



Trabajo fin de máster

**Comparación de dos superficies de implante mediante
la inducción experimental de peri-implantitis en un
modelo animal.
Resultados radiográficos y clínicos.**

Máster Universitario en Ciencias Odontológicas
Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas
Facultad de Odontología
Universidad Complutense de Madrid

**Alumno: Raquel Fernández Elvira
Tutor: Dra. Elena Figuero Ruiz**

Septiembre 2018

MÁSTER EN: CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN
Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)

CENTRO: Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid.

ESTUDIANTE DE MÁSTER: Raquel Fernández Elvira.

TUTOR/ES DEL TFM: Elena Figuera Ruiz.

TÍTULO DEL TFM: Comparación de dos superficies de implante mediante la inducción experimental de peri-implantitis en un modelo animal. Resultados radiográficos y clínicos.

FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA: 17 de julio de 2017

FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA: -

1. Objeto

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/es y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

2. Colaboración mutua

El/los tutor/es del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

3. Normativa

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

4. Obligaciones del estudiante de Máster

- Elaborar, consensado con el/los Tutor/es del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor/es del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor/es del TFM.

- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

5. Obligaciones del tutor/es del TFM

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

6. Buenas prácticas

El estudiante y el tutor/es del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento del tutor/es, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

8. Confidencialidad

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor/es del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de

forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

9. Propiedad intelectual e industrial

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

10. Periodo de Vigencia

Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.
- Cuando el estudiante haya presentado renuncia escrita a continuar su TFM.
- En caso de incumplimiento de alguna de las cláusulas previstas en el presente documento o en la normativa reguladora de los Estudios de Posgrado de la Universidad Complutense.

La superación académica por parte del estudiante no supone la pérdida de los derechos y obligaciones intelectuales que marque la Ley de Propiedad Intelectual para ambas partes, por lo que mantendrá los derechos de propiedad intelectual sobre su trabajo, pero seguirá obligado por el compromiso de confidencialidad respecto a los proyectos e información inédita del tutor.

Firmado en Madrid, a 5 de septiembre de 20 18

El estudiante de Máster	El Tutor/es
Fdo.:	Fdo.:

SR. COORDINADOR DEL MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

ANEXO I: DECLARACIÓN DE NO PLAGIO

D./Dña. Raquel Fernández Elvira con NIF 5099284G, estudiante de Máster en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid en el curso 2017 -2018, como autor/a del trabajo de fin de máster titulado “comparación de dos superficies de implante mediante la inducción experimental de peri-implantitis en un modelo animal. Resultados radiográficos y clínicos.”

y presentado para la obtención del título correspondiente, cuyo/s tutor/ es/son: Dra. Elena Figuro Ruiz

DECLARO QUE:

El trabajo de fin de máster que presento está elaborado por mí y es original. No copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria, o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Así mismo declaro que los datos son veraces y que no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita de otra persona o de cualquier otra fuente.

De igual manera, soy plenamente consciente de que el hecho de no respetar estos extremos es objeto de sanciones universitarias y/o de otro orden.

En Madrid, a 5 de septiembre de 2018

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN debe ser insertada en primera página de todos los trabajos fin de máster conducentes a la obtención del Título.

	UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de
	TRABAJO DE FIN DE MÁSTER VISTO BUENO DEL TUTOR MASTER OFICIAL EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

El profesor/a tutor

Nombre y apellidos:	Dra. Elena Figuro Ruiz
---------------------	------------------------

del alumno/a

Nombre y apellidos	Raquel Fernández Elvira
--------------------	-------------------------

encontrado en la línea de investigación

Etiología y patogenia de las enfermedades periodontales y peri-implantarias

DA EL VISTO BUENO

para que el Trabajo de Fin de Máster titulado

“Comparación de dos superficies de implante mediante la inducción experimental de peri-implantitis en un modelo animal. Resultados radiográficos y clínicos.”

sea admitido para su defensa ante Tribunal.

En Madrid, a 5 de septiembre de 2018.

Fdo: el profesor/a

--

Agradecimientos

En primer lugar, a mi tutora, la doctora Elena Figuro Ruiz, por acceder a tutorizar este trabajo. Por su constante dedicación y disposición, por ser fuente de conocimiento y por su encomiable labor docente.

Al doctor Mariano Sanz Alonso por darme la oportunidad y la confianza para formar parte de este grupo de investigación.

Finalmente, a Javier Sanz Esporrín por su inestimable ayuda y generosidad, sin la cual este trabajo habría sido mucho más arduo.

A todos, gracias.

ÍNDICE

Introducción.....	8
Inducción de peri-implantitis en modelo animal.....	11
Superficie de los implantes osteointegrados.....	14
Justificación.....	17
Hipótesis de trabajo.....	17
Objetivos.....	18
Material y métodos.....	18
Diseño del estudio.....	18
Muestra.....	21
Recogida de los datos.....	23
Análisis estadístico.....	24
Resultados.....	25
Discusión.....	38
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	43
Anexo I.....	50
Anexo II.....	51
Anexo III.....	52

INTRODUCCIÓN

Los implantes dentales osteointegrados son una herramienta terapéutica empleada en Odontología cuya finalidad principal es reponer las ausencias dentarias que tienen lugar en la cavidad oral, independientemente de cuál sea la causa de las mismas.

El término “osteointegración” fue introducido por Brånemark en 1969 y descrito posteriormente por Albrektsson y Sennerby en 1991 como una conexión estructural directa y funcional entre el hueso vivo ordenado y la superficie de un implante sometido a carga funcional.

Los implantes presentan numerosas ventajas puesto que permiten una rehabilitación prótesis en ocasiones de forma fija, pudiendo así recuperar la salud, la función y la estética perdida a causa del edentulismo parcial o total del paciente y además cuenta con unas elevadas tasas de éxito a lo largo del tiempo (1). Sin embargo, es un tratamiento que no está exento de complicaciones tanto tempranas como tardías. Entre ellas, podemos encontrar las complicaciones biológicas como las enfermedades peri-implantarias.

Las enfermedades peri-implantarias son enfermedades de base inflamatoria que afectan a los tejidos que rodean a los implantes. Recientemente se ha publicado una clasificación de las enfermedades y condiciones peri-implantarias. Dentro de esta nueva clasificación podemos encontrar la mucositis peri-implantaria y la peri-implantitis, entre otras entidades, además de una clara definición de salud peri-implantaria (2).

Los tejidos peri-implantarios son aquellos que rodean a los implantes dentales osteointegrados y se componen de los tejidos blandos que se denominan mucosa peri-implantaria; y por los tejidos duros, es decir, el tejido óseo. La mucosa peri-implantaria se desarrolla durante la cicatrización tras la colocación del implante o del pilar y su principal función es proporcionar un sellado que proteja al tejido óseo subyacente (3). Por otro lado, la función del tejido óseo es anclar el implante de forma que permanezca inmóvil. Consideramos que existe salud en los tejidos peri-implantarios cuando no existen signos de inflamación en ellos (2).

La mucositis es una enfermedad inflamatoria y reversible que afecta únicamente a los tejidos blandos que rodean a los implantes osteointegrados y que se caracteriza principalmente por el sangrado al sondaje y por la ausencia de reabsorción ósea patológica (4). Por el contrario, la peri-implantitis tiene un carácter irreversible puesto

que se produce una pérdida ósea patológica y progresiva, encontrándose por tanto afectados tanto los tejidos blandos como los tejidos duros que rodean a los implantes. Clínicamente se puede manifestar por el sangrado al sondaje, un aumento en la profundidad de sondaje, por la supuración o por la recesión del margen de la mucosa, entre otros signos (5).

La prevalencia de estas enfermedades ha ido en aumento en los últimos años. De acuerdo con publicaciones recientes la prevalencia de la mucositis oscila entre el 19-65% y la de la peri-implantitis entre el 1-47% (6). Otras publicaciones señalan que la prevalencia de la peri-implantitis oscila a nivel del implante entre el 1,1-85%. Además, de acuerdo con la anterior publicación, la prevalencia media entre los pacientes que acuden a la terapia de mantenimiento fue del 9%, mientras que si el mantenimiento no es el adecuado las cifras aumentan hasta el 18% (7). Estas cifras demuestran una gran variabilidad en función de la fuente consultada. Estas diferencias se deben principalmente a los diferentes criterios diagnósticos, tanto clínicos como radiográficos, empleados por los diferentes investigadores (8).

Al igual que en el caso de las enfermedades periodontales, el principal factor etiológico de las enfermedades peri-implantarias son los biofilms orales. En concreto, una disbiosis en los biofilms que habitan en los diferentes nichos orales, que suele estar inducida principalmente por bacterias anaerobias tales como *Porphyromonas gingivalis* o *Tannerella forsythia* (9). Otros de los microorganismos que se han relacionado con la peri-implantitis en estudios observacionales son *Candida albicans* o el virus de Epstein-Barr (10).

Numerosos estudios, tanto transversales como longitudinales, han relacionado una higiene oral inadecuada (11-13), la historia previa de peri-implantitis (14, 15) y un mantenimiento inadecuado (14) con un mayor riesgo de padecer peri-implantitis. Otros factores o indicadores que podrían estar relacionados con un mayor riesgo de peri-implantitis son el tabaco (14, 16) o la diabetes (17, 18), pero se precisan más datos para poder esclarecer su papel en la enfermedad. Algunos otros aspectos como la existencia de suficiente encía queratinizada, otras condiciones sistémicas o las características de los implantes son cuestiones que están siendo estudiadas actualmente y que cuyo papel pretende ser dilucidado en el futuro (19).

Las características de los implantes, tanto en lo referente al macrodiseño como al microdiseño de un implante, son importantes para el éxito global del tratamiento y deben elegirse de acuerdo con los objetivos terapéuticos del clínico para cada caso concreto puesto que algunas configuraciones pueden ofrecer mayores ventajas en función del objetivo como por ejemplo una osteointegración más rápida.

El diagnóstico de la peri-implantitis, de acuerdo con la clasificación de 2018 se compone de dos aspectos principalmente: el diagnóstico clínico y el diagnóstico radiográfico (20).

En caso de enfermedad, los tejidos peri-implantarios presentaran un aspecto clínico edematoso y enrojecido, característico de la inflamación. Además, es importante emplear una sonda periodontal para evaluar el sangrado al sondaje, la profundidad de sondaje y la supuración (21).

Es importante considerar que en el caso de la peri-implantitis solo se producirá movilidad en estadios muy avanzados de la enfermedad debido a la ausencia de ligamento periodontal.

Con el uso de la sonda, también se podrá evaluar si hay presencia de placa y/o cálculo; y la existencia de recesiones en la mucosa que rodea al implante (22).

Es importante monitorizar a lo largo del tiempo los cambios que pudieran tener lugar en cada uno de los diferentes parámetros clínicos y radiográficos. Por ello, es fundamental tener un registro inicial tras la colocación de la prótesis con el que poder comparar los datos obtenidos durante las diferentes visitas del paciente a lo largo del tiempo (21).

Radiográficamente, es importante evaluar el nivel de la cresta ósea y la morfología del defecto peri-implantario en caso de que éste tenga lugar (23,24). Para realizar un diagnóstico diferencial entre mucositis y peri-implantitis es fundamental evaluar si se ha producido pérdida ósea a nivel radiográfico tras el proceso de remodelado óseo. Para el diagnóstico de peri-implantitis será necesaria la existencia de pérdida ósea radiográfica de carácter progresivo, acompañada por signos clínicos de inflamación (25-26). Es importante que estas radiografías se tomen de forma estandarizada.

Inducción de peri-implantitis en modelo animal

Los estudios con modelos animales son una parte fundamental de la investigación en Ciencias de la Salud. Se fundamentan en las similitudes existentes entre los animales y los humanos, siendo posible por tanto cierta extrapolación de los resultados (27). El uso de animales en las investigaciones ha permitido un aumento de los conocimientos de la comunidad científica a lo largo del tiempo. Esta fase de la investigación es en ocasiones un prerrequisito antes de pasar a la fase de investigación sobre humanos (28). Los animales más similares a nivel fisiológico con los humanos son los denominados primates no humanos. Sin embargo, el estudio con este tipo de animales supone un elevado coste económico y unas mayores repercusiones éticas. Es por ello que se han propuesto otras alternativas válidas como las especies caninas (29).

La Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE) señala que la experimentación animal es vital para el desarrollo de la Medicina y para continuar mejorando la salud tanto humana como animal. Sin embargo, este tipo de estudios requiere el cumplimiento obligatorio de una serie de normas y se debe basar en el principio de las “3R” según el cual se debe:

- **Reemplazar** los animales cuando sea posible. No deben usarse animales si existen otro tipo de técnicas viables que eviten su uso.
- **Reducir** el número de animales a la cifra que sea estrictamente necesaria.
- **Refinar** los métodos empleados para mejorar el bienestar de los animales.

La investigación con perros en España está regulada por el Real Decreto 53/2013 del 1 de febrero por el cual se establecen las normas básicas para la protección de los animales en experimentación y con otros fines científicos. Según la legislación a los perros se les proporcionará el alojamiento, entorno, alimentos, agua y cuidados adecuados a su especie y a sus condiciones fisiológicas. Además, será necesario limitar al máximo cualquier restricción que limite o impida al animal satisfacer sus necesidades fisiológicas.

En el caso de los perros Beagle, es necesario que estén identificados de la forma menos dolorosa posible y es necesario conservar su identidad, su lugar y fecha de nacimiento y si se ha criado específicamente para este tipo de procedimientos. Además cada animal debe tener un historial propio.

Es necesario señalar que las enfermedades tanto en humanos como en perros son similares desde un punto de vista fisiológico y en ocasiones incluso genético (30). Esto convierte al perro en un animal adecuado para la experimentación animal, por lo que es frecuentemente empleado en investigación en Ciencias de la Salud.

En lo que se refiere al ámbito de la Odontología, Lindhe propuso en 1992 un modelo de inducción de peri-implantitis en perros Beagle para el estudio de la patogenia y el tratamiento de esta enfermedad (31). La finalidad de este estudio fue comparar en dientes e implantes sometidos al cúmulo de placa, diferentes variables clínicas, radiográficas, histológicas y microbiológicas. Para la realización de la investigación se emplearon cinco perros Beagle de aproximadamente 15 meses de edad.

