

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**



TESIS DOCTORAL

Tratamiento de las enfermedades periimplantarias

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz de Tapia Pastor

Directores

**David Herrera González
Mariano Sanz Alonso
José Nart Molina**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS



TESIS DOCTORAL

Tratamiento de las enfermedades periimplantarias

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Beatriz de Tapia Pastor

DIRECTORES:

Dr. David Herrera

Dr. Mariano Sanz

Dr. José Nart

Madrid, Octubre 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. Beatriz de Tapia Pastor,
estudiante en el Programa de Doctorado Ciencias Odontológicas,
de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Tratamiento de las enfermedades periimplantarias

y dirigida por: Dr. David Herrera, Dr. Mariano Sanz y Dr. José Nart

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 24 de octubre de 2019

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

**Departamento de Especialidades Clínicas
Odontológicas
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid**



TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PERIIMPLANTARIAS

TESIS DOCTORAL

Beatriz de Tapia Pastor

Directores:

Prof. David Herrera

Prof. Mariano Sanz Alonso

Prof. José Nart Molina

Madrid, Octubre 2019

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer el apoyo y la implicación a todas las personas que de una manera científica o personal han contribuido a la realización de este trabajo.

En primer lugar a mis directores de Tesis, Dr. David Herrera, Dr. Mariano Sanz y Dr. José Nart.

Al Dr. David Herrera, por haberme guiado en este camino, haberme enseñado tantas cosas y por hacerme entender la perfección. Por haber creído desde un principio en las posibilidades de este trabajo.

Al Dr. Mariano Sanz, por su implicación, su disposición y por sus múltiples aportaciones enriqueciendo la calidad del trabajo.

Al Dr. José Nart, por haber sido mi mentor durante tantos años, por haberme tenido siempre en consideración y haberme animado constantemente haciendo que creyese en mi.

También de manera especial a la Dra. Cristina Vallès, por que sin su trabajo la consecución de esta Tesis no hubiera sido posible, sus consejos siempre constructivos y su seguimiento constante del trabajo han sido dos pilares fundamentales.

Así mismo debo agradecerle a Carla Mozas su fantástico trabajo de campo, a Tiago Amaral por su disposición y ayuda, así como a Queralt Miró y a Cristina Esquinas por su colaboración en la parte estadística.

Quiero agradecer a todos los profesores que a lo largo de este camino me han ayudado y han aportado su grano de arena para la realización de este trabajo, especialmente a la Dra. Carolina Mor y el Dr. Andrés Pascual.

También a mis amigos, Canòlich, Elena, Marta, Raquel y Rodrigo, quien tiene tanta ilusión o más por la consecución de este trabajo que yo.

A mis tíos, Javier y Cristina, quienes han seguido de una manera muy cercana este proceso y me han motivado de una manera esencial. A mi tía Lores por su cariño y a mi madrina, Susana, por ser una fuente de energía especial para mi.

Y por supuesto, a mis padres, sin ellos nunca hubiera podido llegar a donde estoy, ni a ser quien soy. Tengo que agradecer los valores que me han inculcado desde pequeña sobre el trabajo, la perseverancia y el valor del esfuerzo. Me han enseñado a no rendirme y a luchar por mis objetivos, me han enseñado que todo es posible. Además debo agradecer el inmenso apoyo que me han proporcionado, especialmente durante estos años, la manera en la que se han involucrado en este proyecto haciéndolo suyo.

Finalmente, quiero dedicar mis últimas palabras de agradecimiento a Raúl, su amor, apoyo, paciencia y comprensión han sido una parte fundamental para que haya podido desarrollar este trabajo, gracias por entenderme y por enseñarme tantas cosas.

PREFACIO

La presente tesis doctoral está basada en los tres siguientes artículos:

Artículo 1.

Beatriz de Tapia, Carla Mozas, Cristina Valles, José Nart, Mariano Sanz, David Herrera. Adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 Oct;46(10):1050-1060. doi: 10.1111/jcpe.13169.

Artículo 2.

Beatriz de Tapia, Cristina Valles, Tiago Amaral, Carolina Mor, David Herrera, Mariano Sanz, José Nart. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 May;46(5):586-596. doi: 10.1111/jcpe.13095

Artículo 3.

José Nart, **Beatriz de Tapia**, Andrés Pascual, Angels Pujol, Cristina Valles. Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a one-year follow-up case series. *Clinical Oral Investigations*. 2018 Jul;22(6):2199-2207. doi: 10.1007/s00784-017-2310-0

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. Resumen.	12
1. Tratamiento de las enfermedades periimplantarias	12
2. Treatment of peri-implant diseases	16
II. Introducción.	20
1. Enfermedades periimplantarias: conceptos generales	
1. Etiología	20
2. Histopatología	26
3. Prevalencia	28
2. Diagnóstico	29
1. Definición de caso en enfermedades periimplantarias	29
2. Sondaje periimplantario	31
3. Tratamiento de la mucositis periimplantaria	32
1. Conceptos generales	32
2. Ensayos clínicos en el tratamiento de la mucositis periimplantaria	33
4. Tratamiento de la periimplantitis	34
1. Tratamiento no quirúrgico	34
2. Tratamiento quirúrgico	35
3. Terapia antimicrobiana	52
III. Justificación.	58
IV. Hipótesis.	62
V. Objetivos.	64
VI. Material y Métodos. Resultados.	66
- Estudio 1: Beatriz de Tapia, Carla Mozas, Cristina Valles, José Nart, Mariano Sanz, David Herrera. Adjunctive effect of modifying the Implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant	

mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 Oct;46(10):1050-1060. doi: 10.1111/jcpe.13169.

- Estudio 2: Beatriz de Tapia, Cristina Valles, Tiago Amaral, Carolina Mor, David Herrera, Mariano Sanz, José Nart. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 May;46(5):586-596. doi: 10.1111/jcpe.13095
- Estudio 3: José Nart, Beatriz de Tapia, Andrés Pascual, Angels Pujol, Cristina Valles. Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a one-year follow-up case series. *Clinical Oral Investigations*. 2018 Jul;22(6):2199-2207. doi: 10.1007/s00784-017-2310-0

VII. Discusión.	108
1. Modificación de la prótesis en el tratamiento de la mucositis periimplantaria	108
1. Impacto del diseño de la prótesis en otros estudios	111
2. Limitaciones	112
2. Descontaminación mecánica en la terapia regenerativa	113
1. Uso de los cepillos de titanio en otras investigaciones	113
2. Comparación de los resultados del Estudio #2 con otros estudios de terapia regenerativa	115
3. Limitaciones	118
3. Antibióticos locales en la terapia regenerativa	118
1. Impacto de la aplicación del aloinjerto impregnado en vancomicina y tobramicina en la terapia regenerativa de periimplantitis	119
2. Uso del injerto impregnado en vancomicina y tobramicina en otras investigaciones	119

3. Uso de antimicrobianos locales en otras investigaciones	120
4. Comparación de los resultados del Estudio #3 con otras investigaciones en terapia regenerativa	122
5. Posible impacto de las superficie de los implantes en el resultado del tratamiento	123
6. Limitaciones	124
4. Recomendaciones y perspectivas de futuro	125
VIII. Conclusiones.	128
IX. Referencias	130

I. RESUMEN

I. 1 Tratamiento de las enfermedades periimplantarias

Las enfermedades periimplantarias son patologías inflamatorias, de naturaleza infecciosa, que pueden conducir a la pérdida temprana de los implantes dentales, debido a la pérdida de los tejidos de soporte de los mismos. Aunque se han evaluado diferentes tipos de tratamiento, y a pesar de las mejoras reportadas, la evidencia científica concluye que no existe un tratamiento predecible a largo plazo. Por lo tanto, el objetivo general de este trabajo fue evaluar diferentes protocolos de manejo de enfermedades periimplantarias, en términos de variables clínicas y/o radiográficas, así como su estabilidad a medio/largo plazo. Para ello, se han diseñado una serie de estudios, que se describen a continuación.

Dado que las enfermedades periimplantarias comienzan con la mucositis periimplantaria, que a su vez es la precursora de la periimplantitis, parece razonable enfocar las estrategias de prevención sobre el desarrollo de mucositis periimplantaria y en su tratamiento, cuando esté presente.

El tratamiento no quirúrgico de la mucositis periimplantaria ha demostrado ser eficaz, sin embargo, también se ha observado una alta tasa de recurrencia. Teniendo en cuenta que la acumulación de placa es el principal factor de riesgo y con el fin de proporcionar estabilidad para los resultados del tratamiento de la mucositis periimplantaria, es imprescindible proporcionar a los pacientes una situación en la que puedan higienizar fácilmente los implantes.

El primer objetivo específico de esta tesis (Estudio #1) fue evaluar un protocolo de manejo de mucositis periimplantaria, que incluyó la modificación de la prótesis de implante (para facilitar la higiene oral), instrucciones de higiene oral individualizadas y descontaminación de la superficie del implante mediante curetas y ultrasonidos con punta de plástico, con evaluaciones a 3 y 6 meses.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado sobre 48 pacientes. En el grupo control, los implantes se desbridaron y se proporcionaron instrucciones de higiene oral individualizadas. En el grupo de estudio, además se realizó una modificación de la prótesis de implante.

Los cambios a los 6 meses en el índice de sangrado modificado, en los grupos control y de estudio, fueron 0.50 [desviación estándar (DE) 0.70] y 1.14 (DE 0.96), respectivamente ($p=0.01$). Así mismo, las diferencias en la profundidad de sondaje del implante fueron -0.02 (DE 0.61) y 0.31 (DE 1.20) mm, respectivamente, para los grupos control y de estudio ($p=0.04$).

Se concluyó que el protocolo evaluado (Estudio #1) mejoró la estabilidad de los resultados obtenidos después del tratamiento.

Una vez establecida la periimplantitis, es esencial enfocarse en la descontaminación de la superficie del implante, lo que permitirá reducir la contaminación bacteriana a niveles en los que la curación sea posible. Hasta la fecha, los estudios en humanos concluyen que no existe un método de descontaminación superior a otro. Por lo tanto, es necesaria la evaluación de nuevos enfoques. Recientemente, se ha desarrollado un cepillo de titanio para la descontaminación mecánica de la superficie del implante que ha demostrado no dañarla además de tener una gran capacidad para eliminar el biofilm.

El segundo objetivo específico (Estudio #2) de esta tesis fue evaluar los cambios en las variables clínicas y radiográficas tras la descontaminación de la superficie del implante con ultrasonidos, peróxido de hidrógeno al 3% y un cepillo de titanio, combinado con el uso de un injerto aloplástico y una membrana de colágeno, en el tratamiento de defectos infraóseos en implantes, a 6 y 12 meses.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, sobre 30 pacientes. En el grupo control, la superficie del implante se descontaminó química y mecánicamente

con peróxido de hidrógeno al 3% y ultrasonidos con puntas de plástico, respectivamente, mientras que en el grupo de estudio también se aplicó el cepillo de titanio.

A los 12 meses, la reducción en la profundidad de sondaje fue de 4.87 mm (DE 1.55) y 2.85 mm (DE 1.91), respectivamente para los grupos de estudio y control ($p=0.009$). En concordancia la profundidad de sondaje residual fue 3.6 mm (DE 0.91) y 4.92 mm (DE 1.26), respectivamente ($p=0.007$).

Se concluyó que el uso adicional del cepillo de titanio durante el tratamiento regenerativo de periimplantitis (Estudio #2) resultó en una mayor reducción de la profundidad de sondaje, transcurridos 12 meses.

En términos de descontaminación química, se han probado múltiples agentes desinfectantes, demostrando que ninguno de ellos era superior a los demás. Como enfoque prometedor, se ha propuesto el uso de antimicrobianos locales. La vancomicina y la tobramicina son antibióticos ampliamente utilizados en ortopedia para prevenir la infección del injerto. La combinación de estos dos fármacos puede proporcionar un amplio espectro de actividad antimicrobiana, cubriendo la mayoría de especies presentes en periimplantitis. La administración local permite la liberación progresiva del componente activo, logrando concentraciones altas y sostenidas, difíciles de obtener a través de la ruta sistémica.

El tercer objetivo específico (Estudio #3) fue evaluar los cambios en las variables clínicas y radiográficas en regeneración de defectos óseos en periimplantitis mediante aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina (VTA) y una membrana de colágeno a los 12 meses.

De manera consecutiva, se reclutaron 13 pacientes y se trataron 17 implantes. El examen clínico reveló una reducción estadísticamente significativa del sangrado al sondaje (70.6%, $p=0.001$). La profundidad de sondaje inicial [7.88 (DE 1.22) mm] se redujo de media 4.23 mm (DE 1.47) ($p=0.001$). La media de profundidad de los

defectos infraóseos que, al inicio del estudio, alcanzó 4.33 mm (DE 1.62), se redujo significativamente hasta 0.56 mm (DE 0.88), lo que representa un 86.99% (DE 18.2) de relleno óseo del defecto.

Se concluyó (Estudio #3), dentro de los límites del estudio, que la aplicación de VTA con una membrana de colágeno produce resultados positivos en términos de relleno óseo radiográfico, reducción de la profundidad de la bolsa y ganancia de inserción después de un período de 12 meses.

La conclusión general de esta serie de estudios, que han evaluado diferentes protocolos en el manejo de las enfermedades periimplantarias, es que estos aportan resultados favorables en la prevención y el tratamiento de las mismas. No obstante, se necesitan más estudios, con mayor tiempo de seguimiento, para corroborar los resultados obtenidos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades periimplantarias, periimplantitis, mucositis periimplantaria, descontaminación, tratamiento, prevención

I. 2 Treatment of peri-implant diseases

Peri-implant diseases are increasingly prevalent pathologies, which can lead to early loss of implants and their supported prosthesis. Consequently, there is a clear need of a predictable therapy and, despite clinically important improvements reported, there is a limited efficacy of treatment procedures in achieving complete disease resolution. Thus, the general objective of this thesis is to evaluate different protocols of peri-implant diseases management, in terms of clinical and/or radiographic variables, and their stability.

Presence of peri-implant mucositis (PM) can be considered as the precursor of the development of peri-implantitis (PI), for this reason, it seems reasonable to focus the first objective in the management of these entities in the prevention of the development of PM, and whenever is present, focusing on its treatment.

Non-surgical treatment of PM has shown to be effective in reducing clinical signs of inflammation, however, in some clinical trials it have been observed PM could be a recurrent disease. Taking into account plaque accumulation is the main risk factor for the development of the disease, in order to provide stability for the PM treatment results is mandatory to favour environmental conditions in which patients can maintain healthy peri-implant tissues.

The first secondary objective of this thesis is to evaluate a protocol of PM management, including the modification of the implant prosthesis (in order to facilitate oral hygiene), individualized oral hygiene instructions and decontamination of the implant surface by ultrasonic with a plastic tip and plastic curettes after a healing period of 3 and 6 months, in terms of clinical variables changes.

A randomized clinical trial with 6 months follow-up was carried out. Patients were randomly assigned to a control or to a test group. In the control group, implants were debrided and individualized oral hygiene instructions were given. In the test group a further modification of the implant prosthesis was performed. 48 patients

were included, 24 in each group; at 6 months, changes in modified bleeding index at control and test group were 0.50 [standard deviation (SD) 0.70] and 1.14 (SD 0.96), respectively ($p=0.01$). The differences in implant probing pocket depth (PPD) at 6 months were -0.02 (SD 0.61) and 0.31 (SD 1.20) mm, respectively for control and test group ($p=0.04$). This protocol improved the stability of the results obtained after PM treatment.

Once PI onset has occurred, it is essential to focus on surface decontamination, which allows to reduce bacterial contamination to levels compatible for healing to occur. Up to date, human studies have concluded that there is not a method of decontamination superior to another. Therefore, evaluating new decontamination approaches may be justified.

Recently, a titanium brush has been developed as a new method of mechanical decontamination of the implant surface. It has demonstrated to be harmless to the implant surface and it has shown a high ability in plaque removal.

The second secondary objective of this thesis is to evaluate clinical and radiographic variables changes by decontamination of the implant surface with ultrasonic, 3% H₂O₂, and a titanium brush, combined to the use of hydroxyapatite/tricalcium phosphate graft plus a cross-link collagen membrane, in the treatment of infraosseous defects around implants, after 6 and 12 months.

A randomized double-blinded clinical trial was carried out. After a hygienic phase, PI affected implants were randomly assigned to a control or to a test group. In the control group, implant surface was decontaminated both chemically and mechanically with 3% H₂O₂ and plastic ultrasonic scalers, respectively, while in the test group a titanium brush was also applied. Infrabony defects in both groups were filled with an alloplastic material and covered with a collagen membrane. 30 patients were included, 15 in each group. At 12 months, reductions in PPD were 4.87 (SD 1.55) mm and 2.85 (SD 1.91) mm, for test and control group respectively ($p=0.009$). And residual PPD were 3.6 (SD 0.91) and 4.92 (SD 1.26) mm, respectively ($p=0.007$).

The additional use of a titanium brush during regenerative treatment of PI resulted in statistically significant benefits in PPD reduction after 12 months.

In terms of chemical decontamination, multiple disinfectant agents have been tested, demonstrating once again that none of them is superior to the others. As a promising approach, the use of local antibiotics has been proposed. Vancomycin and tobramycin are antibiotics widely used in orthopedics to prevent graft infection. The combination of these two drugs, in a locally delivered formulation may provide a wide spectrum of antimicrobial activity, covering most of the species present in PI. Local administration allows progressive delivery of active component directly to the target, achieving high and sustained concentrations that are difficult to obtain through the systemic route.

The third secondary objective of this thesis is to assess clinical and radiographic variables changes in PI sites treated with allograft impregnated with vancomycin and tobramycin (VTA) and a crosslink collagen membrane, after a healing period of 12 months. Thirteen consecutive patients who required a regenerative treatment of PI were recruited. For the seventeen implant-sites, a flap was raised and after mechanical and chemical implant decontamination, VTA was placed in the defect and then covered with a collagen membrane.

No refractory PI was observed and no implant was lost, yielding a 100% survival rate. All patient's clinical examination at 12 months revealed peri-implant health showing absence of suppuration and a statistically significant reduction in terms of bleeding on probing scores (70.6%, $p=0.001$). Initial PPD [7.88 (SD 1.22) mm] was significantly reduced at 12 months of healing, a mean reduction of 4.23 (SD 1.47) mm ($p=0.001$) was achieved. The mean radiological infrabony defect at baseline reached 4.33 (SD 1.62) mm, and was significantly reduced up to 0.56 (SD 0.88) mm, which represents an 86.99 (SD 18.2) % bone fill from the original infrabony defect.

Within the limits of the study, the application of VTA with a collagen membrane yielded positive outcomes in terms of radiographic bone fill, pocket depth reduction and attachment gain after a 12-month period. Thus, VTA plus a collagen membrane seem to be suitable for the regenerative treatment of PI.

II. INTRODUCCIÓN

II. 1. Enfermedades periimplantarias: conceptos generales

Hoy en día, los implantes dentales se han convertido en una alternativa común a las prótesis removibles y a las prótesis parciales fijas, y se perfilan como una opción óptima para devolver la estética y función a pacientes que presentan edentulismo total o parcial. Sin embargo, los implantes no están exentos de complicaciones y enfermedades, dentro de las cuales, quizás las más importantes son las enfermedades periimplantarias, mucositis periimplantaria y periimplantitis.

Las enfermedades periimplantarias son entidades inflamatorias que afectan a los tejidos que rodean a los implantes (tejidos periimplantarios) y se desencadenan por la presencia de un biofilm bacteriano en individuos susceptibles (Merli et al., 2014).

En el *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions* de 2017, estas enfermedades se clasificaron como dos patologías distintas: mucositis periimplantaria, definida por la presencia de cambios inflamatorios reversibles, como sangrado al sondaje, eritema, hinchazón y/o supuración en la mucosa alrededor del implante (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018b) y periimplantitis, definida como una afección patológica, asociada a biofilms microbianos, que ocurre en los tejidos alrededor de los implantes dentales, caracterizada por una inflamación en la mucosa periimplantaria y la subsiguiente pérdida progresiva de hueso de soporte (Schwarz et al., 2018b).

II.1.1. Etiología

Microbiología

El factor etiológico principal de las enfermedades periimplantarias es la acumulación bacteriana en forma de biofilm, alrededor de los implantes dentales (Konstantinidis et al., 2015, Ferreira et al., 2006, Zitzmann et al., 2002, Zitzmann et al., 2001).

Estudios microbiológicos han demostrado que existen diferencias sustanciales entre la microbiota encontrada en implantes sanos y la encontrada en situaciones de mucositis periimplantaria o periimplantitis (Mombelli & Mericske-Stern, 1990, Sanz et al., 1990, Leonhardt et al., 1999, Shibli et al., 2008).

El biofilm encontrado en humanos alrededor de implantes sanos se compone de una alta proporción de cocos y una escasa cantidad de espiroquetas, bacterias fusiformes y bacilos móviles, (Mombelli et al., 1987, Sanz et al., 1990), lo que parece indicar que la microbiota que coloniza los implantes sanos es muy similar a aquella encontrada en individuos periodontalmente sanos. En contraste, alrededor de implantes afectados por periimplantitis, es frecuente encontrar una microbiota similar a la encontrada en periodontitis, con altos niveles de *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Tanerella forsythia* o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Kumar et al., 2012, Shibli et al., 2008).

Persson y Renvert (Persson & Renvert, 2014) analizaron los niveles de 78 especies de bacterias mediante hibridación de ADN alrededor de 166 implantes afectados por periimplantitis y 47 implantes sanos. Diecinueve de estas especies bacterianas se encontraron en mayor proporción en aquellos implantes con periimplantitis; entre ellas se encontraban bacterias pertenecientes al complejo rojo (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Treponema denticola*) al naranja (*Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*) así como especies oportunistas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus anaerobius*, *Streptococcus intermedius* o *Streptococcus mitis*). Los autores, además, sugirieron un *cluster* compuesto por siete especies bacterianas que comprendían el 30% total de la microbiota en periimplantitis y que relacionaron con la presencia de esta (*T. forsythia*, *P. gingivalis*, *Treponema socranskii*, *S. aureus*, *S. anaerobius*, *S. intermedius* y *S. mitis*). El recuento total para estas bacterias fue cuatro veces mayor en implantes afectados por periimplantitis (6.5×10^5) que en implantes sanos (1.8×10^5). Este hallazgo implica que, cualitativamente, el perfil microbiológico de implantes sanos y con periimplantitis es similar, y el factor cuantitativo puede ser la diferencia determinante entre salud y enfermedad.

Como vemos, la microbiota habitual detectada en periimplantitis puede parecer muy semejante a la que se encuentra en enfermedades periodontales; no obstante, se reportan otras especies diferentes, no habituales alrededor de dientes afectados con periodontitis. Estudios observacionales han registrado la presencia de patógenos oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa* y *S. aureus* (Mombelli & Decaillet, 2011, Leonhardt et al., 1999), organismos fúngicos (por ejemplo, *Candida albicans*, *Candida boidinii*, *Penicillium* spp., *Rhadorula laryngis*, *Paecilomyces* spp.) (Leonhardt et al., 1999, Schwarz et al., 2015a, Albertini et al., 2015) e incluso virus (por ejemplo, *citomegalovirus*, virus de *Epstein-Barr*) (Jankovic et al., 2011, Persson & Renvert, 2014).

De esta manera, la periimplantitis se asocia con una microbiota heterogénea y compleja. No obstante, se debe hacer énfasis en la importancia de la aparición de las Nuevas técnicas de Secuenciación Masiva (NGS) las cuales, están suponiendo una revolución en los análisis microbiológicos, permitiendo perfilar con mucho más detalle las comunidades microbiológicas. La mayoría de estudios reportados no utilizan técnicas de NGS lo que probablemente nos muestra un escenario todavía incompleto de la microbiota asociada a estas patologías (Schwarz et al., 2018b).

Factores de riesgo

Aunque la etiología de las enfermedades periimplantarias parece bien definida, existen diversos factores que pueden aumentar el riesgo de aparición de las mismas y que han sido recientemente descritos en el *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions* de 2017. Se puede considerar un factor de riesgo como “cualquier circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de contraer una enfermedad”. Los factores de riesgo deben idealmente ser evaluados en estudios prospectivos, sin embargo la mayoría de los estudios reportados en la literatura son transversales o presentan un diseño retrospectivo lo que limita la evidencia a la hora de identificarlos.

Mala higiene oral y falta de mantenimiento periodontal

Se ha asociado de manera clara la presencia del *biofilm* con la aparición de mucositis periimplantaria en estudios experimentales (Zitzmann et al., 2001, Zitzmann et al., 2002). También los estudios clínicos reflejan una clara relación, de esta manera, los resultados del estudio de Roos-Jansaker y colaboradores, quienes evaluaron 999 implantes en 218 pacientes durante un periodo de observación de 9 a 14 años, y encontraron una asociación significativa entre la presencia de placa y la aparición de mucositis periimplantaria (Roos-Jansaker et al., 2006b).

También en este análisis (Roos-Jansaker et al., 2006a, Roos-Jansaker et al., 2006b), la mucositis periimplantaria fue un hallazgo frecuente entre pacientes que no acudían de manera regular a mantenimiento periodontal, alcanzando el 48% de prevalencia. En comparación, se pueden observar los resultados de un estudio de cohorte prospectivo con 5 años de seguimiento en pacientes periodontalmente tratados y mantenidos, que encontraron una prevalencia de mucositis periimplantaria del 20% (Heitz-Mayfield et al., 2011).

Así mismo, diversos estudios transversales han puesto de manifiesto la relación entre la mala higiene oral y el desarrollo de periimplantitis demostrando una fuerte correlación. Un mal control de placa fue factor el que se relacionaba de manera más fuerte al desarrollo de periimplantitis en diversos estudios, alcanzando odds ratio (OR) de entre 5 y 14 (Schwarz et al., 2017a, Ferreira et al., 2006, Rokn et al., 2017, Aguirre-Zorzano et al., 2015, Monje et al., 2017).

En la misma línea, un estudio longitudinal remarcó la importancia del mantenimiento periodontal tras la colocación de implantes, al encontrar que la incidencia de periimplantitis tras un periodo de 5 años, fue del 18% en pacientes que acudieron de manera regular a las citas de mantenimiento periodontal, mientras que en el grupo que no recibió mantenimiento esta incidencia aumentó hasta el 44% (Costa et al., 2012).

Teniendo en cuenta que el biofilm bacteriano es el agente etiológico principal para el desarrollo de enfermedades periimplantarias, una higiene oral deficiente así como la

falta de mantenimiento periodontal pueden considerarse factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades periimplantarias.

Antecedentes de periodontitis

La asociación entre la periodontitis o antecedentes de haberla padecido y una mayor posibilidad de padecer enfermedades periimplantarias ha sido ampliamente investigada. Aunque existen ciertas investigaciones que no encuentran relación entre ambas entidades (Marrone et al., 2013, Rohn et al., 2017, Canullo et al., 2016), la mayoría de publicaciones coincide en reportar una fuerte asociación.

Estudios transversales, como los de Roos-Jansaker y colaboradores, reportan que, de manera estadísticamente significativa, los pacientes con historial previo de periodontitis presentaban un mayor riesgo para el desarrollo de periimplantitis (OR 5) (Roos-Jansaker et al., 2006b, Roos-Jansaker et al., 2006a). Este hecho ha sido confirmado más adelante en diversos estudios demostrando diferentes grados de asociación (de Araujo Nobre et al., 2015, Renvert et al., 2014, Dalago et al., 2017).

Así mismo, diversos estudios longitudinales han detectado esta asociación. Rocuzzo y colaboradores siguieron una muestra de 101 pacientes a lo largo de 10 años, y confirman esta hipótesis. En esta investigación se categorizaron a los pacientes en tres grupos, i) pacientes periodontalmente sanos, ii) pacientes moderadamente comprometidos a nivel periodontal y iii) pacientes severamente comprometidos (Rocuzzo et al., 2012, Rocuzzo et al., 2010). Tras 10 años de seguimiento, los autores observaron que tanto la frecuencia de sitios con profundidad de sondaje ≥ 6 mm (2%, 16% y 27%, respectivamente para los grupos i, ii y iii) como la pérdida ósea ≥ 3 mm (5%, 11% y 15%, respectivamente), fue diferente entre grupos, de manera estadísticamente significativa. Así mismo, en un estudio con seguimiento a 5 años (Costa et al., 2012) identificaron que aquellos pacientes con antecedentes de periodontitis presentaban un riesgo aumentado para el desarrollo de periimplantitis (OR=9).

Tabaquismo

El tabaco se ha asociado tradicionalmente con la periodontitis crónica (Axelsson & Lindhe, 1981, Tomar & Asma, 2000). Algunos estudios longitudinales han encontrado también asociación entre tabaco y enfermedades periimplantarias. De esta manera, Karoussis y colaboradores encontraron una prevalencia de periimplantitis del 18% en pacientes fumadores, en comparación del 6% reportado para la proporción de la muestra no fumadora tras 10 años (Karoussis et al., 2003). Así mismo, otras investigaciones transversales han encontrado diferentes niveles de asociación (OR=3-32) (Roos-Jansaker et al., 2006c, Becker et al., 2017, Rinke et al., 2011)

Sin embargo, la mayoría de publicaciones en periimplantitis no han podido demostrar una asociación clara para poder establecer este factor como riesgo absoluto para el desarrollo de enfermedades periimplantarias, una vez que se realizan diferentes ajustes para las posibles variables de confusión (análisis multivariados) (Koldslund et al., 2011) (Marrone et al., 2013).

Diabetes

Existe evidencia limitada de un mayor riesgo de mucositis periimplantaria en presencia de diabetes (Rinke et al., 2011, Ferreira et al., 2006), y se ha visto asociación entre pacientes con un mal control glicémico y una presencia aumentada de sangrado al sondaje desarrollar periimplantitis (Gomez-Moreno et al., 2015).

Se ha descrito relación entre la presencia de periimplantitis y diabetes no controlada (Ferreira et al., 2006, Daubert et al., 2015). Sin embargo, cuando los pacientes presentan un nivel adecuado de hemoglobina glicosilada, el riesgo parece desaparecer (Tawil et al., 2008).

Mucosa queratinizada

El efecto de las dimensiones de la mucosa queratinizada periimplantaria. como indicador/factor de riesgo de mucositis periimplantaria. se ha investigado en numerosos estudios en humanos. Si bien, algunos estudios informaron tasas más altas de mucositis periimplantaria en implantes que carecen o están rodeados por un ancho inadecuado (<2 mm) de mucosa queratinizada (Lin et al., 2013, Schrott et al.,

2009). otros estudios parecen no encontrar asociación (Zigdon & Machtei, 2008, Frisch et al., 2015) y es un tema aún en controversia.

Se ha relacionado la ausencia de mucosa queratinizada con mayor molestia durante la higienización de los implantes (Roccuzzo et al., 2016b). Sin embargo, parece que en situaciones donde los pacientes son capaces de mantener una correcta higiene oral, no es un factor esencial (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018a).

De la misma manera, no se ha demostrado una relación directa entre la ausencia de mucosa queratinizada y el establecimiento de periimplantitis; no obstante, los estudios dejan claro un peor control de placa en los pacientes con ausencia de mucosa queratinizada periimplantaria (Ueno et al., 2016).

Exceso de cemento

El exceso de cemento puede actuar como un elemento irritante que además facilita y promueve la formación de biofilm (Staubli et al., 2017). Existe evidencia científica que relaciona el exceso de cemento con el desarrollo tanto de mucositis como de periimplantitis (Wilson, 2009, Linkevicius et al., 2013, Korsch et al., 2014)

II.1.2. Histopatología

Las enfermedades periodontales y las periimplantarias muestran ciertas similitudes: ambas están causadas por una infección bacteriana y presentan una clínica similar, respondiendo con el desarrollo de una lesión inflamatoria. Características tales como la inflamación de los tejidos blandos o incluso defectos en el hueso alveolar de soporte son comunes a ambas patologías (Lindhe et al., 1992). Además, también puede estar presente el sangrado o la supuración (Berglundh et al., 2011). Sin embargo, los dos procesos difieren en su patofisiología.

Lindhe y colaboradores (Lindhe et al., 1992) llevaron a cabo un estudio histomorfométrico donde colocaron ligaduras de algodón alrededor de dientes e

implantes de cinco perros *beagle* con el objetivo de fomentar la acumulación de placa. Las ligaduras se retiraron a las 6 semanas permitiendo un periodo adicional de formación de placa de 4 semanas más. En este punto se realizaron análisis radiográficos y se obtuvieron biopsias en bloque. Los resultados mostraron que los signos clínicos de inflamación y la pérdida ósea radiográfica fueron más pronunciados en periimplantitis que en periodontitis, y la histología reveló un mayor infiltrado de células inflamatorias en periimplantitis donde la extensión de la lesión fue también mayor. En fase temprana de periodontitis se observa una inflamación del tejido conectivo cercano al epitelio de unión que no involucra el hueso alrededor del diente (Carcuac et al., 2013, Carcuac & Berglundh, 2014). En contrapartida, en casos de periimplantitis se ha mostrado como la lesión que afecta el tejido conectivo presenta un mayor infiltrado inflamatorio, que puede llegar a ser de 4 a 6 veces más grande que alrededor de dientes y que, además, presenta un mayor contenido en neutrófilos, células plasmáticas y osteoclastos. En lesiones de periimplantitis, a diferencia de lesiones de periodontitis, este infiltrado se extiende hasta a la superficie del hueso (Lindhe et al., 1992, Takamori et al., 2017, Carcuac et al., 2013).

Existen diversos mecanismos involucrados en la osteoclastogénesis, se ha informado que c3a y c5a pueden inducir directamente la formación de osteoclastos de células mononucleares de la sangre periférica (Ignatius et al., 2011), de la misma manera se ha destacado el papel de las células T en la destrucción de hueso (Ozaki et al., 2009), y se ha observado que en presencia de periimplantitis estas células y sus citoquinas proinflamatorias se encuentran en una mayor proporción que en periodontitis. Esta situación supuso una aceleraron la producción de osteoclastos, hecho que podría explicar el proceso acelerado de reabsorción ósea en periimplantitis (Ozaki et al., 2009).

Además, se cree que la inflamación del tejido periimplantario se desarrolla con más facilidad que alrededor de dientes (Berglundh et al., 2011), posiblemente porque el sellado entre el cuerpo del implante y la mucosa es más débil que el sellado gingival alrededor de dientes (Lindhe et al., 1992, Ikeda et al., 2002), debido a que la orientación de las fibras de colágeno es diferente. Mientras alrededor de los dientes

se encuentran entre otras las fibras dentogingivales, dentoperiósticas, transeptales y circulares, alrededor de implantes la orientación de estas fibras se ha descrito en un único sentido (Berglundh et al., 1991, Berglundh et al., 2011) o de manera dispersa (Takamori et al., 2017). Este hecho podría facilitar la permeabilidad de los antígenos y acelerar la respuesta inflamatoria (Lindhe et al., 1992).

Otra característica importante que difiere en ambas enfermedades es la capacidad de las lesiones de periodontitis de autolimitarse. En casos donde existe periimplantitis, se ha demostrado que existe una progresión espontánea de la lesión (Albouy et al., 2011).

II.1.3. Prevalencia

Generalmente, los estudios sobre la prevalencia de mucositis periimplantaria y periimplantitis han aportado valores muy dispares debido a la presencia de diferentes definiciones de la enfermedad (Derks & Tomasi, 2015).

En el 8º Taller Europeo de Periodoncia (2012), Sanz y Chapple (Sanz et al., 2012) sugirieron una definición más acotada para determinar la presencia de enfermedades periimplantarias, con el objetivo de que fuera usada en las futuras investigaciones epidemiológicas. Esta definición fue corroborada en el *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions* de 2017. La mucositis periimplantaria y la periimplantitis comparten algunos signos clínicos (sangrado al sondaje, supuración e inflamación). Sin embargo, en periimplantitis se encuentra una profundidad de sondaje mayor a 5 mm, al igual que una pérdida ósea radiográfica progresiva o mayor a 2 mm (Sanz et al., 2012, Atieh et al., 2013).

De acuerdo con estas definiciones, los datos recopilados en 2016 por Derks y Tomasi en la población sueca, informaron que, en un 32% de los pacientes, se podían observar signos de mucositis periimplantaria; la presencia de periimplantitis fue detectada en un 45% de los pacientes evaluados; y únicamente un 23% de los

individuos mostraron salud periimplantaria (Derks & Tomasi, 2015). Un análisis similar, obtenido de un estudio transversal multicéntrico realizado en España, en el que se analizaron 474 implantes en 275 pacientes, observó que la prevalencia a nivel del paciente de mucositis periimplantaria fue del 27% [95% Intervalo de confianza (IC) 22-32] mientras que la prevalencia de periimplantitis alcanzó el 24% (95% IC 19-29) (Rodrigo et al., 2018). De esta manera se puede observar una alta prevalencia de estas entidades, lo cual nos indica la clara necesidad existente de identificar un método eficaz que nos permita prevenir y controlar dichas infecciones.

II.2. Diagnóstico

II.2.1. Definición de caso en enfermedades periimplantarias

En el informe de consenso del 6º *Workshop* Europeo de Periodoncia, se acordó que, en el diagnóstico de la periimplantitis se incluyen cambios en la profundidad de sondaje y/o en el nivel de inserción, lo que podría ser indicativo de pérdida ósea crestral (Lindhe et al., 2008). Se afirmó que el sondaje es esencial para el diagnóstico de las enfermedades periimplantarias, así como que el sangrado al sondaje indica presencia de inflamación en la mucosa periimplantaria y que puede ser utilizado como un predictor para la pérdida de soporte de tejido. Además, se concluyó que el aumento de la profundidad de sondaje a lo largo del tiempo está asociado con pérdida de inserción y hueso de soporte. Por lo tanto, la profundidad de sondaje, el sangrado al sondaje y la supuración debían evaluarse regularmente para el diagnóstico de las enfermedades periimplantarias. Además, se recomendaba disponer de radiografías para evaluar los niveles óseos de la cresta alrededor de los implantes. Las conclusiones generales del Taller fueron que, en periimplantitis, la lesión de la mucosa a menudo se asocia con supuración y aumento de la profundidad de sondaje, pero siempre acompañado por la pérdida marginal de hueso de soporte. No obstante, no se definió un umbral para que la pérdida ósea se considerase inaceptable ni a partir de que momento esta posible pérdida ósea no se consideraba como remodelación ósea inicial, la cual puede suceder durante el

restablecimiento del espacio biológico cuando los implantes dentales son expuestos al medio oral (Oh et al., 2002, Vandeweghe & De Bruyn, 2012).

La definición de periimplantitis fue modificada del 6º al 7º *Workshops Europeo de Periodoncia* (2011). La importancia de mediciones basales del nivel de hueso crestral fueron reconocidas para poder evaluar la pérdida de hueso de soporte, después de la remodelación inicial consecuencia del restablecimiento del espacio biológico (Lang et al., 2011). Estos niveles óseos registrados el día de la colocación de la prótesis definitiva se describieron como “la referencia desde la cual el desarrollo de la enfermedad periimplantaria se puede reconocer y con la que debe ser comparada en exámenes posteriores.” Por lo tanto, este Taller definió claramente que la periimplantitis se caracteriza por la pérdida de hueso crestral con el tiempo, en conjunto con sangrado al sondaje, con o sin aumento concomitante de la profundidad de sondaje periimplantaria (Lang et al., 2011). En caso de no disponer de la radiografía del día de la colocación de la prótesis definitiva, se sugirió como umbral una distancia vertical de 2 mm desde el nivel “esperado” de hueso crestral, después del restablecimiento del espacio biológico.

La profundidad de sondaje, por sí misma, no es indicativa de enfermedad periimplantaria, ya que depende también de la posición de la cabeza del implante, de su inclinación, del espesor de los tejidos blandos, además de las características del sondaje (presión, diámetro de la sonda). Es necesaria la comparación del sondaje en visitas sucesivas y que se produzca un aumento en el tiempo del sondaje inicial. Por lo que, de la misma manera, que a nivel radiográfico, el día de la colocación de la prótesis es necesario establecer unos valores de profundidad de sondaje basales con los que se vayan haciendo las comparaciones en las visitas sucesivas. Un incremento en el tiempo de la profundidad de sondaje está asociado con pérdida de inserción.

Finalmente, en el *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions* de 2017, se estableció que en ausencia de registros basales (radiográficos y clínicos) que nos permitan detectar una progresión de la enfermedad, los signos clínicos de inflamación asociados a una profundidad de

sondaje mayor o igual a 6 mm, en combinación con una pérdida ósea radiográfica mayor o igual a 3 mm, serían datos suficientes para poder diagnosticar la presencia de periimplantitis (Schwarz et al., 2018a).

II.2.2. Sondaje periimplantario

En comparación con los dientes, los implantes dentales presentan una unión hemidesmosomal más débil y esto hace que los tejidos periimplantarios sean más “delicados” que los tejidos periodontales (Albrektsson et al., 2012). Como se ha comentado previamente, es evidente que las fuerzas aplicadas durante el sondaje, la dimensión de las sondas y las condiciones de los tejidos blandos, influirán en su penetración (Ericsson & Lindhe, 1993, Lang et al., 1994, Abrahamsson & Soldini, 2006). Ericsson y Lindhe (Ericsson & Lindhe, 1993) probaron que, en condiciones de salud, la penetración de la sonda a nivel histológico, alrededor de dientes o implantes, fue similar cuando se aplicó una fuerza controlada de 0.2 N. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo en animales por Abrahamsson y Soldini (Abrahamsson & Soldini, 2006) la penetración de la sonda, a fuerzas estandarizadas de 0.5 N, fue de 0.2 mm más apical cuando se sondaba el tejido periimplantario.

