,6$; $0,7 \pm 0,6$) y tras 5 años ($1,1 \pm 0,6$; $1,0 \pm 0,7$; $0,9 \pm 0,6$) después de la colocación de implantes. Debemos recalcar que todos nuestros pacientes fueron sometidos a un estricto programa de mantenimiento y que los pacientes TOS tienen un mayor cuidado de su salud, tanto general como dental, lo que puede explicar esas pequeñas diferencias en estos parámetros.

En nuestro trabajo, la pérdida ósea (PO) se calculó tomando como referencia el punto de unión entre implante y pilar durante el examen final, como es aceptado en la mayoría de estudios (146,176,189,198). Hoy en día sabemos cómo tras la inserción del implante se puede producir una PO de 0,6-1,9 mm ($1,4 \pm 0,9$ para el maxilar y $0,9 \pm 0,7$ para la mandíbula) antes de la instalación de la prótesis. Tras este periodo de tiempo, una vez instalada la prótesis, es normal que ocurra una PO relacionada con la carga funcional (183). Gu y cols. (74), en su trabajo sobre implantes colocados en TOS encuentran una PO media de $1,30 \pm 1,27$ mm a los 36 meses de seguimiento. Por su parte, Montebugnoli y cols. (83) en su estudio prospectivo controlado también en TOS no encuentran diferencias significativas entre grupo estudio y grupo control respecto a la PO ($0,28 \pm 0,20$ vs $0,42 \pm 0,32$), aunque conviene puntualizar que el seguimiento de este estudio sólo fue de 3 meses. En nuestro trabajo, encontramos una PO en trasplantados renales de $1,56 \pm 0,96$ y en el grupo control $1,88 \pm 0,81$ tras un seguimiento de al menos 60 meses, la PO fue mayor en el grupo control de forma significativa. En trasplantados hepáticos la PO fue de $1,53 \pm 1,14$ y en el grupo control de $1,64 \pm 1,25$ no existiendo diferencias significativas. En nuestro trabajo la PO fue menor en TOS, esto puede deberse al mejor control de higiene y al mejor estado periimplantario, pero cabe destacar que la media de PO en todos los casos se encuentra dentro del rango normal.

Existen trabajos que miden la PO en implantes colocados en población general como el trabajo de Fransson y cols. (198). En este trabajo miden la PO en radiografías en 419 implantes colocados en 182 pacientes tras un seguimiento mínimo de 60 meses, la media de la PO fue de $1,68 \pm 1,32$ mm, siendo estos valores similares a los que hemos obtenido en pacientes TOS. Del mismo modo nuestros valores de PO en TOS coinciden con aquellos obtenidos en los trabajos de Pikner y cols. (189) en prótesis fija

implantosoportada y de Meijer y cols. (197) en sobredentaduras inferiores. Sin embargo, en el trabajo de Matarasso y cols. (176) encuentran, tras 10 años de seguimiento, valores de PO mayores ($3,34 \pm 0,4$ y $3,38 \pm 0,34$ en pacientes periodontalmente comprometidos; $2,4 \pm 0,41$ y $2,54 \pm 0,36$ en pacientes periodontalmente sanos) que los obtenidos en el trabajo de Fransson y cols. (198) y en nuestro trabajo. Por tanto podemos concluir que según lo anteriormente descrito no parece que los TOS sufran mayor PO alrededor de los implantes que los pacientes sanos.

Después de un tratamiento implantológico es fundamental medir la satisfacción alcanzada por el paciente con el tratamiento. Este factor es sumamente importante en pacientes inmunodeprimidos, como los trasplantados, ya que nos ayuda a aconsejar a los pacientes el tratamiento a recibir, ya que el tratamiento implantológico supone un mayor riesgo médico que la colocación, por ejemplo, de una PPR. En nuestro trabajo, tras medir el grado de satisfacción mediante una EVA cuyos valores variaban del 1-100 (donde 0 corresponde con “no satisfecho en absoluto” y 100 con “extremadamente satisfecho”) encontramos unos valores medios en TOS ligeramente mayores de 95. Dichos valores fueron similares a los de los grupos control. Estos valores muestran el excelente grado de satisfacción que alcanzan los pacientes tras el tratamiento implantológico. No existen trabajos que hayan medido la satisfacción de los pacientes tras el tratamiento implantológico en TOS, pero en los trabajos de Gu y cols. (74,75), comentan cómo no encontraron ninguna queja de los pacientes trasplantados hepáticos que recibieron implantes. Existen trabajos que miden la satisfacción del tratamiento implantológico en población general. Por ejemplo, Tavakolizadeh y cols. (199), valora la mejora del grado de satisfacción en pacientes edéntulos tras recibir dos implantes para retener una sobredentadura, encontrando una mejora estadísticamente significativa tras la finalización del tratamiento; no obstante el grado de satisfacción encontrada en este estudio (ligeramente menores de 70) es menor que la encontrada nuestro trabajo, esto puede deberse a que en nuestro caso todas las prótesis sobre implantes fueron fijas y no removibles.

En nuestro trabajo registramos el número de visitas de urgencia de cada paciente. Dichas visitas incluyeron revisiones relacionadas con sangrado tras cepillado en el área de los implantes, dolor o cualquier perturbación relacionada con los implantes. Los TOS

acudieron más veces que los pacientes control de forma significativa (medias de 5,08 - 6,57 vs 2,50- 2,81). Teorizamos que estas diferencias se debieron al mayor compromiso médico que tienen los pacientes TOS, el miedo al posible fracaso del tratamiento hace que el paciente acuda más veces a la consulta. Ninguno de los estudios acerca de tratamiento implantológico en TOS registró el número de visitas de urgencia. Jemt y cols. (130) registraron el número de problemas clínicos que surgieron en sus pacientes durante el periodo de seguimiento de su estudio, encontrando una mayor proporción en los problemas relacionados con la mucosa, tales como inflamación / hiperplasia y fístulas. En este artículo también inciden en que la media de visitas por paciente fue mayor durante el primer año tras función, decreciendo paulatinamente con el paso de los años (50 visitas en total durante los 5 primeros años; 11 visitas entre los 6 y los 10 años).