Para estudiar los implantes, los cuatro premolares del lado izquierdo de la mandíbula fueron extraídos y se colocaron tres implantes siguiendo el protocolo original de Brånemark. Se realizó un control de placa diario mediante cepillado durante un periodo de seis meses. Una vez que finalizó el periodo de control de placa, se tomaron registros clínicos y radiográficos evaluando parámetros como la presencia de placa, de sangrado al sondaje así como la distancia entre la cabeza del implante y la cresta ósea. Se colocaron además ligaduras de algodón alrededor de dos de los tres implantes de acuerdo con la técnica descrita por Ericsson en 1975 (32). Además, estas ligaduras se desplazaron apicalmente. Estas ligaduras se sustituyeron por otras nuevas a las tres semanas, las cuales fueron nuevamente sustituidas pasadas otras tres semanas y finalmente retiradas tras otras tres semanas.

Una vez retiradas las ligaduras, se comparó el nivel de la cresta ósea respecto al hombro del implante en ese momento comparado con el nivel basal (registro inicial). Además, se tomaron muestras microbiológicas cuyos resultados fueron publicados por Leonhardt y cols. (1991) (33).

Se realizaron biopsias con la finalidad de evaluar histológicamente los tejidos que rodeaban a los implantes y a los dientes. Las muestras fueron procesadas siguiendo la técnica descrita por Berglundh y cols. (1991) (34). Tras la fase de inducción se demostró que las lesiones pueden continuar progresando o bien pueden encapsularse y permanecer estables en el tiempo.

Este método de trabajo fue empleado por estudios sucesivos, incluyendo ciertas modificaciones, puesto que permite acelerar un proceso que de forma natural es de carácter lento y progresivo. Algunos de los estudios que emplearon estas ligaduras para favorecer la progresión de la peri-implantitis alrededor de implantes osteointegrados fueron los estudios de Isidor de 1996 y 1997 sobre oclusión y enfermedades peri-implantarias (35,36), por Berglundh *y cols.* (1992) para estudiar el infiltrado inflamatorio (37) y los tejidos peri-implantarios a nivel histológico o el estudio de Abrahamsson *y cols.* (1998) para comparar la formación de biofilms en tres sistemas diferentes de implantes (38).

Este modelo también ha sido empleado previamente para el estudio comparativo de distintas superficies de implante. Tillmanns *y cols.* (1997, 1998) estudiaron las diferencias existentes entre implantes recubiertos con hidroxapatita e implantes de superficie lisa, sin encontrar diferencias entre ambos en ninguna de las variables estudiadas (39,40). Otro ejemplo es el estudio de Berglundh *y cols.* (2007) para estudiar las diferencias entre implantes con superficie lisa y superficie rugosa tipo SLA® en el que concluyeron que existía un mayor riesgo de peri-implantitis en los implantes de superficie rugosa (41). Finalmente, Albouy *y cols.* (2008, 2009) publicaron los resultados de un estudio en el que comparaban cuatro tipos de superficie de implante diferente: implantes con superficie lisa, implantes con superficie SLA®, implantes con superficie rugosa tipo TiOblast® e implantes con superficie rugosa tipo TiUnite®. Sus conclusiones fueron que los implantes tipo TiUnite® presentaban un mayor riesgo de peri-implantitis (42, 43).

Es necesario tener en cuenta que la anatomía canina es diferente a la humana a nivel oral. Debemos considerar que los perros tienen en cada arcada seis incisivos, un canino, cuatro premolares y dos o tres molares (figura 1). También tienen, al igual que los humanos, una dentición temporal y otra permanente, la cual suele estar totalmente erupcionada a los 7 meses de edad. En la arcada inferior los incisivos, el canino y el primer premolar suelen tener una única raíz, el segundo, tercer y cuarto premolar junto con el primer y segundo molar suelen tener dos raíces y el tercer molar suele tener una única raíz.

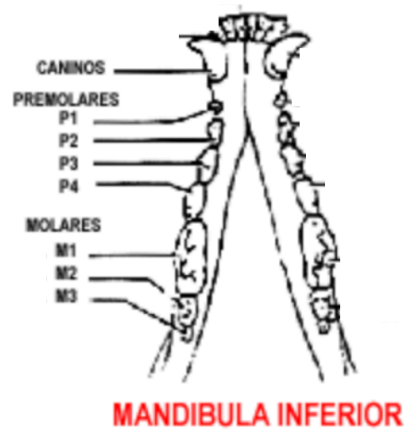


Figura 1. Anatomía dental canina mandibular

Superficie de los implantes osteointegrados

Los implantes osteointegrados están en su mayoría fabricados con titanio. El titanio es un metal de transición que tiene una baja conductibilidad térmica y eléctrica. Es un metal maleable, dúctil, con gran resistencia a la tracción y que permite numerosos tratamientos. Existen cuatro grados de titanio puro, además de aleaciones entre las que destaca la unión de titanio, aluminio y vanadio (Ti-6Al-4V) (44). Para los implantes dentales se emplea el titanio de grado 4 y el Ti-6Al-4V, generalmente.

A lo largo del tiempo se han ido introduciendo modificaciones en la superficie de los implantes con la finalidad de mejorar la osteointegración consiguiendo un mayor contacto entre el hueso y el implante y con la finalidad de reducir el tiempo necesario para poder cargar los implantes (45). Estas modificaciones pueden afectar a las propiedades mecánicas, a las propiedades topográficas y a las propiedades físicas y químicas de los implantes.

Las superficies de los implantes, a nivel de su diseño microscópico, pueden ser texturizadas (superficies rugosas) mediante procesos de adición (spray) o de sustracción (grabado ácido, arenado, láser); o superficies mecanizadas (superficies lisas). Las superficies texturizadas buscan aumentar la superficie de contacto entre el tejido óseo y la superficie del implante produciendo irregularidades en su superficie. Existen diferentes grados de rugosidades que se clasifican según el valor Sa. Si el valor Sa es $< 0,5$ micrómetros (μm) la superficie se considera lisa, si el valor Sa se encuentra comprendido

entre 0,5 y 1 μm la superficie se considera mínimamente rugosa, entre 1,1 y 2 μm se considera moderadamente rugosa y $>$ a 2 μm se considera rugosa (46). Las superficies moderadamente rugosas y rugosas han demostrado conseguir una mayor osteointegración cuando son comparadas con superficies lisas y mínimamente rugosas (47). Sin embargo, los implantes con superficie rugosa acumulan una mayor cantidad de biofilm y además una vez que se ha producido peri-implantitis, tienen una mayor probabilidad de que la enfermedad progrese de forma más rápida (48).

Por otra parte, las superficies bioactivas son aquellas que tratan de favorecer una unión química entre el tejido óseo y la superficie del implante. Su finalidad es inducir una respuesta celular para mejorar el proceso de osteointegración (49). Algunas de las propuestas han sido el empleo de superficies fluoradas, con fosfato cálcico, con factores de crecimiento, con proteína morfogénica ósea o con melatonina.

Algunas modificaciones de la superficie de los implantes, además de facilitar la osteointegración también tienen como objetivo, especialmente en los últimos años, prevenir las enfermedades peri-implantarias o al menos dificultar su progresión. Esto se debe a que la peri-implantitis carece por el momento un tratamiento estandarizado y supone un reto para el clínico actual.

La superficie de los implantes del grupo test de este estudio es una combinación de arenado y de grabado ácido lo cual aumenta significativamente la superficie del implante. Además consta de una capa monomolecular de multifosfonatos que se encuentra unida de forma permanente a la superficie de titanio mediante enlaces covalentes. Se denomina tecnología SurfLink® y se trata de una superficie hidrofílica de gran estabilidad química y enzimática a lo largo del tiempo y que puede ser percibida como tejido óseo por parte del organismo ya que imita uno de sus componentes. Esta tecnología es empleada por la casa de implantes MIS Ibérica® bajo el nombre comercial de B+.

Clínicamente se podría traducir en la posibilidad de una carga temprana del implante o en una mejora de la preservación de los niveles óseos.

Entre las ventajas de este tipo de superficie encontramos:

- **Hidrofilia:** permite atraer proteínas y células, favoreciendo una colonización celular rápida.

- **Unión biomecánica:** gran capacidad osteoconductor.
- **Unión química:** entre la superficie del implante y el hueso.
- **Estabilidad:** debido a la presencia de fosfonatos que no son susceptibles a la degradación ante cambios de pH.

Los estudios preclínicos que se han realizado analizando este tipo de superficie con animales, han demostrado a nivel histológico una mayor osteointegración a las dos semanas, con una mayor formación de hueso y un mayor contacto hueso e implante (CHI) (50). En el anterior estudio en el que se comparaban dos superficies rugosas de implantes, una de ellas con esta superficie y la otra sin ella, también se observaron resultados favorables a favor del grupo test a las ocho semanas con un incremento del 13% en la formación de nuevo tejido óseo en comparación con el grupo control. A las 52 semanas el remodelado óseo se detuvo y el grupo test presentaba un 39% más de CHI.

En otro estudio realizado en animales, se colocaron implantes mecanizados y texturizados con y sin este tipo de superficie y fueron retirados tras 52 semanas de cicatrización para ser analizados mediante microscopía óptica y rayos X. Los implantes con SurLink®, tanto texturizados como mecanizados, mostraban una mayor cobertura de tejido óseo al ser comparados con los implantes del grupo control. Además al ser retirados los implantes las líneas de fractura en el grupo control se produjeron entre el tejido óseo y el implante, mientras que en el grupo test se produjeron en el tejido óseo (51). Este hallazgo podría traducirse en un incremento en la adhesión del tejido óseo a este tipo de superficie de implante, lo cual podría implicar una mayor osteointegración a nivel clínico, especialmente en las primeras etapas.

Un estudio similar, analizó también sobre un modelo animal, implantes mecanizados y texturizados con y sin superficie SurfLink® a las 2, 8 y 52 semanas. Se analizó la formación de hueso, el BIC y la estabilidad a nivel biomecánico. A las dos semanas el torque de desinserción fue mayor para el implante rugoso con SurfLink®. A las 52 semanas el torque de desinserción fue mayor para las superficies mecanizadas con SurfLink®. Además los implantes con esta superficie mostraron una mayor cantidad de hueso nuevo a lo largo del tiempo, comparados con los implantes que no tenían esta superficie (52). Al igual que en el estudio anterior, en los implantes con fosfonatos, la línea de fractura al desinsertar los implantes se producía en el tejido óseo.

En el año 2013 se publicó un ensayo clínico aleatorizado con un total de 23 pacientes en los que se colocaron al menos dos implantes unitarios con o sin superficie SurfLink® con el objetivo de demostrar la seguridad y la eficacia de este tipo de superficie. La técnica empleada fue en dos fases, dejando los implantes sumergidos durante tres meses en el caso de la mandíbula y durante seis meses en el caso del maxilar (53). Los pacientes fueron monitorizados a lo largo del tiempo hasta un año después desde la colocación de las prótesis. No se perdió ningún implante, ni existieron complicaciones relacionadas con los implantes. Tampoco presentaban sangrado al sondaje. No se pudieron determinar diferencias entre el grupo test y control en cuando al nivel de la cresta ósea. Los autores sugirieron que deberían evaluarse las diferencias en situaciones de mayor compromiso como en pacientes fumadores o con una menor calidad de hueso.

JUSTIFICACIÓN

Anteriormente se han realizado otro tipo de estudios tanto preclínicos como en humanos para evaluar aspectos como la osteointegración, la seguridad o el comportamiento de los tejidos alrededor de este tipo superficie.

Sin embargo, no se ha realizado hasta la fecha ningún estudio que evalúe este tipo de superficie ante situaciones de mayor compromiso como puede ser un proceso de inducción experimental de peri-implantitis.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo del presente estudio hace referencia a que existen diferencias tanto clínicas como radiográficas en la progresión de la peri-implantitis inducida en un modelo animal en función de la superficie del implante que se haya colocado previamente, siendo esta progresión menor en el caso de los implantes cuya superficie está tratada con fosfonatos.

OBJETIVOS

- Primario: comparar las variables clínicas y radiográficas obtenidas en ambos grupos a lo largo del tiempo y valorar si existen diferencias entre ellos debidas a su diferente superficie.
- Secundario: evaluar las variables clínicas y radiográficas en los implantes de los diferentes grupos del estudio a lo largo de las fases de inducción y de progresión espontánea de la peri-implantitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio experimental preclínico *in vivo* aleatorizado, controlado y a boca partida sobre un modelo animal llevado a cabo entre junio de 2016 y la actualidad.

El protocolo de la investigación fue aprobado por comité ético de la Universidad de Santiago de Compostela.

El estudio fue llevado a cabo en la facultad de Veterinaria de la Universidad de Lugo y en la facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

El estudio puede dividirse en tres partes: la fase de preparación, la fase de inducción y la fase de progresión espontánea.

La **fase de preparación** tiene una duración total de seis meses y en ella se realizan dos cirugías. Por un lado se realizan las extracciones y por otra parte, tres meses después, se colocan los implantes en la cresta ya edéntula, dejando posteriormente que los tejidos cicatricen durante otros tres meses. En la primera cirugía se extrajeron los segundos, terceros y cuartos premolares, además de los primeros molares, como se muestra en las figuras 2 y 3, realizando previamente una hemisección y con el uso de forceps. No fue necesaria sutura. Se esperaron tres meses para permitir la cicatrización de los tejidos. Durante este periodo se colocaron gasas con clorhexidina al 0.12% tres veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente

con cepillo y pasta dental. En la segunda cirugía se colocaron cinco implantes osteointegrados por cada hemimandíbula según el protocolo del fabricante. Para ello, se realizó una incisión en la cresta edéntula y se elevó un colgajo a espesor total (figura 4 y 5). Tras la colocación de los implantes, se colocaron los pilares de cicatrización (figura 6) y se realizó la sutura de la incisión con puntos simples y sutura reabsorbible de 5-0 (figura 7). Tras la colocación de los implantes, los datos se recogieron en un formulario de registro (anexo I) .Ambas cirugías fueron llevadas a cabo por un único operador y bajo anestesia general (propofol 2 miligramos por kilogramo por vía intravenosa y mantenida con isoflurano entre el 2,5 y el 4% empleando intubación endotraqueal) controlada por un veterinario que monitorizó cada animal mediante el control del oxígeno y el dióxido de carbono en sangre, la presión arterial, el pulso y mediante electrocardiograma.