En el informe de consenso del 6º *Workshop* Europeo de Periodoncia (Lindhe et al., 2008) se afirma que el sangrado al sondaje indica el presencia de inflamación en la mucosa periimplantaria y puede ser un predictor de pérdida futura de soporte tisular. La presión al sondaje vuelve a cobrar importancia, ya que una mayor presión se ha relacionado con una mayor frecuencia de sangrado al sondaje. En este sentido, varios estudios aportan informaciones relevantes:

(1) Gerber y colaboradores (Gerber et al., 2009) llevaron a cabo un estudio sobre 17 pacientes tratados de gingivitis o periodontitis y rehabilitados con implantes. Se evaluó el sangrado al sondaje, realizando dos presiones diferentes 0.15 y 0.25 N con una sonda Florida® estandarizada de diámetro 0.4 mm y se realizaron seis mediciones por implante. Se examinó también el diente contralateral al implante y se utilizaron estas medidas como control. Al incrementar la presión de sondaje de 0.15 a 0.25 N en implantes, se incrementó el sangrado al sondaje en 13.7% y en

dientes un 6.6%. En la profundidad de sondaje en dientes no se apreciaron cambios al comparar las dos fuerzas, en cambio en tejido periimplantario se incrementó en 0.3 mm al aumentar la presión. Los resultados de este estudio demuestran que la fuerza de sondaje de 0.15 N ha de ser el umbral de presión a aplicar alrededor de implantes para evitar falsos positivos.

(2) Estos resultados coinciden con los de Mombelli y colaboradores (Mombelli et al., 1997), donde se afirma que las mediciones alrededor de implante fueron más sensibles a la presión que el sondaje en dientes. Es evidente que sellado de la mucosa periimplantaria es más sensible a la penetración de la sonda que la unión dentogingival (Lang et al., 1994, Abrahamsson & Soldini, 2006), por lo que un exceso de presión puede dar falsos positivos en el sangrado al traumatizar los tejidos.

II.3. Tratamiento de la mucositis periimplantaria

II.3.1. Consideraciones generales

La mucositis periimplantaria precede a la periimplantitis, de la misma manera que la gingivitis precede a la periodontitis. Por lo tanto, la prevención de las enfermedades periimplantarias implica la prevención de la mucositis periimplantaria y la prevención de la conversión de mucositis periimplantaria a periimplantitis mediante el tratamiento de la mucositis periimplantaria existente (Salvi & Zitzmann, 2014).

El tratamiento propuesto para el control de las enfermedades periimplantarias está, principalmente, basado en la evidencia que existe para el tratamiento de las periodontitis. Teniendo en cuenta que las periimplantitis son una enfermedad iniciada por microorganismos, es vital controlar la infección. Así, la eliminación del biofilm bacteriano de la superficie del implante es el principal objetivo del tratamiento de la mucositis periimplantaria y de la periimplantitis (Berglundh et al., 2018).

El biofilm periimplantario ha sido identificado como el principal agente etiológico en la mayoría de las formas de enfermedades periodontales; de la misma manera múltiples estudios clínicos han descrito una relación de causa-efecto entre la acumulación de placa experimental y el desarrollo de mucositis periimplantaria (Pontoriero et al., 1994, Zitzmann et al., 2001).

Sin embargo, los tejidos blandos alrededor de los implantes desarrollan una respuesta inflamatoria más fuerte a la acumulación de placa experimental cuando se compara a la inflamación desarrollada alrededor de dientes (gingivitis) (Salvi et al., 2012).

No obstante, de la misma manera que ocurre en gingivitis, la mucositis periimplantaria ha demostrado ser una lesión reversible. Salvi y colaboradores en el año 2012 llevaron a cabo un estudio experimental, en el que a 15 pacientes sanos periodontalmente y portadores de implantes se les suprimía totalmente de las prácticas de higiene oral durante 3 semanas. A continuación, le seguía un periodo de otras 3 semanas de óptimo control de placa. Tras 3 semanas de acumulación de placa se observa un incremento significativo del índice gingival alrededor de dientes y de implantes (siendo mayor en estos últimos). El análisis de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) 8 del fluido crevicular, reveló un aumento estadísticamente significativo del mismo en implantes cuando se comparaba con el aumento alrededor de dientes. Se constató la reversibilidad de la lesión cuando, tras tres semanas de control óptimo de placa, los valores de MMP-8 y interleukina (IL)-1b volvieron a los niveles basales del inicio del estudio.

II.3.2. Ensayos clínicos en el tratamiento de la mucositis periimplantaria

Sin embargo, en algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron el tratamiento de la mucositis periimplantaria tras varias semanas después del procedimiento, registraron un rebote de los valores de sangrado al sondaje (Heitz-Mayfield et al., 2011, Blasi et al., 2016). En un ECA realizado por Heitz-Mayfield y colaboradores en 2011, un mes después del desbridamiento mecánico no quirúrgico

y las instrucciones de higiene oral, el 76% de los implantes presentaron una reducción del sangrado al sondaje, mientras que la resolución completa de sangrado al sondaje a los 3 meses se logró únicamente en el 38% de los implantes tratados, demostrando un restablecimiento de la mucositis periimplantaria en aproximadamente la mitad de los casos. Los autores concluyeron que el desbridamiento no quirúrgico y la higiene oral fueron efectivos en la reducción de la mucositis periimplantaria, pero no siempre dieron como resultado la resolución completa de la inflamación (Heitz-Mayfield et al., 2011).

Los rasgos sistémicos del huésped como factores genéticos, antecedentes de periodontitis previa, enfermedades sistémicas, o tabaquismo, pueden modular y alterar la respuesta de protección inmune (Krennmair et al., 2010, Ramanauskaite et al., 2014, Turri et al., 2016, Stacchi et al., 2016, Renvert & Polyzois, 2015). Sin embargo, la aparición de la mucositis periimplantaria está influenciada principalmente por el control de placa y el acceso a la higiene oral (Salvi et al., 2012, Renvert & Quirynen, 2015, Zitzmann et al., 2001).

En este contexto, algunos factores locales como la ausencia de tejido queratinizado (Boynuegri et al., 2013), una superficie de implante más rugosa (Quirynen et al., 1993) o una morfología inapropiada de la prótesis, pueden favorecer la acumulación y maduración del biofilm.

El riesgo potencial asociado con las restauraciones sobrecontorneadas soportadas por implantes, que dificultan un acceso adecuado de higiene por parte del paciente, podría promover la acumulación de biofilm bacteriano (Serino & Strom, 2009) y por lo tanto, el riesgo de inflamación de los tejidos blandos y el restablecimiento de la mucositis periimplantaria.

El punto final de la terapia debe ser la resolución de la inflamación de la mucosa periimplantaria determinada clínicamente por la ausencia de sangrado durante la exploración (sangrado al sondaje).

II. 4. Tratamiento de la periimplantitis

II.4.1. Tratamiento no quirúrgico

Una vez que se ha desarrollado periimplantitis, el plan de tratamiento debe enfocarse de manera diferente. Los resultados previos de estudios clínicos controlados han señalado que el tratamiento no quirúrgico de la periimplantitis parece ser impredecible y que los resultados clínicos beneficiosos potenciales pueden estar limitados a un período de 6-12 meses (Renvert et al., 2008). Aunque existe evidencia reciente en forma de series de casos (Linares et al., 2019, Nart et al., 2019, Estefania-Fresco et al., 2019), con seguimiento a corto plazo, mostrando resultados clínicos y radiológicos prometedores, estos protocolos de terapia no quirúrgica deben ser validados en estudios aleatorizados con un mayor periodo de seguimiento.

II.4.2. Tratamiento quirúrgico

Clasificación de los defectos periimplantarios

Por lo tanto, los enfoques quirúrgicos resectivos o regenerativos/reconstructivos se proponen para el tratamiento de la periimplantitis, dependiendo de la morfología, la localización y la forma de los defectos óseos (Claffey et al., 2008).

De la misma forma que existen clasificaciones para los defectos periodontales (Papapanou & Tonetti, 2000), que clasifican los defectos en supraóseos, infraóseos o interradiculares y según el número de paredes, se han realizado diversos intentos para clasificar los defectos periimplantarios.

En 1994, Jovanovic clasificó los defectos en cuatro clases, en función del grado de pérdida ósea horizontal e infraósea (Jovanovic, 1994).

- Periimplantitis clase 1: Presencia de pérdida ósea horizontal moderada con un componente infraóseo mínimo.
- Periimplantitis clase 2: Pérdida ósea horizontal entre moderada y avanzada, con un componente infraóseo mínimo. Este grupo de implantes representa una situación más avanzada de los implantes de clase I.
- Periimplantitis clase 3: Pérdida ósea horizontal entre mínima y moderada, con lesión infraósea circunferencial avanzada.
- Periimplantitis clase 4: Defectos periimplantarios con pérdida ósea horizontal moderada y lesión infraósea circunferencial avanzada; además, pérdida de la tabla vestibular o lingual, o ambas.

Posteriormente, Schwarz y colaboradores (Schwarz et al., 2007) dividieron los defectos periimplantarios en infraóseos (Clase I), que categorizó después en cinco subclases, y supraóseos (Clase II).

- Defectos de clase I, en los cuales existe una pérdida ósea vertical. Considerando, que queda alguna pared intacta entorno al implante. Se confirma mediante radiografías. En este estudio, los defectos infraóseos fueron clasificados a su vez en cinco tipos (Ia-e).
 - Ia: Presencia de una dehiscencia vestibular.
 - Ib: Defectos que presentan una dehiscencia vestibular y además una reabsorción ósea semicircular hasta la mitad del cuerpo del implante.
 - Ic: Defectos que presentan una dehiscencia vestibular y reabsorción ósea circular alrededor de toda la circunferencia del implante con la tabla lingual mantenida.
 - Id: Defectos con dehiscencia vestibular y reabsorción ósea circular alrededor de toda la circunferencia del implante con pérdida de la tabla lingual.

- 1e: Reabsorción ósea circular alrededor de toda la circunferencia (defecto circunferencial) con todas las paredes óseas mantenidas.

No todos los defectos tienen el mismo potencial regenerativo (Schwarz et al., 2010). Mientras que defectos tipo 1e tienen un buen pronóstico regenerativo, los defectos de clase 1b o 1c tienen un pronóstico desfavorable. De la misma manera, en los defectos de clase II, en los que se produce una pérdida ósea horizontal. Es decir, una reducción general de la altura de la cresta alveolar en ángulo recto con respecto a la superficie del implante y, por lo tanto, no queda ninguna pared entorno al implante, debe plantearse un enfoque de acceso o resectivo. Según este estudio, (Schwarz et al., 2010), los defectos en humanos presentan un componente de pérdida supraóseo en un 79% de los casos. En cuanto al componente infraóseo, en el 55.3% de los casos eran de tipo circunferencial (Clase 1e). Destaca que, en la mayoría de los casos, los defectos periimplantarios son combinados.

Recientemente, se ha evaluado, de manera más detallada, la prevalencia de los tipos de defectos alrededor de implantes, usando como método de evaluación la tomografía computarizada de haz cónico (Monje et al., 2019). En este estudio refieren que en la mayoría de casos los defectos periimplantarios presentan un componente infraóseo. Destacan que el defecto que aparece con más frecuencia, alcanzando el 55% de prevalencia, es el tipo 1b, seguido por el tipo 1a que representó el 16.5% de los casos evaluados. El defecto menos frecuentemente encontrado fue el defecto de clase II puro.

El tipo de defecto es un factor determinante a la hora de seleccionar el protocolo de tratamiento (Aljateeli et al., 2012, Schwarz et al., 2010). Así mismo, se han descrito que el grado de pérdida ósea (Okayasu & Wang, 2011) o la localización del implante (Schwarz et al., 2008), son factores importantes a considerar antes de elegir el abordaje clínico.

Cirugía ósea resectiva

Consideraciones generales

En el caso de condiciones clínicas particulares, como periimplantitis con defectos de supraóseos (Romeo et al., 2005) y defectos superficiales infraóseos (Parma-Benfenati et al., 2013) en regiones no estéticas, algunos autores sugieren la terapia quirúrgica resectiva con ostectomía y osteoplastia, descontaminación de la superficie del implante, pulido de la parte supracrestal del implante (implantoplastia) (Rimondini et al., 2000) y colgajos apicalmente posicionados (Lozada et al., 1990). Los objetivos en el tratamiento de estos defectos son, conseguir la reducción de la bolsa periimplantaria, eliminar los agentes periimplantogénicos y mejorar la morfología de los tejidos para así conseguir mejorar la higiene oral y en consecuencia, la salud periimplantaria.

Resultados clínicos de la cirugía ósea resectiva

En cuanto al uso de terapia resectiva exclusivamente, se puede observar los resultados aportados por Serino y colaboradores en 2011 (Serino & Turri, 2011). Dicho estudio fue realizado en 31 pacientes, a los que se les llevó a cabo un tratamiento resectivo, concretamente alrededor de 86 implantes. A todos ellos se les aplicó un tratamiento quirúrgico basado en la eliminación de la bolsa y la regularización del contorno óseo. Tras dos años de seguimiento, el 48% de los pacientes no presentaban signos de periimplantitis y el 77% no tenía profundidad de sondaje de más de 6 mm. Sin embargo, en 36 de los implantes tratados permanecían los signos de enfermedad periimplantaria a pesar del tratamiento. La proporción de implantes en los que desaparecieron los signos de enfermedad fue mayor en aquellos que presentaban una menor pérdida ósea inicial (2-4 mm) en comparación con los implantes con una pérdida ósea de 5 mm o más (74% - 40%). Se observó que aquellos implantes en los que la recuperación y la eliminación de la bolsa fue completa, se mantuvieron sanos al finalizar el estudio. Sin embargo, los implantes en los que la mejora fue mínima, sufrieron un rebote de la enfermedad, volviendo a presentar signos de periimplantitis. De esta manera, concluyen que el éxito de la terapia es limitado.

En este contexto, de Waal y colaboradores en 2016 (de Waal et al., 2016) evaluaron el éxito de la terapia resectiva y los factores pronóstico asociados al mismo. Se evaluaron en este caso 187 implantes en 74 pacientes. Se consideró que el tratamiento no había sido exitoso cuando se había perdido el implante, cuando éste presentaba una pérdida ósea progresiva mayor a 1 mm, existía supuración, el implante presentaba sangrado al sondaje en más de tres localizaciones, o existía profundidad de sondaje mayor a 5 mm en combinación con sangrado al sondaje. Cuando se realizó la evaluación 12 meses después del tratamiento, se observó que en el 57% de los implantes y el 64% de los pacientes el tratamiento había sido insatisfactorio. El análisis post-hoc reveló una relación significativa entre el fracaso de la terapia y el tabaquismo ($p=0.044$), así como con la media de pérdida ósea al inicio del tratamiento ($p=0.043$).

Implantoplastia

Varios estudios han indicado que los implantes y pilares con superficies rugosas retienen más placa bacteriana en comparación con los que tienen una superficie mecanizada (Elter et al., 2008, Burgers et al., 2010). Existe evidencia de que la rugosidad de la superficie del implante puede jugar un papel relevante en la progresión de esta enfermedad (Albouy et al., 2011, Renvert et al., 2011). En este sentido, se ha establecido que el umbral de rugosidad superficial por debajo del cual la adhesión bacteriana no se puede reducir más es un valor de R_a (rugosidad media 2D) de $0.2 \mu\text{m}$ (Quirynen & Bollen, 1995, Bollen et al., 1997).

De esta manera, algunos autores han propuesto suavizar y pulir la superficie expuesta del implante (implantoplastia), no solo con el objetivo de eliminar la contaminación superficial, sino también para reducir la futura colonización bacteriana. Por lo tanto, esta técnica está indicada cuando las espiras del implante están expuestas supra- o subgingivalmente debido a la periimplantitis y, generalmente, se incluye como parte del tratamiento quirúrgico de esta (Lang et al., 2004).

Para la realización de la implantoplastia, existen diversos protocolos descritos en la bibliografía. Sin embargo, se ha observado que el procedimiento más óptimo es el que usa una secuencia de fresas diamante con una rugosidad decreciente (106-, 40- y 15- μm) y piedras de Arkansas (Ramel et al., 2016). Para la realización de la implantoplastia, la forma cónica de las fresas permite mantener el contacto con la superficie del implante, lo que conlleva un mejor rendimiento de corte. El protocolo aplicado elimina las espiras, pero trata de dejar intactos el diámetro del cuerpo interno del implante, así como el cuello de este.

Asimismo, se ha propuesto el uso de fresas de Arkansas ya que los pulidores de silicona producen grandes cantidades de partículas de silicona que, ocasionalmente, pueden causar reacciones inmunológicas e interferir con el proceso de curación (Ramel et al., 2016). En este sentido, mediante el uso de fresas de Arkansas se pretende optimizar el proceso de pulido, minimizar la formación de desechos y también reducir el tiempo de tratamiento.

Con el uso de este protocolo se ha descrito que se puede pasar de un $R_a = 1.94$ (desviación estándar -DE- 0.47) μm a un valor $R_a = 0.39$ (DE 0.13) μm . Cuando se utilizan pulidores de silicona, los valores de rugosidad disminuyen: $R_a = 0.32$ (DE 0.14) μm (Ramel et al., 2016) e incluso pueden obtenerse valores de S_a (rugosidad media 3D) de 0.10 (DE 0.02) μm (Costa-Berenguer et al., 2018).

Resultados clínicos de la aplicación de la implantoplastia

Diversos autores han propuesto que la modificación de la superficie del implante mediante implantoplastia, junto con un abordaje quirúrgico resectivo, es una forma más efectiva de tratar la periimplantitis, ya que se produce una mejoría en los parámetros clínicos de profundidad de la bolsa periimplantaria, supuración y sangrado al sondaje.

Romeo y colaboradores (Romeo et al., 2005) compararon dos grupos de tratamiento, un grupo de estudio en el que se realizaba cirugía resectiva e implantoplastia, y un grupo control en el que se realizaba únicamente cirugía

resectiva. La muestra del estudio constaba de 17 pacientes con 35 implantes y se siguieron durante 36 meses. Los resultados a los tres años en el grupo de estudio demostraron una tasa de supervivencia y éxito del 100%, sin cambios radiográficos en el nivel del hueso crestal. Por el contrario, en el grupo control a los dos años se perdieron dos implantes, disminuyendo la supervivencia al 87.5% y a los tres años se había producido una pérdida media radiográfica de hueso crestal de 1.4 mm en mesial y 1.5 mm en distal. Por lo tanto, los autores concluyeron que ambos procedimientos mejoraron la salud periimplantaria, y la implantoplastia mejoró el pronóstico de los implantes.

La cirugía ósea resectiva parece ser un procedimiento eficaz en algunos casos para reducir los parámetros de inflamación (sangrado al sondaje), reducción de profundidad del sondaje, sin embargo la detención de la pérdida ósea progresiva parece ser limitada (Ramanauskaite et al., 2016). Los resultados tras el tratamiento parecen estar fuertemente influidos por las condiciones sistémicas de los pacientes, los hábitos de higiene oral, la configuración del defecto, las características de superficie de los implantes, los procedimientos de descontaminación y el programa de mantenimiento al que se incluye a los pacientes tras la intervención (Ramanauskaite et al., 2016).

Cirugía reconstructiva

Consideraciones generales

No obstante, siempre que sea posible, se sugiere la combinación de acceso quirúrgico y procedimientos regenerativos, ya que es donde se han visto los mejores resultados clínicos y radiográficos (Schwarz et al., 2014, Schwarz et al., 2015b, Schwarz et al., 2017b).

En 2009, Schwarz y colaboradores (Schwarz et al., 2009) reportaron una estabilidad de los resultados obtenidos tras el tratamiento quirúrgico regenerativo de hasta cuatro años, exhibiendo un cese de la pérdida ósea periimplantaria y una reducción en el sangrado al sondaje. En una revisión sistemática reciente (Sahrmann et al.,

2011), se observó que en el 10.4% de 173 implantes investigados que sufrían periimplantitis, y fueron tratados con regeneración ósea guiada, mostraron un relleno completo del defecto infraóseo; el 85.5% mostró una ganancia de nivel óseo, mientras que solo un 4% no obtuvo ninguna mejoría con respecto al nivel óseo periimplantario o mostró pérdida ósea.

Existen numerosas técnicas quirúrgicas descritas para regenerar los defectos óseos periimplantarios. Estas técnicas incluyen protocolos sumergidos o no sumergidos, así como el uso o no de una membrana de barrera de colágeno para cubrir el área injertada. También existe una gran diversidad de materiales de regeneración usados en la literatura [por ej. hueso autógeno (Aghazadeh et al., 2012), xenoinjerto derivado de origen bovino (Rocuzzo et al., 2011), gránulos de titanio poroso (Jepsen et al., 2016, Wohlfahrt et al., 2012), hidroxapatita nanocristalina (Schwarz et al., 2008), el beta fosfato tricálcico (Deppe et al., 2007), incluso las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (EMD) o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se han utilizado para mejorar el resultado regenerativo en defectos periimplantarios (Froum et al., 2012, Park et al., 2015b).

Resultados clínicos de la cirugía regenerativa

Una reciente revisión sistemática con metaanálisis describió un rango de ganancia ósea radiográfica entre 0.2 a 3.8 mm para los diferentes protocolos mencionados (Daugela et al., 2016). Se estimó una ganancia ósea radiográfica media era de 1.97 mm después del tratamiento quirúrgico regenerativo y se podía obtener una reducción media de 2.78 mm en la profundidad de sondaje, lo que reveló la regeneración periimplantaria como una opción predecible en el tratamiento de la periimplantitis y en la mejora de los parámetros de los tejidos periimplantarios.

Sin embargo, debido a la alta heterogeneidad en los protocolos, resulta difícil extraer recomendaciones claras, y no hay pruebas que respalden el uso de ningún material de regeneración frente a otros (Daugela et al., 2016).

Estudios en animales han demostrado que el uso de sustitutos óseos con o sin el uso de una membrana sobre superficies de implantes descontaminadas podría lograr diferentes cantidades de reosteointegración (Schou et al., 2003, Alhag et al., 2008), aunque se han reportado controversias (Machado et al., 2000); estos resultados dependen en gran medida de la superficie del implante y del tipo de técnica de descontaminación así como de los materiales de regeneración ósea utilizados.

Descontaminación de la superficie del implante

Consideraciones generales

El objetivo principal para el tratamiento de la periimplantitis es eliminar el biofilm de la superficie del implante hasta un punto en que pueda producirse la curación y la salud. En los últimos años, varias modalidades de tratamiento, como el desbridamiento mecánico con acondicionamiento químico de la superficie del implante, se han utilizado para detener la progresión de la enfermedad y restaurar los tejidos periimplantarios (Heitz-Mayfield et al., 2012, Rocuzzo et al., 2011, Marotti et al., 2013).

El creciente desarrollo de las superficies de implantes por parte de las casas comerciales, con el objetivo de disminuir los tiempos de osteointegración, ha dado lugar a superficies cada vez más rugosas. Una vez expuestas al medio oral, las superficies rugosas tienden a acumular más placa, debido a su mayor superficie y a la protección que aporta a las comunidades bacterianas frente a la autoclisis. Además, la adhesión bacteriana inicial comienza en áreas de alta humectabilidad, dentro de los surcos de las superficies rugosas, donde es difícil de eliminar, lo que resulta en un rápido crecimiento del biofilm por multiplicación, en lugar de por recolonización (Teughels et al., 2006). Este hecho influye directamente en la progresión de la enfermedad. Albouy y colaboradores (Albouy et al., 2008, Albouy et al., 2009), observaron que la progresión espontánea de la periimplantitis fue mayor cuanto mayor era la rugosidad de la superficie del implante.

Descontaminación mecánica

La eliminación mecánica del biofilm de la superficie del implante se considera una prioridad para el tratamiento etiológico de la periimplantitis. Su objetivo es la eliminación de toxinas y bacterias de la superficie del implante hasta unos niveles compatibles con la salud, sin embargo, alrededor de implantes este procedimiento adquiere una mayor complejidad.

Se han sugerido varios métodos de descontaminación mecánica de la superficie del implante para el tratamiento y la reosteointegración tras periimplantitis, tales como puntas de ultrasonido metálicas, puntas de ultrasonido de plástico o de teflón, curetas de acero inoxidable, titanio o curetas de politetrafluoroetileno (e-PTFE), sistemas aire abrasivo, láseres, copas de goma y diversos cepillos que obtienen diferentes grados de descontaminación (Subramani & Wismeijer, 2012).

A pesar de llevar a cabo un buen desbridamiento mecánico, la desinfección de la superficie de los implantes es limitada. De manera mecánica es posible eliminar el biofilm y los microorganismos periimplantopatógenos hasta cierto punto, pero resulta complicado lograr una erradicación absoluta del biofilm oral debido a las variaciones en las características superficiales y la morfología de los diversos sistemas de implantes (Albouy et al., 2011).

El principal problema asociado a la remoción mecánica de la placa bacteriana, es la posible lesión de la superficie del implante. Cualquier daño provocado podría inducir cambios en la capa de óxido de titanio, lo que puede resultar en un aumento de la corrosión del implante (Homiak et al., 1992).

Impacto de los diferentes instrumentos utilizados para la descontaminación mecánica

Las curetas de acero inoxidable se han recomendado tradicionalmente para el raspado de las superficies radiculares. Sin embargo, las investigaciones han demostrado que la instrumentación mediante estas curetas resulta en alteraciones severas de la superficie del titanio, lo que además de aumentar la colonización de biofilm, complica su eliminación posterior (Dmytryk et al., 1990).

De acuerdo con Homiak y colaboradores (Homiak et al., 1992) quien evalúa el efecto de cinco procedimientos diferentes de profilaxis para la instrumentación de pilares de titanio, encontró que los instrumentos de acero inoxidable provocan cortes y aumentan la rugosidad en la superficies probadas y que se observó mediante microscopio electrónico (SEM).

Se han investigado también los efectos sobre la adherencia celular de la instrumentación mediante curetas de acero (Dmytryk et al., 1990). Se encontró una cantidad significativamente menor de células adheridas en las superficies que se instrumentaron de esta manera.

Por lo tanto, se recomienda que la limpieza del implante se lleve a cabo con instrumentos más blandos que el titanio para evitar la formación de mayores rugosidades en la superficie (lo que puede alentar la colonización bacteriana) (Subramani & Wismeijer, 2012), o incluso alterar las respuestas celulares lo que podría afectar negativamente a la regeneración y a la reosteointegración. Diversos ensayos *in vitro* han demostrado que la alteración de los parámetros de rugosidad puede afectar a la diferenciación osteoblástica de las células madre mesenquimales. Este proceso disminuye la adhesión de los fibroblastos y, consecuentemente, su biocompatibilidad (Olivares-Navarrete et al., 2011, Shen et al., 2015).

Estos resultados llevan a la búsqueda de instrumentos de remoción de biofilm que provoquen el mínimo o incluso ningún daño en la superficie del implante. (Louropoulou et al., 2012).

De esta manera, el uso de curetas de plástico ha sido ampliamente recomendado (Balshi, 1986, Brough Muzzin et al., 1988). Fox y colaboradores (Fox et al., 1990) evaluaron los efectos del raspado de la superficie del implante de titanio mediante diferentes técnicas, demostrando que los instrumentos de plástico producen una menor alteración de la misma, cuando se comparaba con el uso de instrumentos de acero inoxidable o, incluso, unas curetas de aleación de titanio, por lo tanto fueron

las recomendadas como instrumentos de elección.

Además, otros autores evaluaron *in vitro*, los efectos de la instrumentación del implante en la adherencia y la proliferación de fibroblastos y encontraron que en estos términos, los implantes que fueron instrumentados con curetas de plástico fueron comparables a los implantes de control no tratados. Lo que corrobora que tras el tratamiento mediante curetas de plástico existe una mayor compatibilidad de superficie para la estabilización de estas células (Dmytryk et al., 1990), por lo que parecen instrumentos aptos para el tratamiento de mantenimiento de implantes.

Sin embargo, McCollum y colaboradores (McCollum et al., 1992) verificaron que las curetas de plástico pueden causar micro ranuras verticales en la superficie de los componentes protésicos, y además no fueron efectivas en eliminar el cálculo maduro. Por esta razón, la recomendación del uso de curetas de plástico para instrumentar los implantes debe ser cuidadosamente analizada. Aunque son los instrumentos manuales que provocan las menores alteraciones en la superficie de los implantes, se necesitan más estudios para poderlas recomendar definitivamente.

De manera similar a las curetas de plástico, las curetas de fibra de carbono han surgido como alternativa para la instrumentación de la superficie del implante (Speelman et al., 1992). No dañan significativamente la superficies de titanio y son capaces de reducir la carga bacteriana que rodea los implantes, produciendo una mejora de los parámetros clínicos de índice gingival, profundidad de sondaje y sangrado al sondaje (Strooker et al., 1998). A pesar de estos beneficios, estos instrumentos parecen dejar contaminantes, de manera incluso macroscópicamente visibles (Ruhling et al., 1994).

El sistema de instrumentación de la superficie de los implantes mediante ultrasonidos también ha sido propuesto. La preocupación con respecto a no alterar la superficie de titanio, ha promovido el desarrollo de estudios *in vitro*, con el objetivo de corroborar el efecto de los ultrasonidos sobre la superficie de los implantes.

Se ha observado que dispositivos ultrasónicos con puntas de metal tienen la ventaja de ser capaces de eliminar la placa bacteriana y cálculo de manera eficiente; sin embargo, pueden inducir modificaciones considerables en la superficie de los implantes (Quirynen et al., 1990).

Baek y colaboradores (Baek et al., 2012) evaluaron a través de SEM y microscopía de fuerza atómica (AFM) cuatro tipos puntas diferentes de ultrasonido: puntas de cobre (Cetatech, Seúl, Corea), de plástico y una de acero inoxidable convencional. Concluyeron que la punta de acero inoxidable aumentó la rugosidad de la superficie. Por otro lado, la punta de cobre y la de plástico causaron daños mínimos a la superficie de titanio. Este dato ha sido corroborado en investigaciones posteriores (Sinjari et al., 2018).

Mann et al. (Mann et al., 2012) comparó el efecto de la instrumentación con una punta de ultrasonidos convencional con una punta de plástico en la superficie del implante de titanio y lo correlacionó con el movimiento de vibración de los instrumentos. La asociación de la perfilometría y espejo láser posibilitó la visualización en 3D de el movimiento oscilatorio durante el uso de los instrumentos. La punta metálica siguió un patrón de oscilación normal. La punta de plástico mostró menor amplitud de movimiento de vibración, lo que puede causar una menor eficacia de limpieza. El inserto de plástico no causó daños a la superficie del implante, sin embargo su acción era eminentemente de pulido y se pudieron observar residuos plásticos en la superficie del implante tras su uso.

Un nuevo tratamiento utilizado para el control de la infección subgingival, Perio-Flow (EMS, Nyon, Suiza), utiliza un chorro abrasivo. Una fina pieza desechable se coloca en la zona infectada. El biofilm se quita a través de la irrigación con un polvo a base de glicina, siendo así un tratamiento seguro y con resultados favorables en comparación con el desbridamiento subgingival (Moene et al., 2010, Cha et al., 2019b).

Sin embargo, estudios *in vitro* también han mostrado que el uso de chorros abrasivos pueden cambiar las características de la superficie de los implantes. (Bennani et al., 2015).

Uso del cepillo de titanio para la descontaminación mecánica en periimplantitis

Últimamente, se han desarrollado nuevos instrumentos de desbridamiento para implantes dentales afectados con periimplantitis. Un cepillo hecho de cerdas de titanio con un eje de acero inoxidable se ha comercializado recientemente para el desbridamiento abierto de superficies de titanio en defectos óseos causados por periimplantitis. El efecto de estos cepillos de titanio sobre la superficie de los implantes ha sido probado en un estudio *in vitro* sobre discos de titanio mecanizados y discos grabados con tratamiento de arenado y ácido (SLA) utilizando microscopía confocal y perfilometría de contacto (Park et al., 2015a). El tratamiento de los diferentes discos con cepillos de titanio no modificó significativamente los parámetros de la superficie durante una instrumentación de 40 segundos.

Por otro lado, el cepillo de titanio ha demostrado poseer una capacidad superior en la eliminación de placa en comparación con los instrumentos habituales utilizados. En 2014, John y colaboradores (John et al., 2014) probaron *in vitro* la capacidad del cepillo de titanio para erradicar la placa en superficies de titanio y, comparándolo con curetas de acero, observaron que el área de placa residual era significativamente menor en el grupo donde se utilizó el cepillo de titanio. Así mismo en un estudio reciente se ha observado la capacidad de los cepillos de titanio de llegar a instrumentar no solo las espiras del implante, sino los valles entre espiras, a diferencia de las curetas (Cha et al., 2019b). Sin embargo, la descontaminación puramente mecánica no parece ser suficiente para la erradicación absoluta del biofilm y para obtener los mejores resultados, parece necesario combinarla con agentes de descontaminación químicos.

Descontaminación química

A nivel de antimicrobianos locales, se ha propuesto el uso localizado de soluciones como la clorhexidina (CHX) tópica, ácido cítrico, peróxido de hidrógeno o gel de

ácido fosfórico al 35% (Lang et al., 1997, Dennison et al., 1994, Strooker et al., 1998). La selección del descontaminante químico debe realizarse teniendo en cuenta sus propiedades. Consideramos que un descontaminante químico ideal debe poseer una amplia actividad antibacteriana, descontaminando con rapidez y especificidad, debe evitar la recolonización bacteriana así como no interferir en la proliferación de células osteoblásticas o epiteliales del huésped. Además, debe ser inocuo para la superficie de titanio.

El titanio se ha colocado a la vanguardia en implantes dentales debido a su resistencia mecánica y principalmente a la capa de óxido que lo protege de la corrosión. Esta capa de óxido (por ejemplo, TiO_2 , TiO) se forma naturalmente y se regenera en presencia de aire y/o agua (Swaminathan & Gilbert, 2012). Además de brindar protección contra ambientes corrosivos, la capa de óxido también ayuda a proporcionar porosidad a la superficie.

La porosidad y la rugosidad son elementos que favorecen la respuesta del hueso que rodea al implante y propician la osteointegración, proporcionando estabilidad para el implante.

Impacto de los descontaminantes químicos en la superficie de los implantes

Además de la capacidad de eliminación del biofilm, es importante determinar si los agentes químicos que empleemos pueden ocasionar cambios en las propiedades morfológicas de la superficie del implante.

Se ha demostrado que soluciones con un pH bajo (< 3) y/o altas concentraciones de flúor ($> 0.2\%$) pueden alterar la capa de óxido superficial del titanio, lo que resulta en decoloración y la disolución de iones metálicos y desechos en el medio circundante (Huang, 2002, Sartori et al., 2009, Mathew et al., 2012, Suito et al., 2013).

También se ha demostrado que los tratamientos ácidos pueden inhibir la repasivación de la capa de óxido, lo que puede dar como resultado la corrosión y

disolución localizada del titanio (Rodrigues et al., 2013). Y se ha sugerido que esta disolución de iones metálicos puede alentar la mucositis periimplantaria y la periimplantitis, resultado contrapuesto a nuestro objetivo en el tratamiento de las enfermedades periimplantarias (Rodrigues et al., 2013, Wilson et al., 2014)

Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio *in vitro* con el objetivo de evaluar el efecto de diversos descontaminantes químicos usados frecuentemente en el tratamiento de la periimplantitis sobre la capa de óxido, la morfología de la superficie del titanio y determinar de que manera puede llegar a influir en el proceso de reosteointegración (Wheelis et al., 2016). De esta manera discos de titanio puro (cpTi) y de aleación Ti6Al4V se sometieron a una serie de tratamientos químicos y de abrasión mecánica simulando la descontaminación sobre la superficie de los implantes. Se analizaron la morfología y la rugosidad de la superficie de los discos antes y después del tratamiento con ácido cítrico, peróxido de hidrógeno al 15%, CHX, tetraciclina, doxiciclina, fluoruro de sodio, ácido peroxiacético y tratamiento con laser de dióxido de carbono. El análisis se llevó a cabo mediante microscopía de fuerza óptica y atómica.

Las soluciones se emplearon de dos maneras, en primer lugar se llevó a cabo una inmersión de los discos, por otro lado se frotaron los discos con hisopos de algodón durante 1, 2 y 5 minutos. Posteriormente los hisopos se analizaron con espectroscopía de dispersión de energía (EDS).

Los resultados mostraron que la corrosión y la alteración de la superficie fue patente cuando se utilizaban descontaminantes más ácidos, principalmente cuando el pH era inferior a 3. Las soluciones ligeramente ácidas causaron decoloración de la superficie cuando se utilizaron los hisopos, pero no causaron corrosión durante la inmersión, y finalmente los tratamientos con descontaminantes alcalinos demostraron su seguridad. Se demostró, de tal manera, que los elementos ácidos junto con el roce son capaces de inducir cambios morfológicos notables y corrosión en la superficie del titanio.

De esta manera, ciertos tratamientos de detoxificación pensados para eliminar el biofilm bacteriano de la superficie del implante y crear un entorno adecuado para la reosteointegración parecen tener la posibilidad de inducir inflamación.

Otra característica importante cuando seleccionamos un descontaminante químico es su habilidad para inhibir la recolonización bacteriana. En este sentido, la CHX se ha considerado tradicionalmente el estándar de referencia en antisépticos orales. Tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana y una de sus grandes ventajas es su sustentividad de hasta 12 horas, lo que impide la recolonización. Sin embargo, posiblemente debido a esta característica de sustentividad, dependiendo de la concentración y en función del tiempo que la utilicemos, puede llegar a ser citotóxica, inhibiendo el crecimiento de células endoteliales y osteoblásticas, (Kotsakis et al., 2016): lo cual podría interferir negativamente si nuestra intención es regenerar el defecto periimplantario.

Peróxido de hidrógeno como descontaminante químico en periimplantitis

Numerosos estudios han incluido el peróxido de hidrógeno como descontaminante químico en sus protocolos de descontaminación (Guler et al., 2017, Carral et al., 2016, Jepsen et al., 2016). Se ha establecido que una concentración del 3% se puede usar con seguridad sobre las superficies de titanio ya que no altera su superficie de manera significativa. Presenta un pH neutro, lo cual lo convierte en un producto seguro. Además su bioseguridad se ve incrementada por la capacidad enzimática endógena del propio organismo para neutralizar posibles cantidades residuales del peróxido de hidrógeno, gracias a la existencia de una catalasa en el cuerpo humano que es capaz de degradar el producto (Scientific Committee on Consumer Products. Opinion on Hydrogen Peroxide in Tooth Whitening Products. European Commission. Health & Consumer Protection Directorate-General. 2005).

El peróxido de hidrógeno es una molécula inestable constituida por dos átomos de hidrógeno y dos de oxígeno que, normalmente, se presenta en forma de líquido amargo, incoloro y caustico. Entre sus cualidades se destaca su actividad antimicrobiana, su acción bactericida rápida y su baja toxicidad.

La actividad del peróxido de hidrógeno para disrumpir el biofilm humano se basa en su capacidad de oxidación de varios componentes celulares (Presterl et al., 2007, Gustumhaugen et al., 2014). Libera iones de oxígeno que son bactericidas para la flora periimplantopatógica, sin alterar las propiedades metalúrgicas del titanio. El oxígeno generado es bactericida al provocar la rotura y degradación del DNA, proteínas y otras cadenas orgánicas de las bacterias.

Las comparaciones de la eficacia descontaminante de estos agentes químicos se han realizado principalmente mediante estudios *in vitro* en diferentes tipos de superficie de implantes. Una revisión de Claffey y colaboradores de un total de 43 estudios experimentales y clínicos que evaluaron diferentes protocolos de descontaminación química concluyeron que no existe un método de descontaminación química que pueda considerarse superior a otro (Claffey et al., 2008) y se necesitan investigaciones futuras para encontrar un tratamiento de referencia.

II.4.3. Terapias antimicrobianas

Consideraciones generales

Teniendo en cuenta las limitaciones de la descontaminación mecánica y química de la superficie del implante se plantea la hipótesis de que la administración local o sistémica de antimicrobianos en combinación con el tratamiento periimplantario mecánico podría eliminar las bacterias en mayor medida, mejorando los resultados del tratamiento de la periimplantitis (Buchter et al., 2004).

Para determinar el tipo de antimicrobiano la vía de administración, la dosis y la duración del uso, es necesario analizar la microbiología periimplantaria. La microbiota asociada a las enfermedades periimplantarias es una infección anaerobia mixta, con una composición similar a la microbiota subgingival de la periodontitis crónica (Rams et al., 2014). Sin embargo, se han identificado varios microorganismos en periimplantitis que no son comunes en la periodontitis. Estos incluyen especies bacterianas tales como *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter*

aerogenes, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *H. pylori*, *Pseudomonas* spp., así como *Candida* spp. (Mombelli & Decaillet, 2011).

Uso de antimicrobianos sistémicos

Carcuac y colaboradores (Carcuac et al., 2016) realizaron un ECA con el objetivo de investigar el efecto adyuvante de los antibióticos sistémicos (amoxicilina 750 mg) y el uso local de CHX para la descontaminación de la superficie del implante en el tratamiento quirúrgico de la periimplantitis (cirugía resectiva).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 grupos de tratamiento:

- Grupo 1: Antibióticos sistémicos y descontaminación de la superficie del implante con CHX (n = 27);
- Grupo 2: Antibióticos sistémicos y descontaminación de la superficie del implante con solución salina (n = 25);
- Grupo 3: Sin administración sistémica de antibióticos y descontaminación de la superficie de implante con CHX (n = 24);
- Grupo 4: Sin administración de antibióticos sistémicos y descontaminación de la superficie del implante con solución salina (n = 24).

