

# Regeneración de defectos infraóseos no contenidos mediante terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic®.

Estudio clínico controlado aleatorizado a doble ciego.

**Meritxell Losada Martínez**

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



REGENERACIÓN DE DEFECTOS INFRAÓSEOS NO CONTENIDOS  
MEDIANTE TERAPIA COMBINADA DE EMDOGAIN® Y BONE  
CERAMIC®. ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO A  
DOBLE CIEGO.

Departamento de Periodoncia. Facultad de Odontología.  
Universitat Internacional de Catalunya

**TESIS DOCTORAL**

**Meritxell Losada Martínez**

**Septiembre 2016**

**DIRECTOR**

Dr. Antonio Santos Alemany

**CO-DIRECTORA**

Dra. Àngels Pujol Garcia



*No pretendo ser original...  
pero esto se lo debo a mis padres,  
porque de la nada me lo han dado todo.*



## AGRADECIMIENTOS

Escribir una tesis supone un arduo trabajo de disciplina y perseverancia que no está exento de complicaciones. Es por ello que me gustaría dedicar unas líneas a todas aquellas personas que han avanzado conmigo durante este recorrido.

En primer lugar, a mi director de Tesis, Dr. Antonio Santos Alemany, porque desde el primer día me inculcó los valores de la disciplina, la exigencia, y la puntualidad; ha sido muy gratificante aprender y formarme con él. A mi co-directora de Tesis, Dra. Àngels Pujol Garcia, por su apoyo incondicional y por ser la más crítica no sólo durante el proceso de esta investigación, sino durante toda mi formación. Gracias a su exigencia y disciplina he alcanzado los niveles de excelencia tanto clínica como personal.

En segundo lugar agradecer al director del Máster de Periodoncia, Dr. José Nart Molina, y a todo el profesorado que desde el principio han colaborado en esta investigación y han hecho posible que se llevara a cabo. Juntos sumamos más. No quiero olvidarme de todo el alumnado del Máster de Periodoncia, pero especialmente de uno en particular, Rodrigo González Terrats, sin su ayuda y colaboración esta investigación no hubiera tenido continuidad. Agradecer también al Prof. Ramón Gutiérrez Sánchez, por el trabajo realizado y su ayuda con la estadística.

También quiero dedicar unas breves líneas a la inestimable ayuda y paciencia de mis jefes, o como ellos prefieren que se les considere, mis “compis de trabajo”, los doctores Óscar Alonso González y Santiago Pasquín C. de Sobregrau. Por sus notas de apoyo constante, por aconsejarme, por guiarme y sobretodo por aportarme su experiencia personal en esta profesión.

Y dejo para el último lugar a mi familia, por ser lo más importante para mí. A mi marido, Daniel Aragón Navarro, por levantarme en los momentos de caída, por su incesante apoyo, y por impulsarme a ser mejor y creer en mí. A mi hermano, Agus, y a mis padres, Agustín y Asun, por su cariño incondicional, apoyo constante, dedicación y esfuerzo para que mi camino sea más fácil, y porque sin su lucha esto no habría sido posible. Gracias familia.



---

**ÍNDICE DE CONTENIDOS**

|   |             |
|---|-------------|
| <b>ABREVIATURAS .....</b>                                   | <b>XI</b>   |
| <b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>                               | <b>XIII</b> |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>                              | <b>XV</b>   |
| <br>  |             |
| <b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>                                | <b>17</b>   |
| 1. Introducción .....                                       | 19          |
| <br>  |             |
| <b>2. FUNDAMENTOS .....</b>                                 | <b>21</b>   |
| 2.1. Generalidades de las enfermedades periodontales .....  | 23          |
| 2.2. Objetivos del tratamiento periodontal .....            | 24          |
| 2.3. La regeneración periodontal .....                      | 27          |
| 2.3.1. Factores asociados al paciente .....                 | 28          |
| 2.3.2. Factores asociados a la morfología del defecto ..... | 29          |
| 2.3.3. Factores asociados a la técnica quirúrgica .....     | 30          |
| 2.3.4. Factores asociados al material de regeneración ..... | 30          |
| <br>  |             |
| <b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>                        | <b>35</b>   |
| 3. Hipótesis nulas y alternativas .....                     | 37          |
| <br>  |             |
| <b>4. OBJETIVOS .....</b>                                   | <b>39</b>   |
| 4. Objetivos .....  | 41          |
| <br>  |             |
| <b>5. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>                          | <b>43</b>   |
| 5.1. Diseño del estudio .....                               | 45          |
| 5.2. Cálculo del tamaño muestral .....                      | 45          |
| 5.3. Selección de la muestra .....                          | 46          |
| 5.4. Aleatorización .....                                   | 47          |
| 5.5. Terapia inicial .....                                  | 47          |
| 5.6. Variables a estudio .....                              | 48          |
| 5.7. Intervención sobre la muestra .....                    | 50          |
| 5.8. Análisis estadístico de los resultados .....           | 52          |