Figura 2. Hemisección



Figura 3. Primer molar y primer, segundo y tercer premolar tras exodoncia

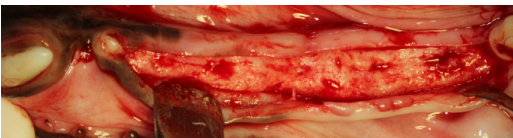


Figura 4. Incisión y elevación de colgajo a espesor total

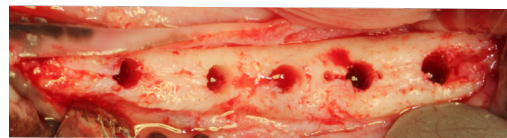


Figura 5. Fresado del lecho para la colocación de los implantes

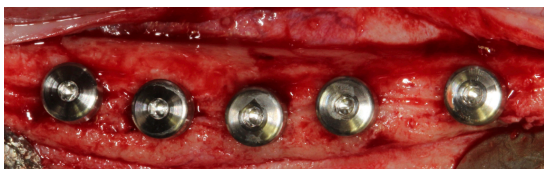


Figura 6. Colocación de los implantes

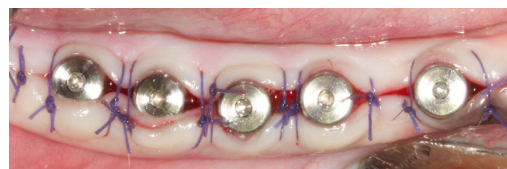
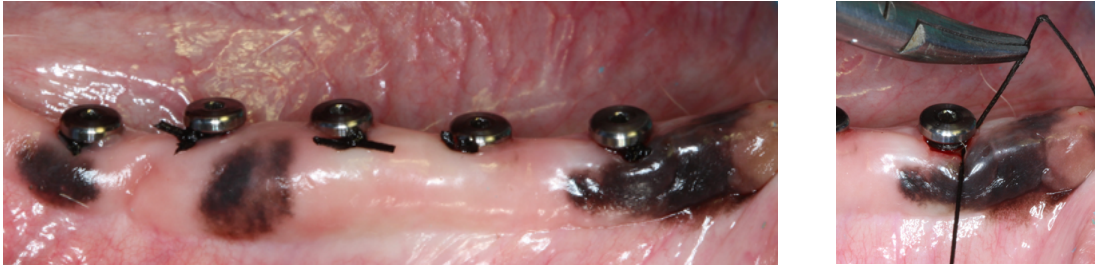


Figura 7. Sutura

La **fase de inducción activa** de la peri-implantitis tiene una duración total de cuatro meses. Esta fase comienza cuando se colocan las ligaduras alrededor de los implantes

(visita 1) y finaliza cuando se retiran de forma definitiva (visita 5). Se empleó sutura de seda de 4-0 que fue colocada a nivel subgingival según la técnica descrita originalmente por Lindhe (figuras 8 y 9). A partir de este momento se interrumpió el control de placa. A lo largo de este periodo las ligaduras y los pilares de cicatrización serán sustituidos para permitir una progresión cada vez más apical y más rápida de la lesión. La fase de inducción se da por finalizada solo cuando se haya conseguido al menos un 30-50% de pérdida ósea teniendo en cuenta la longitud del implante.



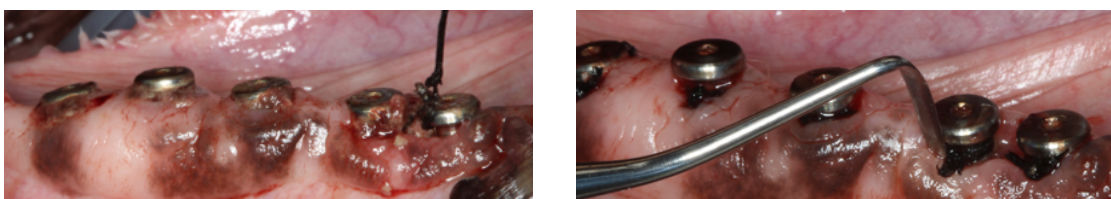
Figuras 8 y 9. Colocación de las ligaduras

La **fase de progresión espontánea** tiene una duración total de tres meses. Comienza cuando se retiran las ligaduras (visita 5) y finaliza con el sacrificio de los animales (visita 6).

A lo largo de las fases de inducción y de progresión espontánea tuvieron lugar un total de seis visitas. En todas ellas se tomaron registros clínicos, radiográficos y microbiológicos. Además en la última visita y tras el sacrificio animal se comenzó un protocolo para poder obtener muestras histológicas de las lesiones.

La **primera visita** tuvo lugar el 20 de octubre de 2016 y en ella además de tomar los diferentes registros, se colocaron las ligaduras.

La **segunda y la tercera visita** tuvieron lugar el 17 de noviembre de 2016 y el 15 de diciembre de 2016 respectivamente y en ellas además de tomar los diferentes registros, se cambiaron las ligaduras (figuras 10 y 11).



Figuras 10 y 11. Cambio de las ligaduras

La **cuarta visita** tuvo lugar el 12 de enero de 2017 y en esta visita además se cambiaron los pilares de cicatrización.

En la **quinta visita**, que tuvo lugar el 23 de febrero de 2017, se retiraron las ligaduras. A partir de este momento comienza la fase de progresión espontánea.

Finalmente, la **sexta y última visita** tuvo lugar el 15 de junio de 2017, momento en el que finalizó la fase de progresión espontánea. Se realizó el sacrificio de los animales con una dosis letal de pentobarbital (40-60 miligramos por kilogramo por vía intravenosa), los cuales habían sido previamente sedados.

El esquema general se muestra a continuación (figura 12):

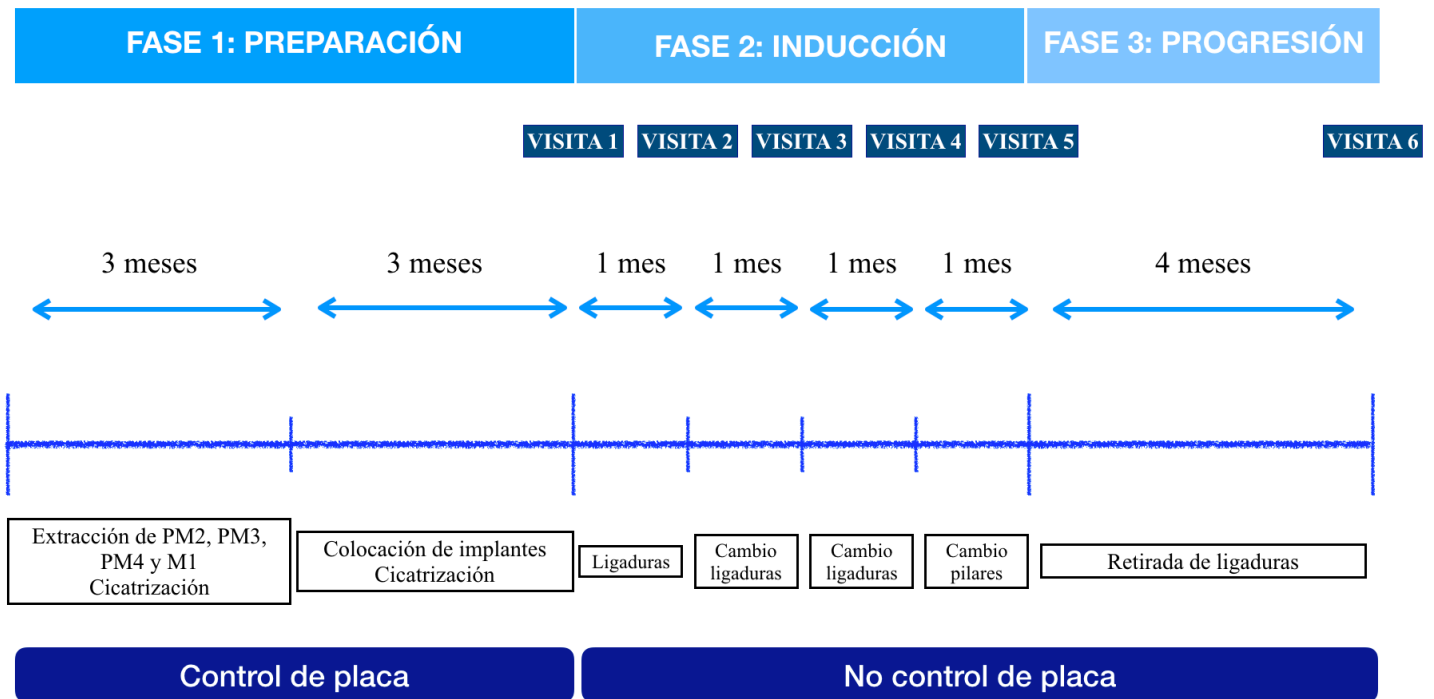


Figura 12. Representación gráfica del diseño del estudio en el tiempo

2. Muestra

Para la realización del presente estudio se emplearon 8 hembras de especie canina y raza Beagle adultas (más de dos años). Todas ellas fueron indentificadas mediante el uso de microchip y eran procedentes del Servicio de Animales de Experimentación

de la Universidad de Córdoba. Su peso era de entre 12 y 14 kilogramos. Todos los experimentos se realizaron de acuerdo con la legislación vigente a nivel nacional. Los animales fueron mantenidos en una zona con luz natural, renovación de aire y temperatura regulada. Fueron alimentados con dieta granulada específica para su especie y con libre suministro de agua.

En cuanto a los implantes empleados, se trata de implantes de la casa comercial MIS Ibérica®. Se colocaron cinco implantes por hemimandíbula, es decir, un total de diez implantes por cada animal. Sin embargo en el presente estudio, solo se contemplan los cuatro implantes distales de cada hemimandíbula, es decir, ocho implantes por animal. Esto se debe a que el implante más mesial se empleó para el estudio de las dehiscencias óseas en el momento de la colocación de los implantes. En cada hemimandíbula solo se colocaron implantes test o solo implantes control y en cada animal debía existir un lado test y otro control (diseño a boca partida). La distribución del tipo de implante en función de la hemimandíbula y el animal se realizó de forma aleatorizada, de la siguiente forma (tabla 1):

Perro	1		2		3		4		5		6		7		8	
Lado	D	I	I	D	D	I	I	D	D	I	I	D	D	I	I	D
Implante 1	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
Implante 2	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
Implante 3	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C
Implante 4	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C

Tabla 1. Distribución del tipo de implante colocado en cada hemimandíbula tras la aleatorización.

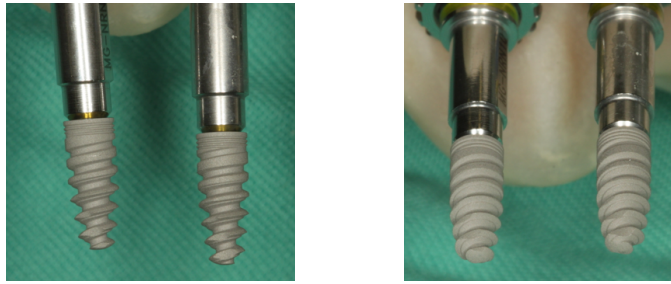
D: lado derecho

I: lado izquierdo

T: implante tipo test

C: implante tipo control

Los implantes del grupo test son implantes con la tecnología SurfLink®. Están compuestos por Ti-6Al-4V y sometidos a grabado ácido y arenado. Además constan de una monocapa de fosfonatos. Sus dimensiones son de 3,5 milímetros (mm) de diámetro y de 9 mm de longitud. Es importante señalar que esta monocapa de fosfonatos no es ningún caso perceptible a simple vista (figuras 13 y 14), de forma que el cirujano desconocía qué tipo de implante estaba colocando.



Figuras 13 y 14. Diseño de los implantes del grupo test y control

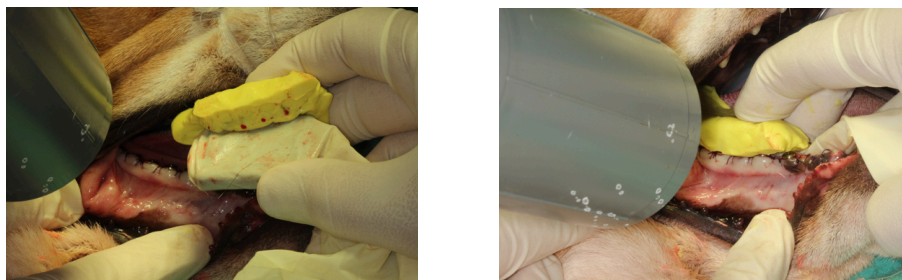
En cuanto a los implantes del grupo control, debemos señalar que son implantes idénticos a los anteriores pero no presentan esa monocapa de fosfonatos.

Igualmente los tornillos de cicatrización iguales en cuanto a composición y dimensiones, siendo su diámetro de 4,5 mm.

3. Recogida de los datos

Podemos encontrar dos tipos de variables en el presente estudio: las variables radiográficas y las variables clínicas.

Las **radiografías** empleadas son radiografías periapicales tomadas de forma estandarizada mediante huella de silicona (figuras 15 y 16). Estas radiografías fueron tomadas en cada visita con película digital.



Figuras 15 y 16. Realización de radiografías mediante huella de silicona

Posteriormente estas imágenes fueron analizadas con el programa ImageJ® versión 1.50i desarrollada por el National Institutes of Health. Las medidas fueron realizadas por un único investigador calibrado. Este programa permite realizar medidas lineales a partir de una distancia conocida, como por ejemplo el diámetro del pilar de cicatrización.

En cuanto a la variable radiográfica se valoró la distancia entre el hombro del implante y el primer CHI a nivel radiográfico en mm con hasta tres decimales. Se consideraron dos localizaciones: mesial y distal de cada implante.

Las **variables clínicas** se recogieron empleando una sonda periodontal manual tipo CP1 por un único examinador en cada visita. Estos datos fueron recogidos en papel en un formulario de registro de forma manual (anexo II). Se registraron las siguientes variables:

- **profundidad de sondaje (PS):** se valoró mediante el empleo de una sonda periodontal milimetrada desde el margen de la mucosa hasta el fondo de la bolsa o el surco peri-implantario incluyendo un decimal. Se realizaron seis mediciones en cada implante: mesiovestibular, vestibular, distovestibular, distomandibular, mandibular y mesiomandibular.
- **recesión de la mucosa peri-implantaria (RM):** se valoró en mm desde el hombro del implante hasta el margen de la mucosa peri-implantaria incluyendo un decimal en las mismas seis localizaciones. La suma de la profundidad de sondaje y de la recesión constituyó el nivel de inserción clínica (NIC).
- **índice de placa (IP):** se valoró como presencia (1) o ausencia (0) en las mismas seis localizaciones anteriores y se estimó la relación entre las localizaciones que presentaban placa y las localizaciones totales que fueron evaluadas, de forma que se pudiera obtener un porcentaje.
- **sangrado al sondaje (SS):** se valoró como presencia (1) o ausencia (0) y se estimó la relación entre las localizaciones que sangraban al sondaje y las localizaciones totales, de forma que se pudiera obtener un porcentaje. Se consideraron seis localizaciones por implante.