La reducción de la profundidad de sondaje se produjo en todos los grupos de tratamiento, pero fue significativamente mayor en el grupo 2 que en los grupos 3 y 4 al año de tratamiento. Se obtuvo ganancia de hueso en los implantes en pacientes de los grupos 1 y 2, mientras que la pérdida ósea adicional se produjo en los otros 2 grupos. El análisis demostró una interacción entre los efectos de los antibióticos adjuntos y las características de la superficie. Por lo tanto, el uso de antibióticos sistémicos no tuvo impacto en el éxito del tratamiento en implantes con una superficie no modificada (OR, 0.27; p=0.506), mientras que, en los implantes con superficie modificada, se observó un efecto positivo (OR, 38.69; p=0.005).

Los exámenes clínicos a los 3 años después del tratamiento (Carcuac et al., 2017) revelaron una mejoría en los tejidos blandos periimplantarios con una reducción

media en la profundidad de sondaje de 2.7 mm y una reducción del sangrado/supuración en el 40%, así como niveles óseos marginales periimplantarios estables. Las características de la superficie del implante tuvieron un impacto significativo en los resultados a 3 años, a favor de los implantes con superficies no modificadas. Los beneficios de los antibióticos sistémicos se limitaron a los implantes con superficies modificadas y al primer año de seguimiento.

De esta manera, se sugiere que el tratamiento quirúrgico de la periimplantitis es efectivo y que los resultados de la terapia se ven afectados por las características de la superficie del implante. Los beneficios potenciales de los antibióticos sistémicos no se mantuvieron en la evaluación a 3 años.

Hallstrom y colaboradores (Hallstrom et al., 2017) investigaron el resultado clínico, radiográfico y microbiológico a lo largo de 12 meses después del realizar una cirugía de acceso alrededor de implantes con o sin antibióticos. En este caso, nos encontramos con dos grupos de estudio; el grupo control, constaba de 19 pacientes al que se les realizó una cirugía de acceso y el grupo de estudio, conformado por 20 pacientes, que recibieron 2 comprimidos de 250 mg de azitromicina el día de la cirugía y 250 mg diarios durante cuatro días adicionales. La diferencia media (reducción) en los valores de profundidad de sondaje entre el inicio y el mes 12 en los grupos de prueba y control fue de 1.7 mm (DE 1.1, IC 95%: 1.1, 2.3, $p < 0.01$) y 1.6 mm (DE 1.5, 95 % IC: 0.8, 2.4, $p < 0.001$), respectivamente. El análisis de datos no pudo mostrar las diferencias significativas entre grupos para BOP, profundidad de sondaje, nivel de hueso radiográfico y carga microbiana.

Por lo tanto, a la luz de estos resultados, los autores concluyeron que el tratamiento quirúrgico de la periimplantitis con azitromicina sistémica adyuvante no proporcionó beneficios clínicos al año del tratamiento en comparación con aquellos que solo recibieron desbridamiento quirúrgico.

Además, en el estudio de Rams et al. 2014, previamente descrito, los pacientes con periimplantitis presentaban patógenos bacterianos submucosos resistentes *in vitro* a

concentraciones terapéuticas habituales de clindamicina, amoxicilina, doxiciclina o metronidazol; principalmente *Prevotella intermedia/nigrescens* o *Streptococcus constellatus* (Rams et al., 2014). Si se administran vía sistémica, muchos antimicrobianos solo tienen una penetración limitada en el tejido óseo, por ejemplo, en el caso de los antibióticos betalactámicos, solo es del 10 al 20% de las concentraciones séricas (Fraimow, 2009). La probabilidad de fracaso del tratamiento aumenta si existe una menor sensibilidad del microorganismo o una aparente resistencia al antibiótico administrado.

De tal manera que no es posible justificar el uso de antimicrobianos sistémicos de manera protocolaria como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico de la periimplantitis.

Uso de antimicrobianos locales

Algunas investigaciones han sugerido que una alternativa para aumentar el potencial terapéutico de los antibióticos y reducir el impacto del desarrollo desfavorable de la resistencia a los antibióticos podría ser el uso de antibióticos de administración local (Campoccia et al., 2010).

Se han reportado resultados clínicos beneficiosos tras el uso de antimicrobianos de manera local en periodontitis y periimplantitis (van Steenberghe et al., 1993, Mombelli et al., 2001, Buchter et al., 2004, Persson et al., 2006). Mombelli y colaboradores demostraron poder eliminar los recuentos de *T. forsythia*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* y *A. actinomycetemcomitans* tras 12 meses de la aplicación tópica de fibras de tetraciclina alrededor de implantes afectados por periimplantitis. Además, varios estudios han reportado mejorías clínicas similares con el uso de dispositivos de administración local para el tratamiento de la periimplantitis (Mombelli et al., 2001). Sin embargo, actualmente faltan estudios que evalúen los resultados clínicos y radiográficos después del uso combinado de agentes antimicrobianos a nivel local con la terapia quirúrgica de periimplantitis.

Debido a la alta tasa de resistencias antibióticas registradas entre las bacterias periimplantopatógenas (Rams et al., 2014), se estudian nuevos antibióticos capaces de hacer frente a la enfermedad periimplantaria. La vancomicina y la tobramicina usados en conjunto parece una alternativa plausible. Ambos ya se han usado localmente junto con la regeneración ósea en ortopedia (Campoccia et al., 2010). La vancomicina pertenece al grupo de glicopéptidos y se elige debido a su espectro de actividad antibacteriana, que abarca todas las especies de *Streptococcus* como *Streptococcus* hemolítico beta, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus aureus*, así como también cocos y bacilos grampositivos aerobios y anaerobios (Buttaro et al., 2005c, Buttaro et al., 2007).

Recientemente se ha comenzado a comercializar un aloinjerto que presenta las partículas del mismo impregnadas en antibiótico. En el caso del injerto impregnado con vancomicina, una vez aplicada localmente, los niveles oscilan por encima de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) hasta después de dieciséis días, inhibiendo no solo estafilococos sensibles (CMI < 2 mg/l), sino también estafilococos con sensibilidad limitada a vancomicina [Vancomicina-*Staphylococcus aureus* intermedio (VISA), CI: 4-8 mg/l] (Appelbaum, 2007).

Por otro lado, la tobramicina es un aminoglucósido ampliamente utilizado. Es un antibiótico bactericida, eficaz contra muchos patógenos gramnegativos y también se considera más activo que la gentamicina contra *Pseudomonas aeruginosa*. Además presenta una baja tasa de resistencia y tasa de alergia (Whelton, 1984, Winkler et al., 2000).

De esta manera, la combinación de estos dos antibióticos administrados localmente podría proporcionar un espectro de actividad antimicrobiana que cubriese la mayoría de las especies involucradas en periimplantitis, reduciendo los efectos indeseables relacionados con la administración sistémica y la resistencia a los antibióticos.

III. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades periimplantarias son unas patologías ampliamente prevalentes. Son una complicación seria del tratamiento con implantes dentales, que pueden llevar a la pérdida temprana de los mismos. De esta manera, existe una clara necesidad de encontrar protocolos de prevención y tratamiento que aporten un resultado predecible. A pesar de la relevancia de las mejoras clínicas reportadas por diversos estudios en la literatura, la resolución completa de la enfermedad se obtiene solo de manera limitada (Heitz-Mayfield and Mombelli, 2014, Schwarz et al., 2015).

La presencia de mucositis periimplantaria se puede considerar como el precursor del desarrollo de la periimplantitis. Por esta razón, es necesario enfocar el primer objetivo del control de estas lesiones en la prevención de la mucositis periimplantaria, y cuando esta aparezca, en su tratamiento. El tratamiento no quirúrgico de la mucositis periimplantaria ha demostrado ser eficaz, reduciendo los niveles clínicos de inflamación. Sin embargo, en algunos ECAs, se ha observado que puede ser una enfermedad muy recurrente, pues a las cuatro semanas tras el tratamiento, hasta el 50% de los pacientes que habían tenido un resultado favorable tras el tratamiento, tuvieron una recaída en la enfermedad, lo cual se manifestó mediante un aumento en los índices de sangrado (Blasi et al., 2016, Thone-Muhling et al., 2010, Heitz-Mayfield et al., 2011).

Se considera un éxito en el tratamiento, no solo la obtención de resultados favorables a corto plazo, sino su estabilidad en el tiempo. Teniendo en cuenta que la acumulación de placa es el factor etiológico más importante para el desarrollo de la enfermedad y con el objetivo de proporcionar una mayor estabilidad a los resultados inmediatos tras el tratamiento, se estima imprescindible proporcionar a los pacientes un escenario donde puedan mantener unas condiciones de higiene óptimas.

Teniendo en cuenta este concepto, es pertinente evaluar clínicamente y a 6 meses de evolución un protocolo de tratamiento de la mucositis periimplantaria que incluya la modificación de la prótesis implanto-soportada, cuando esta dificulta el acceso a la higiene del cuello del implante (Estudio #1).

Una vez que se ha aparecido periimplantitis, es esencial enfocarse en la descontaminación de la superficie del implante, lo que permite reducir los niveles bacterianos hasta aquellos que son compatibles con salud. Hasta la fecha los estudios en humanos han concluido que no existe un método de descontaminación que sea superior. Por lo tanto, está justificado investigar sobre diferentes abordajes tanto mecánicos como químicos para descontaminar las superficies de implantes dentales, afectados por periimplantitis.

La selección del instrumental para llevar a cabo la descontaminación mecánica debe ser cuidadosa, pues es importante utilizar instrumentos que tengan una dureza inferior a la del titanio y que no rallen o dañen su superficie, lo cual podría aumentar la colonización bacteriana y suponer una inflamación persistente debido al desprendimiento de partículas de titanio (Fredwurst et al. 2018). En esta línea, se ha desarrollado un cepillo de titanio que ha sido probado en diferentes estudios *in vitro* y en animales, demostrando no ser nocivo para la superficie del implante, así como tener una alta capacidad en eliminación del biofilm periimplantario (John et al., 2014). Sin embargo, la evidencia de su efectividad en estudios clínicos es limitada, por lo que es pertinente realizar un ECA, a doble ciego, que permita evaluar el efecto coadyuvante de este cepillo en la descontaminación de la superficie del implante durante terapia reconstructiva de periimplantitis (Estudio #2).

Es imprescindible añadir, a la descontaminación mecánica, una descontaminación química. Se han probado múltiples agentes desinfectantes, demostrando, una vez más, que no existe superioridad clara de ninguno de ellos. Como enfoque prometedor, se propone el uso de antimicrobianos de liberación local. En concreto, tobramicina y vancomicina son antimicrobianos ampliamente usados en el campo de la ortopedia para prevenir la infección de los injertos óseos. La combinación de estos

dos antibióticos proporciona un amplio espectro de acción, que puede abarcar la mayoría de especies implicadas en periimplantitis. Además, la aplicación local aporta una liberación progresiva del componente activo directamente en la localización a tratar y las concentraciones que se obtienen son difíciles de obtener mediante la ruta sistémica. Su efecto es independiente del cumplimiento del paciente y reduce significativamente el riesgo de resistencias bacterianas. De esta manera, es pertinente estudiar el uso de la combinación de aloinjertos impregnados con vancomicina y tobramicina en lesiones periimplantarias, dado que podría representar un avance científico en el campo de la descontaminación química (Estudio #3).

IV. HIPÓTESIS

IV.1. Hipótesis general

Los protocolos propuestos, enfocados en el manejo de las enfermedades periimplantarias, van a suponer una mejoría en los resultados clínicos y/o radiográficos tras el tratamiento de las mismas. Así mismo, proporcionarán una mayor estabilidad de los resultados obtenidos, a medio/largo plazo.

IV.2. Hipótesis específicas

1. La modificación de la prótesis implantosoportada, con el objetivo de facilitar el control del biofilm periimplantario, en combinación con el desbridamiento del implante mediante ultrasonidos con puntas de plástico y curetas de plástico, es superior, en cuanto a los resultados clínicos obtenidos a 3 y 6 meses, cuando se compara con la descontaminación de la superficie del implante mediante ultrasonidos y curetas de plástico sin modificar la prótesis implantosoportada (Estudio #1).

2. La descontaminación de la superficie del implante mediante ultrasonidos, peróxido de hidrógeno al 3% y un cepillo de titanio, en combinación con el uso de un injerto de hidroxiapatita/beta-fosfato tricálcico y una membrana de colágeno reticulado, en el tratamiento de defectos infraóseos alrededor de implantes, proporciona mejores resultados clínicos y radiográficos a 12 meses, en comparación al mismo protocolo de tratamiento sin el uso del cepillo de titanio (Estudio #2).

3. El uso de un aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina en el tratamiento de defectos infraóseos alrededor de implantes, en asociación con una membrana de colágeno reticulado, mejorará las variables clínicas y radiográficas tras un periodo de curación de 12 meses (Estudio #3).

V. OBJETIVOS

V.1. Objetivo general

Evaluar diferentes protocolos de manejo de las enfermedades periimplantarias en términos clínicos y/o radiográficos, así como su estabilidad a medio/largo plazo.

V.2. Objetivos específicos

1. Evaluar los cambios, en las variables clínicas, tras la aplicación de un protocolo de manejo de mucositis periimplantaria que incluye la modificación (o no) de la prótesis implanto-soportada, con el objetivo de facilitar el acceso a la higiene, instrucciones de higiene oral individualizadas y la descontaminación del implante mediante ultrasonidos con punta de plástico y curetas de plástico, tras un periodo de curación de 1, 3 y 6 meses (Estudio #1).
2. Evaluar los cambios clínicos y radiográficos tras la descontaminación de la superficie del implante con (y sin) cepillo de titanio, ultrasonidos con punta de plástico y peróxido de hidrógeno al 3% y la regeneración de defectos infraóseos alrededor de implantes con un injerto de hidroxiapatita/beta-fosfato tricálcico y una membrana de colágeno reticulado, 12 meses después del tratamiento (Estudio #2).
3. Evaluar los cambios clínicos y radiográficos tras la cirugía ósea reconstructiva alrededor de defectos periimplantarios mediante un aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina y una membrana de colágeno reticulado, 12 meses tras el tratamiento (Estudio #3).

VI. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

La explicación de los Materiales y Métodos, así como los Resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, han sido publicados en formato de artículos científicos, en tres publicaciones independientes con las siguientes referencias:

Estudio #1. Beatriz de Tapia, Carla Mozas, Cristina Valles, José Nart, Mariano Sanz, David Herrera. Adjunctive effect of modifying the Implant-supported prosthesis in the treatment of Peri-implant Mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 Oct;46(10):1050-1060. doi: 10.1111/jcpe.13169.

Estudio #2. Beatriz de Tapia, Cristina Valles, Tiago Amaral, Carolina Mor, David Herrera, Mariano Sanz, José Nart. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 May;46(5):586-596. doi: 10.1111/jcpe.13095

Estudio #3. José Nart, Beatriz de Tapia, Andrés Pascual, Angels Pujol, Cristina Valles Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a one-year follow-up case series. *Clinical Oral Investigations*. 2018 Jul;22(6):2199-2207. doi: 10.1007/s00784-017-2310-0

Artículo 1:

Beatriz de Tapia, Carla Mozas, Cristina Valles, José Nart, Mariano Sanz, David Herrera. Adjunctive effect of modifying the Implant-supported prosthesis in the treatment of Peri-implant Mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 Oct;46(10):1050-1060. doi: 10.1111/jcpe.13169.

Modificación de la prótesis implantosoportada como coadyuvante en el tratamiento de la mucositis periimplantaria




Objetivo: Evaluar un protocolo de manejo de mucositis periimplantaria, que incluye la modificación de la prótesis de implante (para facilitar la higiene oral), instrucciones de higiene oral individualizadas y descontaminación de la superficie del implante mediante curetas y ultrasonidos con punta de plástico a los 3 y 6 meses.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado sobre 48 pacientes. En el grupo control, los implantes se desbridaron y se proporcionaron instrucciones de higiene oral individualizadas. En el grupo de estudio, además se realizó una modificación de la prótesis del implante.

Resultados: Los cambios a los 6 meses en el índice de sangrado modificado en los grupos control y de estudio fueron 0.50 [desviación estándar (DE) 0.70] y 1.14 (DE 0.96), respectivamente ($p=0.01$). Así mismo, las diferencias en la profundidad de sondaje del implante fueron -0.02 mm (DE 0.61) y 0.31 mm (DE 1.20), respectivamente, para los grupos control y de estudio ($p=0.04$).

Conclusiones: La modificación de la prótesis implanto-soportada, con el objetivo de facilitar el acceso a la higiene, mejoró significativamente los resultados clínicos a los 6 meses tras el tratamiento de desbridamiento mecánico de implantes afectados por mucositis periimplantaria.

Adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant mucositis

Beatriz de Tapia¹  | Carla Mozas¹ | Cristina Valles¹  | José Nart¹  |
Mariano Sanz²  | David Herrera² 

¹Department of Periodontology, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

²EETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense of Madrid, Madrid, Spain

Correspondence

José Nart, Department of Periodontology, Universitat Internacional de Catalunya, C/ Josep Trueta s/n, 08195, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain.
Email: josenart@uic.es

Abstract

Aim: To evaluate the adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis to facilitate access to oral hygiene when treating peri-implant mucositis.

Material and methods: A 6-month randomized clinical trial was designed. Patients with peri-implant mucositis were treated by implant surface debridement with plastic curettes and a plastic tipped ultrasonic device. Then, they were randomly assigned to either modifying their prosthesis to allow for better oral hygiene (test group) or not (control group). Subsequently in both groups, individualized oral hygiene instructions were provided. Clinical and radiographical outcomes were evaluated at baseline and 1, 3 and 6 months after treatment.

Results: 48 patients were included, and 45 completed the clinical trial (24 test and 21 control patients). After 6 months, changes in the modified bleeding index between the control and test groups were 0.50 (standard deviation $-SD = 0.70$) and 1.14 ($SD = 0.96$), respectively ($p = 0.01$). The changes in implant probing pocket depth at 6 months were -0.02 ($SD = 0.61$) and 0.31 ($SD = 1.20$) mm, respectively ($p = 0.04$).

Conclusions: Modifying the contour of the prostheses to improve access for oral hygiene significantly improved the clinical outcomes after standard mechanical treatment of peri-implant mucositis.

KEYWORDS

dental implant, dental prosthesis, implant-supported, non-surgical treatment, peri-implant mucositis

1 | INTRODUCTION

Peri-implant diseases are inflammatory conditions affecting peri-implant tissues, triggered by the presence of peri-implant biofilms in susceptible individuals (Merli et al., 2014). Peri-implant diseases were redefined at the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions and were classified in peri-implant mucositis (PM), characterized by the presence of reversible inflammatory changes, as bleeding on gentle probing,

erythema, swelling and/or suppuration in the mucosa around an implant and peri-implantitis (PI), in which the inflammation of the mucosa is followed by progressive loss of the supporting bone (Berglundh et al., 2018).

The relative importance of these diseases has evolved due to the use of different case definitions resulting in very heterogeneous prevalence data. During the 8th European Workshop in Periodontology (2012), Sanz and Chapple (2012) suggested the use of international accepted case definitions for future epidemiological research. Using these recommendations, a population-based study assessing the prevalence of peri-implant diseases in the Swedish population

Beatriz de Tapia and Carla Mozas have equally contributed to this investigation.

reported that 42.2% of the patients suffered PM, while PI was present in 21.7% (Derks et al., 2016). A similar analysis, from a multicentre cross-sectional study in Spain, evaluating 474 implants in 275 patients, reported a prevalence of PM in 27% (95% CI 22–32) and PI in 24% (95% CI 19–29) of the patients, respectively (Rodrigo et al., 2018). These high figures clearly underscore the need to find effective preventive and therapeutic modalities to control peri-implant diseases.

Since PM precedes peri-implantitis, the primary prevention of PI involves the treatment of PM (Salvi & Zitzmann, 2014), and therefore, the aim of PM therapy should be the resolution of peri-implant mucosal inflammation as determined by the absence of bleeding on probing (BOP).

Many studies have shown that non-surgical mechanical treatment can successfully control PM, reducing plaque and bleeding scores (Renvert, Roos-Jansaker, & Claffey, 2008). However, in some of these clinical studies, several weeks after therapy, there was a recurrence of the disease in a significant percentage of patients (Blasi et al., 2016; Heitz-Mayfield et al., 2011). One of these studies is a randomized clinical trial (RCT), which reported a complete resolution of inflammation in 76% of the implants at one month after mechanical instrumentation, while only 38% of those treated implants remained healthy at 3 months post-therapy (Heitz-Mayfield et al., 2011).

Even though individual subject's characteristics, such as genetic factors, history of periodontitis, tobacco smoking, systemic conditions, may modulate the immune response and hence the degree of inflammation (Casado, Villas-Boas, de Mello, Duarte, & Granjeiro, 2013; Laine, Morre, Murillo, van Winkelhoff, & Pena, 2005; Pimentel et al., 2018), the occurrence of PM is mainly influenced by plaque accumulation and therefore effective oral hygiene is fundamental in their prevention and management. In fact, different clinical studies have reported a cause-and-effect relationship between experimental plaque accumulation and the development of PM (Pontoriero et al., 1994; Zitzmann, Berglundh, Marinello, & Lindhe, 2001). Similarly, the reversibility of experimental PM after the re-institution of plaque control has been confirmed by the decrease to baseline values of crevicular fluid levels of host-derived biomarkers (Salvi et al., 2012).

Apart from oral hygiene practices, other local factors may have an impact on how biofilm accumulates on implant and abutment surfaces, such as the micro-surface topography of implants and abutments (Nascimento et al., 2014), the absence of keratinized tissue (Boynuegri, Nemli, & Kasko, 2013) or an inappropriate prosthesis design with contours that prevent adequate oral hygiene practices (Serino & Strom, 2009). In these situations, standard mechanical therapies may not be sufficient for an adequate management of PM. It was, therefore, the aim of this randomized clinical trial to evaluate the adjunctive effect of modifying the contours of the prosthesis to facilitate plaque access to oral hygiene in patients suffering from PM.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Ethical issues

This study was performed according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and Ethical Conduct for Research with

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Peri-implant mucositis is a highly prevalent and recurrent disease. Non-surgical mechanical treatment has demonstrated to be efficacious in the treatment of peri-implant mucositis by reducing mucosal inflammation, although these results have not been predictably been maintained long term and there is a need to identify adjunctive approaches to improve this predictability.

Principal findings: By reducing the contours in the implant-supported prostheses, facilitating oral hygiene resulted in higher bleeding and probing depth reduction over time.

Practical implications: These results provide evidence that proper prosthesis design is an important factor in the maintenance of peri-implant health.

Human Beings and after the approval of the Ethics Committee of the Universitat Internacional de Catalunya (UIC) (Ref. PER-ECL-2017-01). Experimental procedures were performed between January 2017 and July 2018. Written informed consent was required from all participants after being informed of the study. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03540290).

2.2 | Study design

The present study was a prospective randomized controlled intervention trial with a 6-month follow-up. Figure 1 describes the flow chart of the study. The reporting of this clinical trial has followed the Consolidated Standards of Reporting (CONSORT) guidelines.

Randomization of patients was performed using a computer-generated list with permuted blocks of four. Allocation concealment was assured by using sealed opaque envelopes that assigned patients to their respective treatment groups. These envelopes were labelled with the patient study number, and only open once mechanical debridement therapy was finished.

2.3 | Study population

Patients attending the Department of Periodontology at UIC and diagnosed with PM were recruited consecutively. One calibrated investigator (B.dT) evaluated patients for screening and was responsible for enrolling them in the study if they fulfilled the following inclusion and exclusion criteria.

Patients were required to have, at least, one titanium implant exhibiting PM (bleeding on gentle probing—i.e. 0.20 N—in at least one site) and a screw-retained single tooth and bridgework implant-supported restoration with an inappropriate prosthesis design or

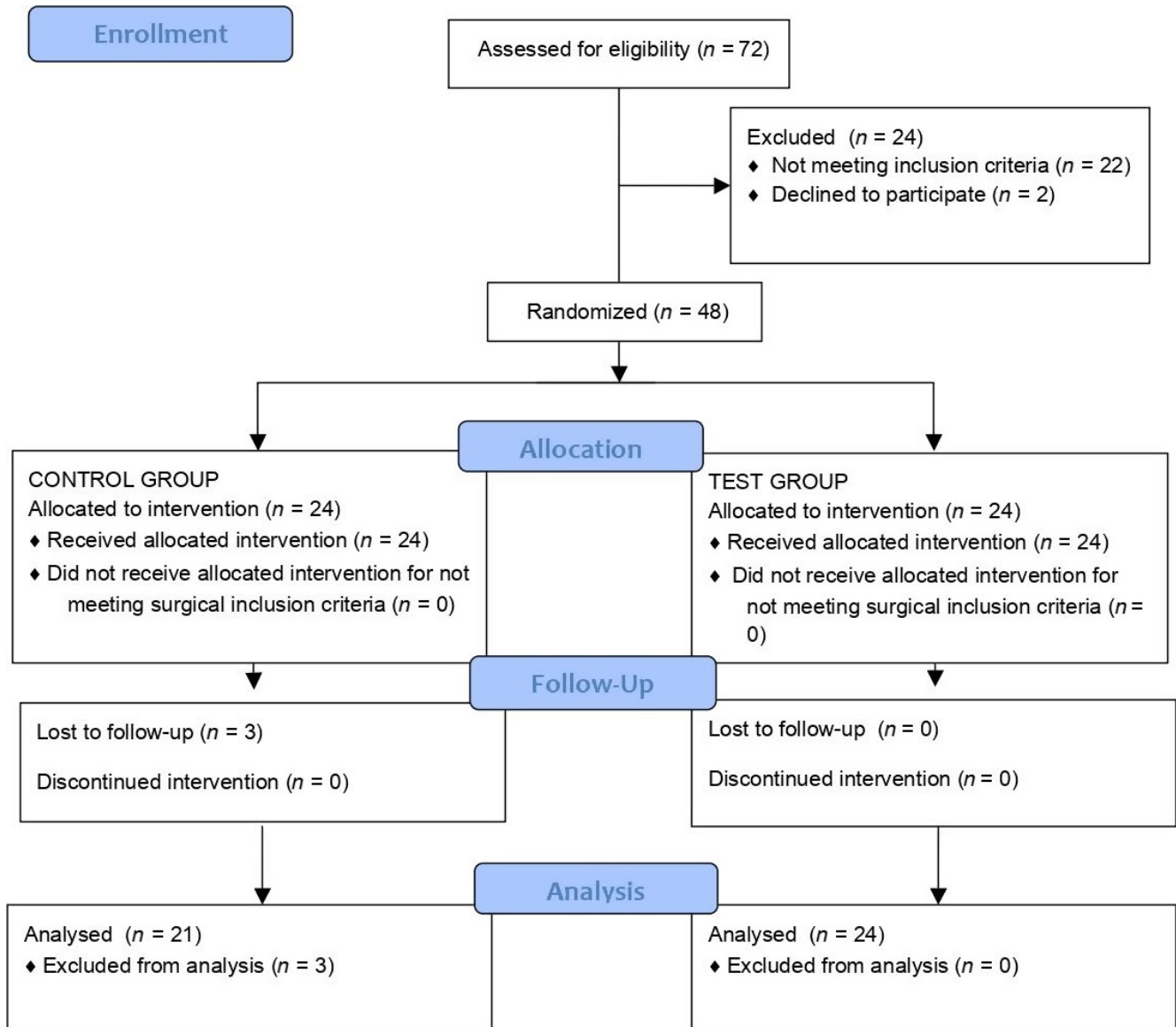


FIGURE 1 CONSORT flow diagram of the study

contour (over-contoured prosthesis, prostheses presenting closed embrasures, a convex emergence profile or excessive buccal flanges) that made difficult oral hygiene access to the neck of the implant by an interproximal brush of 0.4 mm in diameter (Interprox®, Dentaid) (Figures 2a, b and 3a).

The presence of >1 mm of keratinized peri-implant mucosa and a good level of oral hygiene (plaque index < 25%) (O'Leary, Drake, & Naylor, 1972) were required. Furthermore subjects had to be free of relevant systemic diseases that might influence outcomes of the therapy and only non-smokers or light smokers (<10 cigarettes/day) were included.

Patients with untreated periodontal conditions, pregnant or lactating women, and those patients who had received systemic antibiotics or mucositis treatment in the previous three months were excluded from the study, as well as those receiving corticoids or

medication known to have an effect on gingival growth (i.e. calcium channel antagonists, immunosuppressants or antiepileptic drugs).

2.4 | Treatment

2.4.1 | Debridement

All subjects received a session of full-mouth professional prophylaxis, including scaling and tooth polishing. On the affected implants, the crowns or the bridgeworks were removed and supra- and sub-gingival debridement of the implant surface, the implant neck and the abutment was carried out by means of a combination of ultrasonics (DTE-D5, Woodpecker®) with a plastic tip (Hu-Friedy®) and plastic curettes (Hu-Friedy®). Finally, the prostheses were repositioned and the prosthetic components were polished with a rubber cup.

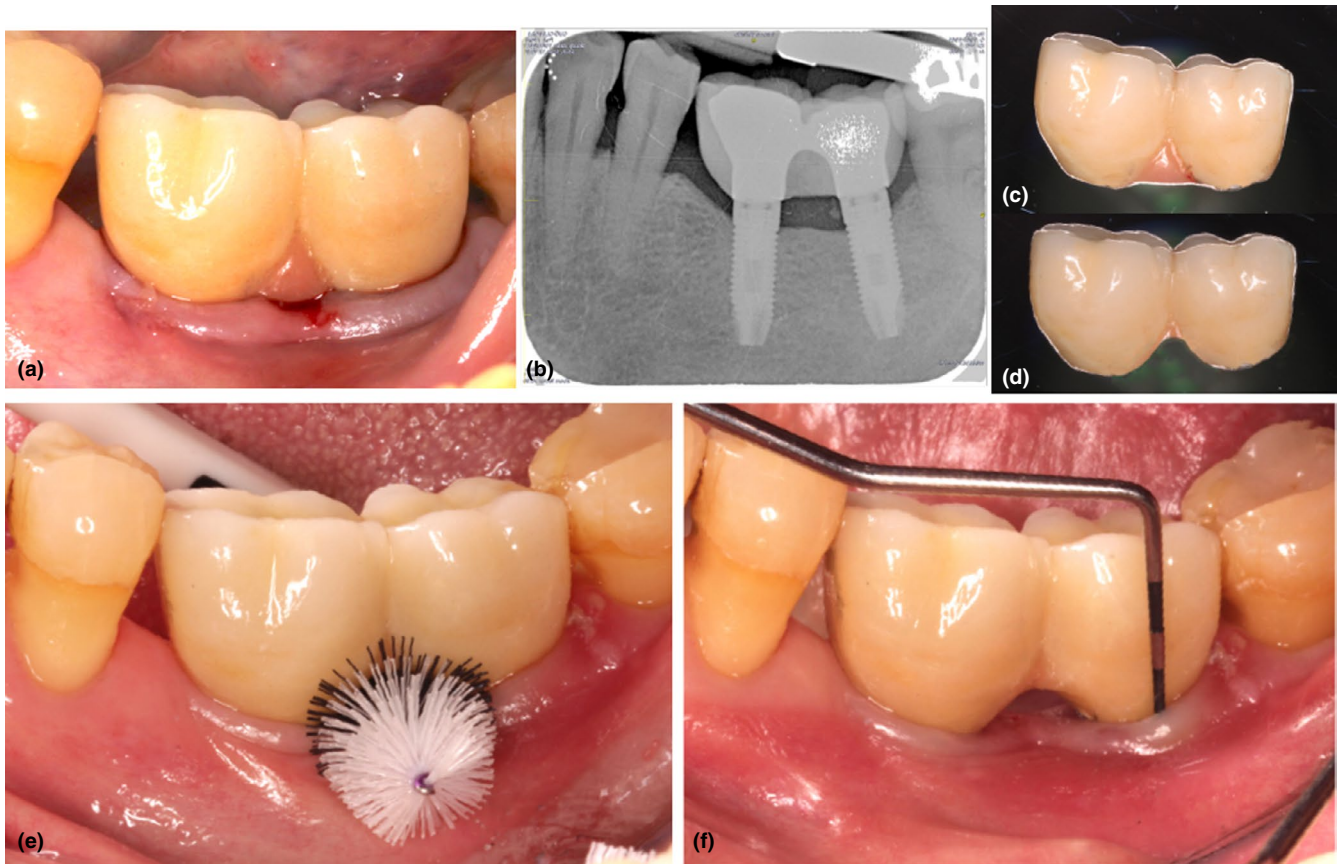


FIGURE 2 (a) Clinical situation at baseline; (b) Radiographic situation at baseline; (c) Initial prosthesis over-contoured design; (d) Prosthesis after modification in order to allow better hygiene access; (e) Individualized oral hygiene instructions after prosthesis modification and mechanical debridement. (f) Clinical situation 6 months after treatment

Once debridement was completed, patients were randomly assigned to the test or control groups:

1. Control group: Individualized oral hygiene instructions were provided after the mechanical debridement session.
2. Test group: The affected implant prosthesis was modified to facilitate oral hygiene access, using the following protocol (Figures 2c, d and 3b):
 - a Thick grit diamond bur (Komet Dental®, Iberica Tools SL)
 - b Fine grit diamond bur (Komet Dental®)
 - c Ceramic polishing kit (Komet Dental®)
 - (i) Blue disc: for rough surfaces.
 - (ii) Pink disc: for regular surfaces.
 - (iii) Grey disc: for fine surfaces.

Once the prosthesis was modified, individualized oral hygiene instructions were provided (Figures 2e and 3c).

2.4.2 | Oral hygiene instructions

Patients were instructed to brush the implants twice daily to remove supragingival biofilms with a low-abrasive dentifrice and to use specific cylindrical or conical brushes (Interprox®, Dentaid) in the interproximal area. Patients were indicated to brush under, around and in the

peri-implant crevice circumferentially. In cases where access with an inter-dental brush was not possible, patients were instructed to use a floss threader or specialized floss with a built-in threader (Super Floss®, OralB®, Procter & Gamble) and to wrap in a circle and move it towards the peri-implant crevice. Patients were reinstructed at each clinical evaluation. All treatments were performed by the same operator (C.M).

2.5 | Clinical and radiographic examination

At baseline and 1 (1 m), 3 (3 m) and 6 months (6 m) after treatment (Figures 2f and 3d), one calibrated examiner (B.dT) recorded the following clinical variables using an electronic, pressure-calibrated probe (PA_ON Probe, Orange Dental®, Aspachstr), with a standardized probing force of 0.20 N. Although attempts to blind the examiner were made, it was not feasible due to the easy identification of the patients belonging to the test group.

At the full-mouth level, the following parameters were evaluated:

1. Full-mouth plaque Index (FMPI), assessed dichotomously at four sites per tooth (mesial, buccal, distal and lingual).
2. Full-mouth bleeding index (FMBI), assessed dichotomously as the presence or absence of bleeding after 30 s of gently probing (Ainamo & Bay, 1975).

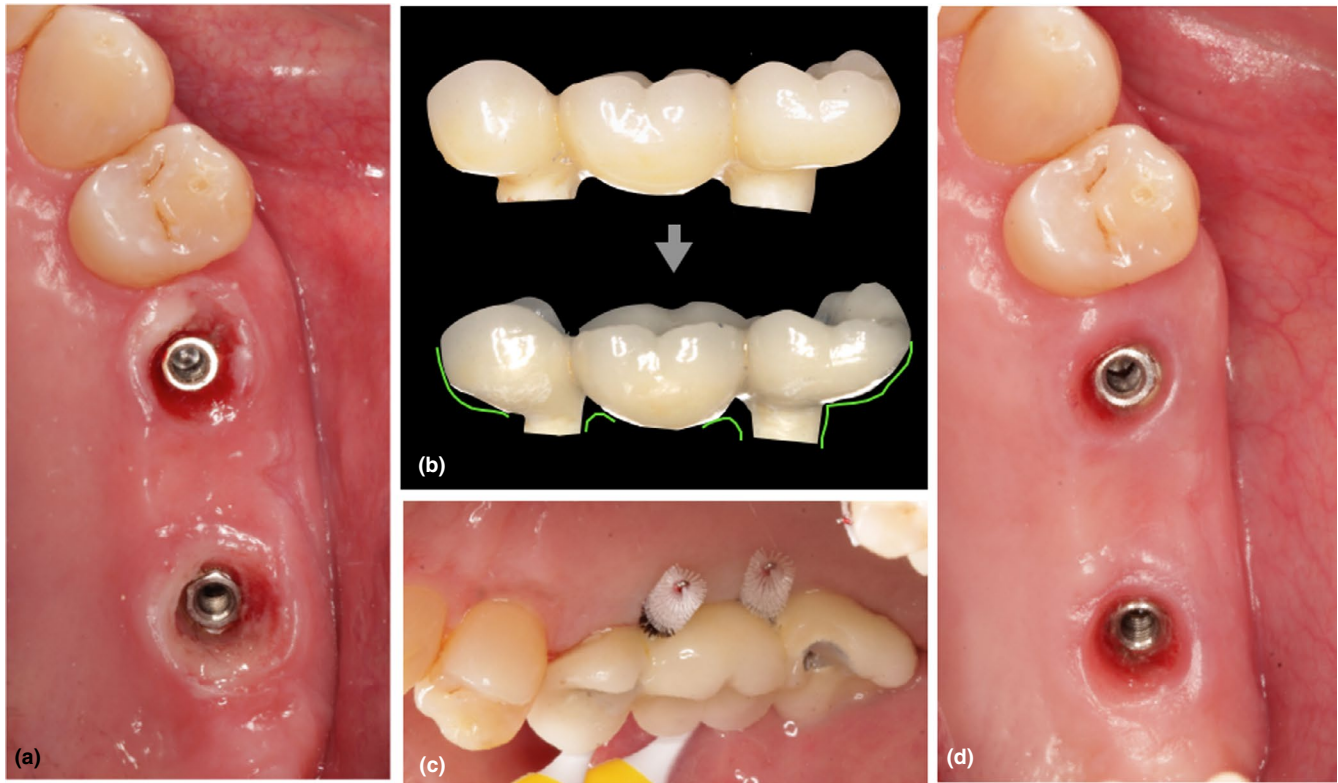


FIGURE 3 (a) Baseline clinical situation after prosthesis removal; (b) Over-contoured prosthesis design and modification in order to allow proper biofilm control; (c) Individualized oral hygiene instructions after prosthesis modification and mechanical debridement; (d) Clinical situation 6 months after treatment

3. Full-mouth probing pocket depth (FMPPD), measured at six sites around each tooth, except third molars.

At a local level, in six sites around each implant, the following clinical variables were recorded:

1. Modified plaque index (mPI) (Mombelli, Oosten, Schurch, & Land, 1987)
2. Modified bleeding index (mBI) (Mombelli et al., 1987), dichotomized in the presence/absence of bleeding and selected as the primary outcome (BOP).
3. Suppuration on probing (SOP), assessed dichotomously as the presence or absence of suppuration within 30 s after probing.
4. Implant probing pocket depth (PPDi), measured from the mucosal margin to the bottom of the probable pocket.
5. Implant mucosal recession (MRI), measured from the implant neck to the mucosal margin.

Individual acrylic resin occlusal stents, exhibiting six vertical grooves per implant (mesiobuccal, midbuccal, distobuccal, mesiolingual, midlingual and distolingual), were built in order to allow a reproducible direction and angulation during probing.

In addition, a periapical radiograph of all implants involved in the study was taken at 3 and 6 months after treatment, in order to detect any loss of supporting bone.

2.6 | Data and statistical analysis

Sample-size calculation was based on the assumption of 85% resolution of bleeding on probing in PM sites at one month compared with the 72% resolution reported (Heitz-Mayfield et al., 2011) without modifying the prosthesis contours. To detect these differences, each study group was estimated to require 24 patients. This calculation assumed an alpha error of 0.05, a beta error of 0.2 and a statistical power of 80%, also accounting for a likely 20% loss of subjects during the follow-up.

The examiner (B.dT) followed a calibration exercise by evaluating peri-implant soft tissue parameters (PPDi and mBI) in five patients with PM, in two subsequent visits, 48 hr apart. The intra-examiner reproducibility resulted in intra-class correlation coefficients of 0.90 [95% confidence interval (CI) 0.45 to 0.98, standard error (SE) 0.15] and 0.85 [95% CI 0.28–0.98, (SE) 0.19] for PPDi and mBI, respectively.

The primary outcome variable, mBI, was dichotomized according to the presence/absence of bleeding (BOP). The remaining secondary outcomes (FMPI, FMBI, FMPPD, mBI, mPI, SOP, PPDi and MRI) were expressed either in continuous values or in percentages. Since the unit of analysis was the patient, the outcome variables registered for each selected implant (mPI, mBI, SOP, PPDi and MRI) were averaged by patient. Other variables of interest, such as socio-demographic and clinical characteristics of the patients were also evaluated and reported.

	Total	Control group	Test group	<i>P</i> value
<i>n</i> patients included	48	24	24	
<i>n</i> patients analysed	45	21	24	
<i>n</i> implants ^c	145	73	72	1
Years of implant in function ^c	9.7 (5.1)	9.1 (4.83)	10.2 (5.38)	0.5
Age: mean (SD) ^b	61 (11.2)	61.2 (12.9)	60.9 (9.9)	0.94
Gender ^a				
Male: <i>n</i> (%)	23 (51.1)	8 (38)	15 (62.5)	0.2
Female: <i>n</i> (%)	22 (48.9)	13 (62)	9 (37.5)	
Tobacco ^b				
Light smokers: <i>n</i> (%)	1 (4.4)	1 (4.8)	1 (4.2)	1
Never smokers: <i>n</i> (%)	43 (95.6)	20 (95.2)	23 (95.8)	
Type of restoration ^a				
Single crown: <i>n</i> (%)	13 (28.9)	6 (28.6)	7 (29.2)	0.36
Fixed partial denture: <i>n</i> (%)	29 (64.4)	13 (61.9)	16 (66.7)	
Hybrid prosthesis: <i>n</i> (%)	2 (4.4)	2 (9.5)	0 (0)	
Full fixed ceramic denture: <i>n</i> (%)	1 (2.2)	0 (0)	1 (4.1)	

^aChi-square or Fisher's test.