---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>6. RESULTADOS</b> .....  | <b>53</b> |
| 6.1. Estadística descriptiva .....                                | 55        |
| 6.2. Análisis de datos clínicos y radiográficos intra-grupo ..... | 57        |
| 6.2.1. Evolución de las variables IP, IG y SAS .....              | 57        |
| 6.2.2. Reducción de la profundidad de sondaje .....               | 58        |
| 6.2.3. Evolución de la recesión .....                             | 59        |
| 6.2.4. Ganancia de inserción .....                                | 59        |
| 6.2.5. Reducción del componente infraóseo radiográfico .....      | 60        |
| 6.3. Análisis de datos clínicos y radiográficos inter-grupo ..... | 60        |
| 6.3.1. Evolución de las variables IP, IG y SAS .....              | 60        |
| 6.3.2. Análisis de las variables PS, REC, NIC e INFRA .....       | 61        |
| 6.4. Análisis de las variables ángulo y número de paredes .....   | 61        |
| 6.5. Resumen .....  | 63        |
| <br>  |           |
| <b>7. DISCUSIÓN</b> .....   | <b>65</b> |
| 7.1. Resultados del grupo control .....                           | 67        |
| 7.2. Resultados del grupo test .....                              | 68        |
| 7.3. Análisis de las variables ángulo y número de paredes .....   | 72        |
| 7.4. Otras terapias combinadas .....                              | 74        |
| 7.5. Limitaciones del estudio .....                               | 75        |
| 7.5.1. Tamaño muestral y seguimiento de la muestra .....          | 75        |
| 7.5.2. Variables a estudio y estandarización .....                | 76        |
| 7.5.3. Calibración .....  | 77        |
| 7.5.4. Técnica quirúrgica .....                                   | 77        |
| 7.5.5. Número de operadores y experiencia .....                   | 78        |
| <br>  |           |
| <b>8. CONCLUSIONES</b> .....                                      | <b>79</b> |
| 8. Conclusiones .....   | 81        |
| <br>  |           |
| <b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....                        | <b>83</b> |
| 9. Referencias bibliográficas .....                               | 85        |

---

|  |            |
|--|------------|
| <b>10. ANEXOS .....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>Anexo 1:</b> Carta de aprobación del proyecto de Tesis Doctoral ..... | 99         |
| <b>Anexo 2:</b> Carta de aprobación del CEIC .....                       | 101        |
| <b>Anexo 3:</b> Documento de información para el paciente .....          | 103        |
| <b>Anexo 4:</b> Consentimiento informado .....                           | 107        |
| <br>   |            |
| <b>11. RESUMEN .....</b>   | <b>109</b> |
| 11. Resumen .....  | 111        |



---

**ABREVIATURAS**

|              |                                  |
|--------------|----------------------------------|
| <b>A</b>     | Angulación del defecto           |
| <b>BC</b>    | Bone Ceramic <sup>®</sup>        |
| <b>BD</b>    | Base del defecto infraóseo       |
| <b>CA</b>    | Cresta alveolar                  |
| <b>EMD</b>   | Emdogain <sup>®</sup>            |
| <b>GI</b>    | Ganancia de inserción            |
| <b>HA</b>    | Hidroxiapatita                   |
| <b>IG</b>    | Índice gingival                  |
| <b>INFRA</b> | Componente infraóseo del defecto |
| <b>IP</b>    | Índice de placa                  |
| <b>LAC</b>   | Línea amelo-cementaria           |
| <b>M</b>     | Movilidad                        |
| <b>NIC</b>   | Nivel de inserción clínica       |
| <b>P</b>     | Nº de paredes del defecto        |
| <b>PS</b>    | Profundidad de sondaje           |
| <b>REC</b>   | Recesión                         |
| <b>RTG</b>   | Regeneración tisular guiada      |
| <b>SAS</b>   | Sangrado al sondaje              |
| <b>TCP</b>   | Fosfato $\beta$ -tri-cálcico     |



---

**ÍNDICE DE TABLAS**

|                  |   |    |
|------------------|---|----|
| <b>Tabla 1.</b>  | Distribución y características de la población .....                                      | 56 |
| <b>Tabla 2.</b>  | Distribución y características de los defectos<br>infraóseos .....                        | 56 |
| <b>Tabla 3.</b>  | Variable Índice de placa .....  | 58 |
| <b>Tabla 4a.</b> | Distribución y frecuencia de las variables Índice<br>gingival y Sangrado al sondaje ..... | 58 |
| <b>Tabla 4b.</b> | P-valor de las variables Índice gingival y Sangrado al<br>sondaje .....                   | 58 |
| <b>Tabla 5.</b>  | Resultados clínicos y radiográficos a 6 y 12 meses .....                                  | 59 |
| <b>Tabla 6.</b>  | Frecuencias de ganancia de inserción .....  | 60 |
| <b>Tabla 7.</b>  | Diferencias inter-grupos de las variables clínicas y<br>radiográficas .....               | 61 |