4. Análisis estadístico

En el presente estudio la variable independiente es el tipo de superficie del implante mientras que las variables dependientes son las variables radiográficas y clínicas expuestas anteriormente. Se consideran como variables dependientes primarias la

distancia radiográfica entre el hombro del implante y el primer CHI y la PS. Por otra parte, la RM, el NIC, el IP y el SS son consideradas como variables secundarias.

Se realizó el análisis estadístico mediante el test de ANOVA de medidas repetidas tomando como unidad de análisis el animal. Este modelo permite evaluar de forma simultánea dos factores: el tiempo y el grupo. Previamente se realizó un análisis de la normalidad mediante la prueba de Saphiro-Wilk. Se expusieron los datos tanto descriptivos (media y desviación estándar (DE)) como analíticos a lo largo de cada una de las visitas para el grupo test y para el grupo control.

Para realizar los análisis anteriores se empleó el programa informático IBM SPSS Statistics® (“Statistical Package for the Social Sciences”) considerando $p \leq 0.05$ para establecer diferencias estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Todos los perros finalizaron el estudio sin complicación alguna. Del mismo modo, no se produjo la pérdida de ningún implante durante el desarrollo del estudio.

Variable radiográfica primaria: distancia hombro del implante y el primer CHI

En cuanto a la distancia entre el hombro del implante y el primer CHI, el grupo test en la primera visita obtuvo un valor medio de 0,476 (DE=0,089) mm mientras que el grupo control obtuvo un valor de 0,321 (DE=0,164) mm, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,036$) en la visita inicial, pese a la escasa pérdida ósea. A lo largo de las sucesivas visitas, el valor se fue incrementando en ambos grupos como consecuencia del proceso de inducción de la peri-implantitis tal y como se puede observar en los valores de la visita cinco (final del periodo de inducción) del grupo test (media= 3,004 mm; DE= 0,349) y del grupo control (media= 2,875 mm; DE= 0,259), sin que la diferencia entre ambos grupos fuese estadísticamente significativa ($p=0,414$) (tabla 2, figura 17). Por lo tanto durante la fase de inducción se produjo una pérdida ósea de 2,529 mm en el grupo test que fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (tabla 3).

En el caso del grupo control el empeoramiento fue de 2,553 mm, siendo igualmente significativo ($p < 0,001$) (tabla 3).

Del mismo modo, aunque en menor medida, este valor continuó aumentando entre la visita cinco y seis (periodo de progresión espontánea) tanto en el grupo test (media= 3,218 mm; DS= 0,278) como en el grupo control (media= 3,027; DE= 0,393), sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,281$) (tabla 2, figura 17). El empeoramiento en el grupo test fue de 0,214 mm y en el grupo control de 0,152 mm (tabla 3), sin existir en ninguno de los casos diferencias estadísticamente significativas. Los datos completos a nivel del análisis intragrupo se encuentran en el anexo III.

	Media (DE) V1	Media (DE) V2	Media (DE) V3	Media (DE) V4	Media (DE) V5	Media (DE) V6
Grupo test	0,476 (0,089)	1,269 (1,631)	1,496 (0,155)	1,936 (0,232)	3,004 (0,349)	3,218 (0,278)
Grupo control	0,321 (0,164)	1,239 (0,309)	1,546 (0,200)	1,943 (0,265)	2,875 (0,259)	3,027 (0,393)
Δ (test-control)	0,154 (0,066)	0,030 (0,124)	0,050 (0,089)	0,007 (0,125)	0,129 (0,154)	0,191 (0,170)
Valor p	0,036*	0,813	0,588	0,959	0,414	0,281

Tabla 2. Resumen de las medias de la variable distancia radiográfica entre hombro del implante y el primer CHI de los grupos test y control a lo largo de las visitas (mm).

DE: desviación estándar

V: visita

*: estadísticamente significativo

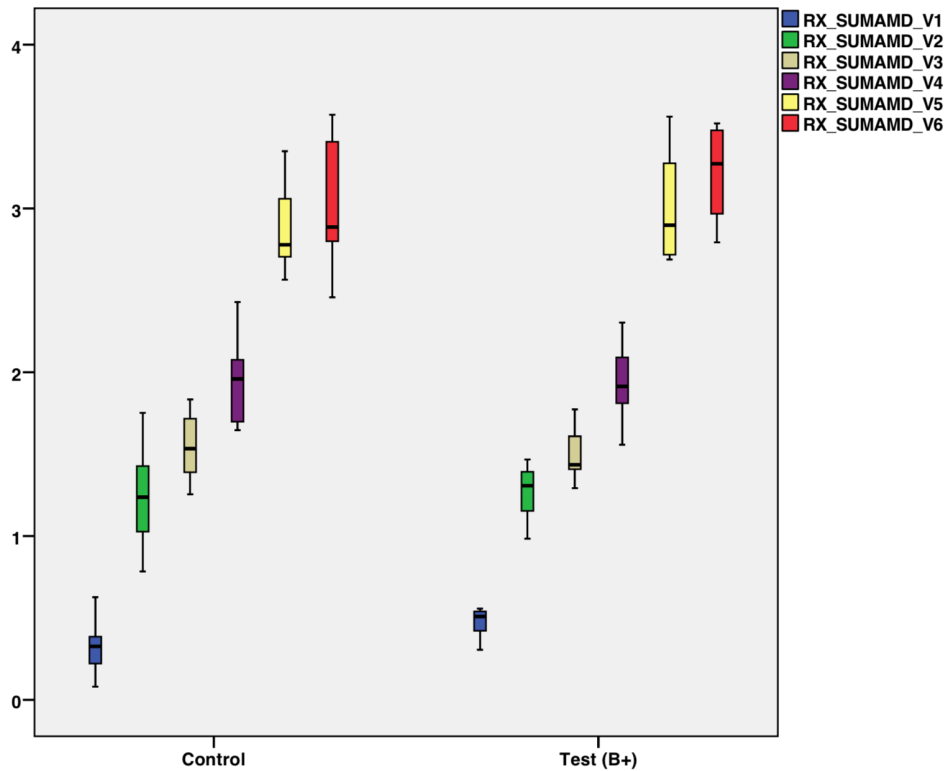


Figura 17. Representación mediante diagrama de caja para la variable radiográfica distancia entre el hombro del implante y el primer CHI (mm) a lo largo de las visitas.

Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia			
				Límite inferior	Límite superior		
Control	1	2	-,918*	,000	-1,244	-,592	
		3	-1,224*	,000	-1,503	-,945	
		4	-1,621*	,000	-2,011	-1,230	
		5	-2,553*	,000	-2,986	-2,120	
		6	-2,705*	,000	-3,166	-2,244	
		5	1	2,553*	,000	2,120	2,986
	5	2	1,635*	,000	1,191	2,078	
		3	1,329*	,000	,936	1,722	
		4	,932*	,000	,640	1,223	
		6	-,152	1,000	-,542	,237	
Test (B+)		1	2	-,794*	,000	-1,120	-,468
			3	-1,021*	,000	-1,300	-,741
	4		-1,461*	,000	-1,851	-1,070	
	5		-2,529*	,000	-2,962	-2,096	
	6		-2,743*	,000	-3,204	-2,282	
	5		1	2,529*	,000	2,096	2,962
5	2	1,734*	,000	1,291	2,178		
	3	1,508*	,000	1,115	1,901		
	4	1,068*	,000	,776	1,359		
	6	-,214	1,000	-,604	,176		

Tabla 3. Resumen del cambio intragrupo para la variable distancia radiográfica entre el hombro del implante y el primer CHI (mm). Continuación en anexo III.

Típ: típico

*: estadísticamente significativo

Variable clínica primaria: profundidad de sondaje

En el momento en el que se colocaron las ligaduras el grupo test presentaba una PS media de 2,328 (DE=0,153) mm, mientras que el grupo control presentaba un valor medio de 2,297 (DE=0,182) mm; sin presentar diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,716$). Al igual que en la variable anterior, a lo largo del proceso de inducción se produjo un aumento en los valores de esta variable de tal forma que en la visita cinco el grupo test presentaba una PS media de 4,771 (DE=0,508) mm y el grupo control de 4,615 (DE=0,547) mm. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las visitas (tabla 4, figura 18). Durante la fase de inducción se produjo por tanto un empeoramiento estadísticamente significativo de 2,443 mm en el grupo test ($p<0,001$) y de 2,318 mm en el grupo control ($p<0,001$) (tabla 5).

La PS disminuyó a lo largo del periodo de inducción de forma que en la sexta visita el valor para el grupo test fue de 4,536 (DE=0,275) mm y en el grupo control de 4,380 (DE=0,505) mm; sin existir diferencias significativas entre ambos ($p=0,455$) (tabla 4, figura 18). Tampoco existieron diferencias significativas con respecto a la visita cinco ni en el grupo test ($p=1,000$) ni en el grupo control ($p=1,000$) (tabla 5). Los valores completos del análisis intragrupo se muestran en el anexo III.

	Media (DE) V1	Media (DE) V2	Media (DE) V3	Media (DE) V4	Media (DE) V5	Media (DE) V6
Grupo test	2,328 (0,153)	3,489 (0,332)	3,563 (0,25)	3,865 (0,316)	4,771 (0,508)	4,536 (0,275)
Grupo control	2,297 (0,182)	3,432 (0,21)	3,698 (0,475)	3,865 (0,288)	4,615 (0,547)	4,380 (0,505)
Δ (test-control)	0,031 (0,084)	0,057 (0,139)	-0,135 (0,190)	0 (0,151)	0,156 (0,264)	0,156 (0,203)
Valor p	0,716	0,686	0,487	1,000	0,455	0,455

Tabla 4. Resumen de las medias de la variable clínica profundidad de sondaje (mm) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

DE: desviación estándar

V: visita

*: estadísticamente significativo

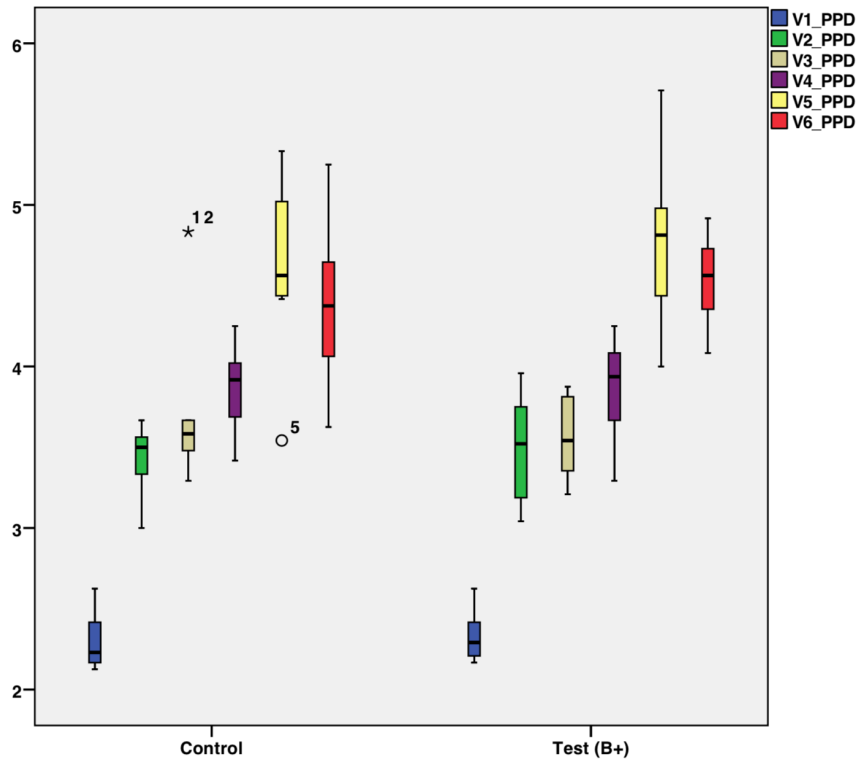


Figura 18. Representación mediante diagrama de caja para la variable clínica profundidad de sondaje a lo largo de las visitas.

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia			
					Límite inferior	Límite superior		
Control	1	2	-1,135*	,000	-1,544	-,727		
		3	-1,401*	,000	-1,945	-,857		
		4	-1,568*	,000	-1,944	-1,192		
		5	-2,318*	,000	-2,950	-1,686		
		6	-2,083*	,000	-2,644	-1,523		
		5	1	2,318*	,000	1,686	2,950	
	5	2	1,182*	,000	,658	1,707		
		3	,917*	,020	,107	1,726		
		4	,750*	,002	,229	1,271		
		6	,234	1,000	-,643	1,111		
		Test (B+)	1	2	-1,161*	,000	-1,570	-,753
				3	-1,234*	,000	-1,778	-,691
4	-1,536*			,000	-1,913	-1,160		
5	-2,443*			,000	-3,075	-1,811		
6	-2,208*			,000	-2,769	-1,648		
5	1			2,443*	,000	1,811	3,075	
5	2	1,281*	,000	,757	1,806			
	3	1,208*	,002	,399	2,018			
	4	,906*	,000	,386	1,427			
	6	,234	1,000	-,643	1,111			

Tabla 5. Resumen del cambio intragrupo para la variable clínica profundidad de sondaje (mm). Continuación en anexo III.

Típ: típico

*: estadísticamente significativo

Variable clínica secundaria: recesión de la mucosa peri-implantaria

La RM en la primera visita en el grupo control fue de 1,617 (DE=0,262) mm, mientras que para el grupo control fue de 1,477 (DE=0,294) mm; sin que existieran diferencias significativas entre ambos ($p=0,329$). Al final de la fase de inducción podemos observar que los valores han disminuido tanto en el grupo test (media= 1,312; DE= 0,458) como en el grupo control (media= 1,362; DE= 0,359), lo cual se debe al cambio de pilares que tuvo lugar en la visita cuatro (tabla 6, figura 19). El aumento o disminución de esta variable no fue para ninguna de las visitas estadísticamente significativo, en ninguno de los grupos. Durante la fase de progresión espontánea la RM se redujo tanto en el grupo test (media= -0,154 mm) como en el grupo control (media= -0,307 mm) (tabla 7). Los datos completos del análisis intragrupo se muestran en el anexo III.