Para valorar la posible mejora de la calidad de vida en relación a la salud oral (OHRQoL) tras el tratamiento implantológico, utilizamos el cuestionario OHIP-14, que constituye un conjunto de 14 elementos que evalúa siete dimensiones: limitación funcional y física y malestar psicológico, físico, psicológico y social, discapacidad y minusvalía (169,170,200). El OHIP-14 es la versión abreviada del OHIP-49, el cual consta de 49 preguntas, por lo que su realización conlleva mucho tiempo. Todos los pacientes del estudio rellenaron el OHIP-14 antes y después de recibir el tratamiento implantológico. En nuestro trabajo todos los ítems experimentaron una mejora en sus valores tras el tratamiento implantológico, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudio y sus respectivos controles. No existen trabajos previos que valoren la mejora de la calidad de vida en pacientes TOS, pero nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros trabajos que valoran la mejora de OHRQoL tras el tratamiento implantológico en población general. A este respecto, Kuoppala y cols. (129) estudiaron en 2013 el OHIP-14 en 58 pacientes con rehabilitación implantológica, encontrando una mejora en la calidad de vida significativa tras el tratamiento con implantes, destacando que los pacientes más mayores estaban más satisfechos que aquellos menores de 65 años en ambos sexos. Por tanto, y en concordancia con nuestro estudio, parece un hecho que la calidad de vida en relación a la salud oral aumenta tras recibir tratamiento implantológico en la totalidad de pacientes. Por último, destacamos el trabajo de Emami y cols. (201), que en 2009 realizan un metaanálisis de ensayos controlados randomizados acerca de la OHRQoL,

encontrando una mejor calidad de vida en pacientes que reciben tratamiento de prótesis sobre implantes que en pacientes con prótesis convencional, sin embargo, no consideran concluyentes los resultados de su metaanálisis.

También hemos valorado la mejora del OHIP-14 en pacientes portadores de PPR con respecto a aquellos que no habían llevado nunca PPR, encontrando como los pacientes que habían llevado PPR mejoraban más su calidad de vida que aquellos que no habían llevado PPR. Nuestros resultados concuerdan con los de Allen y cols. (202), que realizaron un estudio longitudinal de la mejora de la OHRQoL entre pacientes con prótesis removible que recibían tratamiento mediante prótesis implantosoportadas y pacientes que seguían con prótesis removibles encontrando una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes de todos los grupos que recibieron tratamiento implantológico.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. Los pacientes trasplantados de hígado y riñón, que reciben tratamiento implantológico, no tienen una mayor tasa de fracaso de los implantes que una población similar en edad y sexo que recibe el mismo tratamiento implantológico.
2. No existe mayor nivel de pérdida ósea, mucositis periimplantaria, periimplantitis y complicaciones postoperatorias inmediatas en los pacientes trasplantados de riñón e hígado comparado con una población similar en edad y sexo tras el mismo tratamiento implantológico.
3. La media de visitas a la consulta dental debidas al tratamiento implantológico es mayor en los trasplantados renales y hepáticos comparados con una población similar en edad y sexo tras el mismo tratamiento implantológico.
4. Ser diabético y/o tener historia previa de periodontitis no influye en la tasa de fracaso de los implantes ni en la tasa de complicaciones periimplantarias, tanto en los pacientes trasplantados como en los grupos control.
5. Los pacientes trasplantados y los grupos control alcanzan gran satisfacción y mejoran su calidad de vida (mediante la escala OHIP-14) tras el tratamiento implantológico. No existen diferencias respecto a la satisfacción y mejora de la calidad de vida tras el tratamiento implantológico entre los pacientes trasplantados de riñón e hígado y una población general similar en edad y sexo.
6. Sí se encontraron diferencias intragrupo en relación al hecho de ser portador de PPR en la calidad de vida previa y posterior al tratamiento implantológico, siendo diferencias significativas en el grupo de pacientes trasplantados de riñón y su control y no significativas en el grupo de trasplantados hepáticos y su control.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. González M, García JM. Trasplante Renal. 1ª Edición. Madrid: Grupo Aula Médica SA, 2000.
2. Küss RP, Bourget P. Una historia ilustrada del trasplante de órganos. La gran aventura del siglo. 1ª Edición. Luçon: Sandoz Pharma SA, 1992.
3. Andreu J, Torregrosa JV. La era de los Trasplantes. *Med Clin* 1993;100:32-34.
4. Matesanz R, Miranda B. El modelo organizativo español en coordinación y trasplantes. 1ª Edición. Madrid: Editorial Grupo Aula Médica, 1995.
5. Goldman KE. Dental management of patients with bone marrow and solid organ transplantation. *Dent Clin North Am*. 2006 Oct;50(4):659-76.
6. Jaboulay M. Greffe de reins au pli du coude para suture artérielles et veineuses. *Lyon Med* 1907; 575-580.
7. Hamilton D. Kidney Transplantation: A History. En: Morris PJ (ed.): *Kidney Transplantation* (2nd Edition). London. Grune & Stratton. 1984, 1-13.
8. Voronoy YY. Sobre el bloqueo del aparato retículo endotelial del hombre en algunas formas de intoxicación por el sublimado y sobre los trasplantes del riñón cadavérico como método de tratamiento de la anuria consecutiva a aquella intoxicación. *Siglo Med* 1936; 97:296-298.
9. Del Castillo-Olivares JL: Historia de los trasplantes. Aspectos jurídicos. En: *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. Madrid. Arán Ediciones. 1994, 19-49.
10. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J. Une tentative de transplantation rénale chez l'homme: Aspects médicaux et biologiques. *Presse Med* 1953; 61:1419-1423.
11. Merrill JP. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA* 1956; 160:277-282.
12. Maganto E: Historia del trasplante renal. En: *Trasplante renal*. Madrid. Aula Médica Ediciones. 2000, 1-14.
13. Harrison JH, Merrill JP, Murray JE. Renal homotransplantations in identical twins. *Surg Forum*. 1956;6:432-6.
14. Radmand R, Schilsky M, Jakab S. Pre-liver transplant protocols in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013; 115(4):426-30.