---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

|                  |   |    |
|------------------|---|----|
| <b>Figura 1.</b> | Clasificación de los defectos infraóseos .....                              | 26 |
| <b>Figura 2.</b> | Clasificación de los materiales de regeneración .....                       | 31 |
| <b>Figura 3.</b> | Férula oclusal de resina y posicionamiento de la sonda<br>periodontal ..... | 47 |
| <b>Figura 4.</b> | Bloque de mordida y plantilla radiográfica .....                            | 48 |
| <b>Figura 5.</b> | Diagrama de flujo del ensayo clínico .....                                  | 55 |
| <b>Figura 6.</b> | Análisis de la variable ángulo .....  | 62 |
| <b>Figura 7.</b> | Análisis de la variable número de paredes .....                             | 62 |





# INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

El área de estudio en que se basa el presente trabajo es la regeneración periodontal de defectos infraóseos no contenidos mediante la terapia combinada. El tratamiento regenerativo es una terapia efectiva cuando estos defectos anatómicos son contenidos y están constituidos por un mayor número de paredes que ofrecen estabilidad al procedimiento. Por este motivo, la evidencia científica disponible invita a profundizar en la investigación de aquellos defectos con un menor potencial de regeneración y cuyo tratamiento con la terapia convencional no es tan predecible.

Por esta razón, han surgido modalidades de tratamiento como la terapia combinada para alcanzar unos resultados más predecibles. La terapia combinada pretende la suma de al menos dos materiales de regeneración para aportar una mayor estabilidad que no ofrece el propio defecto anatómico.

En el presente trabajo, se investiga la terapia combinada en estos defectos no contenidos mediante el uso de dos materiales de regeneración, Emdogain® y Bone Ceramic®. A lo largo del trabajo, se desarrollará el estado de la cuestión en materia de regeneración periodontal, se mostrará la metodología de trabajo seguida mediante un estudio clínico controlado aleatorizado a doble ciego y los resultados obtenidos. Finalmente, se discutirán tanto los resultados como la metodología empleada.



FUNDAMENTOS



## 2. FUNDAMENTOS

### ***2.1. Generalidades de las enfermedades periodontales.***

Las enfermedades periodontales son un conjunto de entidades patológicas de origen infeccioso que afectan a los tejidos de soporte del diente. La encía, el ligamento periodontal, el cemento radicular y el hueso alveolar son los tejidos que constituyen el denominado periodonto y su principal función es la de insertar al diente en el hueso alveolar. El simposio internacional que llevó a cabo la Academia Americana de Periodoncia en 1999, clasificó estas enfermedades en dos grupos diferenciados: las enfermedades gingivales y la periodontitis (1). Las enfermedades gingivales se caracterizan por la presencia de signos de inflamación, como el edema, el sangrado al sondaje y el enrojecimiento, localizados únicamente en la encía y se dividen en: lesiones inflamatorias gingivales no inducidas por placa y enfermedades gingivales inducidas por placa. Las primeras, aunque cursan con inflamación gingival, no son debidas a la acumulación de placa bacteriana sobre la superficie del diente sino que pueden tener su origen en una infección bacteriana inespecífica, fúngica, viral o en numerosos desórdenes muco-cutáneos. En cambio, la etiología de las enfermedades gingivales inducidas por placa tiene su origen en el biofilm bacteriano y se caracterizan por la presencia de inflamación limitada a la encía y de carácter reversible cuando este biofilm es eliminado (2). La principal diferencia entre la gingivitis y la periodontitis es la pérdida de inserción. Las dos entidades evolucionan con inflamación gingival, pero sólo en la periodontitis se produce una pérdida irreversible de los tejidos de soporte y de la inserción del diente.

La periodontitis se define como una enfermedad crónica inflamatoria multifactorial. Su etiología principal la constituye el biofilm bacteriano y está caracterizada por la destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente, conduciendo a la pérdida del mismo (3). La Academia Americana de Periodoncia clasificó la periodontitis en tres grupos principales: la periodontitis crónica, la periodontitis agresiva y las enfermedades periodontales necrotizantes. Las enfermedades necrotizantes son de carácter agudo y presentan una destrucción



rápida de los tejidos periodontales, con signos característicos de ulceración y necrosis de las papilas y el margen gingival y lesiones crateriformes. La periodontitis agresiva se caracteriza por ser una entidad de progresión rápida y severa, que suele presentarse en edades tempranas. Se clasifica en localizada o generalizada, y sus características primarias son la ausencia de historial médico que pueda contribuir a su progresión, una destrucción rápida de la inserción y del hueso y la agregación familiar. En cambio, la periodontitis crónica evoluciona con pérdida de inserción y de hueso y generalmente presenta una progresión lenta con periodos de exacerbación. Se clasifica en función de su extensión en localizada o generalizada, y en función de su severidad en inicial, moderada o avanzada (1).

La periodontitis representa un problema de salud pública por su elevada prevalencia en la población adulta (4), ya que reduce la calidad de vida, la función masticatoria y la estética, y es responsable del número elevado de edentulismo y disfunción masticatoria en determinadas poblaciones (5). Además, cada vez es más evidente la asociación con enfermedades sistémicas (6) como la diabetes mellitus (7), enfermedades cardiovasculares (3) y el embarazo (8), y por lo tanto, la periodontitis supone un importante factor a considerar en la salud general del individuo.