	Media (DE) V1	Media (DE) V2	Media (DE) V3	Media (DE) V4	Media (DE) V5	Media (DE) V6
Grupo test	1,617 (0,262)	1,378 (0,3)	1,492 (0,268)	1,667 (0,374)	1,312 (0,458)	1,466 (0,275)
Grupo control	1,477 (0,294)	1,156 (0,302)	1,388 (0,258)	1,557 (0,331)	1,362 (0,359)	1,669 (0,359)
Δ (test-control)	0,141 (0,139)	0,221 (0,151)	0,104 (0,132)	0,109 (0,177)	-0,049 (0,206)	-0,203 (0,160)
Valor p	0,329	0,164	0,442	0,546	0,813	0,224

Tabla 6. Resumen de las medias de la variable clínica recesión de la mucosa peri-implantaria (mm) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

DE: desviación estándar

V: visita

*: estadísticamente significativo

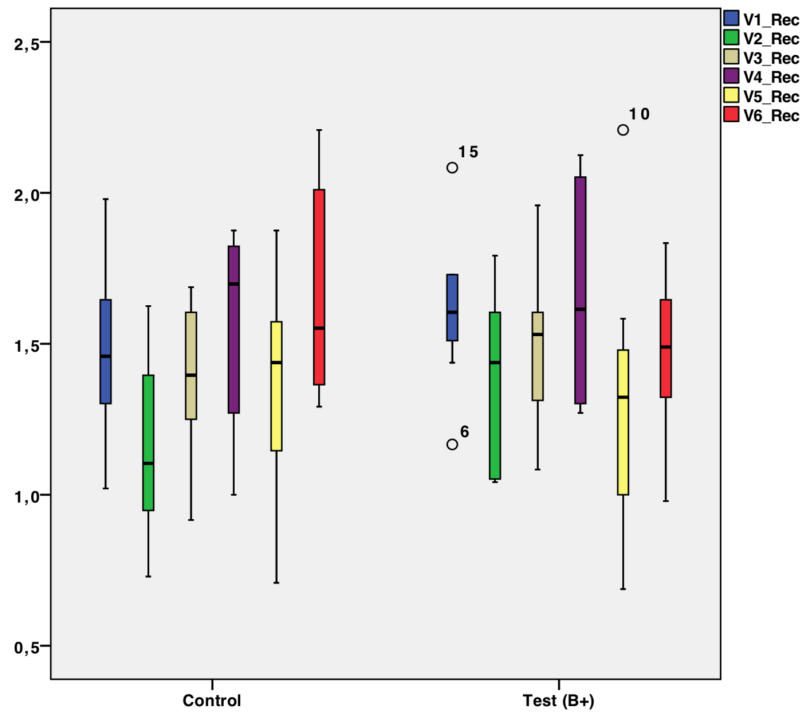


Figura 19. Representación mediante diagrama de caja para la variable clínica recesión de la mucosa peri-implantaria (mm) a lo largo de las visitas.

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	,320	,149	-,059	,700
		3	,089	1,000	-,293	,470
		4	-,081	1,000	-,635	,474
		5	,115	1,000	-,604	,833
		6	-,193	1,000	-,860	,474
		5	1	-,115	1,000	-,833
Test (B+)	1	2	,240	,640	-,140	,619
		3	,125	1,000	-,256	,506
		4	-,049	1,000	-,604	,505
		5	,305	1,000	-,414	1,023
		6	,151	1,000	-,516	,818
		5	1	-,305	1,000	-1,023
Test (B+)	5	2	-,065	1,000	-,659	,529
		3	-,180	1,000	-,709	,350
		4	-,354	,370	-,851	,143
		6	-,154	1,000	-,557	,250

Tabla 7. Resumen del cambio intragrupo para la variable clínica recesión de la mucosa peri-implantaria (mm). Continuación en anexo III.

Típ: típico

*: estadísticamente significativo

Variable clínica secundaria: nivel de inserción

El NIC en la primera visita en el grupo test fue de 3,945 (DE=0,297) mm, mientras que en el grupo control fue de 3,773 (DE=0,407) mm; sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,351$). A lo largo de la fase de inducción se produjo un aumento en el valor de esta variable de forma que en el momento en el que finalizó la fase de inducción el grupo test presentaba un valor de 6,083 (DE=0,680) mm y el grupo control de 5,978 (DE=0,591) mm, sin diferencias significativas entre ambos ($p=0,742$) (tabla 8, figura 20). Por lo tanto durante la fase de inducción se produjo una pérdida de 2,138 mm en el caso del grupo test y de 2,203 mm en el caso del grupo control. Esta pérdida fue estadísticamente significativa en ambos casos ($p<0,001$) (tabla 9).

Durante la fase de inducción, el valor de esta variable continuo aumentando, de forma que en el momento del sacrificio el valor era de 6,002 (DE=0,287) mm en el grupo test y de 6,049 (DE=0,665) mm en el grupo control, sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,857$) (tabla 8).

	Media (DE) V1	Media (DE) V2	Media (DE) V3	Media (DE) V4	Media (DE) V5	Media (DE) V6
Grupo test	3,945 (0,297)	4,867 (0,539)	5,055 (0,399)	5,531(0,473)	6,083 (0,68)	6,002 (0,287)
Grupo control	3,773 (0,407)	4,589 (0,317)	5,086 (0,390)	5,422 (0,409)	5,978 (0,591)	6,049 (0,665)
Δ (test-control)	0,172 (0,178)	0,279 (0,221)	-0,031 (0,197)	-0,109 (0,221)	0,107 (0,318)	-0,047 (0,256)
Valor p	0,351	0,228	0,876	0,628	0,742	0,857

Tabla 8. Resumen de las medias de la variable clínica nivel de inserción (mm) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

DE: desviación estándar

V: visita

*: estadísticamente significativo

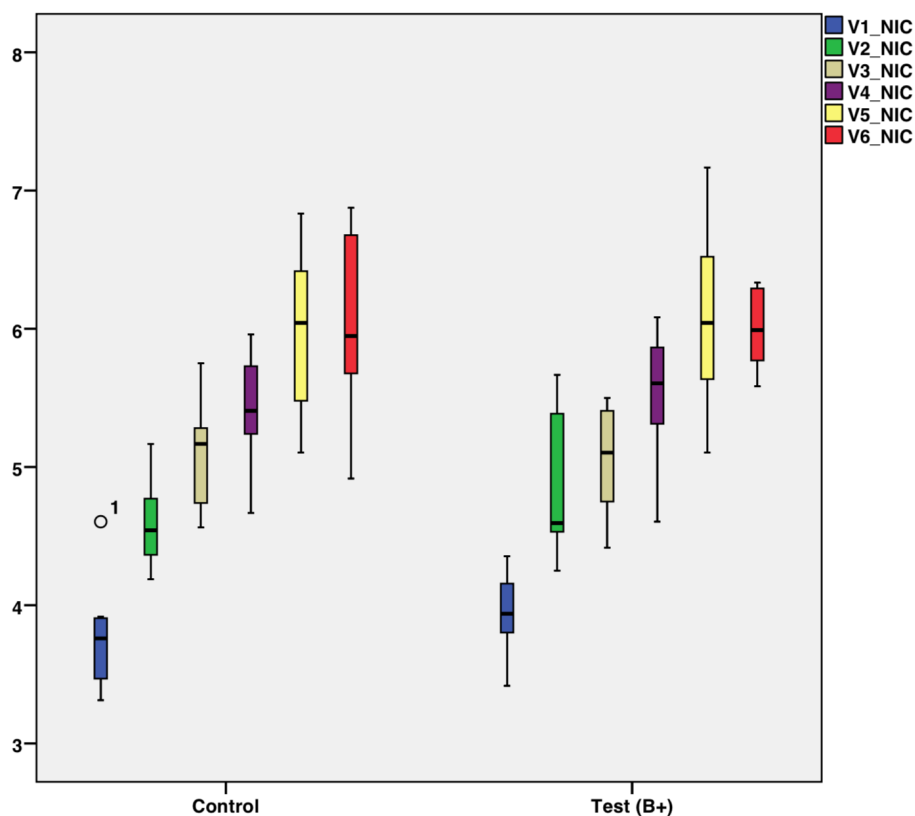


Figura 20. Representación mediante diagrama de caja de la variable clínica nivel de inserción (mm) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia			
					Límite inferior	Límite superior		
Control	1	2	-,815*	,001	-1,325	-,305		
		3	-1,313*	,000	-1,935	-,690		
		4	-1,648*	,000	-2,232	-1,065		
		5	-2,203*	,000	-2,996	-1,410		
		6	-2,276*	,000	-3,160	-1,392		
		5	1	2,203*	,000	1,410	2,996	
	5	2	1,388*	,000	,641	2,135		
		3	,891*	,047	,008	1,773		
		4	,555	,210	-,143	1,252		
		6	-,073	1,000	-1,070	,924		
		Test (B+)	1	2	-,922*	,000	-1,432	-,412
				3	-1,109*	,000	-1,732	-,487
4	-1,586*			,000	-2,170	-1,002		
5	-2,138*			,000	-2,931	-1,345		
6	-2,057*			,000	-2,941	-1,173		
5	1			2,138*	,000	1,345	2,931	
5	2	1,216*	,001	,469	1,963			
	3	1,029*	,016	,146	1,911			
	4	,552	,216	-,146	1,250			
	6	,081	1,000	-,916	1,078			

Tabla 9. Resumen del cambio intragrupo para la variable clínica nivel de inserción (mm).

Continuación en anexo III

Tip: típico

*: estadísticamente significativo

Variable clínica secundaria: presencia de placa

En la visita uno el grupo test presentaba un IP ligeramente superior (media= 1,042%; DE= 2,946) al del grupo control (media= 0,000%; DE= 0,000); sin que existieran diferencias significativas entre ambos (p=0,334). En la visita dos, como consecuencia del periodo de inducción los valores ya eran de un 100,000 (DE=0,000)% de placa para el grupo test y de 96,880 (DE=9,330)% para el grupo control. A partir de la cuarta visita, los valores de placa fueron del 100,000% tanto para el grupo test como para el grupo control (tabla 10, figura 21). Durante la fase de inducción se produjo un empeoramiento del 98,958 % en la presencia de placa en el grupo test y del 100,000% en el grupo control, existiendo en ambos casos diferencias estadísticamente significativas (p<0,001) (tabla 11). Los datos completos del análisis intragrupo se muestran en el anexo III.

	Media (DE) V1	Media (DE) V2	Media (DE) V3	Media (DE) V4	Media (DE) V5	Media (DE) V6
Grupo test	1,042 (2,946)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)
Grupo control	0,000 (0,000)	96,88 (8,839)	95,313 (9,330)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)
Δ (test-control)	1,042 (1,042)	3,125 (3,125)	4,688 (3,288)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)
Valor p	0,334	0,334	0,176	-	-	-

Tabla 10. Resumen de las medias de la variable clínica presencia de placa (%) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

DE: desviación estándar

V: visita

*: estadísticamente significativo

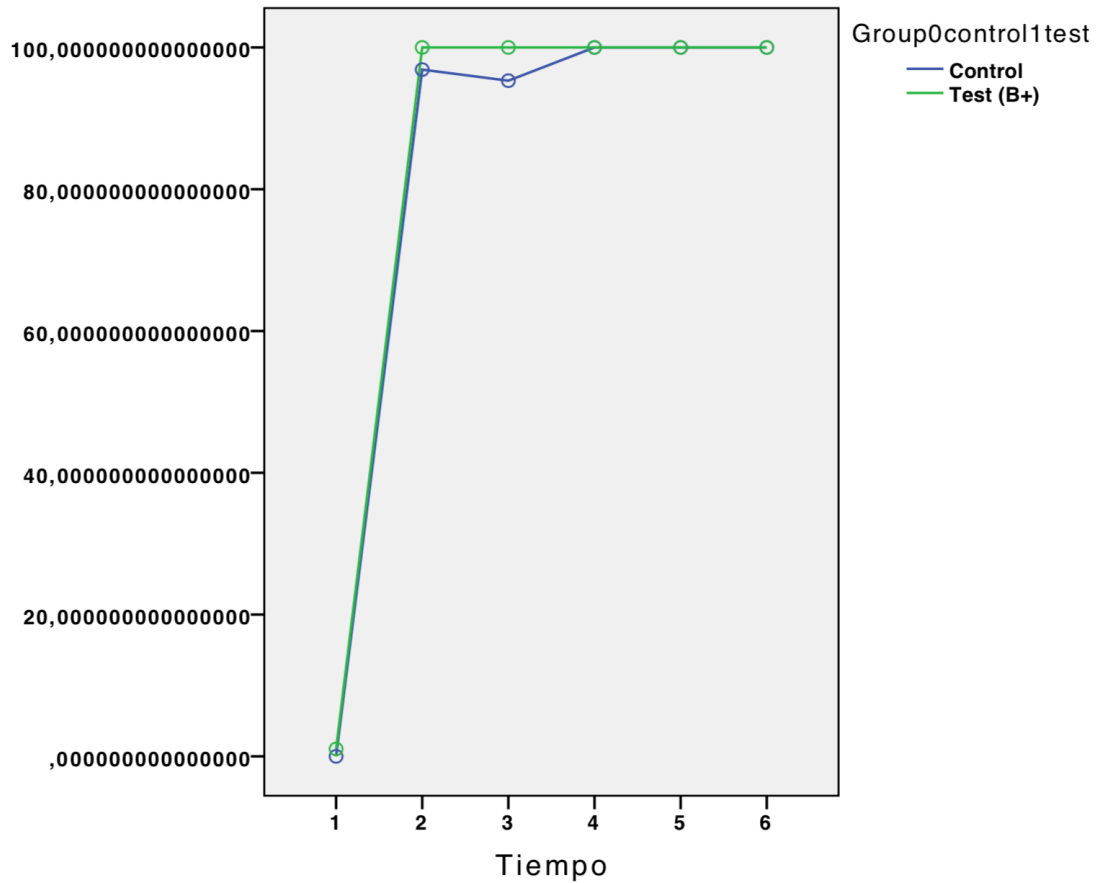


Figura 21. Representación en diagrama lineal de la variable presencia de placa (%) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	-96,875*	,000	-105,096	-88,654
		3	-95,313*	,000	-103,921	-86,704
		4	-100,000*	,000	-102,600	-97,400
		5	-100,000*	,000	-102,600	-97,400
		6	-100,000*	,000	-102,600	-97,400
Test (B+)	1	2	-98,958*	,000	-107,180	-90,737
		3	-98,958*	,000	-107,567	-90,350
		4	-98,958*	,000	-101,558	-96,359
		5	-98,958*	,000	-101,558	-96,359
		6	-98,958*	,000	-101,558	-96,359

Tabla 11. Resumen del cambio intragrupo para la variable clínica presencia de placa (%).

Continuación en anexo III.