15. Borel JF, Feurer C, Gubler H. Biological effects of ciclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Actions* 1976;6:468-75.
16. Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2:1323-7.
17. Gil-Vernet JM, Caralps A. Human renal homotransplantation. New surgical technique. *Urol Int.* 1968; 23(3): 201-23.
18. Disponible en: <http://www.ont.es>.
19. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante año. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2013. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DatosdeDonacionyTrasplante.aspx>
20. Valentín M, Miranda B, De la Rosa G, Martín-Escobar E, Garrido G, Matesanz R. Donación y trasplante renal en España durante 2004. *Nefrología* 2005; 25:350-61.
21. Amenábar JJ, García López F, Robles NR et al. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y registros autonómicos, Año 2000. *Nefrología* 2002;22:310-7.
22. Regueiro JR, López Larrea C. Inmunología: biología y patología del sistema inmune. 3ª Edición. Madrid: Editorial médica Panamericana, 2002.
23. Little JW. Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico. 5ª Edición. Madrid: Harcourt Brace, 1998.
24. Rodés J, Guardia J. Medicina Interna. 1ª edición. Barcelona: Editorial Masson, 1998.
25. Fauci S. Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª Edición. Madrid: Editorial Mc. Graw Hill, 1998.
26. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, Ayus JC. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Trasplante Renal. 3ª Edición. Madrid: Editorial Harcourt Brace, 2002.
27. Alvarez J, del Barrio R, Arias J, Ruiz F, Iglesias J, de Elias, et al. Non-heartbeating donors from the streets: an increasing donor pool source. *Transplantation* 2000;70:314-7.
28. Pietra BA. Transplantation immunology 2003: simplified approach. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1233-59.
29. Benichou G, Takizawa PA, Olson CA, McMillan M, Sercarz EE. Donor major histocompatibility complex (MHC) peptides are presented by recipient MHC molecules during graft rejection. *J Exp Med* 1992;175:305-8.

30. Gould DS, Auchincloss H, Jr. Direct and indirect recognition: the role of MHC antigens in graft rejection. *Immunol Today* 1999;20:77-82.
31. Cuervas-Mons V, Alonso-Pulpón L, Morales JM, Sánchez V. *Introducción al trasplante de órganos y tejidos*. 3ª Edición. Madrid. Tile Von Spain S.L. 2012.
32. Simpson E, Roopenian D. Minor histocompatibility antigens. *Curr Opin Immunol* 1997;9:655-61.
33. Roitt IM, Delves PJ. *Encyclopedia of immunology*. 3rd edition. San Diego: Editorial Academic Press, 1992.
34. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shomchik MJ. *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. 2ª edición. Barcelona: Editorial Masson, 2003.
35. Paul WE. *Fundamental Immunology*. 4ª Edición. New York: Raven Press, 1998.
36. Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998;338:1813-21.
37. Woodle ES, Kulkarni S. Programmed cell death. *Transplantation* 1998;66:681-91.
38. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*. Tercera Edición. Philadelphia: Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
39. van Seventer GA, Shimizu Y, Shaw S. Roles of multiple accessory molecules in T-cell activation. *Curr Opin Immunol* 1991;3:294-303.
40. van Oers NS. T cell receptor-mediated signs and signals governing T cell development. *Semin Immunol* 1999;11:227-37.
41. Peterson EJ, Clements JL, Fang N, Koretzky GA. Adaptor proteins in lymphocyte antigen-receptor signaling. *Curr Opin Immunol* 1998;10:337-44.
42. Crabtree GR. Calcium, calcineurin, and the control of transcription. *J Biol Chem* 2001;276:2313-6.
43. Wesselborg S, Fruman DA, Sagoo JK, Bierer BE, Burakoff SJ. Identification of a physical interaction between calcineurin and nuclear factor of activated T cells (NFATp). *J Biol Chem* 1996;271:1274-7.
44. Yoshida H, Nishina H, Takimoto H, Marengere LE, Wakeham AC, Bouchard D, et al. The transcription factor NF-ATc1 regulates lymphocyte proliferation and Th2 cytokine production. *Immunity* 1998; 8:115-24.

45. Bierer BE, Hollander G, Fruman D, Burakoff SJ. Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation biology. *Curr Opin Immunol* 1993; 5:763-73.
46. Ihle JN. Cytokine receptor signalling. *Nature* 1995; 377:591-4.
47. Arias M, Campistol JM, Morales JM. Manual de trasplante renal. 1ª Edición. Madrid: Editorial Grupo 2 Comunicación Médica, SL, 2005.
48. Shaqman M, Ioannidou E, Burleson J, Hull D, Dongari-Bagtzogou A. Periodontitis and inflammatory markers in transplant recipients. *J Periodontol* 2010;81(5):666-72.
49. Blanco A, López J, Beiro R, Gándara JM, Chimenos E. La candidosis oral. Clínica, diagnóstico y tratamiento. *Odontoestomatol Prac Clin* 1999; 2:67-79.
50. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm, MacDiarmid S, Langnas A, Punch J, MacMaster F et al. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2001; 7: 442-450.
51. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current immunosuppressive agents: efficacy, side effects, and utilization. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:1283-300.
52. Tanabe K. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best option? *Drugs* 2003; 63:1535-48.
53. Kahan BD. Cyclosporine: the agent and its actions. *Transplant Proc* 1985;17(4 Suppl 1):5-18.
54. First MR, Fitzsimmons WE. New drugs to improve transplant outcomes. *Transplantation* 2004; 77(9 Suppl):S88-92.
55. Kahan BD. The limitations of calcineurin and mTOR inhibitors: new directions for immunosuppressive strategies. *Transplant Proc* 2002;34:130-3.
56. de Raav GN, Bergan S, Baan CC, Weimar W, van Elder T, Hesselink DA. Therapeutic drug monitoring of belatacept in kidney transplantation. *Ther Drug Monit.* 2014 Dec 30. [Epub ahead of print].
57. Lacob S, Cicinnati VR, Beckebaum S. Current immunosuppressive approaches in liver transplantation. *Panminerva Med* 2009;51:215-225.
58. Rosen HR, Shackleton CR, Higa L, Graineck IM, Farmer DA, MacDiarmid SV et al: Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1453-1457.

59. Portela D, Patel R, Larson-Keller JJ, Ilstrup DM, Wiesner RH, Steers JL. OKT3 treatment for allograft rejection is a risk factor for cytomegalovirus disease in liver transplantation. *Infect Dis* 1995;171:1014-1118.
60. Johnson RWG, Kreis H, Oberbauer R, Brattsotrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72:777-786.
61. Kobashigawa J, Miller L, Russel S, Ewald G, Zucker M, Goldberg L et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transpl* 2006;6:1377-86.
62. Flórez J. *Farmacología humana*. 3ª Edición. Barcelona: Editorial Masson, 1998.
63. Noble S, Markham A. Cyclosporin. A review of the pharmacokinetic properties, clinical efficacy and tolerability of a microemulsion-based formulation (Neoral). *Drugs* 1995;50:924-41.
64. Sakakura CE, Margonar R, Holzhausen M, Nociti FH Jr, Alba RC Jr, Marcantonio E Jr. Influence of cyclosporin A therapy on bone healing around titanium implants: A histometric and biomechanic study in rabbits. *J Periodontol* 2003;74:976-981.
65. Wondimu B, Németh A, Modéer T. Oral health in liver transplant children administered cyclosporin A or tacrolimus. *Int J Paediatr Dent* 2001;11:424-429.
66. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: A Further Update of its Use in the Management of Organ Transplantation. *Drugs* 2003;63:1247-97.
67. Sakakura CE, Margonar R, Sartori R, Morais JA, Marcantonio E Jr. The influence of cyclosporin A on mechanical retention of dental implants previously integrated to the bone: A study in rabbits. *J Periodontol* 2006;77:2059-2062.
68. Sakakura CE, Marcantonio E Jr, Wenzel A, Scaf G. Influence of cyclosporin A on quality of bone around integrated dental implants: A radiographic study in rabbits. *Clin Oral Implants Res* 2007;18:34-39.
69. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;72:245-50.
70. Montagnino G, Krämer B, Arias M. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in kidney transplantation: twelve-month follow-up.