## ***2.2. Objetivos del tratamiento periodontal.***

El objetivo del tratamiento de la periodontitis pretende controlar la microflora patogénica, para detener la progresión de la destrucción periodontal, y la formación de una nueva inserción (9, 10) y, siempre que sea posible, regenerar las estructuras perdidas (11). El control de este biofilm bacteriano, tanto supragingival como subgingival, se realiza en varias fases. Durante la fase sistémica, se controlan los factores de riesgo asociados a la progresión de la periodontitis, sean del huésped o ambientales (12, 13). Si se desconocen, se aconsejará al paciente una revisión médica general para conocer su estado de salud. La fase higiénica va encaminada a controlar la infección mediante la eliminación o reducción de los depósitos bacterianos. En esta fase también se

realiza la instrucción al paciente en técnicas de higiene oral adaptadas a las necesidades de cada individuo (14, 15). El control de placa bacteriana por parte del paciente es fundamental para el éxito del tratamiento y el mantenimiento a largo plazo (16). Se precisa también una remoción del biofilm y el cálculo subgingival mediante el raspado y alisado radicular para obtener la desinflamación de los tejidos periodontales. Tras 4 a 6 semanas se realiza la reevaluación (17) de los tejidos periodontales para asegurar la completa desinflamación y establecer un programa de mantenimiento periodontal de acuerdo a los factores de riesgo de cada individuo (18). La fase de mantenimiento periodontal persigue mantener la salud oral y periodontal del individuo, conseguida durante el tratamiento, para evitar la recurrencia de la enfermedad a lo largo de la vida del individuo (19, 20). Aquellas áreas donde persiste actividad inflamatoria son candidatas a una fase de tratamiento adicional mediante el tratamiento quirúrgico (21, 22). El objetivo principal del tratamiento quirúrgico es la reducción de la bolsa remanente para conseguir que la superficie radicular sea accesible a la higiene del paciente (23). Las zonas más susceptibles a requerir esta fase quirúrgica del tratamiento periodontal suelen ser zonas con pérdida de inserción avanzada, zonas de difícil acceso anatómico como deformidades del desarrollo o adquiridas, surcos y depresiones asociadas a los dientes, líneas ángulo, lesiones de furca, o defectos infraóseos (22).

Los defectos infraóseos o defectos verticales, son lesiones producidas por una pérdida ósea crestal adyacente al diente, de forma angulada y se clasifican en base al número de paredes remanentes: 1 pared, 2 paredes, 3 paredes y combinaciones (Figura 1) (24). Los defectos infraóseos tienen un mayor riesgo de progresión de la destrucción periodontal y, a pesar de la desinflamación obtenida tras los tratamientos iniciales de raspado y alisado radicular, dejar estas lesiones sin un tratamiento adicional quirúrgico puede conducir a un daño potencial en la destrucción de los tejidos periodontales (25). La dificultad de acceso al desbridamiento subgingival y la imposibilidad de obtener un adecuado control de placa por parte del paciente, ocasionan un re-establecimiento de la flora bacteriana a las 8 semanas aproximadamente (26).

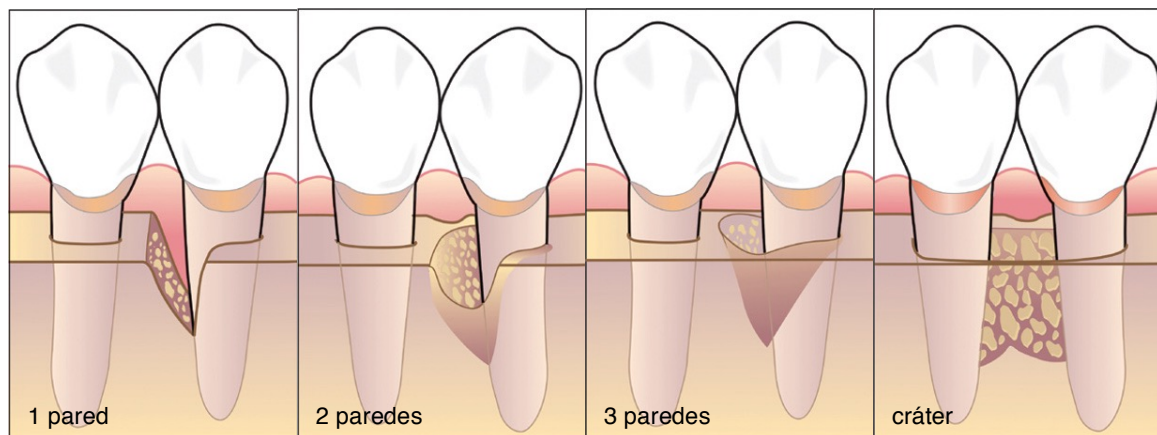


Figura 1. Clasificación de los defectos infraóseos. (Fuente: *Clinical Implantology and Implant Dentistry*, 6th edition. Lang & Lindhe)