Típ: típico

*: estadísticamente significativo

Variable clínica secundaria: sangrado al sondaje

En la primera visita el SS fue de un 0,000% en el caso del grupo test y de un 3,130 (DE=8,839) % en el grupo control, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p=0,334$). En la segunda visita, los porcentajes ascendieron hasta el 100,000% en ambos grupos. Estos valores se mantuvieron a lo largo de la fase de inducción y de progresión espontánea, salvo para el grupo control en la visita cuatro en la que el valor fue de un 93,750 (DE=17,678)%, sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,334$) (tabla 12, figura 22). El pérdida que tuvo lugar en esta variable fue de carácter significativo tanto para el grupo test como para el grupo control ($p<0,001$) (tabla 13).

	Media (DE) V1	Media (DE) V2	Media (DE) V3	Media (DE) V4	Media (DE) V5	Media (DE) V6
Grupo test	0,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)
Grupo control	3,130 (8,839)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)	93,750 (17,678)	100,000 (0,000)	100,000 (0,000)
Δ (test-control)	-3,130 (3,13)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)	6,250 (6,25)	0,000 (0,000)	0,000 (0,000)
Valor p	0,334	-	-	0,334	-	-

Tabla 12. Resumen de las medias de la variable clínica presencia de placa (%) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

DE: desviación estándar

V: visita

*: estadísticamente significativo

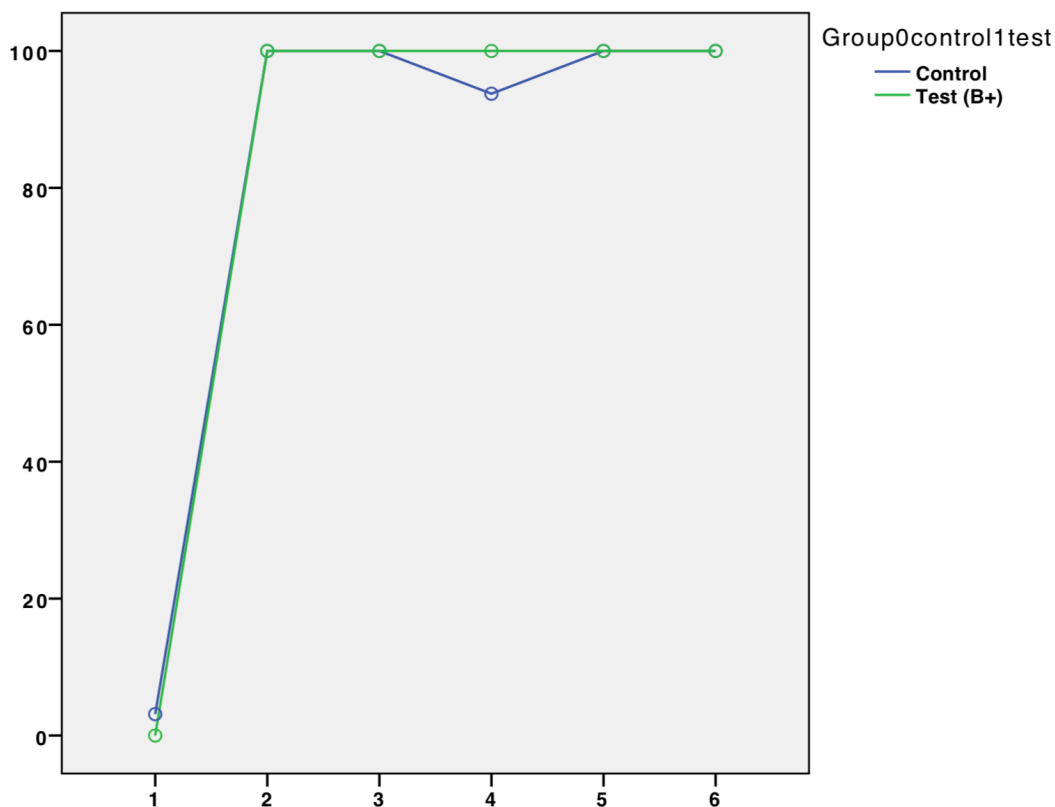


Figura 22. Representación en diagrama lineal de la variable presencia de sangrado al sondaje (%) de los grupos test y control a lo largo de las visitas.

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	-96,875*	,000	-104,674	-89,076
		3	-96,875*	,000	-104,674	-89,076
		4	-90,625*	,000	-107,038	-74,212
		5	-96,875*	,000	-104,674	-89,076
		6	-96,875*	,000	-104,674	-89,076
		Test (B+)	1	2	-100,000*	,000
3	-100,000*	,000		-107,799	-92,201	
4	-100,000*	,000		-116,413	-83,587	
5	-100,000*	,000		-107,799	-92,201	
6	-100,000*	,000		-107,799	-92,201	

Tabla 13. Resumen del cambio intragrupo para la variable clínica presencia de sangrado al sondaje (%). Continuación en anexo III.

Típ: típico

*: estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

La finalidad del presente estudio consiste en evaluar si existen diferencias clínicas y/o radiográficas entre dos superficies de implante diferentes (con y sin una capa de monofosfonatos) tras un proceso de inducción de peri-implantitis en ocho perros Beagle durante la fase de inducción de la enfermedad o durante la fase de progresión espontánea. Tras analizar a nivel radiográfico la distancia entre el hombro del implante y el primer CHI se pudo observar una pérdida ósea durante ambas fases en cada uno de los grupos, aunque durante la fase de progresión espontánea no fue estadísticamente significativo en ninguno de los grupos. Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas a lo largo de las diferentes visitas, salvo en la visita inicial, entre ambos grupos.

Del mismo modo, tras analizar las variables clínicas (PS, RM, NIC, IP y SS) se pudo observar un empeoramiento con diferencias significativas en ambos grupos durante la fase de inducción (salvo en el caso de la recesión de la mucosa) y sin diferencias estadísticamente significativas en el periodo de progresión espontánea. Tampoco existieron diferencias significativas a nivel de las variables clínicas entre ambos grupos a lo largo del estudio.

Al contrario que a nivel radiográfico, a nivel clínico se pudo observar en algunas variables una cierta mejoría durante el periodo de progresión espontánea como en el nivel de inserción del grupo test o en la profundidad de sondaje de ambos grupos. Estas ligeras diferencias pueden deberse a la sensibilidad de la técnica propia del sondaje manual ya que el sondaje depende de muchos factores. Algunos ejemplos son la presión ejercida, las características de la sonda o las dimensiones del infiltrado inflamatorio subyacente. Por ello, sería interesante valorar los resultados clínicos junto con los resultados histológicos.

A través del empeoramiento significativo que tiene lugar a lo largo de la fase de inducción, tanto a nivel radiográfico como a nivel clínico, el presente estudio corrobora, al igual que otros estudios anteriores de similar metodología, que el empleo de ligaduras a nivel subgingival es un modelo válido para el desarrollo de peri-implantitis sobre modelo animal.

El empeoramiento que tuvo lugar a lo largo del presente estudio en la fase de inducción se produjo de forma más lenta que en el modelo inicial propuesto por Lindhe en 1992 (31). Si comparamos las variables radiográficas de ambos estudios a los tres meses desde

la colocación de las ligaduras observamos que la diferencia es de 1,740 mm menos de pérdida para nuestro grupo test y de 1,580 mm menos para nuestro grupo control, ya que en el modelo inicial se produjo una pérdida de hueso de 3,200 mm en la fase de inducción. En el estudio llevado a cabo por Albouy (42), la pérdida ósea radiográfica también es más rápida; pues a los tres meses se había producido una pérdida ósea radiográfica de 3,500; 4,600; 4,190; y 3,580 mm en función del grupo de estudio. Estas diferencias pueden deberse a que el recambio de ligaduras en los dos estudios anteriores se llevó a cabo cada tres semanas, mientras que en el presente estudio se llevo a cabo de forma mensual. Otro de los factores podría ser el tipo de pilar de cicatrización empleado, ya que se ha observado en diversos estudios que el empleo de pilares con menor diámetro se relaciona con una mayor estabilidad de los niveles óseos. Esto puede deberse a que este tipo de pilares se asocia con una menor formación de biofilm y con una mejor distribución de las cargas, lo cual también ha sido estudiado en modelos animales (54-58). Al igual que en esos estudios, en la presente investigación se corrobora que el diseño del pilar puede estar relacionado con la estabilidad de los niveles óseos, ya que a partir del cambio de pilar realizado en la visita cuatro, la progresión de la peri-implantitis durante la fase de inducción fue más rápida.

En cuanto a la fase de progresión espontánea es necesario señalar que al igual que en el presente estudio, en el estudio de Berglundh también se produce una pérdida ósea a nivel radiográfico en el caso de las superficies rugosas, a pesar de la retirada de las ligaduras (41). En el estudio de Albouy la pérdida ósea que tuvo lugar durante la fase de progresión espontánea también fue mayor (1,840; 1,720; 1,550 y 2,780 mm) comparado con nuestro estudio (0,214 mm para el grupo test y 0,152 mm para el grupo control) (42). Estas diferencias pueden deberse a que en el estudio de Albouy la enfermedad estaba más avanzada al comienzo de esta fase y a que su periodo de inducción fue de 24 semanas y no de 16 como en el presente estudio. Ambos estudios coinciden en que en este periodo se produce una pérdida ósea a nivel radiográfico (59).

En cuanto a las variables clínicas durante el periodo de inducción, en el estudio realizado por Tillmanns consiguen un menor cambio en cuanto a la profundidad de sondaje, ya que en tres meses solo consiguen un aumento en la profundidad de sondaje de 0,050; 0,080 y 0,170 mm en cada uno de sus grupos de estudios (39). Sin embargo en el presente estudio se consigue aumentar la profundidad de sondaje en tres meses 1,536 mm en el grupo test y 1,568 mm en el grupo control. Estas diferencias a nivel clínico pueden deberse a que en

el presente estudio las ligaduras se cambian y se colocan en una posición más apical de forma mensual durante la fase de inducción; mientras que en el estudio de Tillmanns, las ligaduras no se cambian.

En el año 2016 se publicó un estudio con un diseño muy similar al del presente estudio en el que se evaluaba las diferencias clínicas, radiográficas, histológicas y microbiológicas entre tres tipos de superficie de implante: sin recubrimiento, con un recubrimiento de plata y con un recubrimiento de silano (60). A los dos últimos se les atribuyen propiedades antibacterianas, por lo que podrían existir diferencias en cuanto a la progresión de la peri-implantitis. Al igual que en el presente trabajo se empleó un modelo animal con perros Beagle, aunque en este caso solo se emplearon cinco animales. Se extrajeron los premolares mandibulares y tras tres meses se colocaron tres implantes por hemimandíbula, colocando un total de 30 implantes, 10 de cada tipo. A los dos meses, se colocaron las ligaduras que fueron retiradas tras dos meses de periodo de inducción. El periodo de progresión espontánea duró dos meses mientras que en el presente estudio duró cuatro. Los autores realizaron un análisis radiográfico empleando el mismo programa informático que en el presente estudio en el que sí encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los implantes con recubrimiento de plata a partir del tercer mes desde la colocación de los implantes y a partir del cuarto mes en el caso de los implantes con recubrimiento de silano. Estas diferencias obtenidas en comparación con los implantes sin ningún recubrimiento se mantuvieron hasta el sexto y último mes de seguimiento, salvo en el cuarto mes en el caso de los implantes con recubrimiento de plata. Las diferencias entre ambos estudios en cuanto a los valores obtenidos en el análisis radiográfico pueden deberse a las diferencias existentes a nivel basal, ya que en el momento de la colocación de las ligaduras los implantes con recubrimiento de plata presentaban una reabsorción de 2,900 (DE=0,600) mm y los recubiertos con silano de 2,800 (DE=0,500) mm. Por el contrario, en el presente estudio el valor para los implantes del grupo test fue de 0,476 (DE=0,089) mm. Además se trata de dos tipos de recubrimiento, mientras que en nuestro caso es una capa que se encuentra covalentemente unida al implante, por lo que forma parte de él y no constituye un recubrimiento como tal.

En lo que se refiere a las variables clínicas, a los dos meses de inducción los sondajes fueron de entre 2,800 y 2,900 mm en función del grupo de estudio, mientras que en el presente estudio fueron de 3,563 y 3,698 mm. De nuevo las diferencias iniciales, pueden

explicar estas diferencias entre ambos estudios. Solo se encontraron diferencias clínicas estadísticamente significativas con respecto al control en la profundidad de sondaje a los cuatro meses de la inducción.

Es necesario señalar que el presente estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, debemos considerar el carácter experimental del estudio así como que de forma natural la peri-implantitis tiene un carácter lento y progresivo, mientras que el proceso de inducción llevado a cabo acelera sustancialmente este proceso. Por tanto, las ligaduras desempeñan un papel fundamental que puede dar lugar a confusiones a la hora de evaluar los tipos de superficie. Además es necesario recordar que en el momento del inicio del estudio existían diferencias significativas en cuanto a la variable radiográfica entre el grupo test y el grupo control, lo cual puede dificultar la interpretación de los resultados posteriores. Estas diferencias desaparecieron en las sucesivas visitas puesto que no se volvieron a encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Las diferencias iniciales pueden ser atribuidas por ejemplo a diferencias en la colocación de los implantes durante la cirugía o a diferencias entre el proceso de remodelado óseo que tiene lugar tras la colocación, entre otras. Otra limitación es el reducido tamaño muestral asociado a este tipo de diseño de estudio, que hace más complicado alcanzar una potencia estadística suficiente. Además los resultados, deben ser completados con el estudio histológico y microbiológico. Entre las limitaciones de este tipo de estudio, también encontramos los posibles sesgos que pueden llevar asociados el uso de aparatos de rayos o de programas informáticos para realizar las mediciones.

Si tenemos en cuenta todas las variables del presente estudio podemos señalar que es probable que, a pesar de que inicialmente la superficie con tecnología SurfLink® genere un mayor contacto entre el implante y el tejido óseo, esto no sea suficiente para impedir, detener o disminuir la progresión de la peri-implantitis. Esto explicaría los resultados encontrados en el presente estudio sin contradecir las otras investigaciones llevadas a cabo previamente con este tipo de superficie.