^bMann-Whitney *U* test.

^cIndependent *t* test.

The normality of the data was calculated using the Shapiro-Wilk test and presented as mean and standard deviations (*SD*). When normality could not be assumed, the data were presented as medians and interquartile ranges. Categorical data were shown as percentage of positive patients. The relationship between two qualitative variables was verified using chi-squared test or Fisher's exact test (if the frequency was lower than five cases). Quantitative variables were compared using Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test. Changes compared with baseline were analysed by Student's *t* test for paired data, Wilcoxon non-parametric test or McNemar's test.

A Per Protocol analysis was performed due to the limited data collected from patients lost during follow-up, and a generalized estimating equation (GEE), using the Poisson family, was performed to determine and analyse the association between baseline PPD_i and age with the proportion of BOP, in order to adjust for potential confounders. Furthermore, with the aim to identify the BOP prevalence ratio (PR) in the test group at every time point, a first-order interaction between time and group allocation was performed. Level of significance was set at 0.05. The version 3.5.2 of software R (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all analyses.

3 | RESULTS

Sociodemographic and baseline characteristics of the patients are detailed in Table 1. The sample was initially composed of 48 patients (twenty-four males and twenty-four females). Three patients on the control group were lost during follow-up, before the first post-treatment visit, one of them refused to continue the treatment and the other due to employment-related reasons. The remaining subjects

TABLE 1 Sociodemographic data at baseline (T₀). Data are presented as mean [standard deviation (*SD*)] or number (percentage)

(45) completed all the evaluations, and their data were available for analysis. The mean age was 60.9 years (*SD* = 9.9) in the test group and 61.2 years (*SD* = 12.9) in the control group. Only two patients (4.5%) were light smokers (<10 cig/day). One of them belonged to the test group and the other one to the control group.

A total of 152 implants affected with PM and overhanging prostheses were treated and analysed, representing a mean of three implants per patient in each group (range 1–10). The mean function time of the selected implants was 9.1 years (*SD* = 4.83) in the control group and 10.2 (*SD* = 5.38) years in the test group. All patients were compliant with the study and did not present relevant complications. Only four patients referred slight tenderness during the first days after instrumentation.

3.1 | Clinical outcomes

Mean clinical parameters at baseline and after 1, 3 and 6 months are summarized in Table 2 [median and interquartile range (IQR) are depicted in Table 1 in supplementary material]. At baseline, statistical analysis failed to demonstrate significant differences between groups for any clinical parameter (*p* > 0.05), except for PPD_i [control group, 2.86 (*SD* = 0.69); test group, 3.27 (*SD* = 1.02); *p* < 0.01]. Changes in clinical variables, at the implant level, between baseline-1 m, baseline-3 m, baseline-6 m and 3–6 m, are represented in Table 3 (median and IQR are depicted in Table 2 in supplementary material).

Full-mouth clinical outcome variables (FMPI, FMPI, FMPPD) remained stable during the whole study time, without revealing any statistically significant differences between test and control groups (*p* > 0.05).

After 1 month of healing, an overall improvement in clinical implant parameters (mBI, mPI and PPD_i) was found in both control

TABLE 2 Mean clinical parameters measured at baseline, 1 month (1 m), 3 months (3 m) and 6 months (6 m). Data are presented as mean (standard deviation, SD) and percentage

	Baseline		1 m		3 m		6 m		p value	Test group	Control group	p value	Test group	Control group	p value	Test group	Control group	p value
	Control group	Test group	Control group	Test group	Control group	Test group	Control group	Test group										
FMPI (%)	0.23 (0.04)	0.25 (0.17)	0.84 ^a	0.18 (0.05)	0.18 (0.04)	0.18 (0.04)	0.9 ^a	0.21 (0.04)	0.22 (0.17)	0.12 ^a	0.21 (0.03)	0.21 (0.03)	0.21 (0.03)	0.21 (0.03)	0.21 (0.03)	0.21 (0.04)	0.21 (0.04)	0.73 ^a
FMBI (%)	0.21 (0.09)	0.20 (0.08)	0.94 ^a	0.19 (0.10)	0.16 (0.09)	0.16 (0.09)	0.43 ^a	0.20 (0.09)	0.19 (0.05)	0.89 ^a	0.21 (0.08)	0.21 (0.08)	0.19 (0.05)	0.19 (0.05)	0.18 (0.05)	0.18 (0.05)	0.18 (0.05)	0.32 ^a
FMPPD (mm)	2.52 (0.40)	2.63 (0.42)	0.44 ^a	2.49 (0.33)	2.57 (0.30)	2.57 (0.30)	0.54 ^a	2.52 (0.40)	2.63 (0.42)	0.45 ^a	2.49 (0.28)	2.49 (0.28)	2.63 (0.42)	2.63 (0.42)	2.55 (0.28)	2.55 (0.28)	2.55 (0.28)	0.37 ^a
mPI	1.47 (0.70)	1.17 (0.99)	0.06 ^a	0.72 (0.55)	0.56 (0.69)	0.56 (0.69)	0.06 ^a	0.49 (0.42)	0.25 (0.33)	0.01 ^a	0.49 (0.19)	0.49 (0.19)	0.25 (0.33)	0.25 (0.33)	0.44 (0.33)	0.44 (0.33)	0.44 (0.33)	<0.01 ^a
mBI	1.13 (0.57)	1.33 (0.78)	0.49 ^a	0.65 (0.58)	0.55 (0.61)	0.55 (0.61)	0.41 ^a	0.53 (0.48)	0.26 (0.29)	0.05 ^a	0.62 (0.39)	0.62 (0.39)	0.26 (0.29)	0.26 (0.29)	0.19 (0.32)	0.19 (0.32)	0.19 (0.32)	<0.01 ^a
BOP (%)	21 (100%)	24 (100%)	1 ^b	15 (71.4%)	16 (66.6%)	16 (66.6%)	0.98 ^a	15 (71.4%)	13 (54.16%)	0.37 ^a	19 (90.4%)	19 (90.4%)	13 (54.16%)	13 (54.16%)	8 (33.3%)	8 (33.3%)	8 (33.3%)	<0.001 ^a
SOP (%)	2 (9.5%)	5 (20.8%)	0.52 ^b	2 (9.5%)	4 (16.6%)	4 (16.6%)	0.79 ^a	2 (9.5%)	1 (4.1%)	0.90 ^a	4 (19%)	4 (19%)	1 (4.1%)	1 (4.1%)	1 (4.1%)	1 (4.1%)	1 (4.1%)	0.26 ^a
PPDi (mm)	2.86 (0.69)	3.27 (1.02)	0.01 ^a	2.74 (0.50)	3.05 (0.59)	3.05 (0.59)	0.07 ^a	2.77 (0.51)	2.86 (0.74)	1 ^a	2.88 (0.64)	2.88 (0.64)	2.86 (0.74)	2.86 (0.74)	2.96 (0.80)	2.96 (0.80)	2.96 (0.80)	0.9 ^a
MRI (mm)	0.30 (0.50)	0.25 (0.47)	0.33 ^a	0.51 (0.73)	0.31 (0.54)	0.31 (0.54)	0.18 ^a	0.52 (0.73)	0.31 (0.55)	0.13 ^a	0.52 (0.73)	0.52 (0.73)	0.31 (0.55)	0.31 (0.55)	0.32 (0.54)	0.32 (0.54)	0.32 (0.54)	0.16 ^a

Note: In bold, statistically significant differences between groups (test and control) ($p < 0.05$).

Abbreviations: FMPI, full-mouth plaque index (O'Leary et al., 1972); FMBI, full-mouth bleeding index (Ainamo & Bay, 1975); FMPPD, full-mouth probing pocket depth; mPI, modified plaque index (Mombelli et al., 1987); mBI, modified bleeding index (Mombelli et al., 1987); SOP, suppuration on probing; BOP, bleeding on probing, yes or no; PPDi, implant probing pocket depth; MRI, Marginal recession of the implant.

^aComparison between groups (Mann-Whitney U test).

^bChi-squared test.

and test groups without any significant differences between them ($p > 0.05$). Fifteen patients (28.6%) in the control group and 16 subjects (33.3%) in the test group exhibited a complete resolution of inflammation, without depicting any BOP or SOP. Likewise, changes over time did not reveal statistically significant differences between the groups.

At the 3-m evaluation, statistically significant differences in mPI were observed ($p = 0.01$), with lower values for the test group [0.25 ($SD = 0.3$), vs. 0.49 ($SD = 0.42$) in the control group], due to a larger decrease in mPI in the test group. Similarly, a further improvement in mBI was found in both groups, but a trend towards a higher reduction in the test, when compared with the control group, could be observed [0.53 ($SD 0.48$) and 0.26 ($SD 0.29$), respectively; $p = 0.05$].

Finally, at 6m, mBI suffered a rebound to 0.62 ($SD = 0.39$) in the control group, while in the test group an additional reduction was observed, to 0.19 ($SD = 0.32$). Differences between groups were statistically significant ($p < 0.01$). Even though there was a slight rebound in mean plaque levels in the test group, statistically significant differences between test and control groups remained at this final visit evaluation [0.44 ($SD = 0.33$) and 0.49 ($SD = 0.19$), respectively; $p < 0.01$]. The trends in the outcome variables mBI and mPI are shown in Figure 4.

At 6 months, complete resolution of inflammation (i.e. no BOP and no SOP) was achieved in 66.6% (16) of the patients in the test group, versus only in 9.6% (2) of the patients in the control group, being these differences statistically significant ($p < 0.01$).

Differences between the test and control groups for PPDi and MRI were not significantly different at the 1, 3 or 6-month evaluations. However, when changes in PPDi were compared, the test group showed a significantly higher reduction 3 months after treatment [0.4 ($SD = 1.13$) vs. 0.08 ($SD = 0.53$); $p = 0.03$] and at 6-month visit [0.31 ($SD = 1.2$) vs. -0.02 ($SD = 0.61$); $p = 0.04$].

3.2 | GEE regression analysis

The GEE model is detailed in Table 3. It showed that neither age ($p = 0.11$) nor baseline PPDi ($p = 0.06$) had a significant impact on mBI at any time point during the study.

When studying the interaction between group allocation and time of evaluation, belonging to the test group reduced the PR of BOP to 0.90 (95% CI 0.64–1.27, $p = 0.56$) at 1 m and to 0.85 (95% CI 0.65–1.12, $p = 0.25$) at 3 m. These results, however, did not reach statistical significance. At the 6-m evaluation, belonging to the test group decreased significantly the PR to 0.42 (95% CI 0.26–0.69, $p < 0.001$).

4 | DISCUSSION

This clinical trial was designed to test the hypothesis whether modifying the prosthesis contours for allowing a better access for plaque control had a significant impact on the outcome variables relevant in the treatment of PM.

TABLE 3 Comparison of mean clinical changes in implant variables between baseline to 1-month evaluation (1 m), baseline to 3-month evaluation (3 m), baseline to 6-month evaluation (6 m) and from 3 to 6 m. Data are presented as mean (standard deviation, SD)

	Changes baseline-1 m		Changes baseline-3 m		Changes baseline-6 m		Changes 3-6 m		p value
	Control group	Test group	Control group	Test group	Control group	Test group	Control group	Test group	
mPI	0.75 (0.69)	0.61 (0.98)	0.98 (0.87)	0.92 (0.96)	0.98 (0.81)	0.98 (1.08)	0.01 (0.29)	0.05 (0.37)	0.27 ^b
mBI	0.47 (0.51)	0.79 (0.71)	0.59 (0.80)	1.07 (0.77)	0.50 (0.70)	1.14 (0.96)	-0.09 (0.42)	0.07 (0.41)	0.21 ^a
PPDi (mm)	0.12 (0.33)	0.22 (0.92)	0.08 (0.53)	0.40 (1.13)	-0.02 (0.61)	0.31 (1.20)	-0.11 (0.33)	-0.09 (0.42)	0.88 ^b
MRI (mm)	-0.21 (0.59)	-0.06 (0.16)	-0.22 (0.59)	0.06 (0.16)	0.22 (0.59)	0.07 (0.16)	0.00 (0.03)	-0.01 (0.04)	0.69 ^b

Note: In bold, statistically significant differences between groups (test and control) ($p < 0.05$).

Abbreviations: mPI, modified plaque index (Mombelli et al., 1987); mBI, modified bleeding index (Mombelli et al., 1987); PPDi, implant probing pocket depth; MRI, marginal recession of the implant.

^ap values were derived from independent t test.

^bp values were derived from Mann-Whitney U test.

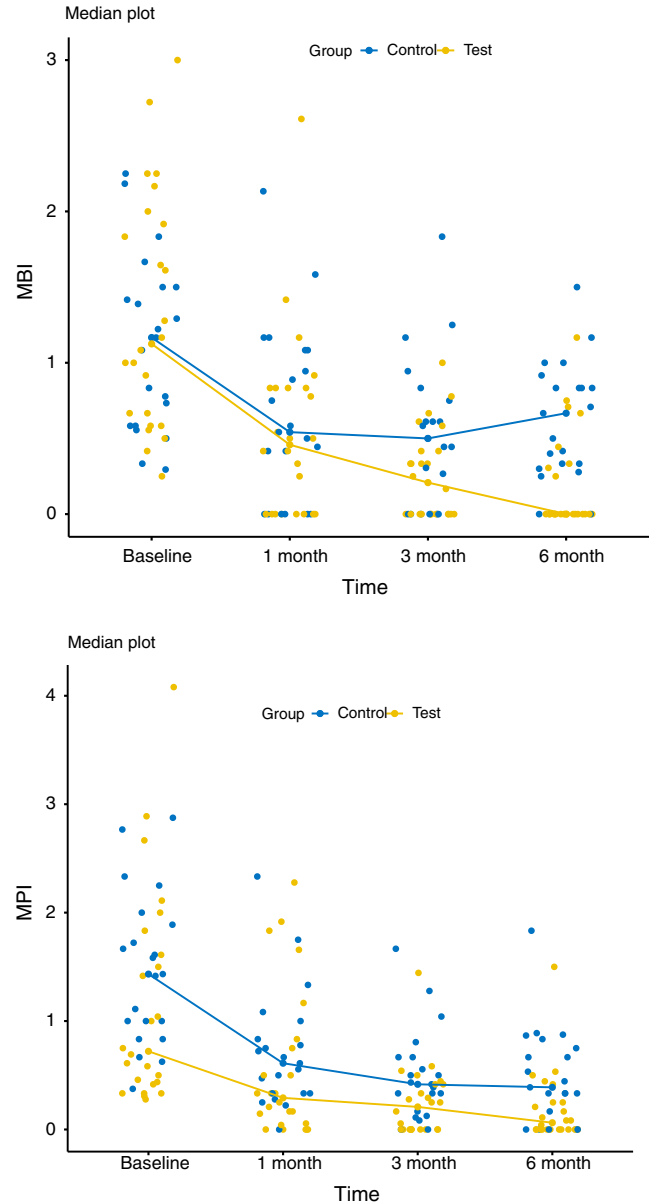


FIGURE 4 Changes in mBI, modified bleeding index (Mombelli et al., 1987) and mPI, modified plaque index (Mombelli et al., 1987) during the course of the study

Since both groups underwent standard mechanical therapy for the treatment of peri-implant mucositis, all the outcome variables were significantly reduced in both groups at 1 month (mBI, BOP, mPI and PPDi). The fact that the prostheses were removed prior the instrumentation allowed a proper access for the debridement. However, at subsequent visits the trend of these clinical variables was different between groups, having the test group a consistent improvement in the measured clinical parameters throughout the experimental period, while in the control group there was a clear rebound. These results, therefore, clearly indicate that the adjunctive modification of the prosthesis contours resulted in a significant reduction in the peri-implant mucosa inflammation and in the percentage of sites with a complete resolution of the inflammation

when compared to the standard treatment alone for a postoperative period of 6 months.

This tendency of improvement in clinical parameters over time has been previously reported in other RCTs studying the efficacy of interventions to treat PM (Ribben-Grundstrom, Norderyd, Andre, & Renvert, 2015). However, in this investigation this continuous improvement was only observed in the test group, with reductions in mBI between baseline-1 m, baseline-3 m, and baseline-6 m accounting for 0.79 ($SD = 0.71$), 1.07 ($SD = 0.77$) and 1.14 ($SD = 0.96$), respectively. Conversely, in the control group, there was a worsening in mBI between 3 and 6 months [-0.09 ($SD = 0.42$)].

One month following treatment, 33.3% of patients in the test and 28.6% in the control groups demonstrated a complete resolution of BOP. These percentages, however, decreased to 9.6% at 6 months in the control group. These results with the conventional treatment to manage PM were markedly inferior to those reported previously in the literature ranging between 38% and 83.3% (Hallstrom, Persson, Lindgren, Olofsson, & Renvert, 2012; Heitz-Mayfield et al., 2011; Menezes, Fernandes-Costa, Silva-Neto, Calderon, & Gurgel, 2016; Pulcini et al., 2019; Ribben-Grundstrom et al., 2015). In contrast, in the test group, this percentage increased to 66.6%. When comparing with other studies, it should be noted that only patients with a prosthesis being considered as inappropriate were selected, what may explain clearly the poor results in the resolution of the inflammation. Conversely, the continuous increase in disease resolution shown in the test group underlies the importance of modifying the prosthesis contours in these patients.

These clear differences in the changes in the outcome variables assessing inflammation of the peri-implant tissues did not match, however, with the results regarding plaque accumulation. Although statistically significant differences were observed between groups for mPi at 3 ($p = 0.01$) and 6 months ($p < 0.01$), when assessing the changes in plaque overtime, there were no statistically significant differences between the groups. An explanation for this fact might be that mPi was registered with the prostheses in place. More revealing results could have been obtained if plaque accumulation had been recorded directly from the neck of the implant, removing the prostheses, where a direct impact in tissue health is found.

At baseline, differences in probing pocket depth (PPDi) were significantly higher in the test group compared with the control group [3.27 ($SD = 1.02$) mm vs. 2.86 ($SD = 0.69$) mm, respectively]. However, there are other factors that influence the position of the peri-implant mucosal margin and probing depth other than the inflammatory changes, such as the implant depth; implant angulation or the thickness of the peri-implant mucosa (Renvert, Persson, Pirih, & Camargo, 2018). In fact, the GEE analysis has shown that after adjusting for baseline PPDi, differences between groups in mBI at 6-month evaluation were still statistically significant, and baseline PPDi had no impact in the results at any time point ($p = 0.06$).

The general patient variables, such as FMPI, FMBI and FMPPD, remained stable during the study, without any statistical differences between the groups, since these affect the patient as a whole,

including his/her cognitive level and patient skills in performing oral hygiene practices, as well as their compliance and behaviour.

The possible influence of the prosthesis design on the peri-implant tissue health has been studied by other researchers; Serino and Strom (2009) stressed the importance of the implant-supported prosthesis design in order to promote accessibility to oral hygiene around implants. In this study, clinical variables of those subjects referring PI were analysed in order to elucidate its relationship with the development of the disease. The site-level analysis showed that a high proportion of implants with the diagnosis of PI (48%) were associated with no access for appropriate oral hygiene measures (65% positive predictive value). Those implants reporting a proper ability to perform hygiene measures had only 4% of PI (82% negative predictive value). Results derived from this study emphasize the importance of local factors such as accessibility for oral hygiene at the implant sites. Furthermore, in a cross-sectional study (Katafuchi, Weinstein, Leroux, Chen, & Daubert, 2018), the emergence angle and emergence profiles of the restoration (convex, straight, concave) were evaluated to determine their association with PI. An angle of the restoration higher than 30 was associated with a significantly higher prevalence of PI (28.8% vs. 16.3%, respectively). These results clearly suggest that over-contoured restorations around dental implants (wide emergence angle and convex profile) have a negative impact on the peri-implant health and could increase the risk of developing PI.

It is not only important to achieve an excellent adaptation between the prosthetic abutment and the implant, but also an adequate design and contour of the prosthesis particularly at the connection of the implant shoulder to the secondary components (Chaves, Stephen Lovell, & Tahmasebi, 2013).

The impact of these factors on the development of PM has the same or even a greater importance, since PM precedes PI in the same way than gingivitis precedes periodontitis. Although the conversion of PM to PI is difficult to evaluate in longitudinal studies, it has been shown that those patients with PM in the absence of supportive therapy have a higher incidence of PI after 5 years (Costa et al., 2012). Thus, the endpoint of the prevention of PI shall aim at the prevention of PM.

In spite of the results shown in this clinical trial, they should be interpreted with caution, blinding of the examiner could not be performed due to the easy identification of the patients belonging to the test group. Furthermore, a longer follow-up may be needed to assess the persistence of these results over time.

5 | CONCLUSIONS

Despite the limitations of this clinical trial, it has demonstrated that the modification of the prosthesis contours, when this restoration has been considered inappropriately designed, rendered significant benefits in reducing peri-implant mucosal inflammation and in achieving a higher resolution of the inflammation. In these patients, these results consistently improved during the 6-month

duration of this study, in contrast with the results from the control group where mucosal inflammation clearly rebounded after 3 months.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to Queralt Miró, Universitat Internacional de Catalunya, for her help in the statistical analysis.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interests related to the content of this manuscript.

ORCID

Beatriz Tapia  <https://orcid.org/0000-0001-5542-7659>

Cristina Valles  <https://orcid.org/0000-0002-2690-1208>

José Nart  <https://orcid.org/0000-0002-2363-4992>

Mariano Sanz  <https://orcid.org/0000-0002-6293-5755>

David Herrera  <https://orcid.org/0000-0002-5554-2777>

REFERENCES

- Ainamo, J., & Bay, I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal*, 25, 229–235.
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., ... Zitzmann, N. (2018). Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), S286–S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
- Blasi, A., Iorio-Siciliano, V., Pacenza, C., Pomingi, F., Matarasso, S., & Rasperini, G. (2016). Biofilm removal from implants supported restoration using different instruments: A 6-month comparative multicenter clinical study. *Clinical Oral Implants Research*, 27, e68–73. <https://doi.org/10.1111/clr.12530>
- Boynuegri, D., Nemli, S. K., & Kasko, Y. A. (2013). Significance of keratinized mucosa around dental implants: A prospective comparative study. *Clinical Oral Implants Research*, 24, 928–933. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02475.x>
- Chaves, E. S., Stephen Lovell, J., & Tahmasebi, S. (2013). Implant-supported crown design and the risk of peri-implantitis. *Clinical advances in Periodontics*, 4, 118–126. <https://doi.org/10.1902/cap.2013.120117>
- Casado, P. L., Villas-Boas, R., de Mello, W., Duarte, M. E., & Granjeiro, J. M. (2013). Peri-implant disease and chronic periodontitis: Is interleukin-6 gene promoter polymorphism the common risk factor in a Brazilian population? *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 28(1), 35–43. <https://doi.org/10.11607/jomi.2867>
- Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O., Ferreira, S. D., Silva, G. L., & Costa, J. E. (2012). Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: A 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, 173–181. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x>
- Derks, J., Schaller, D., Hakansson, J., Wennström, J. L., Tomasi, C., & Berglundh, T. (2016). Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: Prevalence of peri-implantitis. *Journal of Dental Research*, 95, 43–49. <https://doi.org/10.1177/0022034515608832>
- Hallstrom, H., Persson, G. R., Lindgren, S., Olofsson, M., & Renvert, S. (2012). Systemic antibiotics and debridement of peri-implant mucositis. A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 39, 574–581. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01884.x>
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Salvi, G. E., Botticelli, D., Mombelli, A., Faddy, M., & Lang, N. P. (2011). Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: A randomised controlled clinical trial. *Clinical Oral Implants Research*, 22, 237–241. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.02078.x>
- Katafuchi, M., Weinstein, B. F., Leroux, B. G., Chen, Y. W., & Daubert, D. M. (2018). Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: A cross-sectional radiographic analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 225–232. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12829>
- Laine, M. L., Morre, S. A., Murillo, L. S., van Winkelhoff, A. J., & Pena, A. S. (2005). CD14 and TLR4 gene polymorphisms in adult periodontitis. *Journal of Dental Research*, 84, 1042–1046. <https://doi.org/10.1177/154405910508401114>
- Menezes, K. M., Fernandes-Costa, A. N., Silva-Neto, R. D., Calderon, P. S., & Gurgel, B. C. (2016). Efficacy of 0.12% chlorhexidine gluconate for non-surgical treatment of peri-implant mucositis. *Journal of Periodontology*, 87, 1305–1313. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160144>
- Merli, M., Bernardelli, F., Giulianelli, E., Toselli, I., Moscatelli, M., Pagliaro, U., & Nieri, M. (2014). Inter-rater agreement in the diagnosis of mucositis and peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 927–933. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12291>
- Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E. Jr, & Land, N. P. (1987). The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology Immunology*, 2, 145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1987.tb00298.x>
- Nascimento, C. D., Pita, M. S., Fernandes, F., Pedrazzi, V., de Albuquerque Junior, R. F., & Ribeiro, R. F. (2014). Bacterial adhesion on the titanium and zirconia abutment surfaces. *Clinical Oral Implants Research*, 25, 337–343. <https://doi.org/10.1111/clr.12093>
- O'Leary, T. J., Drake, R. B., & Naylor, J. E. (1972). The plaque control record. *Journal of Periodontology*, 43, 38. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38>
- Pimentel, S. P., Shiota, R., Cirano, F. R., Casarin, R. C. V., Pecorari, V. G. A., Casati, M. Z., ... Ribeiro, F. V. (2018). Occurrence of peri-implant diseases and risk indicators at the patient and implant levels: A multi-level cross-sectional study. *Journal of Periodontology*, 89, 1091–1100. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0599>
- Pontoriero, R., Tonelli, M. P., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S. R., & Lang, N. P. (1994). Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 5, 254–259. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.1994.050409.x>
- Pulcini, A., Bollain, J., Sanz-Sanchez, I., Figuero, E., Alonso, B., Sanz, M., & Herrera, D. (2019). Clinical effects of the adjunctive use of a 0.03% chlorhexidine and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse in the management of peri-implant diseases: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 46, 342–353. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13088>
- Renvert, S., Persson, G. R., Pirihi, F. Q., & Camargo, P. M. (2018). Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S304–S312. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0588>
- Renvert, S., Roos-Jansaker, A. M., & Claffey, N. (2008). Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 305–315. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01276.x>
- Riben-Grundstrom, C., Norderyd, O., Andre, U., & Renvert, S. (2015). Treatment of peri-implant mucositis using a glycine powder air-polishing or ultrasonic device: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 42, 462–469. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12395>
- Rodrigo, D., Sanz-Sanchez, I., Figuero, E., Llodra, J. C., Bravo, M., Caffesse, R. G., ... Herrera, D. (2018). Prevalence and risk indicators

- of peri-implant diseases in Spain. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 1510–1520. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13017>
- Salvi, G. E., Aglietta, M., Eick, S., Sculean, A., Lang, N. P., & Ramseier, C. A. (2012). Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clinical Oral Implants Research*, 23, 182–190. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x>
- Salvi, G. E., & Zitzmann, N. U. (2014). The effects of anti-infective preventive measures on the occurrence of biologic implant complications and implant loss: A systematic review. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 29(Suppl), 292–307. <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.1>
- Sanz, M., & Chapple, I. L. (2012). Clinical research on peri-implant diseases: Consensus report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(Suppl 12), 202–206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01837.x>
- Serino, G., & Strom, C. (2009). Peri-implantitis in partially edentulous patients: Association with inadequate plaque control. *Clinical Oral Implants Research*, 20, 169–174. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2008.01627.x>
- Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Marinello, C. P., & Lindhe, J. (2001). Experimental peri-implant mucositis in man. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, 517–523. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: de Tapia B, Mozas C, Valles C, Nart J, Sanz M, Herrera D. Adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2019;00:1–11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13169>

Artículo 2.

Beatriz de Tapia, Cristina Valles, Tiago Amaral, David Herrera, Mariano Sanz, José Nart. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*. 2019 May;46(5):586-596. doi: 10.1111/jcpe.13095

El efecto coadyuvante de un cepillo de titanio en la descontaminación mecánica durante la terapia regenerativa en periimplantitis

Objetivo: Evaluar los cambios en las variables clínicas y radiográficas tras la descontaminación de la superficie del implante con ultrasonidos, peróxido de hidrógeno al 3% y un cepillo de titanio, combinado con el uso de un injerto de hidroxiapatita/beta-fosfato tricálcico y una membrana de colágeno, en el tratamiento de defectos infraóseos en implantes, a 6 y 12 meses.

Material y métodos: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego sobre 30 pacientes. En el grupo control, la superficie del implante se descontaminó química y mecánicamente con peróxido de hidrógeno al 3% y ultrasonidos con puntas de plástico, respectivamente, mientras que en el grupo de estudio también se aplicó el cepillo de titanio. Los defectos infraóseos en ambos grupos se rellenaron con un material aloplástico y se cubrieron con una membrana de colágeno.

Resultados: A los 12 meses, la reducción en la profundidad de sondaje fue de 4.87 mm (DE 1.55) y 2.85 mm (DE 1.91), respectivamente, para los grupos de estudio y control ($p=0.009$). En concordancia la profundidad de sondaje residual fue 3.6 mm (DE 0.91) y 4.92 mm (DE 1.26), respectivamente ($p=0.007$). El uso adicional del cepillo de titanio durante el tratamiento regenerativo de periimplantitis resultó en una mayor reducción de la profundidad de sondaje transcurridos 12 meses.

Conclusiones: El uso adicional del cepillo de titanio en el tratamiento regenerativo de la periimplantitis consiguió reducir en mayor medida, de manera estadísticamente significativa, la profundidad de sondaje alrededor de los implantes tratados, tras 12 meses de evaluación.

The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized controlled clinical trial

Beatriz de Tapia¹  | Cristina Valles¹  | Tiago Ribeiro-Amaral¹  | Carolina Mor¹  | David Herrera²  | Mariano Sanz²  | José Nart¹ 

¹Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain

²Etiology and Therapy of Periodontal Diseases Research Group, University Complutense of Madrid, Madrid, Spain

Correspondence

Cristina Valles, Department of Periodontology, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain.
Email: cristinavallveg@uic.es

Funding information

The materials used in the present study [Straumann® BoneCeramic™ (Straumann AG, Basel, Switzerland), collagen membrane Cytoplast™ (Osteogenics®, Lubbock, TX, USA) and TiBrush® (Straumann)] were provided by Straumann and Osteogenics Companies. These companies, however, did not intervene in the design, execution and data interpretation of this study. Similarly, these companies did not participate in the preparation, review or approval of the manuscript.

Abstract

Aim: To evaluate an additional mechanical approach, a titanium brush, in the implant surface decontamination performed during the regenerative surgical therapy of peri-implantitis.

Material and Methods: A randomized double-blinded clinical trial, with a 1-year follow-up, was carried out. After a hygienic phase, peri-implantitis-affected implants were randomly assigned to a control or to a test group. In the control group, implant surface was decontaminated both mechanically and chemically with 3% H₂O₂ and plastic ultrasonic scalers, respectively, while in the test group, a titanium brush was also applied. Intra-bony defects in both groups were filled with an alloplastic material (β-tricalcium phosphate and hydroxyapatite) and covered with a collagen membrane. The primary outcome was the reduction in probing pocket depth (PPD) at the deepest site.

Results: Thirty patients were included, 15 in each group. At 12 months, reduction in PPD was 4.87 (standard deviation [SD] 1.55) mm and 2.85 (SD: 1.91) mm, respectively ($p = 0.009$). The correspondent figures for residual PPD were 3.6 (SD: 0.91) and 4.92 (SD: 1.26) mm, respectively ($p = 0.007$).

Conclusions: The additional use of a titanium brush during regenerative treatment of peri-implantitis resulted in statistically significant benefits in terms of PPD reduction after 12 months.

KEYWORDS

bone regeneration, decontamination, peri-implantitis, surgical regenerative therapy, titanium brush

1 | INTRODUCTION

The use of titanium dental implants for reconstructing the lost dentition has demonstrated a high degree of success in achieving osseointegration (97%–98%) and long-term predictability (survival rates of, approximately, 89% after 10 years of service) (Berglundh, Persson, & Klinge, 2002; Pjetursson, Sailer, Zwahlen, & Hammerle,

2007). In spite of this good prognosis, implant-related complications, both biological and mechanical, do occur, namely peri-implant diseases. In the 2017 World Workshop on Periodontology, these diseases were classified in two distinct conditions, peri-implant mucositis defined by the presence of reversible inflammatory changes, as bleeding on gentle probing, erythema, swelling and/or suppuration in the mucosa around an implant (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018),

and peri-implantitis, defined as a biofilm-associated pathological condition occurring in tissues around dental implants, characterized by inflammation in the peri-implant mucosa and subsequent progressive loss of supporting bone (Schwarz, Derks, Monje, & Wang, 2018).

The predictability of treatment of peri-implantitis remains controversial, with evidence of results from controlled clinical studies pointing out that non-surgical treatment appears to be unpredictable with potential beneficial clinical outcomes limited to a period of 6–12 months (Renvert, Roos-Jansaker, & Claffey, 2008). The surgical treatment, therefore, is the current standard of care, with a resective or regenerative approach depending on the morphology and anatomy of the bone defects resulting from the disease (Claffey, Clarke, Polyzois, & Renvert, 2008). In presence of these infrabony lesions, regenerative procedures have demonstrated efficacy, not only in increased bone fill of the lesions, but also in arresting peri-implant bone loss and reducing bleeding on probing (BOP) (Schwarz, John, Sahm, & Becker, 2014; Schwarz, John, Schmucker, Sahm, & Becker, 2017; Schwarz, Sahm, Bieling, & Becker, 2009). In a systematic review evaluating the results of these interventions in 173 implants, 85.5% of implants showed gain in bone level, while 4% failed to gain any new bone or showed bone loss and 18 (10.4%) showed complete fill of the intrabony defect (Sahrmann, Attin, & Schmidlin, 2011). The predictability and long-term stability of these procedures are, however, still a matter of controversy.

With the use of these regenerative approaches, re-osseointegration of contaminated implant surfaces may be possible (Renvert, Polyzois, & Maguire, 2009), although largely depends on our ability to decontaminate the implant surface and the bone regenerative technology used. Irrespective of the biomaterials used in bone regeneration, the primary objective in the treatment of peri-implantitis is to remove the biofilm from the implant surface in order to allow proper healing. This objective becomes a real challenge with the moderately rough surfaces used in current dental implants, which not only tend to accumulate more biofilm, but also make its removal with mechanical and chemical methods more difficult (Teughels, Van Assche, Sliopen, & Quirynen, 2006).

The advent of new debridement instruments may improve our current implant surface decontamination approaches (Claffey et al., 2008). A new titanium brush made of titanium bristles with a stainless steel shaft has been recently commercialized for the open debridement of titanium surfaces during the surgical treatment of peri-implantitis. In vitro investigations with the use of confocal laser microscopy and contact profilometry have shown that these titanium brushes did not significantly alter the micro-surface topography of both machined and SLA implants (Park, Jeon, & Ko, 2015). Furthermore, improved plaque removal was observed when compared with steel curettes (John, Becker, & Schwarz, 2014)."

However, evidence from clinical studies is still lacking. It was, therefore, the aim of this randomized double-blinded controlled clinical trial to evaluate the clinical and radiographic effect of the

Clinical Relevance

Scientific rationale for study: Bone regeneration of peri-implant defects is one of the surgical approaches in the treatment of peri-implantitis, although there is controversy regarding its predictability and long-term stability. Decontamination of the implant surface is one of the key factors that may affect the results, and there is still a lack of a predictable protocol for effective surface treatment.

Principal findings: When compared with the control treatment, the additional use of a titanium brush resulted in improved outcomes in probing pocket depth reduction, bleeding on probing and radiographic bone fill at 12 months.

Practical implications: These results provide evidence that the titanium brush could improve implant surface decontamination during surgical interventions aimed for the treatment of peri-implantitis.

adjunctive application of a titanium brush, compared with the standard decontamination using ultrasonic devices and application of 3% H₂O₂, during the decontamination of the implant surface in regenerative surgical peri-implantitis interventions.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Ethical statements

The protocol was approved by the Ethics Committee at Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Barcelona (Ref. PER-ECL-2013-05), and the study was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki and Ethical Conduct for Research with Human Beings. Prior to participation, written consent was obtained from all participants. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03512730), and experimental procedures were performed from September 2013 until July 2017.

2.2 | Study design and study group allocation

The present study was designed as a prospective, double-blinded, randomized, controlled, clinical trial with a parallel design of 12-month duration. Figure 1 depicts the flow chart of the study. The reporting of this clinical trial has followed the Consolidated Standards of Reporting (CONSORT) guidelines.

Patients were randomly allocated to the test and control groups following randomization tables with permuted blocks of four, while treatment allocation was concealed by using opaque envelopes, which were labelled with the patient study number and opened immediately before the decontamination procedure by an investigator not involved in the surgical interventions or in the outcome evaluations.

CONSORT 2010 Flow Diagram

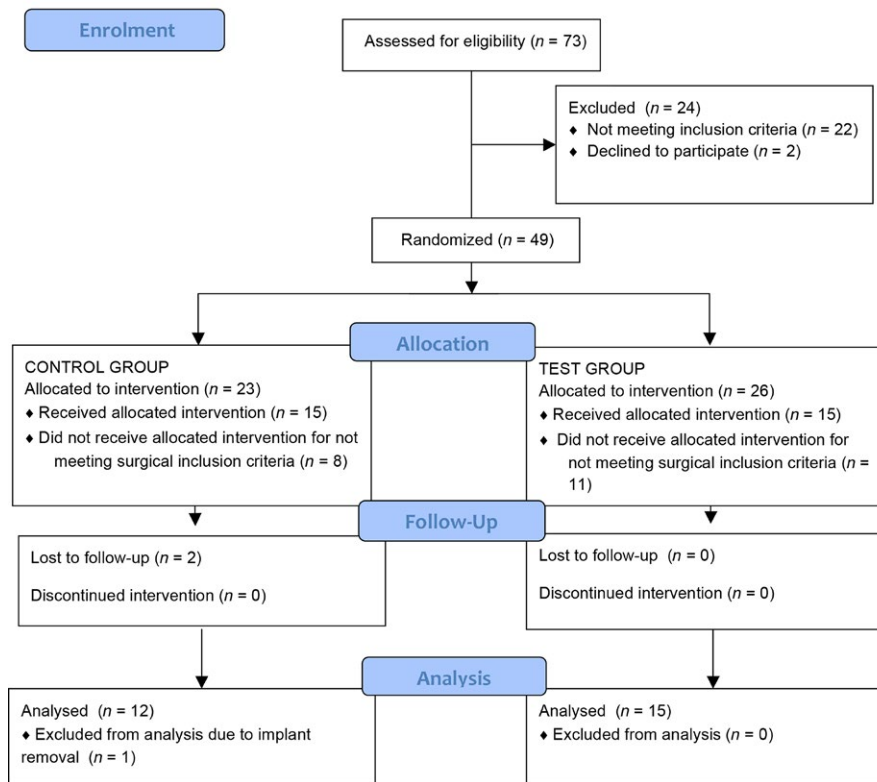


FIGURE 1 CONSORT Flow diagram of the study

2.3 | Study population

Subjects attending the Department of Periodontology at the UIC were consecutively screened for recruitment. One calibrated investigator evaluated the subjects and was responsible for enrolling the patients (B.dT) if they fulfilled the following inclusion and exclusion criteria.

2.3.1 | Inclusion criteria

Patients should present at least one titanium implant exhibiting peri-implantitis (implant probing pocket depth (PPD) ≥ 6 mm with bleeding and/or pus suppuration on probing and peri-implant bone loss $>30\%$ of the implant surface) (Atieh, Alsabeeha, Faggion, & Duncan, 2013). Moreover, subjects should have the remaining dentition free from active periodontal disease or underwent periodontal therapy and have proper periodontal maintenance care and a good level of oral hygiene (plaque Index $\leq 25\%$) (O'Leary, Drake, & Naylor, 1972). The affected implant should have at least 2 mm of keratinized peri-implant mucosa and intrasurgically must demonstrate the presence of an osseous defect with at least two bone walls and a depth of 3 mm of intrabony component.

2.3.2 | Exclusion criteria

Subjects will be excluded if in presence of systemic diseases that could influence the outcome of the therapy, pregnant or lactating

women, heavy smokers (≥ 10 cigarettes/day), aesthetically compromised and those subjects who received systemic antibiotics in the past 3 months or treatment of peri-implantitis in the last 12 months.

2.4 | Treatment

2.4.1 | Non-surgical therapy

Following the screening examination, all subjects received proper oral hygiene measures and affected implants were treated with subgingival scaling with plastic curettes and irrigation with 0.12% chlorhexidine (CHX) digluconate (Perio-Aid®, Dentaid, Barcelona, Spain).

2.4.2 | Surgical treatment

The treatment protocol is depicted in Figure 2. All surgical procedures were performed by the same experienced periodontist (C.V).