- European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. *Transplant Proc* 2002;34:1635-7.
71. García I. Efficacy and safety of dual versus triple tacrolimus-based therapy in kidney transplantation: two-year follow-up. *Transplant Proc* 2002;34:1638-9.
72. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19;(4):CD003961.
73. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;8;331:810.
74. Gu L, Yu YC. Clinical outcome of dental implants placed in liver transplant recipients after 3 years: a case series. *Transplant Proc.* 2011 Sep;43(7):2678-82.
75. Gu L, Wang Q, Yu YC. Eleven dental implants placed in a liver transplantation patient: a case report and 5-year clinical evaluation. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Feb;124(3):472-5.
76. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. Randomised trial of Basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1193-1198.
77. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. *Transplantation* 1999; 67: 110-115.
78. Hricik D, Almawi W, Strom T. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994;57:979-89.
79. Radeva JI, Reed SD, Kalo Z, Kauf TL, Cantu E, Cretin N et al. Economic evaluation of everolimus vs azathioprine at one year after de novo Heart transplantation. *Clin Transplant* 2005;19:122-129.
80. Allison AC, Eugui EM, Sollinger HW. Mycophenolato mofetil (RS-61443): mechanisms of action and effects in transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:129-39.
81. Groetzner J, Meiser B, Landwehr P, Buehse L, Mueller M, Kaczmarek I et al. Mycophenolate mofetil and sirolimus as calcineurina inhibitor-free immunosuppression for late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation* 2004;77:568-74.

82. Ministerio de Sanidad y Consumo: De la donación al trasplante. Aspectos legales, médicos y logísticos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
83. Montebugnoli L, Venturi M, Cervellati F. Bone response to submerged implants in organ transplant patients: a prospective controlled study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012 Nov-Dec;27(6):1494-500.
84. Yong Z, Chang L, Mei YX, Yi L. Role and mechanism of CD4+CD25+ regulatory T cells in the induction and maintenance of transplantation tolerance. *Transpl Immunol*. 2007;17:120-9.
85. Pascual J, Querada C, Zamora J. Spanish group for evidence-based medicine in renal transplantation steroid withdrawal in renal transplant patients on triple therapy with a calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Transplantation* 2004;78:1548-1556.
86. Morales JM, Marcen R, Andres A. Renal transplantation in the new immunosuppressive era in Spain: four year results from a multicenter database focus on posttransplant cardiovascular disease. *Kidney Int* 2008; 74 (supply 111):S94-S99.
87. Berenguer M, Royuela A, Zamora J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007;13:21-29.
88. Nair S, Eason J, Loss G. Sirolimus monotherapy in nephrotoxicity due to calcineurina inhibitors in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003;9:126-9.
89. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, Gomez A, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turrion V et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1650-5.
90. Villacian JS, Paya CV. Prevention of infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:50-64.
91. López-Pintor R, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Comparison of oral lesion prevalence in renal transplant patients under immunosuppressive therapy and healthy controls. *Oral Dis*. 2010 Jan; 16(1):89-95.
92. López-Pintor RM, Hernández G, De Arriba L, De Andrés A. Oral Ulcers During the Course of Cytomegalovirus Infection in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 2009;41:2419–2421.
93. King GN, Thornhill MH. Dental attendance patterns in renal transplant recipients. *Oral Dis* 1996;2:145-7.

94. Parisi E, Glick M. Immunesuppression and considerations for dental care. *Dent Clin N Am* 2003;47:709-731.
95. Buendía E. Concepto de inmunodeficiencia. Tipos de inmunodeficiencia: trasplantados, tratamientos antineoplásicos y SIDA. *Archiv Odontoest* 1998;14:487-91.
96. Hernández G, Somacarrera ML, López A. Alteraciones orales en el paciente trasplantado. En: *Avances en trasplante de órganos abdominales*. Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N. Eds. Cuadecon SL, Madrid 1997. pp: 385-403.
97. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;Oct. 56(1):87-89.
98. Seymour RA, Thomason JM, Nolan A. Oral lesions in organ trasplant patients. *J Oral Pathol Med* 1997;26:297-304.
99. de la Rosa E, Mondragón A, Irigoyen ME, Bustamante MA. Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:196-204.
100. Spolidorio LC, Spolidorio DMP, Massucato EMS, Neppelenbroek KH, Campanha NH, Sanches MH. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis* 2006;12:309-14.
101. Guggenheimer J, Eghtesad B, Stock DJ. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Apr;95(4):383-9. Dental management of the (solid) organ transplant patient.
102. López-Pintor RM, Hernández G, de Arriba L, de Andrés A. Lip cancer in renal transplant patients. *Oral Oncol*. 2011 Jan;47(1):68-71.
103. Hernández G, Arriba L, Jiménez C, Bagán JV, Rivera B, Lucas M et al. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol*. 2003 Jan;39(1):87-90.
104. Hernández G, Jiménez C, Arriba L, Moreno E, Lucas M: Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo* 92:526, 2001.
105. Hernández G, Arriba L, Frías MC, de la Macorra JC, de Vicente JC, Jiménez C et al. Conversion from cyclosporin A to tacrolimus as a non-surgical alternative to reduce gingival enlargement: a preliminary case series. *J Periodontol*. 2003 Dec; 74(12):1816-23.