CONCLUSIONES

No existieron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables clínicas ni radiográficas analizadas entre ambos grupos en ninguna de las visitas, observándose un empeoramiento significativo durante la fase de inducción, y no significativo durante la fase de progresión espontánea

BIBLIOGRAFÍA

1. Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19:150-4.
2. Berglundh T, Derks J, Tomasi C, Armitage G, Araujo M.G, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo P.M, Chen S, Cochran D, Huynh-Ba G, Figuero E, Hammerle C.H.F, Heitz-Mayfield L.J.A, Iacono V, Koo K.-T, Lambert F, McCauley L, Wang H.-L, Quirynen M, Renvert S, Salvi G.E, Schwarz F, Tarnow D and Zitzmann N. 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*. 2018;89(1):S313–S318.
3. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft Tissue Wound Healing Around Teeth and Dental Implants. *J Periodontol*. 2014;4:6–22.
4. Heitz-Mayfield L, Salvi GE. Peri-Implant Mucositis. *J Periodontol*. 2018;89,257-266.
5. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri- implant mucositis, and peri-implantitis: Case defini- tions and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 2018;89(1):S304–S312.
6. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015; 42 (16):S158–S171.
7. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, Glöckner S, Krause G, Stiesch M. Epidemiology and Risk Factors of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Periodont Res*. 2018;1-25.
8. Tomasi C, Derks J. Clinical research of peri-implant diseases: quality of reporting, case definitions and methods to study incidence, prevalence and risk factors of periimplant diSeases. *J Clin Periodontol*. 2012;39 (Suppl 12):207–223.

9. Persson GR, Roos-Jansåkaer AM, Lindahl C, Renvert S. (2011). Microbiologic results from non-surgical erbium- doped: yttrium, aluminum and garnet laser or air-abrasive treatment of peri-implantitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2012; 82,1267–1278.
10. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B. Correlation between different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus and peri-implant tissue status. *Ast Dent J.* 2011;56,382–388.
11. Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in peri- odontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:389–395.
12. Canullo L, Penarrocha-Oltra D, Covani U, Botticelli D, Serino G, Penarrocha M. Clinical and microbiological findings in patients with peri-implantitis: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27:376–382.
13. MonjeA, WangHL, NartJ. Associationofpreventivemaintenance therapy compliance and peri-implant diseases: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2017;88:1030–1041.
14. Derks J, Schaller D, Håkansson J, Wennström JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: prevalence of peri-implantitis. *J Dent Res.* 2016;95:43–49.
15. Dalago HR, Schuldt Filho G, Rodrigues MA, Renvert S, Bianchini MA. Risk indicators for peri-implantitis. A cross-sectional study with 916 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28:144– 150.
16. Schwarz F, Becker K, Sahm N, Horstkemper T, Rousi K, Becker J. 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.* 2017;28:24–28.
17. Renvert S, Aghazadeh A, Hallstrom H, Persson GR. Factors related to peri-implantitis—a retrospective study. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25:522–529.

18. Daubert DM, Weinstein BF, Bordin S, Leroux BG, Flemming TF. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *J Periodontol.* 2015;86:337–347.
19. Wennstrom JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implants Res.* 2012;23 Suppl 6:136–146.
20. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S267–S290.
21. Fuchigami K, Munakata M, Kitazume T, Tachikawa N, Kasugai S, Kuroda S. A diversity of peri-implant mucosal thickness by site. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28:171–176.
22. Schwarz F, Claus C, Becker K. Correlation between horizontal mucosal thickness and probing depths at healthy and diseased implant sites. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28:1158–1163.
23. Serino G, Turri A, Lang NP. Probing at implants with peri-implantitis and its relation to clinical peri-implant bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24:91–95.
24. Garcia-Garcia M, Mir-Mari J, Benic GI, Figueiredo R, Valmaseda-Castellon E. Accuracy of periapical radiography in assessing bone level in implants affected by peri-implantitis: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2016;43:85–91.
25. Fransson C, Wennstrom J, Berglundh T. Clinical characteristics at implants with a history of progressive bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19:142–147.
26. Fransson C, Lekholm U, Jemt T, Berglundh T. Prevalence of subjects with progressive bone loss at implants. *Clin Oral Implants Res.* 2005;16:440–446.
27. Hollinger JO, Kleinschmidt JC. The critical size defect as an experimental model to test bone repair materials. *J Craniofac Surg.* 1990;1(1): 60-68.

28. Pellegrini G, Seol YJ, Gruber R, Giannobile WV. Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *J Dent Res.* 2009;88(12):1065- 1076.
29. Reinwald S, Burr D. Review of nonprimate, large animal models for osteoporosis research. *J Bone Miner Res.* 2008;23(9):1353-1368.
30. Fukuda S, Iida H. (2000). Effects of orchidectomy on bone metabolism in beagle dogs. *J Vet Med Sci.* 2000;62(1):69-73.
31. Lindhe J, Berglundh T, Ericsson I, Liljenberg B, Marinello C. Experimental breakdown of peri-implant and periodontal tissues. A study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3(1):9-16.
32. Ericsson I, Lindhe J, Rylander H, Okamoto H. Experimental periodontal breakdown in the dog. *Scand J Dent Res.* 1975;83(3):189-92.
33. Leonhardt A, Renvert S, Dahlen G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res.* 1999;10(5):339-45.
34. Berglundh T, Lindhe J, Sterrett JD. Clinical and structural characteristics of periodontal tissues in young and old dogs. *J Clin Periodontol.* 1991;18(8):616-623.
35. Isidor F. Loss of osseointegration caused by occlusal load of oral implants. A clinical and radiographic study in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7:143–152.
36. Isidor F. Clinical probing and radiographic assessment in relation to the histologic bone level at oral implants in monkeys. *Clin Oral Implants Res.* 1997;8: 255–264.
37. Berglundh T, Lindhe J, Marinello C, Ericsson I, Liljenberg B. Soft tissue reaction to de novo plaque formation on implants and teeth. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 1992;3(1):1-8.
38. Abrahamsson I, Berglundh T, Glantz PO, Lindhe J. The mucosal attachment at different abutments. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol.* 1998;25(9):721-7.

39. Tillmanns HW, Hermann JS, Cagna DR, Burgess AV, Meffert RM. Evaluation of three different dental implants in ligature-induced peri-implantitis in the beagle dog. Part I. Clinical evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1997;12(5):611-20.
40. Tillmanns HW, Hermann JS, Tiffée JC, Burgess AV, and Meffert RM. Evaluation of Three Different Dental Implants in Ligature-Induced Peri-Implantitis in the Beagle Dog. Part II. *Histol and Microbiol*. 1998;13(1): 59–68.
41. Berglundh T, Gotfredsen K, Zitzmann NU, Lang NP, Lindhe J. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface roughness: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(5):655-61.
42. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of peri-implantitis at different types of implants. An experimental study in dogs. I: clinical and radiographic observations. *Clin Oral Implants Res*. 2008;19(10):997-1002.
43. Albouy JP, Abrahamsson I, Persson LG, Berglundh T. Spontaneous progression of ligature induced peri-implantitis at implants with different surface characteristics. An experimental study in dogs II: histological observations. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(4):366-71.
44. Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Current concepts review: corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80A:268–82.
45. Soskolne W, Cohen S, Sennerby L. The effect of titanium surface roughness on the adhesion of monocytes and their secretion of TNF- α and PGE 2. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:86–93.
46. Albrektsson, T. & Wennerberg, A. Oral implant surfaces: Part 1: review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont*. 2004;17: 536–543.

47. Lang, NP, Jepsen S. Implant surfaces and design. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20 (4), 228–231.
48. Zetterqvist L, Feldman S, Rotter B, Vincenzi G, Wennström JL, Chierico A, Stach RM, Kenealy JN. A prospective multicenter, randomized-controlled five-year study of hybrid and fully-etched implants for the incidence of peri-implantitis. *J Periodontol.* 2010;81:493–501.
49. Garg H, Bedi G, Garg A. Implant surface modifications: a review. *J Clinic Dental Research* 2012;6(2):319–24.
50. Salis M, Rechenberg B, Ferguson S, Buchini S, Curno R, Pechy P, Aronsson BO. Surfink dental implant: a novel implant Surface for accelerated and improved bone healing. *Eur Cell Mater.* 2012;23(1):6.
51. Stübinger S, Drechsler A, Bürki A, Klein K, Kronen P, Von Rechenberg B. Titanium and hydroxyapatite coating of polyetheretherketone and carbon fiber-reinforced polyetheretherketone: A pilot study in sheep. *J Biomed Mater Res.* 2016;104(6):1182-1191
52. Marcella SS, Stefan S, Michéle S, Karina K, Ferguson SJ, Käthi K, Katalin Z, Buchini S, Curno R, Péchy P, Aronsson BO, Rechenberg B. A novel multi-phosphate Surface treatment of titanium dental implants: a study in sheep. *J Funct Biomater.* 2014;5(3):135-157.
53. Esposito M, Dojcinovic I, Germon L, Lévy N, Curno R, Buchini S, Péchy P, Aronsson BO. Safety and efficacy of a biomimetic monolayer of permanently bound multi-phosphonic acid molecules on dental implants: 1 year post-loading results from a pilot quadruple-blinded randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol.* 2013;6(3):227-236.
54. Lazzara RJ, Porter SS. Platform switching: a new concept in implant dentistry for controlling postrestorative crestal bone levels. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26(1):9-17

55. Guerra F, Wagner W, Wiltfang J, Rocha S, Moergel M, Behrens E. Platform switch versus platform match in the posterior mandible: 1-year results of a multicentre randomized clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2014;41(5):521-9.
56. Annibali S, Bignozzi I, Cristalli MP, Graziani F, La Monaca G, Polimeni A. Peri-implant marginal bone level: a systematic review and meta-analysis of studies comparing platform switching versus conventionally restored implants. *J Clin Periodontol*. 2012;39(11):1097-113.
57. Fickl S, Zuhr O, Stein JM, Hurzeler MB. Peri-implant bone level around implants with platform-switched abutments. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2010;25(3):577-81.
58. Atieh MA, Ibrahim HM, Atieh AH. Platform switching for marginal bone preservation around dental implants: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010;81(10):1350-66.
59. Albouy JP, Abrahamsson I, Berglundh T. Spontaneous progression of experimental peri-implantitis at implants with different surface characteristics: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2012;39(2):182-7.
60. Godoy-Gallardo M, Manzanares-Céspedes M, Sevilla P, Nart J, Manzanares N, Manero J, Rodríguez D. Evaluation of bone loss in antibacterial coated dental implants: An experimental study in dogs. *Mater Sci Eng C Mater Bio Appl*. 2016;69:538-545.

ANEXO I

Experimental peri-implantitis around implants with different surface characteristics. An experimental study in the beagle dog.

Date of Procedure

2	2	0	7	1	6
---	---	---	---	---	---

 Dog nº

--	--

 dog num _____
DD MM YY

H Inicio 9:15

--

 Surgeon _____
H Fin 10:15

--

LEFT	RIGHT
Date: 22/7/16	Date: 22/7/16

	Mesial 1	2	3	4	distal 5	Mesial 1	2	3	4	distal 5
Distance bw implants (distal)										
S-Lwall (vert) (mm)										
Buccal Dehiscence (mm) H x W										
Crestal width (mm)										
Vest wall width (mm)										
REC (mm)										
IMPLANT										
ABUTMENT										
TORQUE										
Comments										

ANEXO II

Experimental peri-implantitis around implants with different surface characteristics. An experimental study in the beagle dog.

Procedure 1st change

Date of Procedure

1	5	1	2	1	6
---	---	---	---	---	---

DD MM YY

Dog n°

--	--

dog num _____

Surgeon _____

H Inicio =

--	--	--	--	--	--

--	--

H Fin =

--	--	--	--	--	--

--	--

LEFT	RIGHT
Date: 22/7/16	Date: 22/7/16

	LEFT					RIGHT				
	Mesial 1	2	3	4	dist al 5	Mesial 1	2	3	4	dist al 5
KT Buccal										
KT Lingual										
Placa Buccal										
Placa Lingual										
Recesión Buc										
Recesión Lin										
PS Bucc										
PS Ling										
BoP Bucc										
BoP Ling										
Micro										
Segunda Fase										

ANEXO III

Continuación tabla 3 grupo test

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Test (B+)	1	2	-,794 [*]	,000	-1,120	-,468
		3	-1,021 [*]	,000	-1,300	-,741
		4	-1,461 [*]	,000	-1,851	-1,070
		5	-2,529 [*]	,000	-2,962	-2,096
		6	-2,743 [*]	,000	-3,204	-2,282
		2	1	,794 [*]	,000	,468
	2	3	-,227 [*]	,036	-,443	-,010
		4	-,667 [*]	,000	-,963	-,370
		5	-1,734 [*]	,000	-2,178	-1,291
		6	-1,948 [*]	,000	-2,462	-1,435
		3	1	1,021 [*]	,000	,741
	3	2	,227 [*]	,036	,010	,443
		4	-,440 [*]	,001	-,715	-,165
		5	-1,508 [*]	,000	-1,901	-1,115
		6	-1,722 [*]	,000	-2,183	-1,260
		4	1	1,461 [*]	,000	1,070
	4	2	,667 [*]	,000	,370	,963
		3	,440 [*]	,001	,165	,715
		5	1,068 [*]	,083	-1,359	-,776
		6	1,282 [*]	,136	-1,760	-,803
		5	1	2,529 [*]	,123	2,096
	5	2	1,734 [*]	,126	1,291	2,178
		3	1,508 [*]	,111	1,115	1,901
		4	1,068 [*]	,083	,776	1,359
		6	-,214	,110	-,604	,176
		6	1	2,743 [*]	,131	2,282
	6	2	1,948 [*]	,146	1,435	2,462
		3	1,722 [*]	,131	1,260	2,183
		4	1,282 [*]	,136	,803	1,760
		5	,214	,110	-,176	,604

Continuación tabla 3 grupo control

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	-,918*	,000	-1,244	-,592
		3	-1,224*	,000	-1,503	-,945
		4	-1,621*	,000	-2,011	-1,230
		5	-2,553*	,000	-2,986	-2,120
		6	-2,705*	,000	-3,166	-2,244
		2	1	,918*	,000	,592
	3	3	-,306*	,003	-,523	-,089
	4	4	-,703*	,000	-1,000	-,406
	5	5	-1,635*	,000	-2,078	-1,191
	6	6	-1,787*	,000	-2,301	-1,273
	3	1	1,224*	,000	,945	1,503
	2	2	,306*	,003	,089	,523
	4	4	-,397*	,002	-,672	-,122
	5	5	-1,329*	,000	-1,722	-,936
	6	6	-1,481*	,000	-1,943	-1,020
	4	1	1,621*	,000	1,230	2,011
	2	2	,703*	,000	,406	1,000
	3	3	,397*	,002	,122	,672
	5	5	-,932*	,000	-1,223	-,640
	6	6	-1,084*	,000	-1,563	-,606
	5	1	2,553*	,000	2,120	2,986
	2	2	1,635*	,000	1,191	2,078
	3	3	1,329*	,000	,936	1,722
	4	4	,932*	,000	,640	1,223
	6	6	-,152	1,000	-,542	,237
	6	1	2,705*	,000	2,244	3,166
	2	2	1,787*	,000	1,273	2,301
	3	3	1,481*	,000	1,020	1,943
	4	4	1,084*	,000	,606	1,563
	5	5	,152	1,000	-,237	,542