Supraconstructions were removed before starting the surgical procedure, whenever possible. After rinsing with 0.12% CHX during 1 min and the appropriate local anaesthesia, intrasulcular incisions were designed and mucoperiosteal flaps were raised. Granulation tissue was removed using curettes and an ultrasonic device (DTE-D5, Woodpecker®, Guilin, China) with teflon-coated tips. The implantoplasty procedure (Ramel et al., 2016) was used to eliminate the supracrestal exposed moderate rough titanium surface of the implant using a diamond bur of 40- and 15- μm grit size (Komet®,

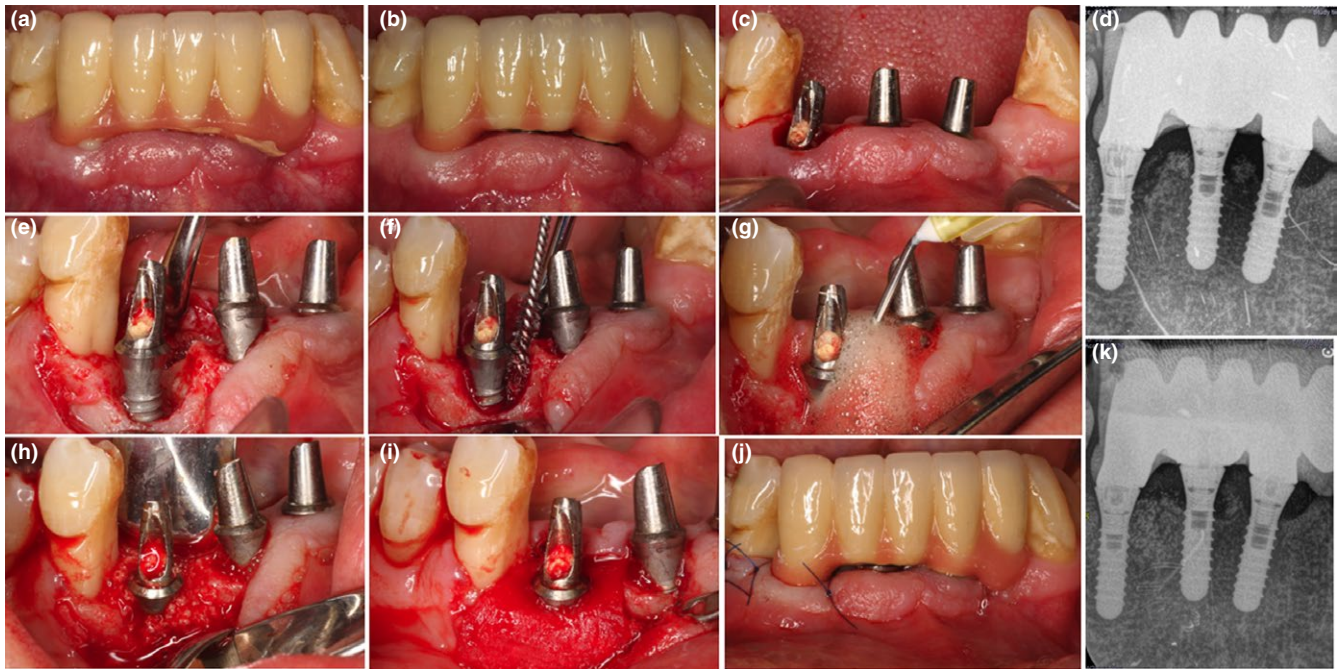


FIGURE 2 (a) Clinical situation at baseline. (b) Clinical situation after phase I therapy. (c) Clinical situation after phase I therapy and prosthesis removal. (d) Baseline radiographic examination. (e) Peri-implantitis defect configuration after complete granulation tissue debridement. (f) Mechanical decontamination of the implant surface using the titanium brush. (g) Chemical decontamination of the implant surface using 3% H₂O₂. (h) Alloplastic graft (β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite) is applied in the peri-implantitis defect. (i) Collagen membrane covering the entire defect. (j) The flap is repositioned allowing a non-submerged healing. (k) Radiographic examination immediately after surgery

Lemgo, Germany). Once the threads were eliminated, the resulting surface was polished with an Arkansas stone (Komet®).

The infrabony component of the implant surface was further decontaminated. In the control group, with mechanical debridement using plastic ultrasonic scalers and with further chemical rinsing with 3% H₂O₂. In the test group, this treatment was supplemented by the use of a titanium brush (Ti-Brush™, Straumann® AG, Basel, Switzerland) with an oscillating low speed (900 rpm).

In both treatment groups, the intrabony component of the defect was filled with an alloplastic bone replacement graft consisting of hydroxyapatite/tricalcium phosphate (Straumann® BoneCeramic™, Straumann AG, Basel, Switzerland) moistened in sterile saline for 5 min. Defects were then covered with a collagen membrane (Cytoplast™, Osteogenics®, Lubbock, TX, USA) over the entire defect. The flaps were then repositioned with polypropylene 5/0 interrupted sutures (Aragó®, Barcelona, Spain) allowing for a non-submerged healing with the patient wearing the prosthesis on the treated implants.

Post-surgically, all patients were recommended to use a 0.12% CHX mouth rinse, twice daily for 2 weeks. Moreover, a combination of 500 mg amoxicillin and 500 mg metronidazole, three times a day, was prescribed for 7 days. In the case of allergy to amoxicillin, clindamycin (300 mg every 6 hr) was used.

Sutures were removed after 15 days, and patients were instructed to re-install mechanical tooth cleaning first with an ultra-soft brush for 1 week and then regular toothbrushing.

Patients were seen at weekly intervals for the first 4 weeks to monitor healing and, then, at 3-month intervals during the first year. Treatment outcomes were evaluated at 12 months (Figure 3).

2.5 | Clinical and radiographic outcomes

At baseline and at 6 (T1) and 12 months (T2), the same blinded and calibrated examiner (B.dT) recorded the following clinical variables using a manual periodontal probe (PCP-UNC 15; Hu-Friedy®, Chicago, IL, USA):

- Plaque index (PII) (O'Leary et al., 1972);
- BOP, assessed dichotomously with either presence/absence of bleeding within 30 s after gently probing;
- Suppuration on probing (SOP), with either presence/absence of suppuration after probing;
- Peri-implant PPD, measured from the mucosal margin to the bottom of the probable pocket and assessed at six sites per implant;
- Marginal recession (MR), measured from the implant neck to the mucosal margin and assessed at six sites per implant.

The changes in PPDd at the deepest site (from baseline to 12 M post-operatively) were the primary outcome of this RCT. A customized acrylic stent with six vertical grooves (mesiobuccal, midbuccal, distobuccal, mesiolingual, midlingual and distolingual) per implant was constructed to provide adequate reproducibility for both the direction and the angulation of the probe. The average of the six measurements per

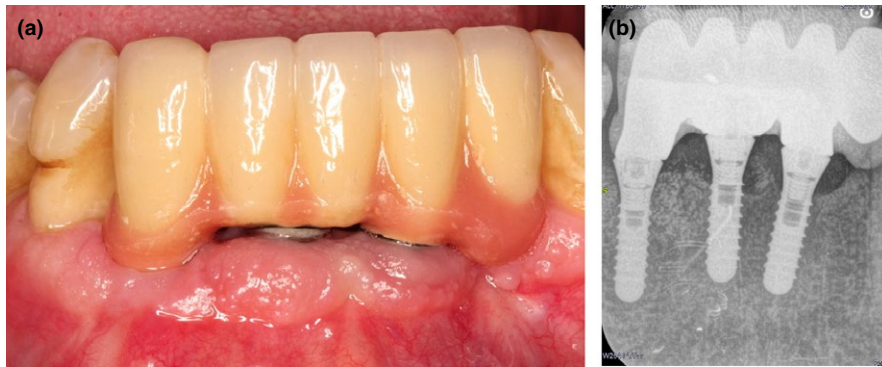


FIGURE 3 (a) Clinical situation at 12-month follow-up. (b) Radiographic examination at 12-month follow-up

implant was calculated to obtain the implant score (PPDm), but only the deepest PPD was used for calculating the PPD changes (PPDd).

2.5.1 | Radiographic assessment

Similarly, an individualized silicon bite block was constructed to obtain a parallel X-ray projection and to ensure standardization and reproducibility of the radiographic images. Digitized periapical X-rays, using a photostimulable phosphor system, were taken at the same time points as those described for clinical parameters.

Once the digitized radiographs were calibrated using the known dimensions of the implant as reference values, the resulting images were measured by means of an image software (ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

The following measurements were recorded by a different blinded and calibrated examiner (T.A) at the mesial and distal aspects of the treated implants:

- Bone level (BL), distance (in mm) between the implant shoulder and the bottom of the defect;
- Intra-bony defect (ID), distance (in mm) between the bottom of the defect and the line connecting the distal and mesial interproximal bone crest.

The mesial and distal measurements were averaged to obtain the implant score (BLm, IDm and BFm) while the site corresponding to the PPDd was used for calculating the bone changes. Radiographic bone fill (BF) was calculated using the method described by Jepsen et al. (2016):

$$BF = (BL_{\text{baseline}} - BL_{6/12\text{months}}) / (ID_{\text{baseline}}) \times 100$$

Finally, a compound outcome consisting of absence of PPD ≥ 5 mm, with no BOP/SOP and no additional peri-implant bone loss at the 12-month visit, was considered as treatment success (Heitz-Mayfield et al., 2018).

2.5.2 | Intra-examiner reliability

The examiners B.dT and T.A were calibrated by calculating intra-class correlation coefficient after evaluating clinical and radiographic outcomes, using five patients with peri-implantitis, which were not involved

in the study, and were examined in two separate occasions, 1 week apart.

2.6 | Data and statistical analyses

The sample size was calculated using changes in PPD as the primary outcome variable. Thirty patients (15 subjects in each group) were necessary to detect a difference of ≥ 1 mm in PPD assuming a mean standard deviation (SD) of 0.9 (Schwarz, Sahm, Schwarz, & Becker, 2010). This calculation assumes an alpha error of 0.05, a beta error of 0.2 and a statistical power of 80%. In addition, 12% of loss to follow-up was taken into account.

The patient was considered as the unit of analysis, and results of the main outcome variable (PPD changes) as well as the secondary variables, PII, BOP, SOP, MR, BL, ID and BF, were expressed in means, SD and CI. The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of distributions.

Quantitative variables were compared using the Student *t* test (<2 categories), analysis of variance [ANOVA] (>2 categories), linear regression test and Scheffé's multiple comparisons test or U Mann-Whitney. The linear relationship between the quantitative variables was calculated using Pearson's correlation coefficient or Spearman's rank correlation test (when variable not normally distributed). Changes vs. baseline were analysed by Wilcoxon non-parametric test or McNemar test.

Qualitative variables were also expressed in absolute frequencies and percentages. Comparisons in qualitative variables were calculated using the chi-squared test or Fisher's exact test (frequency < 5).

A final age-adjusted linear regression analysis using an ANCOVA approach was performed in order to find an independent relationship between study group and changes in PPD.

Level of significance was set at 0.05. The SPSS version 19.00 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for all analyses.

3 | RESULTS

3.1 | Intra-examiner reproducibility

The intra-examiner reproducibility resulted in intra-class correlation coefficients of 0.97 (CI: 95% 0.92 to 0.99, standard error [SE]: 0.14) and 0.93 (CI: 95% 0.89 to 0.97, standard error [SE]: 0.19)

TABLE 1 Sociodemographic data at baseline (T0)

	Total	Control group	Test group
Number of patients ^a	30	15	15
Number of implants ^a	30	15	15
Age, mean (SD) ^b	60.5 (12)	55.47 (11.75)	65.53 (10.29)
Gender ^a			
Male, number (%)	10 (33.3)	6 (40)	4 (26.7)
Female, number (%)	20 (66.7)	9 (60)	11 (73.3)
Tobacco ^b			
Light smokers, number (%)	10 (33.3)	4 (26.7)	6 (40)
Never smokers, number (%)	20 (66.7)	11 (73.3)	9 (60)
Implant position ^b			
Maxilla, number (%)	8 (26.67)	4 (26.7)	4 (26.7)
Mandible, number (%)	22 (73.3)	11 (73.3)	11 (73.3)
Type of restoration ^a			
Fixed partial denture, number (%)	9 (30)	4 (26.7)	5 (33.3)
Single crown, number (%)	21 (70)	11 (73.3)	10 (66.7)
Screw or cemented ^a			
Screw retained, number (%)	28 (93.3)	14 (93.3)	14 (93.3)
Cemented, number (%)	2 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)

Notes. Data are presented as mean (standard deviation [SD]) or number (percentage).

In bold, statistically significant differences between groups (test and control) ($p < 0.05$).

^aChi-square or Fisher's test. ^bMann-Whitney U test.

for PPDm (clinical variable) and BLm (radiographical variable), respectively.

3.2 | Data characteristics for the study participants

The characteristics of the study participants are described in Table 1. The sample included 30 patients (sixteen males and fourteen females), with a mean age of 65.53 (SD: 10.30) in the test group and 55.47 (SD: 11.75) in the control group; these differences were statistically significant ($p = 0.038$). Regarding the use of tobacco, ten patients (33.3%) were light smokers (<10 cig/day), two patients (6.7%) were former smokers and 18 patients (60%) had never smoked. No statistically significant differences between groups were observed ($p = 0.692$).

A total of 30 patients with one affected implant each (30) were treated: eight maxillary implants (26.6%) and 22 mandibular implants

(73.3%). Two patients belonging to the control group were lost during the follow-up period before T1 evaluation, one due to displacement to another city and the other due to employment-related reasons.

Only in one patient in the control group, progressive bone loss between T1 and T2 occurred. Patient referred pain and suppuration was present. At this point, the implant had to be explanted and no records of this implant could be taken at T2. The rest of the patients did not suffer major complications, only pain during the first month in one patient in the control group, which subsequently receded and membrane exposure in one patient in the test group. All sites resulted in almost complete soft tissue coverage after 10–14 days of healing, and all patients were compliant with the medication.

3.3 | Clinical outcomes

Mean clinical parameters of PII, BOP, SOP, PPDm, PPDd and MR examined at baseline and at 6 and 12 months are summarized in Table 2. At baseline, statistical analysis failed to demonstrate differences between groups in any clinical parameter ($p > 0.05$).

After 6 months of healing (T1), changes in PPDm when compared with baseline measurements were statistically significant ($p < 0.05$) in both experimental and control groups (3.19 mm [SD: 0.68]) and (1.78 mm [SD: 1.15]), respectively. When compared between treatment groups, these differences were also statistically significant ($p = 0.011$). Residual PPD at T1 was 3.19 mm (SD: 0.68) and 4.28 mm (SD: 0.72), respectively; being these differences statistically significant ($p = 0.001$). Similar findings were observed for the changes in the deepest site PPDd for both the test and control groups, with significant reductions of 4.87 mm (SD: 1.19) and (3.00 mm [SD: 1.41], respectively). The inter-group comparisons also yielded statistically significant differences ($p = 0.002$). Residual PPDd at T1 in the test group was 3.6 mm (SD: 0.91), while in the control group was 4.77 mm (SD: 0.83) being these differences, statistically significant ($p = 0.001$).

After 1 year (T2), these statistically significant differences in PPDm between the test and control groups were still observed ($p = 0.044$) [(3.31 mm [SD: 0.72]) vs. 3.87 mm [SD: 0.81]], with a PPD reductions of 2.84 mm (SD: 0.93) and 2.19 mm (SD: 1.31) and, respectively. These differences in mean PPD reductions did not reach the level of significance ($p = 0.204$). When evaluating the deepest site (PPDd), significant differences ($p = 0.007$) between the test [3.60 mm (SD: 0.91)] and control groups (4.92 mm [SD: 1.26]) occurred. Reductions in PPDd between baseline and T2 were respectively in the test and control groups 4.87 mm (SD: 1.85) and 2.85 mm (SD: 1.91), being these differences statistically significant ($p = 0.009$). Changes in PPDm and PPDd during the course of the study are depicted in Figure 4. The changes in gingival margin (MR) at 12 months were respectively 0.4 mm (SD: 0.45) and 0.6 mm (0.62) for the test and control groups, without significant differences between the groups throughout the study.

At baseline, mean PII values were 16.44% (SD: 6.51%) and remained stable throughout the entire observation period (17.82% and 17.13% at 6- and 12-month follow-up, respectively). There were no statistically significant differences within or between groups at any time point.

TABLE 2 Mean clinical parameters measured at baseline (T0), 6 months (T1) and 12 months (T2)

	T0				T1				T2			
	Control group		Test group		Control group		Test group		Control group		Test group	
	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a
PII (%)	18.34 (6.54)	0.133	14.54 (6.12)	0.502	18.54 (6.73)	0.502	17.20 (8.43)	0.419	17.78 (5.90)	0.474	16.56 (8.39)	0.549
BOP (%)	100 (0)	1.000	100 (0)	0.210	45 (52)	0.210	21 (43)	0.210	46 (52)	0.147	20 (41)	0.147
SOP (%)	47 (52)	0.717	43 (51)	0.041	27 (47)	0.041	0 (0)	0.430	23 (44)	0.053	0 (0)	0.585
PPDm (mm)	6.17 (0.98)	0.787	6.16 (1.27)	0.001	4.28 (0.72)	0.001	3.19 (0.68)	0.011	3.87 (0.81)	0.044	3.31 (0.72)	0.204
PPDd (mm)	7.80 (0.94)	0.312	8.47 (1.64)	0.001	4.77 (0.83)	0.001	3.60 (0.91)	0.002	4.92 (1.26)	0.007	3.60 (0.91)	0.009
MR (mm)	0.17 (0.36)	0.073	0.00 (0.00)	0.404	0.37 (0.42)	0.404	0.57 (0.59)	0.060	0.40 (0.45)	0.374	0.60 (0.62)	0.051

Notes. Data are presented as mean (SD) and percentage.

In bold, statistically significant differences between groups (test and control) ($p < 0.05$).

BOP: bleeding on probing; MR: marginal recession; PII: plaque Index (O'Leary et al., 1972); PPDd: probing pocket depth measured at the deepest site per implant; PPDm: probing pocket depth when average of the six sites per implant was used; SOP: suppuration on probing.

^aComparison between groups (Mann-Whitney U test).

Mean BOP decreased from baseline (100%) to T2, being this reduction greater in the test compared with the control group (79% and 55%, respectively), although without reaching statistical significance ($p = 0.147$). Similarly, SOP, no statistically significant differences were observed between the test (0%) and control (23%) groups at T2 ($p = 0.053$).

3.4 | Radiographic outcomes

At baseline, there were no statistically significant differences between the test and control groups for any radiographic parameter ($p > 0.05$). Table 3 depicts radiographic bone parameters before the surgery and at the 6- and 12-month visits for both treatment groups.

BLm changes, from baseline to T1, were greater in the test group (2.41 mm [SD: 1.38]) than in the control group (1.34 mm [SD: 1.30]), but these differences were not statistically significance ($p = 0.560$). Furthermore, no statistically significant differences between groups were found when mean BLd was examined ($p = 0.100$). The changes in BLm between baseline to T2 resulted in statistically significant differences between groups with 2.51 mm (SD: 1.21) and 0.73 mm (SD: 1.26) for the test and control groups, respectively ($p = 0.003$). Similarly, when evaluating the changes in BLd, these differences were statistically significant ($p = 0.007$). Radiographic bone changes are shown in Figure 4.

When calculating the % of bone fill at the deepest site (BFd), statistically significant differences were observed between groups at 6 M (T1) [test group, 84% (SD: 25); control group, 55% (SD: 55); $p = 0.032$]. These results remained stable during the study with % BFd in the test [81% (SD: 22)] and control [52% (SD: 47)] groups, although these differences were not statistically significant at T2 ($p = 0.111$).

A successful treatment was identified in ten individuals (66.7%) in the test group and in three patients (23.1%) in the control group ($p = 0.021$).

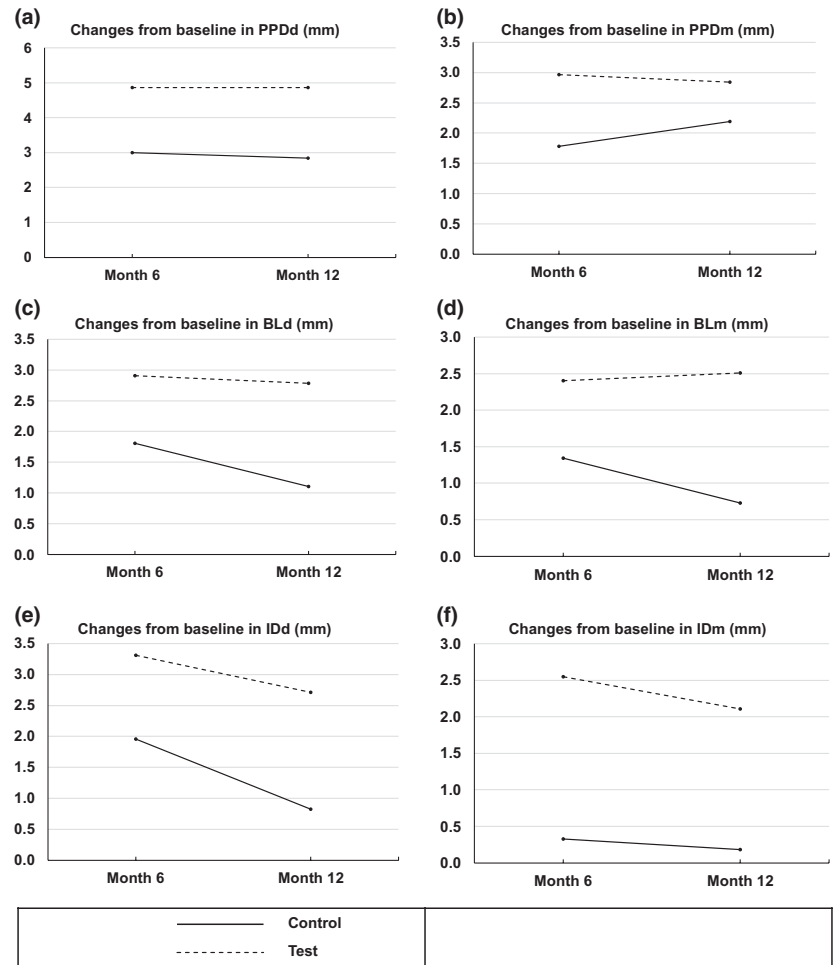
3.5 | Lineal regression model

The ANCOVA model showed that, after adjusting for age, there were statistical significant differences in PPDd changes (between baseline and T2) between both groups (LS mean, -0.95; 95% confidence interval for the difference ranging -1.81 to -0.09; $p = 0.031$).

4 | DISCUSSION

This study evaluating the adjunctive effect of a titanium brush in the decontamination of the implant surface during regenerative peri-implantitis interventions has demonstrated a significant effect at 12 months post-operatively in the main outcome variable (PPD reduction) with significant differences when compared with the standard intra-surgical surface decontamination protocol using ultrasonic teflon tips and irrigation with 3% H₂O₂. This positive effect of the titanium brush has already been demonstrated in in vitro studies (John et al., 2014; Park et al., 2015) and in experimental studies (Carral et al., 2016). In this dog study, four surface decontamination

FIGURE 4 Changes in PPDm, probing pocket depth when average of the six sites per implant was used; PPDd, probing pocket depth measured at the deepest site per implant; BLm, bone Level measured as an average of mesial and distal aspects; BLd, bone Level measured at the deepest site per implant; IDm, intrabony defect measured as an average of mesial and distal aspects; IDd, intrabony defect measured at the deepest site per implant during the course of the study



protocols were compared during the surgical treatment of experimental peri-implantitis (group 1, Tibrush® + CHX + H₂O₂; group 2, Tibrush® + CHX; group 3, ultrasonic scalers + CHX; and group 4, control group, no treatment). Both groups 1 and 2 obtained similar results demonstrating statistically significant better outcomes, in terms of inflammation resolution and clinical attachment gain, when compared with groups 3 and 4.

The efficacy of regenerative surgical therapy in the treatment of peri-implantitis has been evaluated in different systematic reviews using meta-analysis (Chan, Lin, Suarez, MacEachern, & Wang, 2014; Daugela, Cicciu, & Saulacic, 2016). Weighted mean PPD reductions between 2.04–3.16 and 2.78 mm have been described, respectively (Chan et al., 2014; Daugela et al., 2016). These results are in agreement with those from this RCT in the control group (PPDd 2.85 mm) whereas inferior to those attained in the test group (PPDd 4.87 mm). These findings may suggest an added value on using the titanium brush during the implant surface decontamination. The magnitude of these changes is more evident at the deepest sites, what makes the comparison among studies dependent on the defect dimensions.

The added value of the titanium brush during regenerative surgeries has also been reported in prospective case series using different regenerative technologies (Guler, Uraz, Yalim, & Bozkaya, 2017;

Roccuzzo, Gaudio, Lungo, & Dalmaso, 2016), although the nature of these studies prevent the evaluation of the real added value of the titanium brush.

Apart from PPD reductions, absence of BOP has been described as one of the clinical endpoints in the treatment of peri-implantitis (Salvi & Lang, 2004) and a marker of peri-implant hard and soft tissue stability (Sanz & Chapple, 2012). In this clinical trial, a higher BOP reduction was observed in the test group (adjunctive titanium brush) when compared with the control protocol (79% vs. 55%), although these differences were not statistically significant. These results are in agreement with those from (Daugela et al., 2016) reporting a mean reduction of 55% in BOP after the regenerative treatment of peri-implantitis. Similar outcomes have been reported in other studies (Guler et al., 2017; Jepsen et al., 2016) using titanium brushes in conjunction with regenerative therapies.

Similar to the results in probing depth reductions, statistically significant more bone fill at the deepest site at 12 months was found in the test when compared to the control group (2.61 mm vs. 1.17 mm and 81% vs. 52%). These results are similar to those reported by (Jepsen et al., 2016) with mean radiographic bone fill of 3.58 mm, representing a 76% of the defect when using titanium brush plus titanium granules. The radiographic outcomes

TABLE 3 Mean radiological parameters measured at baseline (T0), 6 months (T1) and 12 months (T2)

	T1				T2			
	Control group		Test group		Control group		Test group	
	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a
BLm (mm)	4.15 (0.84)	0.631	3.91 (0.93)	0.036	1.04 (1.20)	0.056	1.20 (1.14)	0.004
BLd (mm)	4.34 (0.94)	0.556	4.22 (0.68)	0.038	1.00 (1.15)	0.102	1.17 (1.09)	0.015
IDm (mm)	3.41 (0.78)	0.239	3.71 (0.77)	0.054	0.48 (0.88)	0.048	0.75 (0.86)	0.844
IDd (mm)	3.51 (0.80)	0.198	3.88 (0.71)	0.089	0.40 (0.72)	0.043	0.58 (0.81)	0.376
BFm (%)	-	-	-	0.146	80 (29)	-	75 (28)	0.062
BFd (%)	-	-	-	0.032	84 (25)	-	81 (22)	0.111
Changes T0-T1	Control group		Test group		Control group		Test group	
	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a
BLm (mm)	2.24 (1.57)	0.631	1.04 (1.20)	0.036	1.34 (1.30)	0.056	2.65 (1.44)	0.004
BLd (mm)	2.27 (1.69)	0.556	1.00 (1.15)	0.038	1.81 (1.89)	0.102	2.61 (1.54)	0.015
IDm (mm)	1.36 (1.45)	0.239	0.48 (0.88)	0.054	0.33 (2.92)	0.048	0.89 (1.36)	0.844
IDd (mm)	1.42 (1.75)	0.198	0.40 (0.72)	0.089	1.96 (1.63)	0.043	1.21 (1.59)	0.376
BFm (%)	56 (51)	-	80 (29)	0.146	-	-	44 (45)	0.062
BFd (%)	55 (55)	-	84 (25)	0.032	-	-	52 (47)	0.111
Changes T0-T2	Control group		Test group		Control group		Test group	
	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a	mean (SD)	p value ^a
BLm (mm)	2.24 (1.57)	0.631	1.04 (1.20)	0.036	1.34 (1.30)	0.056	2.65 (1.44)	0.004
BLd (mm)	2.27 (1.69)	0.556	1.00 (1.15)	0.038	1.81 (1.89)	0.102	2.61 (1.54)	0.015
IDm (mm)	1.36 (1.45)	0.239	0.48 (0.88)	0.054	0.33 (2.92)	0.048	0.89 (1.36)	0.844
IDd (mm)	1.42 (1.75)	0.198	0.40 (0.72)	0.089	1.96 (1.63)	0.043	1.21 (1.59)	0.376
BFm (%)	56 (51)	-	80 (29)	0.146	-	-	44 (45)	0.062
BFd (%)	55 (55)	-	84 (25)	0.032	-	-	52 (47)	0.111

Notes. Data are presented as mean (SD) and percentage.

In bold, statistically significant differences between groups (test and control) ($p < 0.05$).

BFm, radiographic bone fill measured as an average of mesial and distal aspects; BFd, radiographic bone fill measured at the deepest site per implant; BLD, bone Level measured as an average of mesial and distal aspects; BLD, bone Level measured at the deepest site per implant; IDd, intrabony defect measured as an average of mesial and distal aspects.

^aComparison between groups (Mann-Whitney U test).

are superior to those reported by Daugela et al. (2016) (1.86 mm). These discrepancies might be attributed to variances in the surgical protocol and biomaterials used, and radiographic bone fill per se may reflect the defect filled by the biomaterial without necessarily implicating a successful long-term outcome after regenerative treatment of peri-implantitis (Chan et al., 2014). Nevertheless, these results may be interpreted with caution since the calibration of the examiner was performed in non-grafted peri-implantitis sites. It should be mention that, in order to validate grafted sites measurements, double measurements within the relevant material were performed post hoc obtaining an intra-rater agreement of 0.982 (standard error [SE]: 0.077) and an inter-rater agreement of 0.980 (SE: 0.081).

The use of composite therapeutic endpoints has been recommended to assess the efficacy of interventions to treat peri-implantitis (Sanz & Chapple, 2012). Disease resolution has been defined by the presence of shallow pockets without bleeding on probing and no further bone loss. This outcome was attained in this RCT in 66.7% of the implants in the test and in 23.1% of implants in the control group. Similar percentages have been reported in studies evaluating 5-year evolution of surgical peri-implantitis therapy (Heitz-Mayfield et al., 2018; Leonhardt, Dahlen, & Renvert, 2003; Roos-Jansaker, Persson, Lindahl, & Renvert, 2014; Serino, Turri, & Lang, 2015) and 7-years evolution (Rocuzzo, Pittoni, Rocuzzo, Charrier, & Dalmaso, 2017; Schwarz et al., 2017). Although the results obtained in the test group (adjunctive use of the titanium brush) in this study can be comparable to the best outcomes of the previously cited reports, a longer follow-up is needed to validate these outcomes, since regular supportive therapy and strict plaque control measures are needed to maintain the results long-term (Ished, Svenson, Lundberg, & Holmlund, 2018).

In spite of these significant differences, these results should be interpreted with caution, since the sample size is limited, there were significant age differences between groups at baseline and there was no negative control group, due to ethical concerns. In regard to the possible differences in wound healing due to age differences, several studies have shown that in spite of a delay in healing in healthy older adults, there is no actual impairment in the quality of healing (Gosain & DiPietro, 2004; Keylock et al., 2008; Lindhe, Socransky, Nyman, Westfelt, & Haffajee, 1985). The ANCOVA model constructed, demonstrated that, after adjusting for age, differences in PPDd changes from baseline to T2 were still statistically significant between study groups ($p = 0.031$).

5 | CONCLUSIONS

Within the limitations of the present study, the addition of a titanium brush to an implant surface decontamination protocol with ultrasonic devices and 3% H₂O₂, during peri-implantitis regenerative surgery (guided bone regeneration using an alloplastic material plus a collagen barrier membrane), resulted in statistically significant

better results in terms of changes in PPD, BL and success rate, after 12 months.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors express their gratitude to Dr. Cristina Esquinas, Universitat Internacional de Catalunya, for her help in the statistical analysis.

CONFLICT OF INTEREST

The authors, therefore, declare no conflict of interests related to the content of this manuscript.

ORCID

Beatriz Tapia  <https://orcid.org/0000-0001-5542-7659>

Cristina Valles  <https://orcid.org/0000-0002-2690-1208>

Tiago Ribeiro-Amaral  <http://orcid.org/0000-0003-4663-5979>

Carolina Mor  <http://orcid.org/0000-0002-5914-1495>

David Herrera  <https://orcid.org/0000-0002-5554-2777>

Mariano Sanz  <http://orcid.org/0000-0002-6293-5755>

José Nart  <http://orcid.org/0000-0002-2363-4992>

REFERENCES

- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion, C. M. Jr, & Duncan, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontology*, 84, 1586–1598. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.120592>
- Berglundh, T., Persson, L., & Klinge, B. (2002). A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(Suppl 3), 197–212; discussion 232–193. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.29.s3.12.x>
- Carral, C., Munoz, F., Permuy, M., Linares, A., Dard, M., & Blanco, J. (2016). Mechanical and chemical implant decontamination in surgical peri-implantitis treatment: Preclinical “in vivo” study. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 694–701. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12566>
- Chan, H. L., Lin, G. H., Suarez, F., MacEachern, M., & Wang, H. L. (2014). Surgical management of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Journal of Periodontology*, 85, 1027–1041. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130563>
- Claffey, N., Clarke, E., Polyzois, I., & Renvert, S. (2008). Surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 316–332. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01277.x>
- Daugela, P., Ciccui, M., & Saulacic, N. (2016). Surgical regenerative treatments for peri-implantitis: Meta-analysis of recent findings in a systematic literature review. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 7, e15. <https://doi.org/10.5037/jomr.2016.7315>
- Gosain, A., & DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World Journal of Surgery*, 28, 321–326. <https://doi.org/10.1007/s00268-003-7397-6>
- Guler, B., Uraz, A., Yalim, M., & Bozkaya, S. (2017). The comparison of porous titanium granule and xenograft in the surgical treatment of peri-implantitis: A prospective clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 19, 316–327. <https://doi.org/10.1111/cid.12453>
- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Salvi, G. E. (2018). Peri-implant mucositis. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl 1), S257–S266. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0488>
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Salvi, G. E., Mombelli, A., Loup, P. J., Heitz, F., Kruger, E., & Lang, N. P. (2018). Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clinical Oral Implants Research*, 29, 1–6. <https://doi.org/10.1111/clr.12910>
- Isehede, C., Svenson, B., Lundberg, P., & Holmlund, A. (2018). Surgical treatment of peri-implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3- and 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, 744–753. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12894>
- Jepsen, K., Jepsen, S., Laine, M. L., Anssari Moin, D., Pilloni, A., Zeza, B., ... Renvert, S. (2016). Reconstruction of peri-implant osseous defects: A multicenter randomized trial. *Journal of Dental Research*, 95, 58–66. <https://doi.org/10.1177/0022034515610056>
- John, G., Becker, J., & Schwarz, F. (2014). Rotating titanium brush for plaque removal from rough titanium surfaces—an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*, 25, 838–842. <https://doi.org/10.1111/clr.12147>
- Keylock, K. T., Vieira, V. J., Wallig, M. A., DiPietro, L. A., Schrementi, M., & Woods, J. A. (2008). Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294, R179–R184. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00177.2007>
- Leonhardt, A., Dahlen, G., & Renvert, S. (2003). Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *Journal of Periodontology*, 74, 1415–1422. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.10.1415>
- Lindhe, J., Socransky, S., Nyman, S., Westfelt, E., & Haffajee, A. (1985). Effect of age on healing following periodontal therapy. *Journal of Clinical Periodontology*, 12, 774–787. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1985.tb01403.x>
- O'Leary, T. J., Drake, R. B., & Naylor, J. E. (1972). The plaque control record. *Journal of Periodontology*, 43, 38. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38>
- Park, J. B., Jeon, Y., & Ko, Y. (2015). Effects of titanium brush on machined and sand-blasted/acid-etched titanium disc using confocal microscopy and contact profilometry. *Clinical Oral Implants Research*, 26, 130–136. <https://doi.org/10.1111/clr.12302>
- Pjetursson, B. E., Sailer, I., Zwahlen, M., & Hammerle, C. H. (2007). A systematic review of the survival and complication rates of all-ceramic and metal-ceramic reconstructions after an observation period of at least 3 years. Part I: Single crowns. *Clinical Oral Implants Research*, 18(Suppl 3), 73–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01467.x>
- Ramel, C. F., Lussi, A., Ozcan, M., Jung, R. E., Hammerle, C. H., & Thoma, D. S. (2016). Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures. *Clinical Oral Implants Research*, 27, 776–781. <https://doi.org/10.1111/clr.12682>
- Renvert, S., Polyzois, I., & Maguire, R. (2009). Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(Suppl 4), 216–227. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01786.x>
- Renvert, S., Roos-Jansaker, A. M., & Claffey, N. (2008). Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: A literature review. *Journal of Clinical Periodontology*, 35, 305–315. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01276.x>
- Rocuzzo, M., Gaudioso, L., Lungo, M., & Dalmaso, P. (2016). Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen. *Journal of Clinical Periodontology*, 43, 311–318. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12516>

- Roccuzzo, M., Pittoni, D., Roccuzzo, A., Charrier, L., & Dalmasso, P. (2017). Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year-results. *Clinical Oral Implants Research*, 28, 1577-1583. <https://doi.org/10.1111/clr.13028>
- Roos-Jansaker, A. M., Persson, G. R., Lindahl, C., & Renvert, S. (2014). Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: A 5-year follow-up. *Journal of Clinical Periodontology*, 41, 1108-1114. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12308>
- Sahrman, P., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2011). Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitutes and membrane: A systematic review. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 13, 46-57. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00183.x>
- Salvi, G. E., & Lang, N. P. (2004). Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International Journal of Oral Maxillofacial Implants*, 19(Suppl), 116-127.
- Sanz, M., Chapple, I. L., & Working Group 4 of the VIII European Workshop on Periodontology (2012). Clinical research on peri-implant diseases: Consensus report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(Suppl 12), 202-206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01837.x>
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A., & Wang, H. L. (2018). Peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl 20), 246-266. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12954>
- Schwarz, F., John, G., Sahm, N., & Becker, J. (2014). Combined surgical resective and regenerative therapy for advanced peri-implantitis with concomitant soft tissue volume augmentation: A case report. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 34, 489-495. <https://doi.org/10.11607/prd.1794>
- Schwarz, F., John, G., Schmucker, A., Sahm, N., & Becker, J. (2017). Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: A 7-year follow-up observation. *Journal of Clinical Periodontology*, 44, 337-342. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12648>
- Schwarz, F., Sahm, N., Bieling, K., & Becker, J. (2009). Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: A four-year clinical follow-up report. *Journal of Clinical Periodontology*, 36, 807-814. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01443.x>
- Schwarz, F., Sahm, N., Schwarz, K., & Becker, J. (2010). Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 37, 449-455. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01540.x>
- Serino, G., Turri, A., & Lang, N. P. (2015). Maintenance therapy in patients following the surgical treatment of peri-implantitis: A 5-year follow-up study. *Clinical Oral Implants Research*, 26, 950-956. <https://doi.org/10.1111/clr.12418>
- Teughels, W., Van Assche, N., Sliepen, I., & Quirynen, M. (2006). Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clinical Oral Implants Research*, 17(Suppl 2), 68-81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01353.x>

How to cite this article: de Tapia B, Valles C, Ribeiro-Amaral T, et al. The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2019;46:586-596. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13095>

Artículo 3.

José Nart, Beatriz de Tapia, Andrés Pascual, Angels Pujol, Cristina Valles. Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a one-year follow-up case series. *Clinical Oral Investigations*. 2018 Jul;22(6):2199-2207. doi: 10.1007/s00784-017-2310-0

Uso de un aloinjerto mineralizado impregnado con vancomicina y tobramicina en la terapia regenerativa de periimplantitis: serie de casos prospectiva a un año

Objetivo: Evaluar los cambios en las variables clínicas y radiográficas en regeneración de periimplantitis mediante aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina (VTA) y una membrana de colágeno a los 12 meses.

Material y métodos: De manera consecutiva, se reclutaron trece pacientes y se trataron 17 implantes. Tras una fase higiénica previa, se llevó a cabo la cirugía regenerativa alrededor de los defectos periimplantarios. La superficie de los implantes se descontaminó mediante peróxido de hidrógeno al 3%.

Resultados: En ninguno de los implantes intervenidos se observó periimplantitis refractaria o recurrente a los 12 meses, tampoco se perdió ningún implante. El examen clínico reveló una reducción estadísticamente significativa del sangrado al sondaje (70.6%, $p=0.001$). La profundidad de sondaje inicial [7.88 mm (DE 1.22)] se redujo de media 4.23 mm (DE 1.47) ($p=0.001$). La media de profundidad de los defectos infraóseos que, al inicio del estudio alcanzó 4.33 mm (DE 1.62), se redujo significativamente hasta 0.56 mm (DE 0.88), lo que representa un 86.99% (DE 18.2) de relleno óseo del defecto.

Conclusiones: Dentro de los límites del estudio, la aplicación de VTA con una membrana de colágeno produjo resultados positivos en términos de relleno óseo radiográfico, reducción de la profundidad de la bolsa y ganancia de inserción después de un período de 12 meses.



Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a 1-year follow-up case series

José Nart¹ · Beatriz de Tapia¹ · Àngels Pujol¹ · Andrés Pascual¹ · Cristina Valles¹

Received: 21 March 2017 / Accepted: 12 December 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

Abstract

Objectives To assess the clinical and radiographic outcomes of the regenerative treatment of peri-implantitis using a vancomycin and tobramycin impregnated allograft (VTA) after a 12-month period.

Material and methods Thirteen consecutive patients who required a regenerative treatment of peri-implantitis were recruited. For the 17 implant sites, a flap was raised, and after mechanical and chemical implant decontamination, a vancomycin and tobramycin impregnated allograft was placed in the defect and then covered with a collagen membrane. Soft tissues were sutured allowing a non-submerged healing. Clinical and radiographic variables were evaluated at baseline and at 12 months after treatment.

Results No signs of continuous bone loss were observed and no implant was lost, yielding a 100% survival rate. All patient's clinical examination at 12 months revealed peri-implant health showing absence of suppuration and a statistically significant reduction in terms of bleeding on probing scores (70.6%, $P = 0.001$). Initial probing pocket depth (7.88 ± 1.22 mm) was significantly reduced at 12 months healing, a mean reduction of 4.23 ± 1.47 mm ($P = 0.001$) was achieved. The mean radiological infrabony defect at baseline reached 4.33 ± 1.62 mm, and was significantly reduced up to 0.56 ± 0.88 mm, which represents an $86.99 \pm 18.2\%$ bone fill from the original infrabony defect.