106. Hernández G, Arriba L, Lucas M, de Andrés A. Reduction of severe gingival overgrowth in a kidney transplant patient by replacing cyclosporin A with tacrolimus. *J Periodontol*. 2000 Oct; 71(10):1630-6. Review.
107. Naylor GD, Fredericks MR. Pharmacologic considerations in the dental management of the patient with disorders of the renal system. *Dent Clin NA* 1996;40:665-83.
108. Yamalik L, Delilbasi L, Gülay H, Caglayan F, Haberal T, Caglayan G. The histological investigation of gingiva from patients with chronic renal failure, renal transplants and periodontitis: Light and electron microscopic study. *J Periodontol* 1991;62:737-44.
109. Khocht A. Periodontitis associated with chronic renal failure: a case report. *J Periodontol* 1996;67:1206-9.
110. Gavaldá C, Bagán JV, Scully C, Silvestre FJ, Milián MA, Jiménez Y. Renal hemodialysis patients: oral, salivary, dental and periodontal findings in 105 adult cases. *Oral Dis* 1999;5:299-302.
111. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc* 1996;127: 211-9.
112. Somacarrera ML, López A, Hernández G, Lucas-Tomás M. Repercusión sobre el periodonto de la hemodiálisis. *Av Periodon* 1996;8:135-8.
113. Hall RK, Phakey P, Palamara J, McCredie DA. Amelogenesis imperfecta and nephrocalcinosis syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:583-92.
114. Chomicz L, Piekarczyk J, Fiedor P, Starosciak BJ, Szubinska D, Wojtowicz A. Screening evaluation of oral cavity microorganisms in dialyzed and kidney allograft recipients under chronic immunosuppression. *Transplant Proc* 2002;34:675-6.
115. Piekarczyk J, Fiedor P, Chomicz L, Szubinska D, Starosciak B, Piekarczyk B et al. Oral cavity as a potential source of infections in recipients with diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2003;35:2207-8.
116. Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant RJ. Diabetes and Oral Health promotion : a survey of disease prevention behaviors. *JADA* 2000;131:1333-41.
117. Knecht MC, Syrjälä A-MC, Knuutila MLE. Attributions to dental and diabetes health outcomes. *J Clin Periodontol* 2000;27:205-11.

118. Stoopler ET, Sia YW, Kuperstein AS. Do patients with solid organ transplants or breast implants require antibiotic prophylaxis before dental treatment? *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c5.
119. Somacarrera ML, Lucas M, Cuervas-Mons V, Hernández G. Oral care planning and handling of immunosuppressed Heart, liver and kidney transplant patients. *Spec Care Dentist.* 1996 Nov-Dec;16(6): 242-6.
120. Runyon BA. AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascitis due to cirrhosis: an update. *Hepatology.* 2009;49:2087-2107.
121. Guggenheimer J, Mayher D, Eghtesad B. A survey of dental care protocols among US organ transplant centers. *Clin Transplant* 2005;19:15–18.
122. López-Cedrún JL, Pijoan JI, Fernández S, Santamaría J, Hernández G. Efficacy of amoxicillin treatment in preventing postoperative complications in patients undergoing third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jun;69(6):e5-14.
123. Hernández G, Lopez-Pintor RM, Arriba L, Torres J, de Vicente JC. Implant treatment in patients with oral lichen planus: a prospective-controlled study. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Jun;23(6):726-32.
124. Eguia del Valle A, Martínez-Conde Llamosas R, López Vicente J, Uribarri Etxebarria A, Aguirre Urizar JM. Primary oral squamous cell carcinoma arising around dental osseointegrated implants mimicking peri-implantitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Aug 1;13(8):E489-91.
125. Klinge B, Meyle J. EAO Consensus Report: Peri-implant tissue destruction. The Third EAO Consensus Conference 2012. *Clin Oral Impl Res.* 2012;23 (Suppl. 6): 108-110.
126. Renvert S, Lindahl C, Roos-Jansåker AM, Persson GR. Treatment of peri-implantitis using an Er:YAG laser or an air-abrasive device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2011 Jan;38(1):65-73.
127. Bornstein MM, Cionca N, Mombelli A. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2009;24 Suppl:12-27.
128. Sánchez-Garcés M^aÁ, Gay-Escoda C. Periimplantitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9 Suppl:S63-74.
129. Kuoppala R, Närpänkangas R, Raustia A. Quality of life of patients treated with implant-supported mandibular overdentures evaluated with the oral health impact

- profile (OHIP-14): a survey of 58 patients. *J Oral Maxillofac Res.* 2013 Jul 1;4(2): e4.
130. Jemt T, Johansson J. Implant treatment in the edentulous maxillae: a 15-year follow-up study on 76 consecutive patients provided with fixed prostheses. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006;8(2):61-9.
131. Astand P, Ahlqvist J, Gunne J, Nilson H. Implant treatment of patients with edentulous jaws: a 20-year follow-up. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2008 Dec; 10(4): 207-17.
132. Torres J, Tamimi F, Garcia I, Herrero A, Rivera B, Sobrino JA, Hernández G. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Mar;107(3):387-92.
133. Oczakir C, Balmer S, Mericske-Stern R. Implant-prosthodontic treatment for special care patients: a case series study. *Int J Prosthodont.* 2005 Sep-Oct;18(5):383-9.
134. Sugerman PB, Barber MT. Patient selection for endosseous dental implants: oral and systemic considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:191-201.
135. Lekholm U, Gröndahl K, Jemt T. Outcome of oral implant treatment in partially edentulous jaws followed 20 years in clinical function. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2006;8(4):178-86.
136. Diz P, Scully C, Sanz M. Dental implants in the medically compromised patient. *J Dent.* 2013 Mar;41(3):195-206.
137. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of late oral implant loss. *Clin Oral Implants Res.* 2008 Jul;19(7):670-6.
138. Alsaadi G, Quirynen M, Michiles K, Teughels W, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of failures up to abutment connection with modified surface oral implants. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 51–57.
139. Beikler T, Flemmig TF. Implants in the medically compromised patient. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:305-16.
140. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Imp. Res.* 2006;17 (Suppl. 2):97–103.