Existen diversas modalidades de tratamiento que se han propuesto para el acceso al desbridamiento y reducción de bolsas profundas remanentes y para la corrección de los defectos infraóseos. Ejemplos de ello son la gingivectomía (27), que se basa en la resección festoneada de la encía inflamada para restaurar su forma fisiológica; los colgajos de acceso quirúrgico como el colgajo de Widman (28), que diseñó un colgajo mucoperióstico con el objetivo de eliminar el epitelio interno de la bolsa y el tejido conectivo infectado y dar acceso al desbridamiento de las superficies radiculares y al recontorneado óseo; y Widman modificado (29), menos invasivo que el anterior, sólo se limita a eliminar y curetear el epitelio y conectivo interno de la bolsa y a obtener la perfecta adaptación de los colgajos sobre la cresta; el colgajo de reposición apical (30), que además del desbridamiento y raspado radicular pretende mantener la encía queratinizada adherida trasladándola en sentido apical en lugar de hacer una resección; procedimientos de cirugía ósea (23, 31), descritos para remodelar la cresta ósea y corregir defectos infraóseos para obtener una arquitectura más fisiológica; y diversos procedimientos regenerativos que han ido evolucionando con el paso de los años con la aparición de múltiples técnicas quirúrgicas y biomateriales (10, 32, 33). Siempre que sea posible, el tratamiento de elección será la regeneración del periodonto, ya que el resto de terapias quirúrgicas cursan con secuelas tanto estéticas como funcionales para conseguir la resolución de la inflamación (11, 33).

### **2.3. La regeneración periodontal.**

El proceso de cicatrización de una herida es el principal mecanismo del que dispone el organismo para restaurar la integridad de los tejidos tras un trauma. Con la cirugía periodontal se produce un daño que origina una hemorragia y posteriormente la formación de un coágulo. Éste tiene dos funciones, primero protege los tejidos denudados y segundo, sirve como matriz provisional para la migración celular. Durante este proceso se identifican tres fases. La primera es la fase inflamatoria donde las células del sistema inmune colonizan el coágulo descontaminando la herida. En la segunda fase, de granulación, se forma una matriz extracelular provisional. Y la tercera fase, de maduración, conducirá a la reparación o regeneración de la herida, dependiendo de la disponibilidad del tipo de células y la presencia o ausencia de señales específicas (34).

La cicatrización de los tejidos periodontales alrededor del diente tras el tratamiento quirúrgico se establece en varios patrones de curación: reabsorción, anquilosis, reparación, reinserción, nueva inserción y regeneración. La reabsorción radicular se define como la pérdida de una porción de raíz de origen idiopático, pero en ocasiones se asocia a movimientos ortodóncicos, inflamación, trauma, desórdenes endocrinos o neoplasias. La anquilosis se describe como la fusión del diente al hueso alveolar. Estos dos patrones de curación son los que se encuentran en menor frecuencia. La reparación es un tipo de cicatrización que no restaura por completo la arquitectura y/o la función del periodonto, con frecuencia se presenta como un epitelio largo de la unión. La reinserción se refiere a la re-adhesión de la encía al área de dónde había sido desinsertada mecánicamente. En cambio, la nueva inserción ocurre cuando se generan nuevas fibras que se integran en el nuevo cemento formado sobre una porción de raíz que había estado expuesta a la enfermedad. Finalmente, la regeneración periodontal se establece cuando existe una reproducción o reconstrucción de las partes del periodonto perdidas o dañadas de tal modo que tanto la arquitectura como la función del periodonto quedan completamente restauradas (34).

Ya en la década de los 60-70, se empezaron a introducir terapias quirúrgicas que pretendían la regeneración de los defectos infraóseos, que perseguían no únicamente obtener la desinflamación periodontal sino restaurar la inserción perdida (35-39). En el año 1976, Melcher postuló que dependiendo del tipo de células que repoblaran la superficie radicular tras el tratamiento quirúrgico, quedaría determinada la naturaleza de la inserción (40). Hay cuatro tipos de células que pueden colonizar la superficie radicular tras el tratamiento quirúrgico: las células epiteliales, dando lugar a la formación de un epitelio largo de la unión; las células del tejido conectivo, que conducirá a una adhesión del conectivo con reabsorción radicular; las células del hueso alveolar, produciendo reabsorción radicular y anquilosis; y por último las células del ligamento periodontal que son capaces de producir la regeneración del periodonto (34).

La regeneración periodontal se define como la formación de nuevo cemento, hueso alveolar y ligamento periodontal funcional sobre una superficie radicular previamente infectada (11, 41). Tiene como objetivo restituir todos los tejidos que forman la inserción del periodonto, y como ya se ha mencionado previamente, son las células progenitoras del ligamento periodontal las responsables de llevarlo a cabo. Pero el éxito de la terapia regenerativa es muy dependiente de determinados factores asociados a las características del paciente, del defecto y de las variables asociadas a la técnica quirúrgica (42).