Conclusions Within the limits of the study, the application of VTA with a collagen membrane yielded positive outcomes in terms of radiographic bone fill, pocket depth reduction, and attachment gain after a 12-month period. Thus, VTA plus a collagen membrane seem to be suitable for the regenerative treatment of peri-implantitis.

Clinical relevance The use of locally delivered antibiotic together with the bone graft may reduce the undesirable effects related to the systemic administration and the risk of resistances. In the light of the results obtained, these grafting materials might offer new treatment strategies in the surgical regenerative treatment of peri-implantitis.

Keywords Peri-implantitis · Surgical treatment · Regeneration · Allograft · Local antibiotic · Antibiotic

Introduction

Peri-implantitis is an inflammatory disease characterized by loss of supporting bone surrounding the implant [1]. The consensus indicates that changes in probing depth, the presence of bleeding on probing, and suppuration must be evaluated to assess the peri-implant tissues, while radiographs should be

used to confirm peri-implant bone loss [2]. Although the current epidemiological data are limited, peri-implant mucositis has been reported to affect up to 42.2% of the patients while peri-implantitis affects 21.7% of the population [3].

The primary objective for the treatment of peri-implantitis is to remove the biofilm from the implant surface to a degree that healing and health can occur. In the past years, several treatment modalities, such as mechanical debridement, resective surgery, or regenerative procedures with chemical conditioning of the implant surface, have been used to arrest disease progression and restore the peri-implant tissues [4, 5]. Animal studies demonstrated that the use of bone substitutes with or without the use of a membrane on decontaminated implant surfaces achieved different amounts of re-

✉ Cristina Valles
cristinavallveg@uic.es

¹ Department of Periodontology, School of Dentistry, Universitat Internacional de Catalunya, Josep Trueta s/n, 08194, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain

osseointegration [6, 7], although discordant results were reported [8].

In spite of mechanical debridement and disinfection of implant surfaces are able to remove the oral biofilm and periodontopathogenic microbes to some extent, an absolute extermination of the oral biofilm is difficult to accomplish because of variations in surface characteristics and the morphology of the various implant systems [9]. It is hypothesized that local or systemic delivery of antibiotics in combination with mechanical peri-implant treatment could eliminate bacteria to a greater extent compared with mechanical therapy performed alone, improving the treatment results of peri-implantitis [10].

To determine the type of antibiotic, route of administration, dosage, and duration of use, it is needed to analyze the peri-implant microbiology. The microbiota associated with peri-implant diseases is a mixed anaerobic infection, with a composition similar to that of the subgingival microbiota of chronic periodontitis [11]. Nevertheless, a number of microorganisms have been identified in peri-implantitis that are not common in periodontitis. These include bacterial species such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Peptostreptococcus micra*, *Pseudomonas spp.*, as well as *Candida spp. fungi* [12]. Furthermore, patients with peri-implantitis yielded submucosal bacterial pathogens resistant in vitro to individual therapeutic concentrations of clindamycin, amoxicillin, doxycycline, or metronidazole, these are most often *Prevotella intermedia/nigrescens* or *Streptococcus constellatus* [11]. If generally administered, many antibiotics have only limited penetration into bone tissue, for instance in case of beta-lactam antibiotics, it is only 10 to 20% of serum concentrations [13]. The probability of treatment failure then rises if exists lower sensitivity of microorganism, or apparent resistance to antibiotic administered.

Some investigations showed that an alternative to increase the therapeutic potential of antibiotics and reduce the impact of unfavorable development of antibiotics resistance might be the use of local delivery antibiotics [14]. Vancomycin and tobramycin have already been used locally along with bone regeneration in orthopedics [14]. Vancomycin belongs to the glycopeptide group, and it is chosen because of its spectrum of antibacterial activity, covering all Streptococcus strains such as *beta haemolytic Streptococcus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Streptococcus aureus*, as well as aerobic and anaerobic gram-positive cocci and rods [15–16]. Levels of vancomycin range above minimum inhibitory concentration (MIC) even after 16 days, inhibiting not only sensitive staphylococci (MIC < 2 mg/l), but even staphylococci with limited sensitivity to vancomycin (Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus Aureus* (VISA), MIC: 4–8 mg/l) [17]. On the other hand, tobramycin is a widely used

aminoglycoside. It is a bactericidal antibiotic, effective against many gram-negative pathogens, and it is also considered more active than gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. It also presents a low resistance rate and allergy rate [18, 19].

Thus, the combination of these two locally delivered antibiotics may provide a spectrum of antimicrobial activity covering most of the species involved in peri-implantitis, reducing the undesirable effects related to systemic administration and antibiotic resistance.

Hence, the aim of the present evaluation was to assess in a case series the clinical and radiographic outcomes of a regenerative approach using an allograft bone impregnated with vancomycin and tobramycin in the treatment of peri-implantitis lesions after a healing period of 12 months.

Material and methods

Patient population

This prospective case series was performed in a private practice from January 2012 until December 2014. Consecutive patients suffering from advanced peri-implantitis who needed to be scheduled for regenerative therapy of a peri-implant infrabony defect were included.

Each patient had at least one implant with two-wall or three-wall infrabony defects ≥ 3 mm of depth identified on intraoral radiographs, in association with a probing pocket depth > 5 mm with bleeding on probing and/or suppuration. Implant sites need to be surrounded by a minimum of 2 mm of keratinized gingiva. Furthermore, the following inclusion criteria were considered: (1) age ≥ 18 years; (2) treated chronic periodontitis, based on the current classification of the American Academy of Periodontology [20]; (3) full-mouth plaque score < 25%; (4) full-mouth bleeding score < 25%; and (5) cemented and screw-retained single-unit crowns and partial dental prosthesis. Patients were excluded on the basis of: (1) implant mobility; (2) radiographic peri-implant bone loss > 50%; (3) pregnancy or lactating females; (4) any medical condition which contraindicated dental surgery; (5) systemic diseases, medications, or conditions that may compromise wound healing and influence the outcome of the therapy; (6) known allergy to vancomycin or tobramycin; (7) use of systemic antibiotics during the previous 3 months; (8) use of systemic antibiotics for endocarditis prophylaxis; and (9) smoking more than 10 cigarettes/day. Subjects smoking < 10 cigarettes per day were requested to stop smoking before and after the surgical procedure.

This case series study was performed in accordance with the Universitat Internacional de Catalunya ethical committee (PERECL201702) and Helsinki Declaration. All patients read and signed an appropriate informed consent document prior to participation in the study.

Pre-surgical procedures

Before the surgical procedure, all patients received extensive oral hygiene instructions and underwent non-surgical periodontal therapy consisting of supra- and subgingival mechanical debridement. When implant-supported prosthesis did not allow access for proper oral hygiene corrections were performed at baseline. Four to 6 weeks after completion of the non-surgical therapy, a clinical reevaluation was performed and this time point was considered the baseline (Fig. 1a, b).

Surgical treatment

All surgeries were performed by one experienced periodontist (JN), and in order to facilitate surgery access, screw-retained crowns were removed. After local anesthesia (articaine 4% and adrenaline 1:100,000), a mucoperiosteal flap was raised by means of intracrevicular incisions in order to expose both the labial and palatal/lingual aspects of the affected implants. Incisions were designed to preserve as much of the interproximal tissue as possible. Subsequently, all granulation tissue was completely removed from the defect using stainless steel curettes (Hu-Friedy®, Rockwell St, Chicago, IL). The supracrestal component of the defect was treated with implantoplasty beginning with a diamond bur of 40- and 15- μ m grit size (Komet dental, Brasseler,® Germany) and ending up with the Arkansas stone (Komet dental, Brasseler,® Germany) [21]. The implant surface located in the intrabony defect was carefully debrided with an ultrasonic device (DTE-D5, Woodpecker®, Guilin, China) and treated

with hydrogen peroxide (3%) for 1 min. Then, the implant surface and the adjacent alveolar bone were rinsed with copious amounts of saline (Fig. 1c). The intrabony component was filled with a mixture of 50% of a particulate mineralized cancellous allograft impregnated with vancomycin (OSTEOmycin V®, European Cell and Tissue Bank, Wels, Austria) and 50% of a particulate mineralized cancellous allograft impregnated with tobramycin (OSTEOmycin T®, European Cell and Tissue Bank, Wels, Austria) (Fig. 1d). A cross-link collagen membrane (Ossix Plus®, Datum Dental Ltd., Lod, Israel) was trimmed to completely cover the entire defect and extend 2 mm over the surrounding alveolar bone (Fig. 1e). The graft material and membrane were hydrated in sterile saline prior to application. Finally, the flaps were repositioned and sutured with non-resorbable polytetrafluoroethylene (PTFE) (5-0 Cytoplast®; Osteogenics Biomedical INC., Lubbock, TX, USA) interrupted single sutures (Fig. 1f). The wound healing was performed in a non-submerged mode.

Postoperative care

Subjects were instructed to avoid mechanical hygiene procedures at the treated sites and to rinse with a 0.12% chlorhexidine digluconate solution (Perio-Aid®, Dentaïd, Barcelona, Spain) twice a day until suture removal. After surgery, ibuprofen 600 mg was prescribed three times per day if needed. Sutures were removed 7–14 days after surgery and the patients were re-instructed to use a soft toothbrush after the first week of healing. Recall appointments were performed every

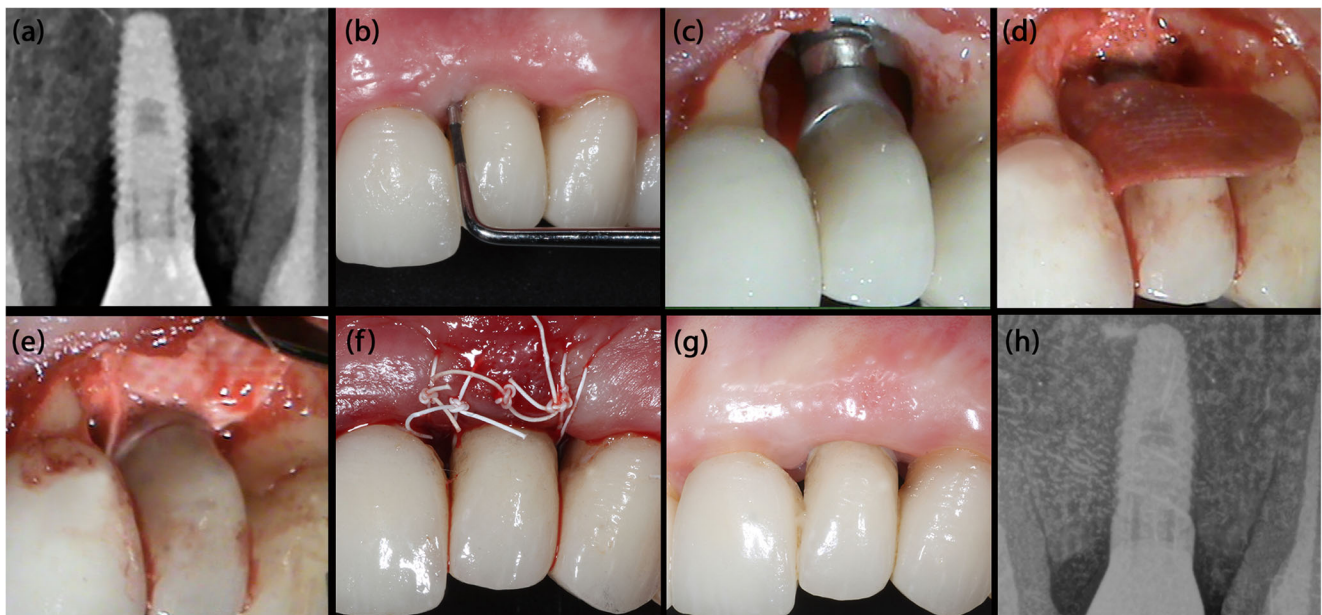


Fig. 1 a Baseline radiographic examination. b Clinical measurement at baseline (after non-surgical therapy). c Peri-implantitis defect configuration after complete granulation tissue debridement. d Vancomycin and tobramycin impregnated allograft is applied in the

peri-implantitis defect. e Collagen membrane covering the entire defect. f The flap is repositioned allowing a non-submerged healing. g Clinical situation at 12-month follow-up. h Radiographic examination at 12-month follow-up

2nd week for the 1st month, and then, during the observation period of 1 year, patients were scheduled every 2 months. At each follow-up visit, a reinforcement of oral hygiene, supragingival debridement, and tooth polishing were performed. Twelve months after the surgery, a follow-up examination was performed (Fig. 1g, h).

Clinical measurements

The following clinical parameters were assessed for each implant by a single calibrated examiner (CV) at baseline and at the 12-month follow-up using a periodontal probe (PCP-UNC 15; Hu-Friedy, Chicago, IL, USA):

1. Plaque index (PII): presence or absence of plaque along the mucosal margin [22]
2. Bleeding on probing (BoP): presence or absence of bleeding 15 s after gentle probing
3. Suppuration (SoP): presence or absence of suppuration after probing;
4. Peri-implant pocket depth (PPD): distance (mm) from the mucosal margin and the bottom of the probeable pocket
5. Mucosa recession (MR): distance (mm) from the mucosal margin and the implant abutment interface

Clinical examinations were performed at six sites per implant (i.e., mesiobuccal, buccal, distobuccal, distolingual, lingual, and mesiolingual) with the prosthetic reconstruction in place and rounded up to the nearest millimeter. The average was calculated to obtain the implant score (PPDm) and, additionally, the deepest PPD was used to represent the site (PPDd).

Radiological examination

A periapical radiograph was obtained using the long-cone parallel technique and a film holder (Dürr Dental AG, Bietigheim-Bissingen, Germany) at baseline, at 6- and 12-month follow-up visits. Care was taken to position the film parallel to the long axis of the implant. All radiographs were standardized in their exposure (7 mA-60 kV/20 ms).

The following measurements were recorded by an independent calibrated examiner (BdT) at the mesial and distal aspects of the treated implants:

1. Bone level (BL): distance (mm) between the implant shoulder and the bottom of the defect
2. Intrabony defect (ID): distance (mm) between the bottom of the defect and the line connecting the distal and mesial interproximal bone crest
3. Angulation of the intrabony defect (AD): angle between a vertical line along the outer implant surface and a line extending along the peri-implant bone defect

Average of mesial and distal aspect was calculated to obtain the implant score. Furthermore, the mesial or distal aspect corresponding to PPDd was used to represent the site.

The measurements were determined using an image-processing program (ImageJ; NIH, Bethesda, MA, USA). The radiographs were calibrated using the known dimensions of the implant as reference values.

Intra-examiner reproducibility

Reproducibility of radiographic and clinical examinations were conducted by the repeated examination of radiographic bone level and PPD record of 5 implants in 5 patients, 1 week apart, before the beginning of the study. The intra-examiner reliability was 0.87 for PPD and 0.98 for radiographic bone level (intraclass correlation coefficient).

Outcomes

Primary outcome measures included radiographic evidence of bone fill and changes in probing depths at implants treated.

Secondary outcome parameters were presence of plaque (% sites plaque), bleeding on probing (% sites BoP), suppuration on probing (% sites SoP), mean PPD, mean MR, mean radiographical BL, mean radiographical ID, and mean radiographical AD.

Statistical analysis

Shapiro-Wilk test was used to determine normality of the data and found to be non-Gaussian. For description of the data, mean values, standard deviations (SD), and frequencies were used. The six values of the clinical parameters PPD and MR recorded around each implant were averaged to obtain a mean implant score. In addition, the deepest PPD (PPDd) at baseline was used to represent the site. Regarding the radiological variables, BL, AL, and ID were recorded at mesial and distal sites around each implant and an average was calculated to obtain the implant score. Additionally, the BL, AL, and ID correspondent to the deepest PPD were used to represent the site. Percentages of bone fill were calculated regarding the initial infrabony defect. Mean changes between baseline and 1-year follow-up measurements were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test. For categorical variables the pre-post evaluations were tested by McNemar test. The implant was the statistical unit of analysis. Statistical significance was set at the alpha level of 0.05. All statistical analysis was performed using a statistical software package (SPSS version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

A total of $n = 13$ consecutive patients (63.2% women and 26.8% men of 51–67 years old, mean 57.76 ± 6.21) with 17 infected implants completed the observation period of 12 months and served for the statistical analysis. In regard to tobacco use, 5 patients (38.5%) were light smokers (< 10 cigarettes per day) (Table 1).

In all cases the healing was considered as uneventful, no complications such as allergic reactions, swelling, or postoperative infection were observed throughout the entire follow-up period.

The distribution of the different implant systems and surfaces at baseline are reported in Table 2.

Clinical parameters of PII, BoP, SoP, PPD, and MR measured at baseline and at 12 months are summarized in Table 3. Clinical examination at 12 months revealed peri-implant health, showing absence of suppuration in all patients and a statistically significant reduction of bleeding on probing score ($P = 0.001$). This was in concordance with the parameters of PPDd and PPDm, which were significantly reduced (4.23 ± 1.47 mm, $P = 0.001$ and 3.03 ± 1.21 mm, $P = 0.001$, respectively). However, a significant increase in mean MR (1.31 ± 0.47 mm, $P = 0.001$) was also reported following the regenerative surgery.

Radiographic data

The radiographic parameters at baseline and 12 months are presented in Table 4. At baseline, the mean BL was 4.99 ± 2.09 mm at the deepest site and 12 months after the surgery this value was reduced to 1.39 ± 1.45 ($P = 0.001$). Taking in consideration just the ID, the mean value at baseline was 4.33 ± 1.62 mm, and was significantly reduced up to 0.56 ± 0.88 mm. This reduction represented a $76.85 \pm 28.27\%$ of bone fill of the initial BL and $86.99 \pm 18.2\%$ of the initial ID; this difference was statistically significant ($P = 0.001$). When considering the average between the mesial and the

Table 1 Demographic data

Number of patients	13
Number of implants	17
Gender	57.76 ± 6.21
Smoking	38.5% (5) light smokers/71.5% (8) never smokers
Type of suprastructure	58.8% (10) single crowns/41.2% (7) FDPs
Screw or cemented restoration	76.5% (13) screw-retained/23.5% (4) cemented
Location	58.8% (10) mandible/41.2% (7) maxilla
Years of function	8.2 ± 3.6

FDP fixed dental prosthesis

Table 2 Distribution of implant system at baseline

Distribution of implant system	TiUnite (Nobel Biocare®)	Shot blasting (Klockner®)	Biomimetic (Avinent®)	Laser-lok (Biohorizons®)
	6	4	5	2

distal aspect of each implant, a $76.94 \pm 21.8\%$ of bone fill of the initial BL and a $85.31 \pm 24.39\%$ of the initial ID was reached, leading to a residual ID of 0.46 ± 0.58 ($P = 0.001$).

Discussion

The present study showed that the treatment of peri-implantitis with a regenerative surgical approach by means of an antibiotic impregnated allograft yielded positive results in terms of PPD reduction and radiographic defect fill after 12 months.

Treatment of peri-implantitis remains to this day a controversial issue. There are many recommendations and alternative treatments, although there is no scientific evidence that demonstrates the superiority of one technique over another. The mechanical treatment demonstrated limited effectiveness, as well as the surgical resective treatment approach with low short-term success [23, 24]. Longitudinal studies have shown that peri-implant health at sites affected by peri-implantitis may not be easy to reestablish [25].

The efficacy of regenerative procedures in the treatment of peri-implantitis remains under discussion [26–28]. Clinical studies in humans demonstrated that PPD reduction as well as partial radiographic resolution of the defect could be achieved at sites treated with bone substitutes with or without a barrier membrane [29, 30]. However, authors concluded that complete fill of the bony defect using guided bone regeneration procedures is not predictable due to the existence of multiple factors that may be involved in the success of the treatment [31].

Table 3 Clinical parameters at baseline and at 12 months after treatment. Data are presented as mean \pm SD and percentage

	Baseline	12 Months	P value
PII (%)	18	25	0.577
BoP (%)	100	29.4	0.001*
SoP (%)	88.2	0	0.001*
PPDd(mm)	7.88 ± 1.22	3.66 ± 0.59	0.001*
PPDm(mm)	6.48 ± 1.26	3.45 ± 0.43	0.001*
MR (mm)	0.1 ± 0.31	1.42 ± 0.50	0.001*

PII plaque index (O’Leary et al. 1972), BoP bleeding on probing, SoP suppuration on probing, PPDd probing pocket depth measured at the deepest site per implant, PPDm probing pocket depth when average of the 6 sites per implant was used, MR marginal recession

*Statistical significant differences ($P < 0.05$)

Table 4 Radiographic parameters at baseline and at 12 months after treatment. Data are presented as mean \pm SD and percentage

	Baseline	12 Months	<i>P</i> value
Bone level measured at the deepest site (mm)	4.99 \pm 2.09	1.39 \pm 1.45	0.001*
Bone level measured as an average of mesial and distal aspects (mm)	4.29 \pm 2.11	1.16 \pm 1.34	0.001*
Intrabony defect measured at the deepest site (mm)	4.3 \pm 1.62	0.56 \pm 0.88	0.001*
Intrabony defect measured as an average of mesial and distal aspects (mm)	3.76 \pm 1.32	0.46 \pm 0.58	0.001*
Angulation of the deepest site (°)	32.04 \pm 14.42	17.27 \pm 24.91	–
Angulation average of mesial and distal aspects (°)	29.23 \pm 16.34	14.52 \pm 18.86	–
Radiographic bone fill measured at the deepest site (mm)	–	3.75 \pm 1.9 (86.99 \pm 18.21%)	–
Radiographic bone fill measured as an average of mesial and distal aspects (mm)	–	3.30 \pm 1.41 (85.31 \pm 24.3%)	–

*Statistical significant differences ($P < 0.05$)

In a recent meta-analysis on the regenerative treatment of peri-implantitis, a pocket depth reduction of 3.16 mm (95% CI 2.54 to 3.78 mm) and a radiographic bone fill of 2.1 mm (95% CI 1.36 to 2.96 mm) was observed [32]. These results are in agreement with those reported by Sahrman et al. [31] who observed that the regenerative therapy could achieve a mean PPD reduction of 3.29 mm, resulting in a residual pocket of 3.23 mm [31].

The mean pocket depth reduction obtained in the present case series was slightly superior, reaching 4.23 mm associated with an increased recession of 1.31 mm. Furthermore, the radiographic bone fill was 3.75 mm showing greater bone fill of about 1.5 mm compared to the mentioned literature.

In a prospective case series published by Matarasso et al., [33] reductions in PPD from 8.1 \pm 1.8 to 4.0 \pm 1.3 were obtained with an increased recession of 1.3 mm. These results are in accordance with the ones obtained in the present investigation. In this sense, surgical intervention methodology is very similar and differences between studies lie in type of graft used and antibiotic regimen (amoxicillin 875 mg and clavulanic acid 125 mg was prescribed twice daily for 5 days). This fact could point out that similar outcomes can be obtained by local delivery antibiotics avoiding oral administration.

In any case, efficacy of a treatment protocol for the resolution of the disease can be measured in different manners. Reestablishment of peri-implant health would ideally mean absence of clinical inflammation and bleeding on probing [34]. Furthermore, absence of bleeding can be considered as a reliable predictor for peri-implant stability [35]. A recent meta-analysis reveals a substantial change in BOP percentages after surgical regenerative interventions reaching a 50.2% of reduction [32]. In the present investigation, resolution of inflammation occurred in 70.6% of implants treated at 12 months follow-up. Prosthesis modification in order to facilitate oral hygiene at baseline may have contributed to this outcome.

It has been suggested that the outcome of the treatment of peri-implantitis can be also influenced by implant surface characteristics. Albouy et al. [9], in an experimental study in dogs, tested 16 implants with different surfaces, two of them were lost after surgical treatment showing a further bone loss at the 18-weeks reevaluation of 1.58 mm. In the present investigation although several implant surfaces with diverse degree of roughness were treated no differences were noted in the treatment outcomes, it could be speculated a broader scope in decontamination due to the local antibiotic delivery.

Due to heterogeneity in study designs, patient characteristics, materials utilized (i.e., the use or not of membranes and different types of bone grafts/bone substitutes), and evaluation methods, comparisons become difficult; however, from these data it could be speculated that, in the present investigation, the local delivery impregnated antibiotic helped to improve clinical and radiographic results. Decontamination of implant surfaces is difficult to achieve, since conventional treatment approaches, such as plastic curettes, sonic/ultrasonic scalers, and air-powder flow, have been proven to be insufficient for obtaining a complete removal and elimination of both plaque and biofilms [36]. This may be a logical reason for using locally delivered and/or systemic antibiotics as adjuncts to conventional peri-implantitis treatment protocols.

Local delivery antibiotics have been proven in some clinical studies in conjunction to mechanical non-surgical therapy to treat peri-implantitis lesions. Significant reductions in pocket probing depth and bleeding tendency after 12 months were found after combining mechanical therapy with the use of a tetracycline-containing fiber [37]. Along the same line, a controlled study demonstrated significantly greater gain in the mean attachment levels with the additional use of a slow-release doxycycline-containing preparation [10]. Furthermore, in a series of randomized-controlled studies, clinical benefits were reported after the adjunctive use of minocycline-containing microspheres [38–42].

The early healing in a low bacterial load environment has been reported to improve clinical outcomes in regenerative procedures [43]. Osteomyacin V and T are characterized by having an antibiotic biofilm over the allograft particle, which is delivered over 2 weeks. About 60% of the biofilm is delivered after 2 days, 75% after 3 days, and more than 80% after 4 days. After 2 weeks, levels of about 5 μ g/ml are reached which becomes zero after an additional week [19]. The combination of locally delivered vancomycin and tobramycin might eliminate or reduce at a great extent the peri-implantitis biofilm [14, 19, 44] allowing for proper regenerative biological outcomes and even re-osseointegration. In addition, this antibiotic in a local concentration up to 1000 mg/l has demonstrated to have none or minimal effect on osteoblast replication [45].

To the superior clinical results obtained, we should also add the greater benefit of avoiding the use of systemic antibiotics and minimizing systemic toxicity. Local administration allows progressive delivery of active component directly to the target, achieving high and sustained concentrations that are difficult to obtain through the systemic route, besides, is independent of patient compliance [12]. Systemic antibiotics have secondary effects, which sometimes jeopardize/alter the regular life of patients. Moreover, today's antibiotic resistances arise an international health concern. Systemic antibiotics are taken often times without a scientific rationale, and its abuse has driven the medical and dental community to possibly deliver them, when needed, locally [46].

To the best of our knowledge, this is the first clinical study evaluating the use of an antibiotic impregnated bone substitute for the regenerative treatment of peri-implantitis. It must be pointed out the methodological limitations present in the current case series study with respect to the study design and due to the absence of standardized clinical and radiographic examinations. Procedures and materials used in the current protocol need to be evaluated clinically in a broader sample, over a longer follow-up, and in randomized-controlled trials.

Nevertheless, and within the mentioned limitations, the findings from the present investigation suggest that sites treated with VTA and a cross-link collagen membrane result in clinical and radiographic improvements at 12 months of healing. Thus, these grafting materials might be suitable for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis. The results obtained encourage to further investigate by means of randomized clinical trials in order to elucidate real benefits of this protocol.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in this study involving human participants, were in accordance with ethical standards of the institutional research committee and with the principles stated in the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Lindhe J, Meyle J and Group DoEWoP (2008) Peri-implant diseases: consensus report of the sixth European workshop on periodontology. *J Clin Periodontol* 35(8 Suppl):282–285. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x>
- Serino G, Turri A, Lang NP (2013) Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res* 24(1):91–95. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02470.x>
- Derks J, Tomasi C (2015) Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 42 Suppl 16:S158–S171. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12334>
- Marotti J, Tortamano P, Cai S, Ribeiro MS, Franco JE, de Campos TT (2013) Decontamination of dental implant surfaces by means of photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* 28(1):303–309. <https://doi.org/10.1007/s10103-012-1148-6>
- Heitz-Mayfield LJ, Salvi GE, Mombelli A, Faddy M, Lang NP, Implant Complication Research G (2012) Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res* 23(2):205–210. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02276.x>
- Alhag M, Renvert S, Polyzois I, Claffey N (2008) Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 19(2):182–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01429.x>
- Schou S, Holmstrup P, Jorgensen T, Stoltze K, Hjørtting-Hansen E, Wenzel A (2003) Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. I. Clinical and radiographic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 14(4):391–403. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.120909.x>
- Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW, Tramontina VA, Nogueira-Filho GR, Nociti Junior FH (2000) Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by regenerative procedures. Part II: a histometric study in dogs. *J Oral Sci* 42(3):163–168. <https://doi.org/10.2334/josnusd.42.163>
- Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T (2011) Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 38(1):58–64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01631.x>
- Buchter A, Meyer U, Kruse-Losler B, Joos U, Kleinheinz J (2004) Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42(5):439–444. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2004.06.005>
- Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ (2014) Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin Oral Implants Res* 25(1):82–90. <https://doi.org/10.1111/clr.12160>
- Mombelli A, Decaillet F (2011) The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol* 38(Suppl 11):203–213. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01666.x>

13. Fraimow HS (2009) Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis. *Semin Plast Surg* 23(02):90–99. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214161>
14. Campoccia D, Montanaro L, Speziale P, Arciola CR (2010) Antibiotic-loaded biomaterials and the risks for the spread of antibiotic resistance following their prophylactic and therapeutic clinical use. *Biomaterials* 31(25):6363–6377. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.005>
15. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, Barcan L, Piccaluga F (2005) High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop* 76(3):336–340
16. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F (2008) One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *J Bone Joint Surg Br* 90(12):1580–1584. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B12.20742>
17. Appelbaum PC (2007) Reduced glycopeptide susceptibility in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Int J Antimicrob Agents* 30(5):398–408. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.011>
18. Whelton A (1984) The aminoglycosides. *Clin Orthop Relat Res*: 66–74
19. Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A (2000) In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother* 46(3): 423–428. <https://doi.org/10.1093/jac/46.3.423>
20. Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4(1):1–6. <https://doi.org/10.1902/annals.1999.4.1.1>
21. Ramel CF, Lussi A, Ozcan M, Jung RE, Hammerle CH, Thoma DS (2016) Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures. *Clin Oral Implants Res* 27(7):776–781. <https://doi.org/10.1111/clr.12682>
22. O'Leary TJ, Drake RB, Naylor JE (1972) The plaque control record. *J Periodontol* 43(1):38. <https://doi.org/10.1902/jop.1972.43.1.38>
23. Serino G, Turri A, Lang NP (2015) Maintenance therapy in patients following the surgical treatment of peri-implantitis: a 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* 26(8):950–956. <https://doi.org/10.1111/clr.12418>
24. Renvert S, Polyzois I, Claffey N (2012) Surgical therapy for the control of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* 23 Suppl 6:84–94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02554.x>
25. Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A, Dahlen G (2011) A follow-up study of peri-implantitis cases after treatment. *J Clin Periodontol* 38(9):864–871. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01759.x>
26. Khoshkam V, Chan HL, Lin GH, MacEachern MP, Monje A, Suarez F, Giannobile WV, Wang HL (2013) Reconstructive procedures for treating peri-implantitis: a systematic review. *J Dent Res* 92(12_suppl):131S–138S. <https://doi.org/10.1177/0022034513509279>
27. Carcuac O, Derks J, Charalampakis G, Abrahamsson I, Wennstrom J, Berglundh T (2016) Adjunctive systemic and local antimicrobial therapy in the surgical treatment of peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *J Dent Res* 95(1):50–57. <https://doi.org/10.1177/0022034515601961>
28. Jepsen K, Jepsen S, Laine ML, Anssari Moin D, Pilloni A, Zeza B, Sanz M, Ortiz-Vigon A, Roos-Jansaker AM, Renvert S (2016) Reconstruction of peri-implant osseous defects: a multicenter randomized trial. *J Dent Res* 95(1):58–66. <https://doi.org/10.1177/0022034515610056>
29. Roos-Jansaker AM (2007) Long time follow up of implant therapy and treatment of peri-implantitis. *Swed Dent J Suppl*:7–66
30. Rocuzzo M, Bonino F, Bonino L, Dalmaso P (2011) Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol* 38(8):738–745. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01742.x>
31. Sahrman P, Attin T, Schmidlin PR (2011) Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitutes and membrane: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* 13(1):46–57. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00183.x>
32. Chan HL, Lin GH, Suarez F, MacEachern M, Wang HL (2014) Surgical management of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Periodontol* 85(8):1027–1041. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.130563>
33. Matarasso S, Iorio Siciliano V, Aglietta M, Andreuccetti G, Salvi GE (2014) Clinical and radiographic outcomes of a combined resective and regenerative approach in the treatment of peri-implantitis: a prospective case series. *Clin Oral Implants Res* 25(7):761–767. <https://doi.org/10.1111/clr.12183>
34. Heitz-Mayfield LJ and Mombelli A (2014) The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 29 Suppl:325–45. doi: <https://doi.org/10.11607/jomi.2014suppl.g5.3>
35. Etter TH, Hakanson I, Lang NP, Trejo PM, Caffesse RG (2002) Healing after standardized clinical probing of the perimplant soft tissue seal: a histomorphometric study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 13(6):571–580. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2002.130601.x>
36. Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S (2008) Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 35(8 Suppl):316–332. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2008.01277.x>
37. Mombelli A, Feloutzis A, Bragger U, Lang NP (2001) Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res* 12(4):287–294. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2001.012004287.x>
38. Renvert S, Lessem J, Lindahl C, Svensson M (2004) Treatment of incipient peri-implant infections using topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement. *J Int Acad Periodontol* 6(4 Suppl):154–159
39. Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Lindahl C, Svensson M (2006) Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 33(5):362–369. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2006.00919.x>
40. Schar D, Ramseier CA, Eick S, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE (2013) Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: six-month outcomes of a prospective randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 24(1):104–110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02494.x>
41. Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Renvert H, Lindahl C (2008) Mechanical and repeated antimicrobial therapy using a local drug delivery system in the treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 79(5):836–844. <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070347>
42. Bassetti M, Schar D, Wicki B, Eick S, Ramseier CA, Arweiler NB, Sculean A, Salvi GE (2014) Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 25(3):279–287. <https://doi.org/10.1111/clr.12155>
43. Renvert S, Polyzois I, Maguire R (2009) Re-osseointegration on previously contaminated surfaces: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 20(Suppl 4):216–227. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01786.x>
44. Bert F, Leflon-Guibout V, Le Grand J, Bourdon N, Nicolas-Chanoine MH (2009) Emergence of vancomycin-dependent enterococci following glycopeptide therapy: case report and review.

- Pathol Biol (Paris) 57(1):56–60. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2008.07.017>
45. Edin ML, Miclau T, Lester GE, Lindsey RW, Dahners LE (1996) Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. Clin Orthop Relat Res:245–251
46. van Winkelhoff AJ, Herrera D, Oteo A, Sanz M (2005) Antimicrobial profiles of periodontal pathogens isolated from periodontitis patients in the Netherlands and Spain. J Clin Periodontol 32(8):893–898. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00782.x>

VII. DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar diferentes protocolos de manejo de las enfermedades periimplantarias, en términos clínicos y/o radiográficos, así como su estabilidad a medio/largo plazo.

De los protocolos evaluados se puede extraer que la modificación de la prótesis implantosoportada, cuando está dificultado el acceso a la higiene del implante, podría suponer una mejoría en los resultados del tratamiento de mucositis periimplantaria, tras 3 y 6 meses de evaluación (Estudio #1, de Tapia et al., 2019a). Así mismo, parece que la adición de un cepillo de titanio en la descontaminación de la superficie de implantes afectados por periimplantitis, durante la terapia regenerativa, podría suponer mejoras a nivel clínico tras 12 meses de seguimiento (Estudio #2, de Tapia et al., 2019b). Y finalmente, surge la opción de utilizar injertos impregnados en vancomicina y tobramicina, como alternativa en la terapia regenerativa de periimplantitis, dado que los resultados clínicos y radiográficos obtenidos en la serie de casos a 12 meses se muestran óptimos (Estudio #3, Nart et al., 2018), lo que sugiere que puede ser un material adecuado para este enfoque de tratamiento, constituyendo una alternativa razonable.

Los resultados obtenidos en este trabajo resaltan el valor de adecuar un escenario propicio alrededor de los implantes, que permita mantenerlos en condiciones óptimas. De la misma manera, queda en evidencia la importancia de la descontaminación de la superficie de los implantes, tanto a nivel mecánico como químico.

VII.1. Modificación de la prótesis implantosoportada en el tratamiento de la mucositis periimplantaria (Estudio #1)

El primer ECA de esta serie de estudios se diseñó para evaluar si la modificación de la prótesis implantosoportada, en aquellos casos que dificultaba el acceso a la higiene del cuello del implante, pudiera tener algún impacto significativo en las variables clínicas tras el tratamiento de la mucositis periimplantaria.

Debido a que, en ambos grupos, se llevó a cabo un desbridamiento mecánico de los implantes, las variables clínicas de índice de sangrado modificado (mBI), sangrado al sondaje (BOP) y profundidad de sondaje alrededor de los implantes tratados (PPDi), se redujeron significativamente, sin diferencias entre grupos. El hecho de que en ambos grupos se levantara la prótesis, permitió que el acceso a la instrumentación del implante fuera el idóneo. Sin embargo, en las visitas siguientes, la tendencia de estas variables clínicas fue diferente en función del grupo de estudio. La mejoría en el grupo de estudio fue constante y progresiva, mientras que en el grupo control hubo un claro rebote de la inflamación.

La tendencia a una mejoría clínica durante el transcurso del estudio es un hecho que se ha observado previamente en otros ECAs que evalúan los resultados del tratamiento de mucositis periimplantaria (Riben-Grundstrom et al., 2015). Sin embargo, en la presente investigación la mejora fue solo patente en el grupo de estudio, donde las reducciones en mBI entre la visita inicial y las subsiguientes evaluaciones a 1, 3 y 6 meses fue de 0.79 (DE 0.71), 1.07 (DE 0.77) y 1.14 (DE 0.96), respectivamente. Cuando observamos el grupo control podemos ver un empeoramiento de esta variable entre las visitas a 3 y 6 meses de -0.09 (DE 0.42).

Un mes después del tratamiento, el 33.3% de los pacientes del grupo de estudio y el 28.6% de los pacientes del grupo control, demostraron una resolución completa de la enfermedad, reflejada por una ausencia de BOP. Estos porcentajes, sin embargo, descendieron hasta un 9.6% en el grupo control a los 6 meses. Podemos observar que los valores de resolución de la enfermedad obtenidos en aquellos pacientes donde la prótesis dificultaba el acceso a la higiene y no se modificó, son marcadamente inferiores que los alcanzados en otros estudios, reportados en la literatura, que consiguen entre un 38% a un 83.3% de ausencia de BOP (Menezes et al., 2016, Pulcini et al., 2019, Heitz-Mayfield et al., 2011, Hallstrom et al., 2012, Riben-Grundstrom et al., 2015).

En contraste, la resolución de la enfermedad en el grupo donde se facilitó el acceso a la higiene oral aumentó hasta un 66.6%. Estos datos reflejan como el tratamiento de la mucositis periimplantaria puede ser efectivo, pero remarcan la importancia de adecuar el escenario para poder asegurar que los pacientes pueden mantener unas condiciones de higiene alrededor de los implantes, que favorezca la estabilidad de los resultados inmediatos tras la instrumentación.

No obstante, cuando ponemos atención a los resultados obtenidos en los índices de placa (mPI), estos no parecen ir en concordancia con los buenos resultados conseguidos a nivel de inflamación. Aunque los valores de mPI a los 3 ($p=0.01$) y 6 meses ($p<0.01$) son diferentes, de manera estadísticamente significativa, entre grupos, las diferencias del cambio en esta variable entre grupos, a lo largo del estudio, no reflejan lo mismo. Una posible explicación a estos hallazgos, es que los registros de placa se realizaron con la prótesis atornillada al implante, lo que dificulta el registro de placa en el cuello del implante. Probablemente se hubieran obtenido resultados más claros si las mediciones se hubieran realizado tras retirar la prótesis, donde se podría haber observado directamente el cuello del implante, que es la zona donde, quizás, el acumulo de placa va a tener más impacto en la salud de los tejidos periimplantarios.

En los datos clínicos recogidos inicialmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a la PPDi de los implantes evaluados [3.27 mm (DE 1.02) del grupo de estudio, *versus* 2.86 mm (DE 0.69) en el grupo control]. Sin embargo, el análisis de regresión GEE demostró que estas diferencias iniciales entre grupos no tuvieron ningún impacto en los resultados de BOP finales. De hecho, la profundidad de sondaje alrededor de implantes puede estar influida por muchos otros factores que no tienen que ver con el estado inflamatorio, como por ejemplo, la profundidad a la que se haya colocado el implante, su angulación o el grosor de la mucosa periimplantaria (Renvert et al., 2018).

Las variables generales de los pacientes, como el índice general de placa (FMPI), de sangrado (FMBI) o la profundidad de sondaje media (FMPPD) se mantuvieron estables durante todo el transcurso del estudio. Estas variables nos reflejan el nivel cognitivo y las habilidades técnicas de los pacientes, así como su cumplimiento y su compromiso con la higiene oral en general. El hecho de que únicamente hubiera diferencias entre grupos en los niveles de inflamación alrededor de los implantes estudiados, mientras que se mantenían buenas condiciones de higiene e inflamación en el resto de la boca, remarca aún más el riesgo al que están sometidos en concreto estos implantes con difícil acceso, ya que en situaciones idólicas de control de placa general del paciente continuaban mostrando signos inflamatorios.