Continuación tabla 5 grupo test

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Test (B+)	1	2	-1,161*	,000	-1,570	-,753
		3	-1,234*	,000	-1,778	-,691
		4	-1,536*	,000	-1,913	-1,160
		5	-2,443*	,000	-3,075	-1,811
		6	-2,208*	,000	-2,769	-1,648
		2	1	1,161*	,000	,753
	3		-,073	1,000	-,686	,540
	4		-,375*	,040	-,738	-,012
	5		-1,281*	,000	-1,806	-,757
	6		-1,047*	,001	-1,704	-,390
	3	1	1,234*	,000	,691	1,778
		2	,073	1,000	-,540	,686
		4	-,302	,972	-,834	,230
		5	-1,208*	,002	-2,018	-,399
		6	-,974*	,000	-1,417	-,531
	4	1	1,536*	,000	1,160	1,913
		2	,375*	,040	,012	,738
		3	,302	,972	-,230	,834
		5	-,906*	,000	-1,427	,386
		6	-,672*	,011	-1,225	,118
	5	1	2,443*	,000	1,811	3,075
		2	1,281*	,000	,757	1,806
		3	1,208*	,002	,399	2,018
		4	,906*	,000	,386	1,427
6		,234	1,000	-,643	1,111	
6	1	2,208*	,000	1,648	2,769	
	2	1,047*	,001	,390	1,704	
	3	,974*	,000	,531	1,417	
	4	,672*	,011	,118	1,225	
	5	-,234	1,000	-1,111	,643	

Continuación tabla 5 grupo control

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	-1,135*	,000	-1,544	-,727
		3	-1,401*	,000	-1,945	-,857
		4	-1,568*	,000	-1,944	-1,192
		5	-2,318*	,000	-2,950	-1,686
		6	-2,083*	,000	-2,644	-1,523
		2	1	1,135*	,000	,727
	2	3	-,266	1,000	-,879	,348
		4	-,432*	,013	-,796	-,069
		5	-1,182*	,000	-1,707	-,658
		6	-,948*	,002	-1,605	-,291
		3	1	1,401*	,000	,857
	3	2	,266	1,000	-,348	,879
		4	-,167	1,000	-,699	,365
		5	-,917*	,020	-1,726	-,107
		6	-,682*	,001	-1,125	-,239
		4	1	1,568*	,000	1,192
	4	2	,432*	,013	,069	,796
		3	,167	1,000	-,365	,699
		5	-,750*	,002	-1,271	-,229
		6	-,516	,081	-1,069	,038
		5	1	2,318*	,000	1,686
	5	2	1,182*	,000	,658	1,707
		3	,917*	,020	,107	1,726
		4	,750*	,002	,229	1,271
6		,234	1,000	-,643	1,111	
6		1	2,083*	,000	1,523	2,644
6	2	,948*	,002	,291	1,605	
	3	,682*	,001	,239	1,125	
	4	,516	,081	-,038	1,069	
	5	-,234	1,000	-1,111	,643	

Continuación tabla 7 grupo test

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Test (B+)	1	2	,240	,640	-,140	,619
		3	,125	1,000	-,256	,506
		4	-,049	1,000	-,604	,505
		5	,305	1,000	-,414	1,023
		6	,151	1,000	-,516	,818
		2	1	-,240	,640	-,619
	2	3	-,115	1,000	-,490	,261
		4	-,289	,703	-,757	,179
		5	,065	1,000	-,529	,659
		6	-,089	1,000	-,599	,422
		3	1	-,125	1,000	-,506
	3	2	,115	1,000	-,261	,490
		4	-,174	,832	-,469	,120
		5	,180	1,000	-,350	,709
		6	,026	1,000	-,512	,564
		4	1	,049	1,000	-,505
	4	2	,289	,703	-,179	,757
		3	,174	,832	-,120	,469
		5	,354	,370	-,143	,851
		6	,201	1,000	-,352	,753
		5	1	-,305	1,000	-1,023
	5	2	-,065	1,000	-,659	,529
		3	-,180	1,000	-,709	,350
		4	-,354	,370	-,851	,143
6		-,154	1,000	-,557	,250	
6		1	-,151	1,000	-,818	,516
6	2	,089	1,000	-,422	,599	
	3	-,026	1,000	-,564	,512	
	4	-,201	1,000	-,753	,352	
	5	,154	1,000	-,250	,557	

Continuación tabla 7 grupo control

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	,320	,149	-,059	,700
		3	,089	1,000	-,293	,470
		4	-,081	1,000	-,635	,474
		5	,115	1,000	-,604	,833
		6	-,193	1,000	-,860	,474
		2	1	-,320	,149	-,700
	2	3	-,232	,703	-,607	,144
		4	-,401	,137	-,869	,067
		5	-,206	1,000	-,800	,389
		6	-,513*	,048	-1,024	-,002
		3	1	-,089	1,000	-,470
	3	2	,232	,703	-,144	,607
		4	-,169	,933	-,464	,126
		5	,026	1,000	-,503	,555
		6	-,281	1,000	-,819	,257
	4	1	,081	1,000	-,474	,635
		2	,401	,137	-,067	,869
		3	,169	,933	-,126	,464
		5	,195	1,000	-,301	,692
		6	-,112	1,000	-,664	,440
	5	1	-,115	1,000	-,833	,604
		2	,206	1,000	-,389	,800
		3	-,026	1,000	-,555	,503
		4	-,195	1,000	-,692	,301
6		-,307	,264	-,711	,096	
6	1	,193	1,000	-,474	,860	
	2	,513*	,048	,002	1,024	
	3	,281	1,000	-,257	,819	
	4	,112	1,000	-,440	,664	
	5	,307	,264	-,096	,711	

Continuación tabla 9 grupo test

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Test (B+)	1	2	-,922*	,000	-1,432	-,412
		3	-1,109*	,000	-1,732	-,487
		4	-1,586*	,000	-2,170	-1,002
		5	-2,138*	,000	-2,931	-1,345
		6	-2,057*	,000	-2,941	-1,173
		2	1	,922*	,000	,412
	2	3	-,188	1,000	-,957	,582
		4	-,664*	,021	-1,254	-,074
		5	-1,216*	,001	-1,963	-,469
		6	-1,135*	,006	-2,002	-,269
		3	1	1,109*	,000	,487
	3	2	,188	1,000	-,582	,957
		4	-,477	,105	-1,009	,056
		5	-1,029*	,016	-1,911	-,146
		6	-,948*	,005	-1,650	-,246
		4	1	1,586*	,000	1,002
	4	2	,664*	,021	,074	1,254
		3	,477	,105	-,056	1,009
		5	-,552	,216	-1,250	,146
		6	-,471	1,000	-1,308	,366
		5	1	2,138*	,000	1,345
	5	2	1,216*	,001	,469	1,963
		3	1,029*	,016	,146	1,911
		4	,552	,216	-,146	1,250
6		,081	1,000	-,916	1,078	
6		1	2,057*	,000	1,173	2,941
6	2	1,135*	,006	,269	2,002	
	3	,948*	,005	,246	1,650	
	4	,471	1,000	-,366	1,308	
	5	-,081	1,000	-1,078	,916	

Continuación tabla 9 grupo control

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	-,815*	,001	-1,325	-,305
		3	-1,313*	,000	-1,935	-,690
		4	-1,648*	,000	-2,232	-1,065
		5	-2,203*	,000	-2,996	-1,410
		6	-2,276*	,000	-3,160	-1,392
		2	1	,815*	,001	,305
	3	3	-,497	,580	-1,267	,272
	4	4	-,833*	,003	-1,424	-,243
	5	5	-1,388*	,000	-2,135	-,641
	6	6	-1,461*	,001	-2,327	-,595
	3	1	1,313*	,000	,690	1,935
	2	2	,497	,580	-,272	1,267
	4	4	-,336	,645	-,869	,197
	5	5	-,891*	,047	-1,773	-,008
	6	6	-,964*	,004	-1,666	-,262
	4	1	1,648*	,000	1,065	2,232
	2	2	,833*	,003	,243	1,424
	3	3	,336	,645	-,197	,869
	5	5	-,555	,210	-1,252	,143
	6	6	-,628	,288	-1,465	,209
	5	1	2,203*	,000	1,410	2,996
	2	2	1,388*	,000	,641	2,135
	3	3	,891*	,047	,008	1,773
	4	4	,555	,210	-,143	1,252
6	6	-,073	1,000	-1,070	,924	
6	1	2,276*	,000	1,392	3,160	
2	2	1,461*	,001	,595	2,327	
3	3	,964*	,004	,262	1,666	
4	4	,628	,288	-,209	1,465	
5	5	,073	1,000	-,924	1,070	

Continuación tabla 11 grupo test

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Test (B+)	1	2	-98,958*	,000	-107,180	-90,737
		3	-98,958*	,000	-107,567	-90,350
		4	-98,958*	,000	-101,558	-96,359
		5	-98,958*	,000	-101,558	-96,359
		6	-98,958*	,000	-101,558	-96,359
		2	1	98,958*	,000	90,737
	2	3	,000	1,000	-12,420	12,420
		4	,000	1,000	-7,799	7,799
		5	,000	1,000	-7,799	7,799
		6	,000	1,000	-7,799	7,799
		3	1	98,958*	,000	90,350
	3	2	,000	1,000	-12,420	12,420
		4	,000	1,000	-8,207	8,207
		5	,000	1,000	-8,207	8,207
		6	,000	1,000	-8,207	8,207
		4	1	98,958*	,000	96,359
	4	2	,000	1,000	-7,799	7,799
		3	,000	1,000	-8,207	8,207
5		,000	.	,000	,000	
6		,000	.	,000	,000	
5		1	98,958*	,000	96,359	101,558
5	2	,000	1,000	-7,799	7,799	
	3	,000	1,000	-8,207	8,207	
	4	,000	.	,000	,000	
	6	,000	.	,000	,000	
	6	1	98,958*	,000	96,359	101,558
6	2	,000	1,000	-7,799	7,799	
	3	,000	1,000	-8,207	8,207	
	4	,000	.	,000	,000	
	5	,000	.	,000	,000	

Continuación tabla 11 grupo control

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Control	1	2	-96,875*	,000	-105,096	-88,654
		3	-95,313*	,000	-103,921	-86,704
		4	-100,000*	,000	-102,600	-97,400
		5	-100,000*	,000	-102,600	-97,400
		6	-100,000*	,000	-102,600	-97,400
	2	1	96,875*	,000	88,654	105,096
		3	1,563	1,000	-10,857	13,982
		4	-3,125	1,000	-10,924	4,674
		5	-3,125	1,000	-10,924	4,674
		6	-3,125	1,000	-10,924	4,674
	3	1	95,313*	,000	86,704	103,921
		2	-1,563	1,000	-13,982	10,857
		4	-4,688	,951	-12,894	3,519
		5	-4,688	,951	-12,894	3,519
		6	-4,688	,951	-12,894	3,519
	4	1	100,000*	,000	97,400	102,600
		2	3,125	1,000	-4,674	10,924
		3	4,688	,951	-3,519	12,894
		5	,000	.	,000	,000
		6	,000	.	,000	,000
	5	1	100,000*	,000	97,400	102,600
		2	3,125	1,000	-4,674	10,924
		3	4,688	,951	-3,519	12,894
		4	,000	.	,000	,000
		6	,000	.	,000	,000
	6	1	100,000*	,000	97,400	102,600
		2	3,125	1,000	-4,674	10,924
		3	4,688	,951	-3,519	12,894
		4	,000	.	,000	,000
		5	,000	.	,000	,000

Continuación tabla 13 grupo test

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia	
					Límite inferior	Límite superior
Test (B+)	1	2	-100,000*	,000	-107,799	-92,201
		3	-100,000*	,000	-107,799	-92,201
		4	-100,000*	,000	-116,413	-83,587
		5	-100,000*	,000	-107,799	-92,201
		6	-100,000*	,000	-107,799	-92,201
		2	1	100,000*	,000	92,201
	2	3	,000	.	,000	,000
		4	,000	1,000	-15,599	15,599
		5	,000	.	,000	,000
		6	,000	.	,000	,000
		3	1	100,000*	,000	92,201
	3	2	,000	.	,000	,000
		4	,000	1,000	-15,599	15,599
		5	,000	.	,000	,000
		6	,000	.	,000	,000
	4	1	100,000*	,000	83,587	116,413
		2	,000	1,000	-15,599	15,599
		3	,000	1,000	-15,599	15,599
		5	,000	1,000	-15,599	15,599
		6	,000	1,000	-15,599	15,599
	5	1	100,000*	,000	92,201	107,799
		2	,000	.	,000	,000
		3	,000	.	,000	,000
		4	,000	1,000	-15,599	15,599
6		,000	.	,000	,000	
6	1	100,000*	,000	92,201	107,799	
	2	,000	.	,000	,000	
	3	,000	.	,000	,000	
	4	,000	1,000	-15,599	15,599	
	5	,000	.	,000	,000	

Continuación tabla 13 grupo control

	Tiempo	Tiempo	Diferencia de medias	p	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia		
					Límite inferior	Límite superior	
Control	1	2	-96,875*	,000	-104,674	-89,076	
		3	-96,875*	,000	-104,674	-89,076	
		4	-90,625*	,000	-107,038	-74,212	
		5	-96,875*	,000	-104,674	-89,076	
		6	-96,875*	,000	-104,674	-89,076	
		2	1	96,875*	,000	89,076	104,674
		3	,000	.	,000	,000	
		4	6,250	1,000	-9,349	21,849	
		5	,000	.	,000	,000	
		6	,000	.	,000	,000	
		3	1	96,875*	,000	89,076	104,674
			2	,000	.	,000	,000
			4	6,250	1,000	-9,349	21,849
			5	,000	.	,000	,000
			6	,000	.	,000	,000
		4	1	90,625*	,000	74,212	107,038
			2	-6,250	1,000	-21,849	9,349
			3	-6,250	1,000	-21,849	9,349
			5	-6,250	1,000	-21,849	9,349
			6	-6,250	1,000	-21,849	9,349
		5	1	96,875*	,000	89,076	104,674
			2	,000	.	,000	,000
			3	,000	.	,000	,000
			4	6,250	1,000	-9,349	21,849
			6	,000	.	,000	,000
		6	1	96,875*	,000	89,076	104,674
			2	,000	.	,000	,000
			3	,000	.	,000	,000
			4	6,250	1,000	-9,349	21,849
			5	,000	.	,000	,000