141. Javed F, Romanos GE. Impact of diabetes mellitus and glycemic control on the osseointegration of dental implants: a systematic literature review. *J Periodontol.* 2009 Nov;80(11):1719-30.
142. Scully C, Hobkirk J, Dios PD. Dental endosseous implants in the medically compromised patient. *J Oral Rehabil.* 2007 Aug;34(8):590-9.
143. Holahan CM, Koka S, Kennel KA, Weaver AL, Assad DA, Regennitter FJ, Kademani D. Effect of osteoporotic status on the survival of titanium dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008 Sep-Oct;23(5):905-10.
144. Jané E, López J, Roselló X, Rodríguez OF, Chimenos E. Relationship between oral cancer and implants: clinical cases and systematic literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jan 1;17(1):e23-8.
145. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. *Int J Oral Maxillofac Implants.* The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. 1986 Summer;1(1):11-25.
146. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol.* 2006 Apr; 33(4):290-5.
147. Renvert S, Roos-Jansåker AM, Claffey N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol.* 2008 Sep;35(8 Suppl):305-15.
148. Lindhe J, Meyle J. Group D of European Workshop on Periodontology. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol.* 2008;35:282-5.
149. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol.* 2008;35:286-91.
150. Bassetti R, Bassetti M, Enkling N, Mericske-Stern R. Treatment of advanced peri-implantitis in the mandible. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2011;121(4):325-39.
151. Bories C, Struillou X, Badran Z, Soueidan A. Peri-implantitis: tools and techniques for disinfecting the implant surface. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2011;121(4):341-55.
152. Koyanagi T, Sakamoto M, Takeuchi Y, Ohkuma M, Izumi Y. Analysis of microbiota associated with peri-implantitis using 16S rRNA gene clone library. *J Oral Microbiol.* 2010;May 24:2.

153. Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases – quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of peri-implant diseases. *J Clin Periodontol* 2012;39 (Suppl. 12):207-223.
154. Lang NP, Berglundh T on Behalf of Working Group 4 of the Seventh European Workshop on Periodontology: Periimplant diseases: where are we now? – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38 (Suppl. 1):178–181.
155. Ata-Ali J, Candel-Marti ME, Flichy-Fernández AJ, Peñarrocha-Oltra D, Balaguer-Martinez JF, Peñarrocha MA. Peri-implantitis: Associated microbiota and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Nov 1;16(7):e937-43.
156. Roos-Jansåker AM, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*. 2006 Apr;33(4):296-301.
157. Tonetti MS. Risk factors for osseodisintegration. *Periodontology* 2000. 1998;17:55-62.
158. Exposito M Hirsch J, Lekholm U, Thomsen P. Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants. A review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:473-90.
159. Genco RJ, Glurich I, Haraszthy V, Zambon J, DeNardin E. Overview of risks factors for periodontal disease and implications for diabetes and cardiovascular disease. *Compendium of Continuing Education in Dentistry* 1998;17:40-5.
160. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol*. 2006 Apr; 33(4):283-9.
161. Sakka S, Coulthard P. Implant failure: Etiology and complications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 Jan 1;16(1):e42-4.
162. Heckmann SM, Heckmann JG, Linke JJ, Hohenberger W, Mombelli A. Implant therapy following liver transplantation: clinical and microbiological results after 10 years. *J Periodontol*. 2004 Jun;75(6):909-13.
163. Rethman MP. Periodontitis does not increase serum inflammatory markers IL-6 and CRP in solid organ transplant patients. *J Evid Based Dent Pract*. 2010 Dec;10(4):257-8.
164. Duarte PM, Nogueira Filho GR, Sallum EA, de Toledo S, Sallum AW, Nociti FH Jr. The effect of an immunosuppressive therapy and its withdrawal on bone

- healing around titanium implants. A histometric study in rabbits. *J Periodontol* 2001;72:1391–1397.
165. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In: Brånemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, editors. *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence; 1985. p. 199-209.
166. Mombelli, A., Van Osten, M.A.C., Schürch, E. & Lang, N. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Journal of Oral Microbiology and Immunology* 1987;2:145–151.
167. Roos-Jansa^oker A-M, Renvert H, Lindahl C, Renvert S. Submerged healing following surgical treatment of peri-implantitis: a case series. *J Clin Periodontol* 2007;34:723–727.
168. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *PAIN*. 2011 Oct; 152(10):2399-404.
169. Slade GD; Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:284-90.
170. Stenman U, Ahlqwist M, Björkelund C, Hakeberg M. Oral health-related quality of life--associations with oral health and conditions in Swedish 70-year-old individuals. *Gerodontology* 2012;29:e440-446.
171. Montero-Martín J, Bravo-Pérez M, Albaladejo-Martínez A, Hernández-Martín LA, Rosel-Gallardo EM. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009 Jan 1;14(1):E44-50.
172. King GN, Healy C., Glover M.T, Kwan JTC, Williams DH, Leigh IM, Thornhill MH. Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hiperplasia in renal transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:718-26.
173. Fiorellini JP, Chen PK, Nevins M, Nevins ML. A retrospective study of dental implants in diabetic patients. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2000; 20: 366-373.
174. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Dental implants in the diabetic patient: a retrospective study. *Implant Dent*. 1999; 8:355-359.
175. Farzad P, Andersson L, Nyberg J. Dental implant treatment in diabetic patients. *Implant Dent*. 2002; 11: 262-267.
176. Matarasso S, Rasperini G, Iorio Siciliano V, Salvi GE, Lang NP, Aglietta M. A 10-year retrospective analysis of radiographic bone-level changes of implants

- supporting single-unit crowns in periodontally compromised vs. periodontally healthy patients. *Clin Oral Impl Res.* 2010; 21: 898–903.
177. Rocuzzo M., Bonino F., Aglietta M., Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2. Clinical results. *Clinical Oral Implants Research.* 2012;23(4):389–395.
178. Thomasson JM, Girdler NM, Kendall-Taylor P, Wastell H, Weddel A, Seymour RA. An investigation into the need for supplementary steroids in organ transplant patients undergoing gingival surgery. A double-blind split-mouth, cross-over study. *J Clin Periodontol* 1999; 26: 577-582.
179. McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, Sherbon K, Sheil AG, Evans RA et al. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14:613–619.
180. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, Crowley V, France MW, Freemont AJ et al. Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 1999; 55:2021–2029.
181. Parthiban J, Nisha V, Asokan GS, Prakash CA, Varadharja MM. Oral manifestations in a renal osteodystrophy patient: a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014 Aug; 8(8): ZD28-ZD30.
182. Klassen JT, Krasko BM. The dental health status of dialysis patients. *J Can Dent Assoc* 2002; 68:34-8.
183. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981; 10: 387–416.
184. Sohn DS, Bae MS, Heo JU, Park JS, Yea SH, Romanos GE. Retrospective multicenter analysis of immediate provisionalization using one-piece narrow-diameter (3.0-mm) implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011 Jan-Feb; 26(1): 163-8.
185. Javed F, Romanos GE. Role of implant diameter on long-term survival of dental implants placed in posterior maxilla: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2015 Jan; 19(1): 1-10.
186. Srinivasan M, Vázquez L, Rieder P, Moraguez O, Bernard JP, Belser UC. Survival rates of short (6 mm) microrough surface implants: a review of literature and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2014 May; 25(5): 539-45.