VII.1.1 Impacto del diseño de la prótesis en otros estudios

La posible influencia del diseño de la prótesis en la salud de los tejidos periimplantarios se ha estudiado previamente en la literatura. Serino y Strom (Serino & Strom, 2009) señalaron la importancia de la morfología de la prótesis. Se llevó a cabo un estudio en el que se analizaron las variables clínicas de aquellos implantes que presentaban periimplantitis, con el objetivo de averiguar su influencia en el desarrollo de la enfermedad. En el análisis a nivel del implante se pudo ver que un alto porcentaje de implantes con periimplantitis (48%) portaban una prótesis que de alguna manera dificultaba las medidas de higiene (65% valor predictivo positivo). Mientras que solo se desarrolló periimplantitis en un 4% de aquellos implantes en los que era posible llevar a cabo una higiene adecuada (85% valor predictivo negativo). Los resultados arrojados por este estudio enfatizan la importancia de los factores locales asociados con el acúmulo de biofilm en la superficie de los implantes.

Este tema se ha evaluado de manera más detallada recientemente en el estudio transversal llevado a cabo por Katafuchi y colaboradores (Katafuchi et al., 2018). En él, comparaban el tipo de emergencia de la prótesis (convexa, recta o cóncava) y determinaban su influencia en el desarrollo de periimplantitis. Una restauración con

un ángulo de emergencia mayor a 30° se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor prevalencia de periimplantitis (28.2% *versus* 16.3%, respectivamente). Estos resultados señalan claramente, que aquellas prótesis sobrecontorneadas sobre implantes (emergencias convexas) tienen un impacto negativo en la salud periimplantaria y pueden aumentar el riesgo de desarrollo de periimplantitis.

El impacto de estos factores en el desarrollo de mucositis periimplantaria tiene la misma o incluso una mayor importancia, ya que la mucositis precede a la periimplantitis, de la misma manera que la gingivitis precede a la periodontitis. Aunque la conversión de mucositis periimplantaria a periimplantitis es difícil de evaluar en estudios longitudinales, se ha demostrado que aquellos pacientes con mucositis periimplantaria, en ausencia de mantenimiento periodontal o tratamiento, tienen una mayor incidencia de periimplantitis después de 5 años (Costa et al., 2012). Por lo tanto, el objetivo de la prevención de periimplantitis debe establecerse en la prevención de mucositis periimplantaria.

VII.1.2 Limitaciones

A pesar de la evidencia de los resultados obtenidos, estos deben interpretarse con cautela, ya que no hubo un cegamiento de los examinadores debido a la fácil identificación de los participantes pertenecientes al grupo de estudio por parte del examinador.

Además, existe un ligero riesgo de que existan falsos positivos en el porcentaje total de implantes con BOP reportados. En el estudio reportado por Gerber y colaboradores (Gerber et al., 2009) se evaluó el BOP realizando dos presiones diferentes 0.15 y 0.25 N, al incrementar la presión de sondaje a 0.25 N en implantes se incrementó el BOP en 13.7%. Un exceso de presión puede dar falsos positivos en el sangrado al traumatizar los tejidos. Los resultados demostraron que la fuerza de sondaje de 0.15 N ha de ser el umbral de presión a aplicar alrededor de implantes

para evitar falsos positivos, mientras que en le presente estudio la presión ejercida fue de 0.20 N por motivos técnicos.

Asimismo, se necesita un mayor periodo de seguimiento para asegurar la persistencia de los resultados, a medio/largo plazo.

VII.2. Descontaminación mecánica en terapia regenerativa (Estudio #2)

Entendiendo la importancia de la descontaminación mecánica de la superficie de los implantes afectados por periimplantitis, en los últimos años se han propuesto diferentes instrumentos con el objetivo de encontrar un método que sea capaz de abarcar la mayor superficie de implante posible y que a su vez, no produzca daños que puedan alterar o entorpecer el posterior proceso de regeneración ósea.

Los cepillos de titanio se han postulado como una alternativa atractiva en este ámbito pues parecen tener una alta capacidad para la remoción del biofilm (John et al., 2014) así como han demostrado ser inocuos para la superficie del implante (Park et al., 2015a).

De esta manera, se plantea el segundo ECA de esta tesis, cuyo objetivo era evaluar el efecto coadyuvante del cepillo de titanio durante la terapia regenerativa en defectos óseos provocados por la periimplantitis. Los resultados arrojados muestran una superioridad a 12 meses en términos de reducción de profundidad de sondaje en el grupo donde se añadió a la descontaminación el uso del cepillo de titanio. Se alcanzó una reducción de 4.87 mm (DE 1.55) y 2.85 mm (DE 1.91), respectivamente, para los grupos de estudio y control ($p=0.009$). En concordancia la profundidad de sondaje residual fue 3.6 mm (DE 0.91) y 4.92 mm (DE 1.26), respectivamente ($p=0.007$).

Así mismo, se ha observado una mayor reducción del defecto infraóseo en el grupo de estudio (2.61 mm *versus* 1.17 mm que corresponde al 81% *versus* 52% de relleno del defecto, respectivamente).

VII.2.1 Uso de los cepillos de titanio en otras investigaciones

El efecto beneficioso de este cepillo de titanio se ha demostrado previamente en estudios *in vitro*, demostrando su superioridad en la remoción de placa y el acceso a la superficie del implante (John et al., 2014, Cha et al., 2019b) así como su inocuidad para la superficie del titanio (Park et al., 2015a). No obstante, recientemente se han aportado resultados contradictorios en cuanto a la posible alteración que podría provocar estos cepillos en la superficie del implante. Cha y colaboradores evaluaron los cepillos de titanio R-Brush[®] (NeoBiotech, Seúl, Corea) y TN Brush[®] (Dentium, Seúl, Corea) reportando una reducción en los valores S_a iniciales de 1.80 μm (DE 0.18) a 1.15 μm (DE 0.44) y a 1.32 μm (DE 0.44), respectivamente, lo que implica una disminución en la rugosidad de la superficie. Sin embargo, parece ser que los cepillos utilizados en esta última investigación poseían unas cerdas de titanio más robustas y fueron aplicados durante un tiempo superior al empleado en estudios anteriores (120 segundos *vs* 40 segundos) en velocidades entre 800 y 2000 rpm, las cuales son ligeramente superiores a las reportadas previamente y a las usadas en la presente investigación.

El cepillo utilizado en el ECA que se presenta (Tibrush[®], AG, Basilea, Suiza) ha sido también evaluado en estudios preclínicos (Carral et al., 2016). En esta investigación, en perros Beagle, se probaron cuatro protocolos de descontaminación de superficie de implantes en periimplantitis experimental (grupo 1, Tibrush[®] + CHX + peróxido de hidrógeno; grupo 2, Tibrush[®] + CHX; grupo 3, ultrasonidos + CHX; y grupo 4, el grupo control, que consiste en no tratamiento). El grupo 1 y 2 obtuvieron resultados similares, demostrando mejores resultados de manera estadísticamente significativa en términos de resolución de inflamación y nivel de inserción clínica, cuando se compararon con los resultados obtenidos en los grupos 3 y 4.

El cepillo de titanio se ha utilizado también previamente en algunas series de casos prospectivas donde se abordaban los defectos periimplantarios mediante distintas técnicas regenerativas (Guler et al., 2017, Rocuzzo et al., 2016a). En estos estudios se utilizaron los cepillos Tibrush® y Tigran Peri-brush® (Tigran Technologies AB, Malmo, Suecia), respectivamente, a velocidades de entre 300 y 800 rpm. En ellos es posible observar los buenos resultados clínicos obtenidos en la evaluación postquirúrgica. Sin embargo, estos estudios mencionados anteriormente no evaluaban de manera concreta el posible valor añadido de la descontaminación con el cepillo de titanio.

VII.2.2 Comparación de los resultados del Estudio #2 con otros estudios de terapia regenerativa

La eficacia del tratamiento regenerativo es un tema ampliamente discutido. Un reciente metaanálisis (Tomasi et al., 2019) evalúa la mejoría que aporta a nivel clínico y radiográfico la terapia reconstructiva sobre un tratamiento control. En este análisis se ha encontrado que cuando se realiza cirugía regenerativa la media ponderada para la mejoría en los niveles óseos es de 1.7 mm, así mismo existe un 57% más de relleno del defecto óseo. Sin embargo, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros clínicos de profundidad de sondaje y BOP. Ciertamente, la heterogeneidad de los estudios evaluados es muy alta y no permite evaluar la eficacia de un protocolo en concreto.

Otros metaanálisis publicados previamente (Chan et al., 2014, Daugela et al., 2016) describen unas medias ponderadas de reducción de profundidad de sondaje entre 2.04 y 3.16 mm, respectivamente. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el grupo control del presente ECA donde se obtuvo una reducción de la profundidad de sondaje en el punto más profundo (PPDd) de 2.85 mm. Sin embargo, los cambios en la PPDd en el grupo de estudio son mayores, alcanzando los 4.87 mm. Estos hallazgos pueden sugerir un beneficio del uso del cepillo de titanio en la descontaminación de la superficie. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas tanto cuando se evalúa la media de profundidad de

sondaje alrededor del implante (PPDm) así como cuando se analizó la profundidad de sondaje en el punto más profundo (PPDd). No obstante, la magnitud de la reducción de la profundidad de sondaje se hace más patente cuando se evalúa la PPDd, ya que generalmente se corresponde con el punto de mayor pérdida ósea. Esto implica que la comparación entre estudios dependa también de las profundidades de sondaje iniciales.

Además de la reducción en la PPDi, la ausencia de sangrado está considerada como uno de los criterios de éxito del tratamiento de periimplantitis, así como un marcador de estabilidad a largo plazo. En el ECA presentado, se puede observar una mayor reducción de BOP en el grupo de estudio (donde se implementaba la descontaminación con el cepillo de titanio) que en el grupo control (79% *versus* 55%). Los resultados obtenidos concuerdan con los reportados por el metaanálisis de Daugela y colaboradores (Daugela et al., 2016) quienes describen una media de ausencia de BOP del 55% de los implantes tratados con terapia reconstructiva. No obstante, aunque los resultados son ligeramente superiores en el grupo de estudio las diferencias no alcanzaron significancia estadística. Resultados similares se han descrito en otros estudios cuando se llevó a cabo la descontaminación mediante cepillos de titanio, obteniendo reducciones de BOP del 67-86% cuando se combinaba el tratamiento con terapia regenerativa (Jepsen et al., 2016, Guler et al., 2016).

De manera similar a lo ocurrido con la reducción en la profundidad de sondaje, se encontró un mayor relleno óseo radiográfico en el punto de sondaje más profundo a los 12 meses en el grupo de estudio, siendo las diferencias entre grupos, nuevamente, estadísticamente significativas (2.61 mm *versus* 1.17 mm que corresponde al 81% *versus* 52% de relleno del defecto, respectivamente). Estos resultados concuerdan con los reportados por Jepsen y colaboradores (Jepsen et al., 2016). En este estudio, se descontaminó la superficie del implante con un cepillo de titanio y se regeneraron los defectos utilizando gránulos de titanio. El relleno óseo radiográfico medio que se obtuvo alcanzó los 3.58 mm, que corresponde a un 76% del defecto óseo inicial.

Los resultados obtenidos en el grupo de estudio del presente ECA, así como los reportados por Jepsen y colaboradores, son superiores a los que aporta la revisión sistemática de Daugela y colaboradores (Daugela et al., 2016), 1.86 mm de relleno óseo radiográfico del defecto inicial. Estas discrepancias pueden atribuirse a las diferencias en los protocolos quirúrgicos empleados, el tipo de biomateriales usados, la morfología y tamaño del defecto inicial o la descontaminación de superficie empleada. Además, es importante remarcar que el relleno óseo radiográfico por si mismo no implica necesariamente que exista una regeneración verdadera, ni asegura la estabilidad del tratamiento a largo plazo (Chan et al., 2014).

Aún a pesar de lo prometedor de los resultados, estos deben interpretarse con cautela ya que la calibración del examinador encargado de hacer las mediciones radiográficas se llevó a cabo con radiografías de implantes con periimplantitis, pero no de implantes que habían sido previamente regenerados. Es necesario tener en cuenta la mayor dificultad que entraña la detección del primer contacto hueso-implante en zonas regeneradas. No obstante, debemos mencionar que con el objetivo de validar las mediciones realizadas, se llevó a cabo una medida repetida de los sitios injertados *post-hoc* y se obtuvo una concordancia intraexaminador de 0.982 [error estándar (EE) 0.077] e interexaminador de 0.980 (EE 0.081).

Recientemente, se ha recomendado el uso de resultados compuestos para definir el éxito del tratamiento de periimplantitis (Sanz et al., 2012). La resolución de la enfermedad se ha definido como la presencia de sondaje < 5 mm, con ausencia de BOP, supuración y ausencia de pérdida ósea en las siguientes evaluaciones (Heitz-Mayfield & Salvi, 2018b). Cuando aplicamos estos criterios a la muestra evaluada en este ECA observamos que el 66.7% de los implantes pertenecientes al grupo de estudio cumplen los requisitos para considerar el tratamiento exitoso, mientras que únicamente un 23.1% de pacientes en el grupo control lo alcanzan. En la literatura se han reportado porcentajes de éxito similares (entre el 40 y el 58%) tras 5 años de evaluación (Leonhardt et al., 2003, Heitz-Mayfield et al., 2018, Roos-Jansaker et al., 2014, Serino et al., 2015) y 7 años (Roccuzzo et al., 2017, Schwarz et al., 2017b).

Aunque el porcentaje de éxito obtenido por el grupo de estudio en este ensayo es comparable a los mejores resultados reportados en los estudios citados previamente, necesitamos un mayor periodo de seguimiento para poder validar estos datos. Un adecuado protocolo de mantenimiento y un control estricto de la placa son factores indispensables para mantener los resultados a largo plazo (Isehed et al., 2018).

VII.2.3 Limitaciones

En la evaluación inicial de la muestra se encontró que existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad entre grupos ($p=0.038$). Podría cuestionarse que un perfil de muestra más joven en el grupo de estudio hubiera podido tener algún impacto en los mejores resultados obtenidos en este grupo. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que en adultos sanos la edad no es un factor determinante en la calidad de la cicatrización (Keylock et al., 2008, Gosain & DiPietro, 2004). Asimismo, el modelo ANCOVA construido demuestra que después de ajustar los resultados para la edad de los sujetos, las diferencias en los cambios de PPDd entre grupos continuaban siendo estadísticamente significativas ($p=0.031$).

Aun a pesar de las diferencias encontradas entre grupos, los resultados deben interpretarse con prudencia debido a la ausencia de un grupo control negativo por razones éticas, el tamaño limitado de la muestra y las diferencias de edad observadas entre grupos. Así mismo, aún a pesar de el análisis de validación realizado, debe tenerse en cuenta que el examinador encargado de hacer las mediciones radiográficas no se calibró específicamente para mediciones sobre implantes regenerados.

VII.3. Antibióticos locales en terapia regenerativa (Estudio#3)

La descontaminación de la superficie de los implantes juega un papel fundamental en la cicatrización de los mismos. Los resultados obtenidos en el ECA presentado que evalúa el efecto coadyuvante del cepillo de titanio (Estudio#2), ponen de

manifiesto su relevancia. Se evidencia al observar los diferentes resultados obtenidos tras 12 meses cuando únicamente varía la descontaminación mecánica en el protocolo de tratamiento, que en este caso implica una mejoría en el grupo de estudio. Sin embargo, una descontaminación mecánica por si sola no es suficiente para reducir los niveles de bacterias hasta aquellos que sean compatibles con salud. La actual macro y micromorfología de los implantes hace que el acceso mecánico a toda la superficie sea complejo, incluso utilizando los instrumentos más avanzados. Por este motivo la descontaminación química está considerada como otro factor de suma importancia en el éxito del tratamiento de la periimplantitis.

VII.3.1. Impacto de la aplicación del aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina en terapia regenerativa de periimplantitis

En la serie de casos presentada (Estudio#3), tras 12 meses de la cirugía regenerativa mediante un injerto impregnado con vancomicina y tobramicina, el examen clínico reveló una reducción estadísticamente significativa del sangrado al sondaje (70.6%, $p=0.001$). La profundidad de sondaje inicial [7.88 mm (DE 1.22)] se redujo de media 4.23 mm (DE 1.47) ($p=0.001$). La media de profundidad de los defectos infraóseos que, al inicio del estudio alcanzó 4.33 mm (DE 1.62), se redujo significativamente hasta 0.56 mm (DE 0.88), lo que representa un 86.99% (DE 18.2) de relleno óseo del defecto. Además, no se perdió ningún implante en el periodo de seguimiento descrito.

VII.3.2. Uso de injertos impregnados en vancomicina y tobramicina en otros estudios

La cicatrización temprana en un ambiente con una carga bacteriana reducida ha demostrado mejorar los resultados clínicos en la terapia regenerativa. Los injertos utilizados en la presente serie de casos, impregnados con vancomicina y tobramicina (osteomycin V y T), están caracterizados por poseer una biopelícula de antibiótico que recubre la partícula del injerto y que se va liberando progresivamente a lo largo de dos semanas. Aproximadamente el 60% del

antibiótico se ha liberado en los primeros 2 días, el 75% después de 3 días y el 80% a los 4 días. Después de 2 semanas se alcanzan niveles de 5 microg/ml y desciende a valores de 0 a la tercera semana (Winkler et al., 2000). La combinación de vancomicina y tobramicina de manera local, podría eliminar o reducir en una mayor medida el biofilm en periimplantitis permitiendo una regeneración e incluso una reosteointegración. Además, se ha comprobado que concentraciones de estos antibióticos hasta 1000 mg/ml no tienen ningún efecto en la replicación de los osteoblastos (Edin et al., 1996).

Aún a pesar de la amplia trayectoria del uso de este tipo de biomateriales en el campo de la traumatología y la ortopedia (Buttaro et al., 2005a) (Buttaro et al., 2005b, Buttaro et al., 2007) desde nuestro conocimiento, esta es la primera evaluación clínica que contempla el uso de un aloinjerto impregnado en antibióticos para el tratamiento regenerativo de la periimplantitis

VII.3.3. Uso de antimicrobianos locales en otras investigaciones

Los antibióticos de liberación local se han probado en algunos ensayos clínicos en combinación con el tratamiento mecánico no quirúrgico de periimplantitis. Se han observado reducciones en las profundidades de sondaje así como en BOP después de combinar el tratamiento de desbridamiento mecánico con fibras de tetraciclina (Mombelli et al., 2001). En la misma línea de investigación, un ECA demostró una mayor ganancia de inserción de manera estadísticamente significativa cuando se usaba de manera adicional al tratamiento convencional un preparado de liberación progresiva de doxicilina a bajas dosis (Buchter et al., 2004). Además, en una serie de ECAs, se han reportado beneficios clínicos después del uso de microesferas de minociclina (Renvert et al., 2006, Cha et al., 2019a, Salvi et al., 2007, Persson et al., 2006). Renvert y colaboradores (Renvert et al., 2006) compararon el tratamiento mecánico no quirúrgico con la aplicación subgingival de CHX con el tratamiento subgingival con esferas de minociclina. A los 12 meses se observó una mayor reducción de la profundidad de sondaje en el grupo tratado con las microesferas así como una mayor reducción del BOP en comparación con el grupo control.

Existe poca evidencia de su uso en terapia quirúrgica, no obstante existen algunas series de casos que reflejan los resultados tras la aplicación de diferentes antibióticos en terapia regenerativa. La Monaca y colaboradores (La Monaca et al., 2018) reportaron una serie de casos sobre 34 implantes y llevaron a cabo un seguimiento de 5 años. Los implantes fueron regenerados con un xenoinjerto y una membrana de colágeno y fueron descontaminados con peróxido de hidrógeno (3%), CHX (0.2%) y una solución de tetraciclina. Establecieron los criterios de éxito en: i) ausencia de pérdida ósea progresiva >1 mm, ii) ausencia de profundidad de sondaje >5 mm y iii) ausencia de BOP o supuración. Encontraron que el éxito de la terapia fue del 100% de manera inmediata, pero se fue reduciendo al 77% y 59% en las posteriores evaluaciones a 1 y 5 años.

Otro estudio que presenta una metodología similar al presente, es el de Mercado y colaboradores (Mercado et al., 2018). En esta serie de casos prospectiva sobre 30 pacientes se utilizaba además de la descontaminación química mediante EDTA al 24%, polvo de doxiciclina de manera local en los defectos periimplantarios. A continuación, regeneraban los defectos mediante un xenoinjerto bovino con un contenido del 10% de colágeno y EMD. A los 12 meses consiguieron una reducción de la profundidad media de sondaje de 8.9 mm (DE 1.9) a 3.55 mm (DE 0.49). Tres años después del tratamiento el porcentaje de resolución de enfermedad alcanzaba el 56.6%.

Aunque los resultados podrían ser similares a los obtenidos en el Estudio#3, la comparación se hace difícil debido a la combinación de múltiples variables que han podido influir en la consecución de los mismos. Por esta razón, no es posible elucidar si los buenos datos reportados son debidos a la implementación del uso de terapia antibiótica de manera local.

VII.3.4. Comparación de los resultados del uso del Estudio #3 con otros estudios de terapia regenerativa

Las diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la eficacia del tratamiento regenerativo de la periimplantitis reportan unas medias ponderadas de reducción de profundidad de sondaje entre 2.04 y 3.16 mm (95% IC: 2.54 mm a 3.78 mm), con un relleno óseo radiográfico de 2.1 mm (95% IC: 1.36 mm a 2.96 mm) respectivamente (Chan et al., 2014, Daugela et al., 2016). La reducción de la profundidad de sondaje en la presente serie de casos fue ligeramente superior a la descrita, alcanzando los 4.23 mm. Esta reducción estuvo asociada con aumento de la recesión de 1.31 mm. Además, el relleno óseo radiográfico fue de alrededor de 1.5 mm mayor que el mencionado en la literatura anteriormente.

En la serie de casos prospectiva, publicada por Matarasso y colaboradores (Matarasso et al., 2014), en la que se utilizó una terapia combinada de cirugía regenerativa mediante un xenoinjerto y membrana de colágeno con implantoplastia de la porción supracrestal de implante sobre 11 pacientes con 11 implantes, hubo una reducción de la profundidad de sondaje de 8.1 mm (DE 1.8) registrados inicialmente a 4.0 mm (DE 1.3), con un aumento de la recesión de 1.3 mm. Estos resultados son muy parecidos a los obtenidos cuando utilizamos el injerto impregnado en vancomicina y tobramicina. Los protocolos quirúrgicos en ambos estudios son muy similares, aunque existen diferencias en cuanto al material de regeneración usado así como al régimen antibiótico prescrito a los pacientes. En el estudio de Matarasso y colaboradores, se les prescribía amoxicilina 875 mg + ácido clavulánico 125 mg dos veces al día durante 5 días. Este hecho puede indicar que se pueden obtener resultados similares utilizando antibióticos de liberación local y evitando la pauta sistémica y sus efectos adversos.

En la serie de casos presentada en esta tesis, los porcentajes de resolución de la enfermedad alcanzaron un 70.6% de los implantes evaluados, 12 meses después de la intervención. Como hemos mencionado anteriormente, es un porcentaje ligeramente superior al descrito en los metaanálisis (50.2-55%) y en los estudios

anteriormente descritos (Chan et al., 2014, Daugela et al., 2016, Mercado et al., 2018). Cabe destacar, que en los casos donde las prótesis dificultaban el acceso a la higiene, se realizó una remodelación de las mismas y ahora podemos intuir que este hecho puede haber contribuido a los resultados tan favorables obtenidos en cuanto a la resolución de la enfermedad a 12 meses.

A los resultados clínicos superiores obtenidos, hay que mencionar el beneficio añadido de evitar la prescripción sistémica de antibióticos, minimizando su toxicidad. La administración local permite una liberación progresiva del componente activo directamente en el objetivo a tratar, consigue concentraciones altas y sostenidas que son difíciles de alcanzar por la ruta sistémica y además es independiente del cumplimiento del paciente. Los antimicrobianos sistémicos en muchas ocasiones presentan efectos secundarios que pueden alterar la vida normal de los pacientes.

Otro punto fundamental a destacar es el gran problema de las resistencias a antibióticos, que es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial y que insta a un cambio en la forma de prescribir y utilizar los antibióticos (Sengupta et al., 2013). En muchas ocasiones se prescriben antibióticos de manera innecesaria. Por responsabilidad profesional debemos intentar utilizarlos de manera local siempre que sea posible.

VII.3.5. Posible impacto de las superficies de los implantes en el resultado del tratamiento.

Se ha sugerido que el resultado del tratamiento también pueda verse influido por las características de la superficie de los implantes. Albouy y colaboradores (Albouy et al., 2011) en un estudio experimental en perros, evaluó 24 implantes con 4 tipologías diferentes de tratamientos de superficies y rugosidades, i) implantes mecanizados (Biomet 3i), ii) TiOblast (Astra Tech AB, Mölndal, Suecia), iii) SLA (Strauman AG, Basilea, Suiza) y iv) TiUnite (Nobel Biocare AB, Zurich, Suiza). Tras la inducción de periimplantitis experimental, se sometieron a los implantes a terapia

quirúrgica que incluía el desbridamiento mecánico de la superficie de los implantes, no se utilizó ningún descontaminante químico ni se prescribió ningún antimicrobiano sistémico. Dos de los implantes con superficie TiUnite se perdieron tras el tratamiento quirúrgico en las semanas 26 y 33. El análisis radiográfico reflejó una ganancia ósea en los implantes correspondientes a las categorías i, ii y iii mientras que aquellos con superficie TiUnite demostraron una pérdida ósea progresiva tras el tratamiento.

En las investigaciones realizadas en esta tesis sobre tratamiento de la periimplantitis (Estudios #2 y #3), aunque se han intervenido implantes con diferentes grados de rugosidad de superficie, debido a la heterogeneidad de la muestra, no ha podido llevarse a cabo un análisis que permita elucidar si los diferentes grados de rugosidad de los mismos han podido jugar un papel importante en los resultados obtenidos.

No obstante, cabe mencionar que en el ECA llevado a cabo para evaluar el efecto coadyuvante del cepillo de titanio (Estudio #2) también se perdió uno de los implantes intervenidos a los 6 meses tras el tratamiento, el cuál presentaba superficie TiUnite. En el ECA presentado, a diferencia del estudio presentado por Albouy en 2011, hubo una desinfección química de la superficie del implante y se prescribieron antibióticos de manera sistémica. En el estudio que evalúa el tratamiento y descontaminación de los implantes mediante el aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina (Estudio #3), aunque se trataron seis implantes que presentaban superficie TiUnite (30% de la muestra), ninguno de los implantes tuvo una evolución negativa. De esta manera, podría especularse sobre una mayor penetración del antibiótico local en superficies más rugosas.

VII.3.6. Limitaciones

Aún a pesar de los buenos resultados obtenidos, debemos señalar las limitaciones metodológicas del mismo, pues aún siendo prospectivo, es una serie de casos y no permite la comparación de los resultados con un grupo control.

Los procedimientos y materiales usados en esta investigación necesitan ser evaluados en una muestra más amplia y en ECAs, durante un periodo de seguimiento mayor para poder corroborar la validez de estos resultados.

VII.4. Recomendaciones y perspectivas de futuro

A pesar de los resultados expuestos, a día de hoy el tratamiento de la periimplantitis continúa siendo controvertido, por su falta de predictibilidad, así como la ausencia de tratamientos de referencia. Como se ha explicado previamente, existen numerosos protocolos y alternativas de tratamiento que obtienen diferentes grados de mejora.

Resulta imprescindible continuar en las líneas de investigación desarrolladas en el presente trabajo. El objetivo de futuras investigaciones debe enfocarse de manera primaria en encontrar protocolos de prevención y tratamiento, que puedan hacerse extensivos y que consigan mantener los tejidos periimplantarios sanos en el tiempo. Por lo tanto, resultan imprescindibles investigaciones que incluyan mayores periodos de seguimiento.

Es importante continuar investigando con el objetivo de poder describir unos protocolos claros de actuación, que estén basados en la evidencia científica y permitan alcanzar unos niveles óptimos de resolución de la enfermedad. De esta manera, resulta necesario indagar en mayor profundidad sobre como los diferentes tipos de descontaminantes químicos y mecánicos afectan a la superficie de los implantes y el impacto que los mismos pueden tener en la posterior regeneración, teniendo en cuenta que la descontaminación se puede considerar uno de los pilares más importantes en el tratamiento de las enfermedades periimplantarias.

Tampoco se debe perder de vista la puerta abierta que ha quedado a la investigación sobre injertos óseos con antimicrobianos impregnados y el uso local de antimicrobianos con liberación sostenida. Parecen ser una alternativa plausible de

Tratamiento de las enfermedades periimplantarias

tratamiento y debe demostrarse su superioridad en estudios prospectivos y en ensayos clínicos aleatorizados.

VIII. CONCLUSIONES

De manera general, los protocolos propuestos, enfocados en el manejo de las enfermedades periimplantarias, parecen suponer una mejoría en los resultados clínicos y radiográficos tras el tratamiento de las mismas, así como en su estabilidad a medio/largo plazo.

De manera específica:

1. La modificación de la prótesis implantosoportada, con el objetivo de facilitar el control del biofilm, en combinación con el desbridamiento del implante mediante ultrasonidos con puntas de plástico y curetas de plástico, ha demostrado superioridad, en cuanto a los resultados clínicos obtenidos a 3 y 6 meses, en comparación con la descontaminación de la superficie del implante mediante ultrasonidos y curetas de plástico, sin modificar la prótesis implantosoportada.

2. La descontaminación de la superficie del implante mediante ultrasonidos, peróxido de hidrógeno al 3% y un cepillo de titanio, en combinación con el uso de un injerto de hidroxiapatita/beta-fosfato tricálcico y una membrana de colágeno reticulado, en el tratamiento de defectos infraóseos alrededor de implantes, ha proporcionado mejores resultados clínicos y radiográficos a 12 meses, en comparación al mismo protocolo de tratamiento sin el uso del cepillo de titanio.

3. El uso de un aloinjerto impregnado con vancomicina y tobramicina en el tratamiento de defectos infraóseos alrededor de implantes, en asociación con una membrana de colágeno reticulado, ha supuesto una mejoría en las variables clínicas y radiográficas, tras un periodo de curación de 12 meses.

IX. REFERENCIAS

- Abrahamsson, I. & Soldini, C. (2006) Probe penetration in periodontal and peri-implant tissues. An experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res* **17**, 601-605. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01235.x.
- Aghazadeh, A., Rutger Persson, G. & Renvert, S. (2012) A single-centre randomized controlled clinical trial on the adjunct treatment of intra-bony defects with autogenous bone or a xenograft: results after 12 months. *J Clin Periodontol* **39**, 666-673. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01880.x.
- Aguirre-Zorzano, L. A., Estefania-Fresco, R., Telletxea, O. & Bravo, M. (2015) Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res* **26**, 1338-1344. doi:10.1111/clr.12462.
- Albertini, M., Lopez-Cerero, L., O'Sullivan, M. G., Chereguini, C. F., Ballesta, S., Rios, V., Herrero-Climent, M. & Bullon, P. (2015) Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res* **26**, 937-941. doi:10.1111/clr.12387.
- Albouy, J. P., Abrahamsson, I., Persson, L. G. & Berglundh, T. (2008) Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. *Clin Oral Implants Res* **19**, 997-1002. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01589.x.
- Albouy, J. P., Abrahamsson, I., Persson, L. G. & Berglundh, T. (2009) Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations. *Clin Oral Implants Res* **20**, 366-371.
- Albouy, J. P., Abrahamsson, I., Persson, L. G. & Berglundh, T. (2011) Implant surface characteristics influence the outcome of treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* **38**, 58-64. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01631.x.

- Albrektsson, T., Donos, N. & Working, G. (2012) Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference 2012. *Clin Oral Implants Res* **23 Suppl 6**, 63-65. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02557.x.
- Alhag, M., Renvert, S., Polyzois, I. & Claffey, N. (2008) Re-osseointegration on rough implant surfaces previously coated with bacterial biofilm: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* **19**, 182-187. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01429.x.
- Aljateeli, M., Fu, J. H. & Wang, H. L. (2012) Managing peri-implant bone loss: current understanding. *Clin Implant Dent Relat Res* **14 Suppl 1**, e109-118. doi:10.1111/j.1708-8208.2011.00387.x.
- Appelbaum, P. C. (2007) Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* **45 Suppl 3**, S165-170. doi:10.1086/519474.
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion, C. M., Jr. & Duncan, W. J. (2013) The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* **84**, 1586-1598. doi:10.1902/jop.2012.120592.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981) The significance of maintenance care in the treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* **8**, 281-294. doi:10.1111/j.1600-051x.1981.tb02039.x.
- Baek, S. H., Shon, W. J., Bae, K. S., Kum, K. Y., Lee, W. C. & Park, Y. S. (2012) Evaluation of the safety and efficiency of novel metallic ultrasonic scaler tip on titanium surfaces. *Clin Oral Implants Res* **23**, 1269-1274. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02302.x.
- Balshi, T. J. (1986) Hygiene maintenance procedures for patients treated with the tissue integrated prosthesis (osseointegration). *Quintessence Int* **17**, 95-102.
- Becker, J., John, G., Becker, K., Mainusch, S., Diedrichs, G. & Schwarz, F. (2017) Clinical performance of two-piece zirconia implants in the posterior mandible and maxilla: a prospective cohort study over 2 years. *Clin Oral Implants Res* **28**, 29-35. doi:10.1111/clr.12610.
- Bennani, V., Hwang, L., Tawse-Smith, A., Dias, G. J. & Cannon, R. D. (2015) Effect of Air-Polishing on Titanium Surfaces, Biofilm Removal, and Biocompatibility: A Pilot Study. *Biomed Res Int* **2015**, 491047. doi:10.1155/2015/491047.

- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hammerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., Salvi, G. E., Schwarz, F., Tarnow, D., Tomasi, C., Wang, H. L. & Zitzmann, N. (2018) Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* **89 Suppl 1**, S313-S318. doi:10.1002/JPER.17-0739.
- Berglundh, T., Lindhe, J. & Sterrett, J. D. (1991) Clinical and structural characteristics of periodontal tissues in young and old dogs. *J Clin Periodontol* **18**, 616-623. doi:10.1111/j.1600-051x.1991.tb00099.x.
- Berglundh, T., Zitzmann, N. U. & Donati, M. (2011) Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 188-202. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01672.x.
- Blasi, A., Iorio-Siciliano, V., Pacenza, C., Pomingi, F., Matarasso, S. & Rasperini, G. (2016) Biofilm removal from implants supported restoration using different instruments: a 6-month comparative multicenter clinical study. *Clin Oral Implants Res* **27**, e68-73. doi:10.1111/clr.12530.
- Bollen, C. M., Lambrechts, P. & Quirynen, M. (1997) Comparison of surface roughness of oral hard materials to the threshold surface roughness for bacterial plaque retention: a review of the literature. *Dent Mater* **13**, 258-269.
- Boynuegri, D., Nemli, S. K. & Kasko, Y. A. (2013) Significance of keratinized mucosa around dental implants: a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res* **24**, 928-933. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02475.x.
- Brough Muzzin, K. M., Johnson, R., Carr, P. & Daffron, P. (1988) The dental hygienist's role in the maintenance of osseointegrated dental implants. *J Dent Hyg* **62**, 448-453.
- Buchter, A., Meyer, U., Kruse-Losler, B., Joos, U. & Kleinheinz, J. (2004) Sustained release of doxycycline for the treatment of peri-implantitis: randomised controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* **42**, 439-444. doi:10.1016/j.bjoms.2004.06.005.

- Burgers, R., Gerlach, T., Hahnel, S., Schwarz, F., Handel, G. & Gosau, M. (2010) In vivo and in vitro biofilm formation on two different titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res* **21**, 156-164. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01815.x.
- Buttaro, M., Comba, F. & Piccaluga, F. (2007) Vancomycin-supplemented cancellous bone allografts in hip revision surgery. *Clin Orthop Relat Res* **461**, 74-80. doi:10.1097/BLO.0b013e318073c290.
- Buttaro, M. A., Gimenez, M. I., Greco, G., Barcan, L. & Piccaluga, F. (2005a) High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop* **76**, 336-340.
- Buttaro, M. A., Morandi, A., Rivello, H. G. & Piccaluga, F. (2005b) Histology of vancomycin-supplemented impacted bone allografts in revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* **87**, 1684-1687. doi:10.1302/0301-620X.87B12.16781.
- Buttaro, M. A., Pusso, R. & Piccaluga, F. (2005c) Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-stage revision results. *J Bone Joint Surg Br* **87**, 314-319.
- Campoccia, D., Montanaro, L., Speziale, P. & Arciola, C. R. (2010) Antibiotic-loaded biomaterials and the risks for the spread of antibiotic resistance following their prophylactic and therapeutic clinical use. *Biomaterials* **31**, 6363-6377. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.05.005.
- Canullo, L., Penarrocha-Oltra, D., Covani, U., Botticelli, D., Serino, G. & Penarrocha, M. (2016) Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* **27**, 376-382. doi:10.1111/clr.12557.
- Carcuac, O., Abrahamsson, I., Albouy, J. P., Linder, E., Larsson, L. & Berglundh, T. (2013) Experimental periodontitis and peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* **24**, 363-371. doi:10.1111/clr.12067.
- Carcuac, O. & Berglundh, T. (2014) Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res* **93**, 1083-1088. doi:10.1177/0022034514551754.

- Carcuac, O., Derks, J., Abrahamsson, I., Wennstrom, J. L., Petzold, M. & Berglundh, T. (2017) Surgical treatment of peri-implantitis: 3-year results from a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **44**, 1294-1303. doi:10.1111/jcpe.12813.
- Carcuac, O., Derks, J., Charalampakis, G., Abrahamsson, I., Wennstrom, J. & Berglundh, T. (2016) Adjunctive Systemic and Local Antimicrobial Therapy in the Surgical Treatment of Peri-implantitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res* **95**, 50-57. doi:10.1177/0022034515601961.
- Carral, C., Munoz, F., Permuy, M., Linares, A., Dard, M. & Blanco, J. (2016) Mechanical and chemical implant decontamination in surgical peri-implantitis treatment: preclinical "in vivo" study. *J Clin Periodontol* **43**, 694-701. doi:10.1111/jcpe.12566.
- Cha, J. K., Lee, J. S. & Kim, C. S. (2019a) Surgical Therapy of Peri-Implantitis with Local Minocycline: A 6-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res* **98**, 288-295. doi:10.1177/0022034518818479.
- Cha, J. K., Paeng, K., Jung, U. W., Choi, S. H., Sanz, M. & Sanz-Martin, I. (2019b) The effect of five mechanical instrumentation protocols on implant surface topography and roughness: A scanning electron microscope and confocal laser scanning microscope analysis. *Clin Oral Implants Res* **30**, 578-587. doi:10.1111/clr.13446.
- Chan, H. L., Lin, G. H., Suarez, F., MacEachern, M. & Wang, H. L. (2014) Surgical management of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Periodontol* **85**, 1027-1041. doi:10.1902/jop.2013.130563.
- Claffey, N., Clarke, E., Polyzois, I. & Renvert, S. (2008) Surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* **35**, 316-332. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01277.x.
- Costa, F. O., Takenaka-Martinez, S., Cota, L. O., Ferreira, S. D., Silva, G. L. & Costa, J. E. (2012) Peri-implant disease in subjects with and without preventive maintenance: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* **39**, 173-181. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01819.x.

- Costa-Berenguer, X., Garcia-Garcia, M., Sanchez-Torres, A., Sanz-Alonso, M., Figueiredo, R. & Valmaseda-Castellon, E. (2018) Effect of implantoplasty on fracture resistance and surface roughness of standard diameter dental implants. *Clin Oral Implants Res* **29**, 46-54. doi:10.1111/clr.13037.
- Dalago, H. R., Schuldt Filho, G., Rodrigues, M. A., Renvert, S. & Bianchini, M. A. (2017) Risk indicators for Peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res* **28**, 144-150. doi:10.1111/clr.12772.
- Daubert, D. M., Weinstein, B. F., Bordin, S., Leroux, B. G. & Flemming, T. F. (2015) Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol* **86**, 337-347. doi:10.1902/jop.2014.140438.
- Daugela, P., Cicciu, M. & Saulacic, N. (2016) Surgical Regenerative Treatments for Peri-Implantitis: Meta-analysis of Recent Findings in a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res* **7**, e15. doi:10.5037/jomr.2016.7315.
- de Araujo Nobre, M., Mano Azul, A., Rocha, E. & Malo, P. (2015) Risk factors of peri-implant pathology. *Eur J Oral Sci* **123**, 131-139. doi:10.1111/eos.12185.
- de Tapia, B., Mozas, C., Valles, C., Nart, J., Sanz, M. & Herrera, D. (2019a) Adjunctive effect of modifying the implant-supported prosthesis in the treatment of peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* **46**, 1050-1060. doi:10.1111/jcpe.13169.
- de Tapia, B., Valles, C., Ribeiro-Amaral, T., Mor, C., Herrera, D., Sanz, M. & Nart, J. (2019b) The adjunctive effect of a titanium brush in implant surface decontamination at peri-implantitis surgical regenerative interventions: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* **46**, 586-596. doi:10.1111/jcpe.13095.
- de Waal, Y. C., Raghoobar, G. M., Meijer, H. J., Winkel, E. G. & van Winkelhoff, A. J. (2016) Prognostic indicators for surgical peri-implantitis treatment. *Clin Oral Implants Res* **27**, 1485-1491. doi:10.1111/clr.12584.
- Dennison, D. K., Huerzeler, M. B., Quinones, C. & Caffesse, R. G. (1994) Contaminated implant surfaces: an in vitro comparison of implant surface coating and treatment modalities for decontamination. *J Periodontol* **65**, 942-948. doi:10.1902/jop.1994.65.10.942.