### **2.3.1. Factores asociados al paciente.**

Dentro de los factores dependientes del paciente, el control de placa (11, 43) efectuado por el propio paciente y el tabaquismo (11, 44) son los que representan una mayor influencia para el éxito del tratamiento regenerativo. El nivel de higiene oral del paciente está directamente relacionado con los resultados de la regeneración, especialmente aquellos que presentan un índice de placa superior al 20% obtienen una menor ganancia de inserción. Del mismo modo, pacientes fumadores obtienen peores resultados en términos de ganancia de inserción cuando se comparan con individuos no fumadores, y además, existe una relación dosis-dependiente, fumadores severos tendrán una menor ganancia

de inserción respecto a fumadores leves (<10 cigarrillos/día) (45). En la medida de lo posible, estos factores asociados al paciente deben ser tratados durante las fases sistémica e higiénica y controlados durante la fase de mantenimiento periodontal.

### **2.3.2. Factores asociados a la morfología del defecto.**

Los factores asociados al defecto infraóseo están principalmente relacionados con su morfología. Con las técnicas de regeneración actuales no podemos esperar regeneración periodontal de los defectos supraóseos, y por lo tanto horizontales, de una manera predecible. En cambio, la profundidad, la anchura, la angulación y el número de paredes asociados a la morfología del defecto infraóseo parece que sí tienen influencia en los resultados del tratamiento y se han propuesto árboles de toma de decisiones en función de cada caso (42, 46). La profundidad y el ancho del defecto y el número de paredes remanentes son características a considerar cuando se plantea la regeneración de un defecto vertical. Cuanto más profundo y estrecho sea un defecto infraóseo y disponga de un mayor número de paredes, estaremos ante un defecto contenido y por lo tanto responderá de manera más predecible al tratamiento regenerativo en términos de mayor ganancia de inserción, mayor reducción de la profundidad de sondaje y relleno óseo (47, 48). Los defectos infraóseos de anatomía no contenida, aquellos que están formados predominantemente por 1 pared, se identifican como factor de riesgo para el fracaso de la cirugía regenerativa (49). Otros factores que se tienen en cuenta dependientes del propio diente son el estado pulpar y su movilidad. Dientes vitales o con un adecuado tratamiento de conductos responden de igual manera al tratamiento (50). La movilidad, en cambio, tiene un efecto negativo sobre la capacidad de regeneración del diente (51, 52), aunque también se ha descrito que si esta movilidad no supera 1mm en sentido horizontal (> tipo I en la clasificación de Miller) puede tratarse con éxito y de manera predecible (53). Por lo tanto, la recomendación general sugiere que en movilidades superiores a 1mm, estos dientes sean ferulizados de manera preventiva antes de realizar la cirugía regenerativa (33).

### **2.3.3. Factores asociados a la técnica quirúrgica.**

El tercer factor a considerar en la terapia regenerativa son aquellas variables asociadas a la técnica quirúrgica. El diseño del colgajo y su manipulación juegan un papel fundamental en la resolución del defecto, incluso restando importancia a los factores asociados a la morfología (33). Las técnicas actuales intentan reducir el tiempo y el trauma quirúrgico, manipular los tejidos manteniendo el tejido interdental, preservando la papila gingival y obteniendo un cierre primario (54-56). Con ello se pretende la estabilización del coágulo que es lo que va a dar soporte a la migración de las células mesenquimales del ligamento periodontal y favorecer la regeneración.

### **2.3.4. Factores asociados al material de regeneración.**

La selección del material de regeneración puede condicionar los resultados del tratamiento. Actualmente, se dispone de materiales barrera, sustitutos óseos, materiales bioactivos y terapias combinadas (Figura 2) (41, 57). Los denominados materiales barrera son principalmente membranas, reabsorbibles o no, que se emplean en la terapia de regeneración tisular guiada (RTG), cuyo fundamento se basa en excluir las células epiteliales y del tejido conectivo que no tienen potencial regenerador para permitir que la superficie radicular sea colonizada por células provenientes del ligamento periodontal (32). Se ha mostrado que la RTG es efectiva en el tratamiento de defectos infraóseos obteniendo mayor reducción de la profundidad de sondaje y ganancia de inserción cuando se comparaba con cirugías de acceso (58). Los sustitutos óseos son materiales de injerto que pretenden reemplazar el hueso perdido y se clasifican en función de su origen. Los autoinjertos proceden del mismo individuo y pueden ser de origen intra-oral o extra-oral. Lo aloinjertos proceden de un individuo genéticamente diferente pero de la misma especie. Los xenoinjertos son aquellos sustitutos óseos procedentes de otra especie, de origen animal. Y finalmente, los materiales aloplásticos que son injertos de origen sintético (41). Los materiales bioactivos son productos capaces de inducir o acelerar el proceso de formación de la matriz y la diferenciación celular. Disponemos de dos grandes

grupos: los factores de crecimiento y las proteínas derivadas de la matriz del esmalte (41).