187. De Angelo SJ, Kumar PS, Beck FM, Tatakis DN, Leblebicioglu B. Early soft tissue healing around one-stage dental implants: clinical and microbiologic parameters. *J Periodontol.* 2007 Oct; 78(10): 1878-86.
188. Eli I, Schwartz-Arad BR, Ben-Tuvim H, Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. *Clinical Oral Implant Research.* 2003; 14: 115-118.
189. Pikner SS, Grondahl K, Jemt T, Friberg B. Marginal bone loss at implants: a retrospective, long-term follow-up of turned Branemark System implants. *Clin Impl Dent Relat Res.* 2009; 11: 11–23.
190. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Impl Res.* 1996; 7: 329–336.
191. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Impl Res.* 2012;23(6):67–76.
192. Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin. Oral Impl. Res.* 2008; 19: 142–147.
193. Candel-Martí ME, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali J, Peñarrocha-Diago MA. Interleukins IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and periimplant disease. An update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Jul 1;16 (4):e518-21.
194. Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study. Gómez-Moreno, Aguilar A, Rubio J, Guardia J, Gargallo J, Calvo-Guirado JL. *Clin Oral Implant Res.* 2015 Sep; 26 (9):1031-5.
195. Van der Weijden GA, van Bommel KM, Renvert S. Implant therapy in partially edentulous periodontally compromised patients: a review. *J Clin Periodontol.* 2005 May; 32(5): 506-11.
196. Cavalli N, Corbella S, Taschieri S, Francetti. Prevalence of Peri-implant mucositis and peri-implantitis in patients treated with a combination of axial and tilted implants supporting a complete fixed denture. *Scientific World Journal.* 2015; 2015: 874842. Epub 2015 May 6.
197. Meijer HJ, Raghoobar GM, Batenburg RH, Vissink A. Mandibular overdentures supported by two Branemark, IMZ or ITI implants: a ten year prospective randomized study. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 799–806.
198. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin. Oral Impl. Res.* 2005; 16: 440–446.

199. Tavakolizadeh S, Vafae F, Khoshhal M, Ebrahimzadeh Z. Comparison of marginal bone loss and patient satisfaction in single and double-implant assisted mandibular overdenture by immediate loading. *J Adv Prosthodont.* 2015 Jun; 7(3):191-8.
200. Kuo HC, Chen JH, Wu JH, Chou TM, Yang YH. Application of the Oral Health Impact Profile (OIHP) among Taiwanese elderly. *Qual Life Res.* 2011 Dec; 20(10): 1707-13.
201. Emami E, Heydecke G, Rompre P, de Grandmont P, Feine JS. Impact of implant support for mandibular dentures on satisfaction, oral and general health-related quality of life: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Oral Implants Res.* 2009 Jun;20(6):533-44.
202. Allen PF, McMillan AS. A longitudinal study of quality of life outcomes in older adults requesting implant prostheses and complete removable dentures. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Apr;14(2):173-9.

9. RESÚMENES

9.1 ABSTRACT

Title

Treatment with dental implants in pharmacologically immunosuppressed transplant patients: a controlled longitudinal study.

Introduction

In the past few decades, the use of osseointegrated implants has become an important option for the treatment of total or partial rehabilitation of edentulous patients. Implant therapy has become a predictable method for replacing missing teeth, serving as an anchor for implant-supported and/or implant-retained prostheses, with a clinical evidence of more than three decades of use. Both its effectiveness and safety have been amply demonstrated in the scientific literature.

The response of bone and soft tissue after a dental implant placement is controlled by wound healing factors (cytokines, chemokines and growth factors); biomechanics (gravitational, functional and therapeutic charges) and mineral metabolism (hormones, diet and excretion). The long-term maintenance of rigid implant-bone interface requires continuous bone remodeling. Due to the complexity of the tissue response, osseointegration and implants maintenance are influenced by many factors including age, diet, drugs, systemic diseases and oral diseases.

Due to the big use of dental implants, the literature has also reported an increase in the number of associated complications. Among these complications, the most common are inflammatory processes affecting the soft tissue and bone, which is known as peri-implant mucositis and peri-implantitis. Clinically, this condition usually presents with edema, erythema, hypertrophy and even ulceration of the soft tissues.

Dental literature contains numerous observations about the importance of systemic disorders as contraindications for implant treatment, although the justification for these conclusions is seemingly allegorical. In the past few years some of these assumptions have been questioned and the evidence of an increased failure rate of implant treatment in medically compromised patients is quite low.

The recipient of a solid organ transplant (SOT) has been increasing in number over time, living nowadays longer. It has also increased the demand for specialized dental treatment, ranging from periodontal and restorative therapy to the replacement of missing teeth. Although survival rates of endosseous dental implants, considered the best method for replacing missing teeth, are currently about 90-95% at 10 years in patients without systemic involvement, these have not been yet considered safe for immunocompromised patients, such as SOT patients. However, these patients continue to seek therapeutic implant to improve their chewing function and aesthetics, and must clearly establish the relationship between the benefits and risks of this treatment.

A successful osseointegration depends on the state of the host bone and healing capacity. However, SOT may have a negative effect on bone metabolism. One effect of such treatment is a marked suppression of bone formation and inhibition of osteoblast function. It is also known that a significant increase in bone resorption contributes to altered bone metabolism. In fact, osteoporosis is one of the side effects frequently observed in the SOT and the use of cyclosporine and other immunosuppressive drugs such as glucocorticoids contribute to its development. Despite the wealth of data on the effects of immunosuppressive regimens on bone demineralization in transplant patients, there is a lack of data on bone response to dental implants in these patients.

Synthesis: material and method

We performed a prospective longitudinal study, in which dental implants were placed in 39 patients, of whom 18 were women and 21 men; 14 SOT liver and 25 SOT kidney. We had two control groups, having implants placed in 28 renal transplant patients, and a control group of 17 liver transplant patients. All were recruited between January 1999 and June 2008.

Justification

There are no previous studies that evaluate quality of life of transplant patients after receiving implant therapy along with its implant prosthesis. Therefore, is there a need to assess the possible satisfaction and the improvement in quality of life for patients SOT in order to justify their use over other possible dental treatments with a lower systemic risk.