- Deppe, H., Horch, H. H. & Neff, A. (2007) Conventional versus CO2 laser-assisted treatment of peri-implant defects with the concomitant use of pure-phase beta-tricalcium phosphate: a 5-year clinical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* **22**, 79-86.
- Derks, J. & Tomasi, C. (2015) Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* **42 Suppl 16**, S158-171. doi:10.1111/jcpe.12334.
- Dmytryk, J. J., Fox, S. C. & Moriarty, J. D. (1990) The effects of scaling titanium implant surfaces with metal and plastic instruments on cell attachment. *J Periodontol* **61**, 491-496. doi:10.1902/jop.1990.61.8.491.
- Edin, M. L., Miclau, T., Lester, G. E., Lindsey, R. W. & Dahners, L. E. (1996) Effect of cefazolin and vancomycin on osteoblasts in vitro. *Clin Orthop Relat Res*, 245-251.
- Elter, C., Heuer, W., Demling, A., Hannig, M., Heidenblut, T., Bach, F. W. & Stiesch-Scholz, M. (2008) Supra- and subgingival biofilm formation on implant abutments with different surface characteristics. *Int J Oral Maxillofac Implants* **23**, 327-334.
- Ericsson, I. & Lindhe, J. (1993) Probing depth at implants and teeth. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* **20**, 623-627. doi:10.1111/j.1600-051x.1993.tb00706.x.
- Estefania-Fresco, R., Garcia-de-la-Fuente, A. M., Egana-Fernandez-Valderrama, A., Bravo, M. & Aguirre-Zorzano, L. A. (2019) One-year results of a nonsurgical treatment protocol for peri-implantitis. A retrospective case series. *Clin Oral Implants Res* **30**, 702-712. doi:10.1111/clr.13456.
- Ferreira, S. D., Silva, G. L., Cortelli, J. R., Costa, J. E. & Costa, F. O. (2006) Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol* **33**, 929-935. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.01001.x.
- Fox, S. C., Moriarty, J. D. & Kusy, R. P. (1990) The effects of scaling a titanium implant surface with metal and plastic instruments: an in vitro study. *J Periodontol* **61**, 485-490. doi:10.1902/jop.1990.61.8.485.
- Fraimow, H. S. (2009) Systemic antimicrobial therapy in osteomyelitis. *Semin Plast Surg* **23**, 90-99. doi:10.1055/s-0029-1214161.

- Frisch, E., Ziebolz, D., Vach, K. & Ratka-Kruger, P. (2015) The effect of keratinized mucosa width on peri-implant outcome under supportive postimplant therapy. *Clin Implant Dent Relat Res* **17 Suppl 1**, e236-244. doi:10.1111/cid.12187.
- Froum, S. J., Froum, S. H. & Rosen, P. S. (2012) Successful management of peri-implantitis with a regenerative approach: a consecutive series of 51 treated implants with 3- to 7.5-year follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent* **32**, 11-20.
- Gerber, J. A., Tan, W. C., Balmer, T. E., Salvi, G. E. & Lang, N. P. (2009) Bleeding on probing and pocket probing depth in relation to probing pressure and mucosal health around oral implants. *Clin Oral Implants Res* **20**, 75-78. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01601.x.
- Gomez-Moreno, G., Aguilar-Salvatierra, A., Rubio Roldan, J., Guardia, J., Gargallo, J. & Calvo-Guirado, J. L. (2015) Peri-implant evaluation in type 2 diabetes mellitus patients: a 3-year study. *Clin Oral Implants Res* **26**, 1031-1035. doi:10.1111/clr.12391.
- Gosain, A. & DiPietro, L. A. (2004) Aging and wound healing. *World J Surg* **28**, 321-326. doi:10.1007/s00268-003-7397-6.
- Guler, B., Uraz, A., Yalim, M. & Bozkaya, S. (2017) The Comparison of Porous Titanium Granule and Xenograft in the Surgical Treatment of Peri-Implantitis: A Prospective Clinical Study. *Clin Implant Dent Relat Res* **19**, 316-327. doi:10.1111/cid.12453.
- Gustumhaugen, E., Lonn-Stensrud, J., Scheie, A. A., Lyngstadaas, S. P., Ekfeldt, A. & Taxt-Lamolle, S. (2014) Effect of chemical and mechanical debridement techniques on bacterial re-growth on rough titanium surfaces: an in vitro study. *Clin Oral Implants Res* **25**, 707-713. doi:10.1111/clr.12130.
- Hallstrom, H., Persson, G. R., Lindgren, S., Olofsson, M. & Renvert, S. (2012) Systemic antibiotics and debridement of peri-implant mucositis. A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **39**, 574-581. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01884.x.
- Hallstrom, H., Persson, G. R., Lindgren, S. & Renvert, S. (2017) Open flap debridement of peri-implantitis with or without adjunctive systemic

- antibiotics: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **44**, 1285-1293. doi:10.1111/jcpe.12805.
- Heitz-Mayfield, L. J., Salvi, G. E., Botticelli, D., Mombelli, A., Faddy, M., Lang, N. P. & Implant Complication Research, G. (2011) Anti-infective treatment of peri-implant mucositis: a randomised controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* **22**, 237-241. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02078.x.
- Heitz-Mayfield, L. J. A. & Salvi, G. E. (2018a) Peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol* **45 Suppl 20**, S237-S245. doi:10.1111/jcpe.12953.
- Heitz-Mayfield, L. J. A. & Salvi, G. E. (2018b) Peri-implant mucositis. *J Periodontol* **89 Suppl 1**, S257-S266. doi:10.1002/JPER.16-0488.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Salvi, G. E., Mombelli, A., Faddy, M. & Lang, N. P. (2012) Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res* **23**, 205-210. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02276.x.
- Heitz-Mayfield, L. J. A., Salvi, G. E., Mombelli, A., Loup, P. J., Heitz, F., Kruger, E. & Lang, N. P. (2018) Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clin Oral Implants Res* **29**, 1-6. doi:10.1111/clr.12910.
- Homiak, A. W., Cook, P. A. & DeBoer, J. (1992) Effect of hygiene instrumentation on titanium abutments: a scanning electron microscopy study. *J Prosthet Dent* **67**, 364-369. doi:10.1016/0022-3913(92)90248-9.
- Huang, H. H. (2002) Effects of fluoride concentration and elastic tensile strain on the corrosion resistance of commercially pure titanium. *Biomaterials* **23**, 59-63. doi:10.1016/s0142-9612(01)00079-5.
- Ignatius, A., Schoengraf, P., Kreja, L., Liedert, A., Recknagel, S., Kandert, S., Brenner, R. E., Schneider, M., Lambris, J. D. & Huber-Lang, M. (2011) Complement C3a and C5a modulate osteoclast formation and inflammatory response of osteoblasts in synergism with IL-1beta. *J Cell Biochem* **112**, 2594-2605. doi:10.1002/jcb.23186.
- Ikeda, H., Shiraiwa, M., Yamaza, T., Yoshinari, M., Kido, M. A., Ayukawa, Y., Inoue, T., Koyano, K. & Tanaka, T. (2002) Difference in penetration of horseradish

- peroxidase tracer as a foreign substance into the peri-implant or junctional epithelium of rat gingivae. *Clin Oral Implants Res* **13**, 243-251.
- Ished, C., Svenson, B., Lundberg, P. & Holmlund, A. (2018) Surgical treatment of peri-implantitis using enamel matrix derivative, an RCT: 3- and 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* **45**, 744-753. doi:10.1111/jcpe.12894.
- Jankovic, S., Aleksic, Z., Dimitrijevic, B., Lekovic, V., Camargo, P. & Kenney, B. (2011) Prevalence of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in subgingival plaque at peri-implantitis, mucositis and healthy sites. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* **40**, 271-276. doi:10.1016/j.ijom.2010.11.004.
- Jepsen, K., Jepsen, S., Laine, M. L., Anssari Moin, D., Pilloni, A., Zeza, B., Sanz, M., Ortiz-Vigon, A., Roos-Jansaker, A. M. & Renvert, S. (2016) Reconstruction of Peri-implant Osseous Defects: A Multicenter Randomized Trial. *J Dent Res* **95**, 58-66. doi:10.1177/0022034515610056.
- John, G., Becker, J. & Schwarz, F. (2014) Rotating titanium brush for plaque removal from rough titanium surfaces--an in vitro study. *Clin Oral Implants Res* **25**, 838-842. doi:10.1111/clr.12147.
- Jovanovic, S. A. (1994) Diagnosis and treatment of peri-implant disease. *Curr Opin Periodontol*, 194-204.
- Karoussis, I. K., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J., Bragger, U., Hammerle, C. H. & Lang, N. P. (2003) Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res* **14**, 329-339.
- Katafuchi, M., Weinstein, B. F., Leroux, B. G., Chen, Y. W. & Daubert, D. M. (2018) Restoration contour is a risk indicator for peri-implantitis: A cross-sectional radiographic analysis. *J Clin Periodontol* **45**, 225-232. doi:10.1111/jcpe.12829.
- Keylock, K. T., Vieira, V. J., Wallig, M. A., DiPietro, L. A., Schrementi, M. & Woods, J. A. (2008) Exercise accelerates cutaneous wound healing and decreases wound inflammation in aged mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**, R179-184. doi:10.1152/ajpregu.00177.2007.
- Koldslund, O. C., Scheie, A. A. & Aass, A. M. (2011) The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol* **38**, 285-292. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01659.x.

- Konstantinidis, I. K., Kotsakis, G. A., Gerdes, S. & Walter, M. H. (2015) Cross-sectional study on the prevalence and risk indicators of peri-implant diseases. *Eur J Oral Implantol* **8**, 75-88.
- Korsch, M., Obst, U. & Walther, W. (2014) Cement-associated peri-implantitis: a retrospective clinical observational study of fixed implant-supported restorations using a methacrylate cement. *Clin Oral Implants Res* **25**, 797-802. doi:10.1111/clr.12173.
- Kotsakis, G. A., Lan, C., Barbosa, J., Lill, K., Chen, R., Rudney, J. & Aparicio, C. (2016) Antimicrobial Agents Used in the Treatment of Peri-Implantitis Alter the Physicochemistry and Cytocompatibility of Titanium Surfaces. *J Periodontol* **87**, 809-819. doi:10.1902/jop.2016.150684.
- Krennmair, G., Seemann, R. & Piehslinger, E. (2010) Dental implants in patients with rheumatoid arthritis: clinical outcome and peri-implant findings. *J Clin Periodontol* **37**, 928-936. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01606.x.
- Kumar, P. S., Mason, M. R., Brooker, M. R. & O'Brien, K. (2012) Pyrosequencing reveals unique microbial signatures associated with healthy and failing dental implants. *J Clin Periodontol* **39**, 425-433. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01856.x.
- La Monaca, G., Pranno, N., Annibali, S., Cristalli, M. P. & Polimeni, A. (2018) Clinical and radiographic outcomes of a surgical reconstructive approach in the treatment of peri-implantitis lesions: A 5-year prospective case series. *Clin Oral Implants Res* **29**, 1025-1037. doi:10.1111/clr.13369.
- Lang, N. P., Berglundh, T., Heitz-Mayfield, L. J., Pjetursson, B. E., Salvi, G. E. & Sanz, M. (2004) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants* **19 Suppl**, 150-154.
- Lang, N. P., Berglundh, T. & Working Group 4 of Seventh European Workshop on, P. (2011) Periimplant diseases: where are we now?--Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 178-181. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01674.x.

- Lang, N. P., Mombelli, A., Tonetti, M. S., Bragger, U. & Hammerle, C. H. (1997) Clinical trials on therapies for peri-implant infections. *Ann Periodontol* **2**, 343-356. doi:10.1902/annals.1997.2.1.343.
- Lang, N. P., Wetzel, A. C., Stich, H. & Caffesse, R. G. (1994) Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res* **5**, 191-201.
- Leonhardt, A., Dahlen, G. & Renvert, S. (2003) Five-year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *J Periodontol* **74**, 1415-1422. doi:10.1902/jop.2003.74.10.1415.
- Leonhardt, A., Renvert, S. & Dahlen, G. (1999) Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res* **10**, 339-345.
- Lin, G. H., Chan, H. L. & Wang, H. L. (2013) The significance of keratinized mucosa on implant health: a systematic review. *J Periodontol* **84**, 1755-1767. doi:10.1902/jop.2013.120688.
- Linares, A., Pico, A., Blanco, C. & Blanco, J. (2019) Adjunctive Systemic Metronidazole to Nonsurgical Therapy of Peri-implantitis with Intrabony Defects: A Retrospective Case Series Study. *Int J Oral Maxillofac Implants* **34**, 1237-1245. doi:10.11607/jomi.7343.
- Lindhe, J., Berglundh, T., Ericsson, I., Liljenberg, B. & Marinello, C. (1992) Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res* **3**, 9-16.
- Lindhe, J., Meyle, J. & Group, D. o. E. W. o. P. (2008) Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* **35**, 282-285. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01283.x.
- Linkevicius, T., Puisys, A., Vindasiute, E., Linkeviciene, L. & Apse, P. (2013) Does residual cement around implant-supported restorations cause peri-implant disease? A retrospective case analysis. *Clin Oral Implants Res* **24**, 1179-1184. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02570.x.
- Louropoulou, A., Slot, D. E. & Van der Weijden, F. A. (2012) Titanium surface alterations following the use of different mechanical instruments: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* **23**, 643-658. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02208.x.

- Lozada, J. L., James, R. A., Boskovic, M., Cordova, C. & Emanuelli, S. (1990) Surgical repair of peri-implant defects. *J Oral Implantol* **16**, 42-46.
- Machado, M. A., Stefani, C. M., Sallum, E. A., Sallum, A. W., Tramontina, V. A., Nogueira-Filho, G. R. & Nociti Junior, F. H. (2000) Treatment of ligature-induced peri-implantitis defects by regenerative procedures. Part II: A histometric study in dogs. *J Oral Sci* **42**, 163-168.
- Mann, M., Parmar, D., Walmsley, A. D. & Lea, S. C. (2012) Effect of plastic-covered ultrasonic scalers on titanium implant surfaces. *Clin Oral Implants Res* **23**, 76-82. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02186.x.
- Marotti, J., Tortamano, P., Cai, S., Ribeiro, M. S., Franco, J. E. & de Campos, T. T. (2013) Decontamination of dental implant surfaces by means of photodynamic therapy. *Lasers Med Sci* **28**, 303-309. doi:10.1007/s10103-012-1148-6.
- Marrone, A., Lasserre, J., Bercy, P. & Brecx, M. C. (2013) Prevalence and risk factors for peri-implant disease in Belgian adults. *Clin Oral Implants Res* **24**, 934-940. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02476.x.
- Matarasso, S., Iorio Siciliano, V., Aglietta, M., Andreuccetti, G. & Salvi, G. E. (2014) Clinical and radiographic outcomes of a combined resective and regenerative approach in the treatment of peri-implantitis: a prospective case series. *Clin Oral Implants Res* **25**, 761-767. doi:10.1111/clr.12183.
- Mathew, M. T., Abbey, S., Hallab, N. J., Hall, D. J., Sukotjo, C. & Wimmer, M. A. (2012) Influence of pH on the tribocorrosion behavior of CpTi in the oral environment: synergistic interactions of wear and corrosion. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **100**, 1662-1671. doi:10.1002/jbm.b.32735.
- McCollum, J., O'Neal, R. B., Brennan, W. A., Van Dyke, T. E. & Horner, J. A. (1992) The effect of titanium implant abutment surface irregularities on plaque accumulation in vivo. *J Periodontol* **63**, 802-805. doi:10.1902/jop.1992.63.10.802.
- Menezes, K. M., Fernandes-Costa, A. N., Silva-Neto, R. D., Calderon, P. S. & Gurgel, B. C. (2016) Efficacy of 0.12% Chlorhexidine Gluconate for Non-Surgical Treatment of Peri-Implant Mucositis. *J Periodontol* **87**, 1305-1313. doi:10.1902/jop.2016.160144.

- Mercado, F., Hamlet, S. & Ivanovski, S. (2018) Regenerative surgical therapy for peri-implantitis using deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen, enamel matrix derivative and Doxycycline-A prospective 3-year cohort study. *Clin Oral Implants Res* **29**, 583-591. doi:10.1111/clr.13256.
- Merli, M., Bernardelli, F., Giulianelli, E., Toselli, I., Moscatelli, M., Pagliaro, U. & Nieri, M. (2014) Inter-rater agreement in the diagnosis of mucositis and peri-implantitis. *J Clin Periodontol* **41**, 927-933. doi:10.1111/jcpe.12291.
- Moene, R., Decaillet, F., Andersen, E. & Mombelli, A. (2010) Subgingival plaque removal using a new air-polishing device. *J Periodontol* **81**, 79-88. doi:10.1902/jop.2009.090394.
- Mombelli, A. & Decaillet, F. (2011) The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 203-213. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01666.x.
- Mombelli, A., Feloutzis, A., Bragger, U. & Lang, N. P. (2001) Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline. Clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res* **12**, 287-294.
- Mombelli, A. & Mericske-Stern, R. (1990) Microbiological features of stable osseointegrated implants used as abutments for overdentures. *Clin Oral Implants Res* **1**, 1-7.
- Mombelli, A., van Oosten, M. A., Schurch, E., Jr. & Lang, N. P. (1987) The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol* **2**, 145-151.
- Monje, A., Pons, R., Insua, A., Nart, J., Wang, H. L. & Schwarz, F. (2019) Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. *Clin Implant Dent Relat Res* **21**, 635-643. doi:10.1111/cid.12791.
- Monje, A., Wang, H. L. & Nart, J. (2017) Association of Preventive Maintenance Therapy Compliance and Peri-Implant Diseases: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol* **88**, 1030-1041. doi:10.1902/jop.2017.170135.
- Nart, J., de Tapia, B., Pujol, A., Pascual, A. & Valles, C. (2018) Vancomycin and tobramycin impregnated mineralized allograft for the surgical regenerative treatment of peri-implantitis: a 1-year follow-up case series. *Clin Oral Investig* **22**, 2199-2207. doi:10.1007/s00784-017-2310-0.

- Nart, J., Pons, R., Valles, C., Esmatges, A., Sanz-Martin, I. & Monje, A. (2019) Non-surgical therapeutic outcomes of peri-implantitis: 12-month results. *Clin Oral Investig*. doi:10.1007/s00784-019-02943-8.
- Oh, T. J., Yoon, J., Misch, C. E. & Wang, H. L. (2002) The causes of early implant bone loss: myth or science? *J Periodontol* **73**, 322-333. doi:10.1902/jop.2002.73.3.322.
- Okayasu, K. & Wang, H. L. (2011) Decision tree for the management of periimplant diseases. *Implant Dent* **20**, 256-261. doi:10.1097/ID.0b013e3182263589.
- Olivares-Navarrete, R., Hyzy, S. L., Park, J. H., Dunn, G. R., Haithcock, D. A., Wasilewski, C. E., Boyan, B. D. & Schwartz, Z. (2011) Mediation of osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on titanium surfaces by a Wnt-integrin feedback loop. *Biomaterials* **32**, 6399-6411. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.05.036.
- Ozaki, Y., Ukai, T., Yamaguchi, M., Yokoyama, M., Haro, E. R., Yoshimoto, M., Kaneko, T., Yoshinaga, M., Nakamura, H., Shiraishi, C. & Hara, Y. (2009) Locally administered T cells from mice immunized with lipopolysaccharide (LPS) accelerate LPS-induced bone resorption. *Bone* **44**, 1169-1176. doi:10.1016/j.bone.2009.01.375.
- Papapanou, P. N. & Tonetti, M. S. (2000) Diagnosis and epidemiology of periodontal osseous lesions. *Periodontol 2000* **22**, 8-21.
- Park, J. B., Jeon, Y. & Ko, Y. (2015a) Effects of titanium brush on machined and sand-blasted/acid-etched titanium disc using confocal microscopy and contact profilometry. *Clin Oral Implants Res* **26**, 130-136. doi:10.1111/clr.12302.
- Park, S. Y., Kim, K. H., Gwak, E. H., Rhee, S. H., Lee, J. C., Shin, S. Y., Koo, K. T., Lee, Y. M. & Seol, Y. J. (2015b) Ex vivo bone morphogenetic protein 2 gene delivery using periodontal ligament stem cells for enhanced re-osseointegration in the regenerative treatment of peri-implantitis. *J Biomed Mater Res A* **103**, 38-47. doi:10.1002/jbm.a.35145.
- Parma-Benfenati, S., Roncati, M. & Tinti, C. (2013) Treatment of peri-implantitis: surgical therapeutic approaches based on peri-implantitis defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* **33**, 627-633. doi:10.11607/prd.1549.

- Persson, G. R. & Renvert, S. (2014) Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res* **16**, 783-793. doi:10.1111/cid.12052.
- Persson, G. R., Salvi, G. E., Heitz-Mayfield, L. J. & Lang, N. P. (2006) Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin) in the treatment of peri-implantitis. I: Microbiological outcomes. *Clin Oral Implants Res* **17**, 386-393. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01269.x.
- Pontoriero, R., Tonelli, M. P., Carnevale, G., Mombelli, A., Nyman, S. R. & Lang, N. P. (1994) Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* **5**, 254-259.
- Presterl, E., Suchomel, M., Eder, M., Reichmann, S., Lassnigg, A., Graninger, W. & Rotter, M. (2007) Effects of alcohols, povidone-iodine and hydrogen peroxide on biofilms of *Staphylococcus epidermidis*. *J Antimicrob Chemother* **60**, 417-420. doi:10.1093/jac/dkm221.
- Pulcini, A., Bollain, J., Sanz-Sanchez, I., Figuero, E., Alonso, B., Sanz, M. & Herrera, D. (2019) Clinical effects of the adjunctive use of a 0.03% chlorhexidine and 0.05% cetylpyridinium chloride mouth rinse in the management of peri-implant diseases: A randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **46**, 342-353. doi:10.1111/jcpe.13088.
- Quirynen, M. & Bollen, C. M. (1995) The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *J Clin Periodontol* **22**, 1-14. doi:10.1111/j.1600-051x.1995.tb01765.x.
- Quirynen, M., Marechal, M., Busscher, H. J., Weerkamp, A. H., Darius, P. L. & van Steenberghe, D. (1990) The influence of surface free energy and surface roughness on early plaque formation. An in vivo study in man. *J Clin Periodontol* **17**, 138-144. doi:10.1111/j.1600-051x.1990.tb01077.x.
- Quirynen, M., van der Mei, H. C., Bollen, C. M., Schotte, A., Marechal, M., Doornbusch, G. I., Naert, I., Busscher, H. J. & van Steenberghe, D. (1993) An in vivo study of the influence of the surface roughness of implants on the microbiology of supra- and subgingival plaque. *J Dent Res* **72**, 1304-1309. doi:10.1177/00220345930720090801.

- Ramanauskaite, A., Baseviciene, N., Wang, H. L. & Tozum, T. F. (2014) Effect of history of periodontitis on implant success: meta-analysis and systematic review. *Implant Dent* **23**, 687-696. doi:10.1097/ID.0000000000000156.
- Ramanauskaite, A., Daugela, P., Faria de Almeida, R. & Saulacic, N. (2016) Surgical Non-Regenerative Treatments for Peri-Implantitis: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* **7**, e14. doi:10.5037/jomr.2016.7314.
- Ramel, C. F., Lussi, A., Ozcan, M., Jung, R. E., Hammerle, C. H. & Thoma, D. S. (2016) Surface roughness of dental implants and treatment time using six different implantoplasty procedures. *Clin Oral Implants Res* **27**, 776-781. doi:10.1111/clr.12682.
- Rams, T. E., Degener, J. E. & van Winkelhoff, A. J. (2014) Antibiotic resistance in human peri-implantitis microbiota. *Clin Oral Implants Res* **25**, 82-90. doi:10.1111/clr.12160.
- Renvert, S., Aghazadeh, A., Hallstrom, H. & Persson, G. R. (2014) Factors related to peri-implantitis - a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* **25**, 522-529. doi:10.1111/clr.12208.
- Renvert, S., Lessem, J., Dahlen, G., Lindahl, C. & Svensson, M. (2006) Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **33**, 362-369. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00919.x.
- Renvert, S., Persson, G. R., Pirih, F. Q. & Camargo, P. M. (2018) Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol* **89 Suppl 1**, S304-S312. doi:10.1002/JPER.17-0588.
- Renvert, S. & Polyzois, I. (2015) Risk indicators for peri-implant mucositis: a systematic literature review. *J Clin Periodontol* **42 Suppl 16**, S172-186. doi:10.1111/jcpe.12346.
- Renvert, S., Polyzois, I. & Claffey, N. (2011) How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *J Clin Periodontol* **38 Suppl 11**, 214-222. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01661.x.

- Renvert, S. & Quirynen, M. (2015) Risk indicators for peri-implantitis. A narrative review. *Clin Oral Implants Res* **26 Suppl 11**, 15-44. doi:10.1111/clr.12636.
- Renvert, S., Roos-Jansaker, A. M. & Claffey, N. (2008) Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol* **35**, 305-315. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01276.x.
- Riben-Grundstrom, C., Norderyd, O., Andre, U. & Renvert, S. (2015) Treatment of peri-implant mucositis using a glycine powder air-polishing or ultrasonic device: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* **42**, 462-469. doi:10.1111/jcpe.12395.
- Rimondini, L., Cicognani Simoncini, F. & Carrassi, A. (2000) Micro-morphometric assessment of titanium plasma-sprayed coating removal using burs for the treatment of peri-implant disease. *Clin Oral Implants Res* **11**, 129-138.
- Rinke, S., Ohl, S., Ziebolz, D., Lange, K. & Eickholz, P. (2011) Prevalence of periimplant disease in partially edentulous patients: a practice-based cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* **22**, 826-833. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02061.x.
- Roccuzzo, M., Bonino, F., Aglietta, M. & Dalmaso, P. (2012) Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res* **23**, 389-395. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02309.x.
- Roccuzzo, M., Bonino, F., Bonino, L. & Dalmaso, P. (2011) Surgical therapy of peri-implantitis lesions by means of a bovine-derived xenograft: comparative results of a prospective study on two different implant surfaces. *J Clin Periodontol* **38**, 738-745. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01742.x.
- Roccuzzo, M., De Angelis, N., Bonino, L. & Aglietta, M. (2010) Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res* **21**, 490-496. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01886.x.
- Roccuzzo, M., Gaudio, L., Lungo, M. & Dalmaso, P. (2016a) Surgical therapy of single peri-implantitis intrabony defects, by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen. *J Clin Periodontol* **43**, 311-318. doi:10.1111/jcpe.12516.

- Roccuzzo, M., Grasso, G. & Dalmaso, P. (2016b) Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res* **27**, 491-496. doi:10.1111/clr.12563.
- Roccuzzo, M., Pittoni, D., Roccuzzo, A., Charrier, L. & Dalmaso, P. (2017) Surgical treatment of peri-implantitis intrabony lesions by means of deproteinized bovine bone mineral with 10% collagen: 7-year-results. *Clin Oral Implants Res* **28**, 1577-1583. doi:10.1111/clr.13028.
- Rodrigo, D., Sanz-Sanchez, I., Figuero, E., Llodra, J. C., Bravo, M., Caffesse, R. G., Vallcorba, N., Guerrero, A. & Herrera, D. (2018) Prevalence and risk indicators of peri-implant diseases in Spain. *J Clin Periodontol* **45**, 1510-1520. doi:10.1111/jcpe.13017.
- Rodrigues, D. C., Valderrama, P., Wilson, T. G., Palmer, K., Thomas, A., Sridhar, S., Adapalli, A., Burbano, M. & Wadhvani, C. (2013) Titanium Corrosion Mechanisms in the Oral Environment: A Retrieval Study. *Materials (Basel)* **6**, 5258-5274. doi:10.3390/ma6115258.
- Rokn, A., Aslroosta, H., Akbari, S., Najafi, H., Zayeri, F. & Hashemi, K. (2017) Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res* **28**, 314-319. doi:10.1111/clr.12800.
- Romeo, E., Ghisolfi, M., Murgolo, N., Chiapasco, M., Lops, D. & Vogel, G. (2005) Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome. *Clin Oral Implants Res* **16**, 9-18. doi:10.1111/j.1600-0501.2004.01084.x.
- Roos-Jansaker, A. M., Lindahl, C., Renvert, H. & Renvert, S. (2006a) Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations to various factors. *J Clin Periodontol* **33**, 283-289. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00907.x.
- Roos-Jansaker, A. M., Lindahl, C., Renvert, H. & Renvert, S. (2006b) Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* **33**, 290-295. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00906.x.

- Roos-Jansaker, A. M., Persson, G. R., Lindahl, C. & Renvert, S. (2014) Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a 5-year follow-up. *J Clin Periodontol* **41**, 1108-1114. doi:10.1111/jcpe.12308.
- Roos-Jansaker, A. M., Renvert, H., Lindahl, C. & Renvert, S. (2006c) Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part III: factors associated with peri-implant lesions. *J Clin Periodontol* **33**, 296-301. doi:10.1111/j.1600-051X.2006.00908.x.
- Ruhling, A., Kocher, T., Kreuzsch, J. & Plagmann, H. C. (1994) Treatment of subgingival implant surfaces with Teflon-coated sonic and ultrasonic scaler tips and various implant curettes. An in vitro study. *Clin Oral Implants Res* **5**, 19-29.
- Sahrman, P., Attin, T. & Schmidlin, P. R. (2011) Regenerative treatment of peri-implantitis using bone substitutes and membrane: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* **13**, 46-57. doi:10.1111/j.1708-8208.2009.00183.x.
- Salvi, G. E., Aglietta, M., Eick, S., Sculean, A., Lang, N. P. & Ramseier, C. A. (2012) Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans. *Clin Oral Implants Res* **23**, 182-190. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02220.x.
- Salvi, G. E., Persson, G. R., Heitz-Mayfield, L. J., Frei, M. & Lang, N. P. (2007) Adjunctive local antibiotic therapy in the treatment of peri-implantitis II: clinical and radiographic outcomes. *Clin Oral Implants Res* **18**, 281-285. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01377.x.
- Salvi, G. E. & Zitzmann, N. U. (2014) The effects of anti-infective preventive measures on the occurrence of biologic implant complications and implant loss: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* **29 Suppl**, 292-307. doi:10.11607/jomi.2014suppl.g5.1.
- Sanz, M., Chapple, I. L. & Working Group 4 of the, V. E. W. o. P. (2012) Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *J Clin Periodontol* **39 Suppl 12**, 202-206. doi:10.1111/j.1600-051X.2011.01837.x.
- Sanz, M., Newman, M. G., Nachnani, S., Holt, R., Stewart, R. & Flemmig, T. (1990) Characterization of the subgingival microbial flora around endosteal sapphire

- dental implants in partially edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* **5**, 247-253.
- Sartori, R., Correa, C. B., Marcantonio, E., Jr. & Vaz, L. G. (2009) Influence of a fluoridated medium with different pHs on commercially pure titanium-based implants. *J Prosthodont* **18**, 130-134. doi:10.1111/j.1532-849X.2008.00391.x.
- Schou, S., Holmstrup, P., Skovgaard, L. T., Stoltze, K., Hjorting-Hansen, E. & Gundersen, H. J. (2003) Autogenous bone graft and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis. II. Stereologic and histologic observations in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* **14**, 404-411.
- Schrott, A. R., Jimenez, M., Hwang, J. W., Fiorellini, J. & Weber, H. P. (2009) Five-year evaluation of the influence of keratinized mucosa on peri-implant soft-tissue health and stability around implants supporting full-arch mandibular fixed prostheses. *Clin Oral Implants Res* **20**, 1170-1177. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01795.x.
- Schwarz, F., Becker, K., Rahn, S., Hegewald, A., Pfeffer, K. & Henrich, B. (2015a) Real-time PCR analysis of fungal organisms and bacterial species at peri-implantitis sites. *Int J Implant Dent* **1**, 9. doi:10.1186/s40729-015-0010-6.
- Schwarz, F., Becker, K., Sahm, N., Horstkemper, T., Rousi, K. & Becker, J. (2017a) The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res* **28**, 24-28. doi:10.1111/clr.12609.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A. & Wang, H. L. (2018a) Peri-implantitis. *J Clin Periodontol* **45 Suppl 20**, S246-S266. doi:10.1111/jcpe.12954.
- Schwarz, F., Derks, J., Monje, A. & Wang, H. L. (2018b) Peri-implantitis. *J Periodontol* **89 Suppl 1**, S267-S290. doi:10.1002/JPER.16-0350.
- Schwarz, F., Herten, M., Sager, M., Bieling, K., Sculean, A. & Becker, J. (2007) Comparison of naturally occurring and ligature-induced peri-implantitis bone defects in humans and dogs. *Clin Oral Implants Res* **18**, 161-170. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01320.x.
- Schwarz, F., John, G. & Becker, J. (2015b) Reentry After Combined Surgical Resective and Regenerative Therapy of Advanced Peri-implantitis: A Retrospective

- Analysis of Five Cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* **35**, 647-653. doi:10.11607/prd.2320.
- Schwarz, F., John, G., Schmucker, A., Sahm, N. & Becker, J. (2017b) Combined surgical therapy of advanced peri-implantitis evaluating two methods of surface decontamination: a 7-year follow-up observation. *J Clin Periodontol* **44**, 337-342. doi:10.1111/jcpe.12648.
- Schwarz, F., Mihatovic, I., Golubovic, V., Becker, J. & Sager, M. (2014) Immunohistochemical characteristics of regenerated bone after surgical therapy of advanced ligature-induced peri-implantitis defects. *Clin Oral Investig* **18**, 1679-1686. doi:10.1007/s00784-013-1138-5.
- Schwarz, F., Sahm, N., Bieling, K. & Becker, J. (2009) Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. *J Clin Periodontol* **36**, 807-814. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01443.x.
- Schwarz, F., Sahm, N., Schwarz, K. & Becker, J. (2010) Impact of defect configuration on the clinical outcome following surgical regenerative therapy of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* **37**, 449-455. doi:10.1111/j.1600-051X.2010.01540.x.
- Schwarz, F., Sculean, A., Bieling, K., Ferrari, D., Rothamel, D. & Becker, J. (2008) Two-year clinical results following treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane. *J Clin Periodontol* **35**, 80-87. doi:10.1111/j.1600-051X.2007.01168.x.
- Sengupta, S., Chattopadhyay, M. K. & Grossart, H. P. (2013) The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol* **4**, 47. doi:10.3389/fmicb.2013.00047.
- Serino, G. & Strom, C. (2009) Peri-implantitis in partially edentulous patients: association with inadequate plaque control. *Clin Oral Implants Res* **20**, 169-174. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01627.x.

- Serino, G. & Turri, A. (2011) Outcome of surgical treatment of peri-implantitis: results from a 2-year prospective clinical study in humans. *Clin Oral Implants Res* **22**, 1214-1220. doi:10.1111/j.1600-0501.2010.02098.x.
- Serino, G., Turri, A. & Lang, N. P. (2015) Maintenance therapy in patients following the surgical treatment of peri-implantitis: a 5-year follow-up study. *Clin Oral Implants Res* **26**, 950-956. doi:10.1111/clr.12418.
- Shen, X., Ma, P., Hu, Y., Xu, G., Zhou, J. & Cai, K. (2015) Mesenchymal stem cell growth behavior on micro/nano hierarchical surfaces of titanium substrates. *Colloids Surf B Biointerfaces* **127**, 221-232. doi:10.1016/j.colsurfb.2015.01.048.
- Shibli, J. A., Melo, L., Ferrari, D. S., Figueiredo, L. C., Favari, M. & Feres, M. (2008) Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res* **19**, 975-982. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01566.x.
- Sinjari, B., D'Addazio, G., Bozzi, M., Celletti, R., Traini, T., Mavriqi, L. & Caputi, S. (2018) Comparison of a Novel Ultrasonic Scaler Tip vs. Conventional Design on a Titanium Surface. *Materials (Basel)* **11**. doi:10.3390/ma11122345.
- Speelman, J. A., Collaert, B. & Klinge, B. (1992) Evaluation of different methods to clean titanium abutments. A scanning electron microscopic study. *Clin Oral Implants Res* **3**, 120-127.
- Stacchi, C., Berton, F., Perinetti, G., Frassetto, A., Lombardi, T., Khoury, A., Andolsek, F. & Di Lenarda, R. (2016) Risk Factors for Peri-Implantitis: Effect of History of Periodontal Disease and Smoking Habits. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Res* **7**, e3. doi:10.5037/jomr.2016.7303.
- Staubli, N., Walter, C., Schmidt, J. C., Weiger, R. & Zitzmann, N. U. (2017) Excess cement and the risk of peri-implant disease - a systematic review. *Clin Oral Implants Res* **28**, 1278-1290. doi:10.1111/clr.12954.
- Strooker, H., Rohn, S. & Van Winkelhoff, A. J. (1998) Clinical and microbiologic effects of chemical versus mechanical cleansing in professional supportive implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* **13**, 845-850.

- Subramani, K. & Wismeijer, D. (2012) Decontamination of titanium implant surface and re-osseointegration to treat peri-implantitis: a literature review. *Int J Oral Maxillofac Implants* **27**, 1043-1054.
- Suito, H., Iwawaki, Y., Goto, T., Tomotake, Y. & Ichikawa, T. (2013) Oral factors affecting titanium elution and corrosion: an in vitro study using simulated body fluid. *PLoS One* **8**, e66052. doi:10.1371/journal.pone.0066052.
- Swaminathan, V. & Gilbert, J. L. (2012) Fretting corrosion of CoCrMo and Ti6Al4V interfaces. *Biomaterials* **33**, 5487-5503. doi:10.1016/j.biomaterials.2012.04.015.
- Takamori, Y., Atsuta, I., Nakamura, H., Sawase, T., Koyano, K. & Hara, Y. (2017) Histopathological comparison of the onset of peri-implantitis and periodontitis in rats. *Clin Oral Implants Res* **28**, 163-170. doi:10.1111/clr.12777.
- Tawil, G., Younan, R., Azar, P. & Sleilati, G. (2008) Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants* **23**, 744-752.
- Teughels, W., Van Assche, N., Sliepen, I. & Quirynen, M. (2006) Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res* **17 Suppl 2**, 68-81. doi:10.1111/j.1600-0501.2006.01353.x.
- Tomar, S. L. & Asma, S. (2000) Smoking-Attributable Periodontitis in the United States: Findings From NHANES III. *J Periodontol* **71**, 743-751. doi:10.1902/jop.2000.71.5.743.
- Tomasi, C., Regidor, E., Ortiz-Vigon, A. & Derks, J. (2019) Efficacy of reconstructive surgical therapy at peri-implantitis-related bone defects. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* **46 Suppl 21**, 340-356. doi:10.1111/jcpe.13070.
- Turri, A., Rossetti, P. H., Canullo, L., Grusovin, M. G. & Dahlin, C. (2016) Prevalence of Peri-implantitis in Medically Compromised Patients and Smokers: A Systematic Review. *Int J Oral Maxillofac Implants* **31**, 111-118. doi:10.11607/jomi.4149.
- Ueno, D., Nagano, T., Watanabe, T., Shirakawa, S., Yashima, A. & Gomi, K. (2016) Effect of the Keratinized Mucosa Width on the Health Status of Periimplant

- and Contralateral Periodontal Tissues: A Cross-sectional Study. *Implant Dent* **25**, 796-801. doi:10.1097/ID.0000000000000483.
- van Steenberghe, D., Bercy, P., Kohl, J., De Boever, J., Adriaens, P., Vanderfaeillie, A., Adriaenssen, C., Rompen, E., De Vree, H., McCarthy, E. F. & et al. (1993) Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *J Periodontol* **64**, 637-644. doi:10.1902/jop.1993.64.7.637.
- Vandeweghe, S. & De Bruyn, H. (2012) A within-implant comparison to evaluate the concept of platform switching: a randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol* **5**, 253-262.
- Wheelis, S. E., Gindri, I. M., Valderrama, P., Wilson, T. G., Jr., Huang, J. & Rodrigues, D. C. (2016) Effects of decontamination solutions on the surface of titanium: investigation of surface morphology, composition, and roughness. *Clin Oral Implants Res* **27**, 329-340. doi:10.1111/clr.12545.
- Whelton, A. (1984) The aminoglycosides. *Clin Orthop Relat Res*, 66-74.
- Wilson, T. G., Jr. (2009) The positive relationship between excess cement and peri-implant disease: a prospective clinical endoscopic study. *J Periodontol* **80**, 1388-1392. doi:10.1902/jop.2009.090115.
- Wilson, T. G., Jr., Valderrama, P. & Rodrigues, D. B. (2014) The case for routine maintenance of dental implants. *J Periodontol* **85**, 657-660. doi:10.1902/jop.2013.130353.
- Winkler, H., Janata, O., Berger, C., Wein, W. & Georgopoulos, A. (2000) In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother* **46**, 423-428. doi:10.1093/jac/46.3.423.
- Wohlfahrt, J. C., Lyngstadaas, S. P., Ronold, H. J., Saxegaard, E., Ellingsen, J. E., Karlsson, S. & Aass, A. M. (2012) Porous titanium granules in the surgical treatment of peri-implant osseous defects: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* **27**, 401-410.
- Zigdon, H. & Machtei, E. E. (2008) The dimensions of keratinized mucosa around implants affect clinical and immunological parameters. *Clin Oral Implants Res* **19**, 387-392. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01492.x.

Zitzmann, N. U., Abrahamsson, I., Berglundh, T. & Lindhe, J. (2002) Soft tissue reactions to plaque formation at implant abutments with different surface topography. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* **29**, 456-461. doi:10.1034/j.1600-051x.2002.290511.x.

Zitzmann, N. U., Berglundh, T., Marinello, C. P. & Lindhe, J. (2001) Experimental peri-implant mucositis in man. *J Clin Periodontol* **28**, 517-523. doi:10.1034/j.1600-051x.2001.028006517.x.