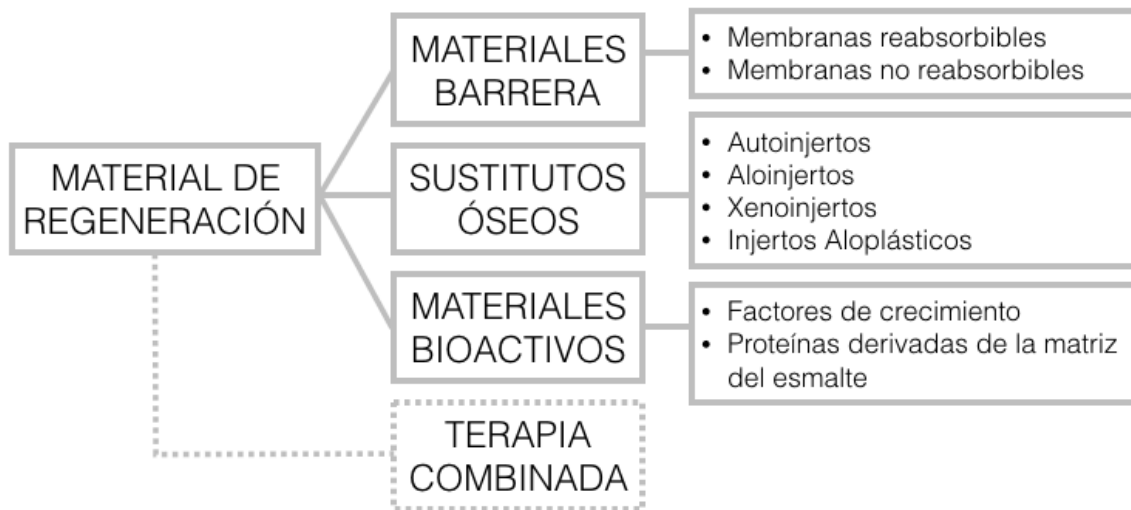


Figura 2. Clasificación de los materiales de regeneración.

Emdogain® (Straumann Institute, Basel, Switzerland) es un material bioactivo en gel compuesto de proteínas derivadas de la matriz del esmalte de origen porcino, principalmente amelogeninas en un 90% (59). Desde su comercialización varios estudios han mostrado que es capaz de inducir regeneración periodontal (60-62). Su mecanismo de acción se basa en mimetizar la secuencia de acontecimientos que suceden durante el desarrollo del diente y de los tejidos periodontales. Durante el desarrollo de la raíz, la vaina epitelial de Hertwig secreta dichas proteínas amelogeninas sobre la superficie radicular estimulando la formación de cemento acelular (59, 63). Pero además son capaces de inducir la formación del ligamento periodontal y del hueso alveolar ya que estimulan la proliferación de fibroblastos, de células del ligamento periodontal, la osteogénesis, y la proliferación y diferenciación de osteoblastos (64).

Las principales indicaciones (65, 66) para el uso clínico de Emdogain® son la cirugía regenerativa de defectos verticales infraóseos y defectos de furca tipo II, mostrando que el uso de Emdogain® es efectivo y estable a largo plazo (67) y en cirugía mucogingival de recesiones y dehiscencias óseas en combinación con el



colgajo de avance coronal, mostrando que con la aplicación de Emdogain® se conseguía un mayor cubrimiento radicular completo (68). Se han propuesto otras aplicaciones de Emdogain®, en el tratamiento no quirúrgico (64), tratamiento de la periimplantitis (69), en combinación con injerto de tejido conectivo (70, 71), en dientes reimplantados (72, 73) y en endodoncia (74), aunque con menor evidencia científica.

En materia de terapia regenerativa de defectos verticales infraóseos se han publicado numerosos estudios que confirman el potencial de regeneración de Emdogain® en términos clínicos de reducción de la profundidad de sondaje y ganancia de inserción, y radiográficos con un aumento del relleno óseo (63, 67, 75, 76). Sin embargo, ninguno de estos parámetros clínicos y radiográficos muestra una verdadera regeneración, es decir, formación de nuevo cemento con fibras de colágeno insertadas y ganancia ósea. El análisis histológico es el único método válido para asegurar la formación de una verdadera regeneración, y disponemos de varios estudios que proporcionan evidencia científica de que Emdogain® es capaz de obtenerla (60-62).

Anterior al uso de Emdogain®, la comunidad científica planteó el uso y aplicación de técnicas de regeneración tisular guiada (RTG) (32, 36, 38, 77, 78). Considerada una técnica barrera, mediante el uso de una membrana se pretendía excluir las células del epitelio y el tejido conectivo para evitar su pronta migración al defecto óseo y obtener una nueva inserción a partir de las células provenientes del ligamento periodontal (36). Varios estudios han intentado evaluar sin éxito la superioridad de esta técnica sobre Emdogain® (79-82). La mayoría de los autores concluyen que ambos procedimientos son efectivos, predecibles y estables a largo plazo, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupos (79-82). En cambio, se matiza que el grupo de RTG sufre más complicaciones postquirúrgicas principalmente debidas a la exposición de la membrana (80). Por el contrario, se ha sugerido que el uso de Emdogain® en defectos verticales no contenidos, de 1 pared, la respuesta en términos de

reducción de profundidad de sondaje y en ganancia de inserción fue menor que el grupo que utilizó membrana (81).