Until now, implant procedures in SOT recipients of both liver and kidney have not been assessed properly, and there are no well-designed longitudinal papers about it. Therefore, we set the following **objectives**:

1. Assess whether liver and kidney transplant patients receiving implant therapy have a higher failure rate of implants than a similar population in age and gender receiving the same implant treatment.
2. Assess statistical differences in the variables bone loss (BL), peri-implant mucositis (PIM), peri-implantitis (PI) and immediate postoperative complications in transplanted patients compared to a similar population in age and gender.
3. Assess whether the variables diabetes, previous history of periodontal disease and use a removable partial denture influence the success of treatment, both in transplant patients and the control group.
4. Evaluate whether the variables diabetes and a history of periodontal disease affect the appearance of PIM and PI in transplant patients and in the control group.
5. Evaluate differences in satisfaction and improvement of quality of life (through OHIP-14 scale) of these patients after implant in transplanted patients compared to a similar population in age and sex.

Results:

A total of 79 implants in 25 renal transplant patients, and 86 implants in 28 control patients were placed. Meanwhile, a total of 48 implants in 14 liver transplant patients, and 53 implants in 16 control patients were placed. The survival rate in both study groups was 100%. PIM was detected in 72% of patients, and 46.80% of implants from renal transplant group; and in 78.60% of patients and 41.67% of implants from liver transplant group. PI was detected in 12% of patients, and 5.10% of implants from renal transplant group; and 7.10% of patients and 4.17% of implants from liver transplant group. The difference between OHIP-14 before and after implant therapy was $10.60 + 9.18$ ($p = 0.92$) in renal transplant group and $17.86 + 9.45$ ($p = 0.58$) in liver transplant group, with no statistically significant differences with their respective controls.

Conclusions

1. Kidney and liver transplant patients receiving implant therapy did not have a higher failure rate of dental implants in comparison with a similar population in age and sex receiving the same implant treatment.
2. There were no statistical differences in the variables bone loss (BL), peri-implant mucositis (PIM), peri-implantitis (PI), and immediate postoperative complications between kidney and liver transplant patients and a similar population in age and sex after implant treatment.
3. Significant differences were present between the study groups and their respective controls in the average number of visits. In the study groups were higher, mainly due to greater commitment to health that often have the SOT patients compared to the general population.
4. The variables previous history of periodontitis and diabetes did not significantly influence in implant failure and peri-implant complications rates in transplant patients and control groups, although a (not significant) higher prevalence in MPI and PI in patients with previous history of periodontitis was found.
5. There were no differences in satisfaction and in the improvement in quality of life (OHIP-14) after implant treatment between kidney and liver transplant patients, and a similar population in age and sex.
6. Intra-group differences in the quality of life before and after implant treatment in patients using RPP were present, being significant in kidney transplant group versus its control and not significant in liver transplant group versus its control.

9.2 RESUMEN

Título:

Tratamiento implantológico en pacientes trasplantados de órgano sólido inmunosuprimidos farmacológicamente. Estudio prospectivo controlado.

Introducción: En las últimas décadas, la terapéutica con implantes se ha convertido en un método predecible para reemplazar los dientes perdidos, sirviendo éstos de anclaje para prótesis implantosoportadas e/o implantorretenidas, con una evidencia clínica de tres décadas de uso. Tanto su eficacia como su seguridad, han sido ampliamente demostradas en la literatura científica. El mantenimiento a largo plazo de una interfase implante-hueso rígida requiere de una remodelación continua del hueso. Debido a la complejidad de la respuesta del tejido, la osteointegración y el mantenimiento de los implantes están influidos por muchos factores, incluyendo la edad, la dieta, medicamentos, enfermedades sistémicas y enfermedades orales.

Los receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS) han ido aumentando en número a lo largo del tiempo y viven más tiempo. También ha aumentado la demanda de tratamiento dental especializado, que va desde terapéutica periodontal y restauradora hasta el reemplazo de los dientes perdidos. El éxito de la osteointegración depende del estado del hueso del huésped y su capacidad de cicatrización. Sin embargo, el TOS puede tener un efecto negativo sobre el metabolismo óseo. Uno de los efectos de dicho tratamiento es una marcada supresión de la formación ósea y una inhibición de la función osteoblástica. A pesar de la gran abundancia de datos sobre los efectos de los regímenes inmunosupresores sobre la desmineralización ósea en pacientes trasplantados, hay una falta de datos sobre la respuesta del hueso a los implantes dentales en estos pacientes.

Material y método: Se realiza un estudio longitudinal prospectivo, en el que se insertan implantes dentales en 39 pacientes, 18 mujeres y 21 hombres, 14 TOS de hígado y 25 TOS de riñón (todos los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva y solicitantes de restauración mediante prótesis implantosoportada). Por otra parte, también tenemos dos grupos controles, habiendo insertado implantes en 28 pacientes del grupo control

renal y en 17 pacientes del grupo control hepático. Todos ellos fueron reclutados entre Enero de 1999 y Junio de 2008.

Justificación: No existen estudios previos que valoren la mejora en la calidad de vida de los pacientes trasplantados tras recibir tratamiento implantológico y el posterior tratamiento con prótesis sobre implantes. Hasta ahora los procedimientos implantológicos en receptores de TOS, tanto de hígado como de riñón, no se han evaluado correctamente y prácticamente no existen trabajos longitudinales correctamente diseñados acerca de ello.

Resultados: Se insertaron un total de 79 implantes en 25 pacientes trasplantados renales, por 86 en 28 pacientes control y un total de 48 implantes en 14 pacientes trasplantados hepáticos por 53 en 16 pacientes control. La tasa de supervivencia en ambos grupos de estudio fue del 100%. Se detectó MPI en el 72% de los pacientes y el 46,80% de los implantes del grupo trasplante renal y en el 78,60% de pacientes y 41,67% de implantes del grupo trasplante hepático. La PI se detectó en el 12% de pacientes y 5,10% de implantes del grupo trasplante renal y en el 7,10% de pacientes y 4,17% de implantes del grupo trasplante hepático. La diferencia entre el OHIP-14 previo y posterior en el grupo renal fue de $10,60 \pm 9,18$ ($p = 0,92$) y en el grupo hepático fue de $17,86 \pm 9,45$ ($p = 0,58$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas con sus respectivos controles.

Conclusiones: Según nuestros resultados, parece ser que el TOS y la inmunosupresión farmacológica que lleva asociada no juega un papel importante en la génesis del fracaso de implantes ni de sus complicaciones postoperatorias. Asimismo, la mejora de la calidad de vida en estos pacientes tras tratamiento implantológico es evidente.