Estos datos sugieren que, aunque la evidencia científica disponible valora de manera altamente positiva los resultados del tratamiento regenerativo con Emdogain<sup>®</sup>, parece que en determinadas situaciones la morfología del defecto infraóseo dificulta el éxito del tratamiento (83). Estos datos cuestionan la idoneidad de la formulación en gel de Emdogain<sup>®</sup> para el tratamiento de defectos no contenidos y por ello se han propuesto diversas combinaciones de materiales para dotar a Emdogain<sup>®</sup> de propiedades físicas estructurales que estabilicen el gel y lo mantengan en el defecto (84). Este concepto dio lugar a la denominada terapia combinada. Ejemplos de ello son el uso combinado de Emdogain<sup>®</sup> con sustitutos óseos, ya sean autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos o bien materiales aloplásticos (41). Algunos de estos injertos de relleno óseo pueden ofrecer propiedades ostogénicas y osteoinductivas, pero el principal objetivo de la terapia combinada con Emdogain<sup>®</sup> es que estos materiales de injerto sean osteoconductores y aporten una estructura, que actúe como reservorio de Emdogain<sup>®</sup> para favorecer su estabilización y acción en el defecto (85).

Bone Ceramic<sup>®</sup> (Straumann Institute, Basel, Switzerland) es un fosfato cálcico bifásico compuesto por un 60% de hidroxiapatita (HA) y un 40% de fosfato  $\beta$ -tri-cálcico (TCP) en formulación de partículas, y se clasifica como un injerto aloplástico por ser de origen sintético. Tanto la HA como el TCP son materiales de injerto biocompatibles que provocan una respuesta inmuno-inflamatoria mínima y son aceptados como andamios osteoconductivos para la formación de nuevo hueso y el crecimiento de células osteoprogenitoras (84). Mientras la HA presenta una tasa de reabsorción extremadamente lenta, limitando la cantidad y la velocidad de formación ósea, el TCP se reabsorbe rápidamente, incluso antes de que suceda una osteogénesis completa (86, 87), y es por ello que la regeneración periodontal no ocurre de manera predecible cuando se usan por separado. Por este motivo, se propone su aplicación combinada con otros materiales de injerto (88). Un estudio de modelo animal observa que la

proporción de HA/TCP (60%/40%) es la que obtiene una formación de hueso más rápida y mayor ganancia en el nivel de inserción (89). Esta proporción facilita el proceso de formación ósea por el incremento de la osteoconductividad debido a los espacios que va dejando el TCP al ser reabsorbido.

Bone Ceramic<sup>®</sup> se ha propuesto para el tratamiento de varios tipos de defectos periodontales, peri-implantarios y óseos (90-93) y aunque el uso de materiales aloplásticos por si solos obtengan una respuesta clínica aceptable, histológicamente la cicatrización periodontal ocurre en la mayoría de casos por encapsulación de las partículas del injerto en el tejido conectivo y la formación de epitelio largo de la unión sin regeneración periodontal (57, 94).

Aunque la aplicación de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> por separado puedan ofrecer resultados aceptables para el clínico, la combinación de ambos podría ser de gran relevancia clínica en el tratamiento de defectos infraóseos no contenidos, especialmente en aquellos que por su anatomía no se muestran favorables a obtener el éxito en el tratamiento quirúrgico regenerativo. Por lo tanto, la terapia combinada se basaría en aprovechar las propiedades osteoconductoras y de mantenimiento de espacio de Bone Ceramic<sup>®</sup>, acentuadas por la rápida reabsorción de TCP, permitiendo actuar a Emdogain<sup>®</sup> para obtener por otro lado la regeneración periodontal.

El presente estudio centra su atención en el tratamiento regenerativo de defectos periodontales infraóseos no contenidos, anchos y de predominantemente 1 o 2 paredes, mediante el uso de proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain<sup>®</sup>) y en combinación con injerto de hidroxiapatita con  $\beta$ -fosfato-tricálcico (HA/TCP - Bone Ceramic<sup>®</sup>). Los defectos infraóseos a tratar en el presente estudio, que por definición se consideran no contenidos, son los que ofrecen una menor predictibilidad tras el tratamiento regenerativo (49).

## HIPÓTESIS DE TRABAJO



### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

#### 3.1. Hipótesis nulas.

1. **H<sub>0</sub>**: La terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> no obtendrá unos resultados superiores comparado con el uso de Emdogain<sup>®</sup> en términos de ganancia de inserción.
2. **H<sub>0</sub>**: La terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> no obtendrá unos resultados superiores comparado con el uso de Emdogain<sup>®</sup> en términos de reducción de la profundidad de sondaje.
3. **H<sub>0</sub>**: La terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> no obtendrá unos resultados superiores comparado con el uso de Emdogain<sup>®</sup> en términos de reducción del componente infraóseo radiográfico.
4. **H<sub>0</sub>**: Las variables angulación del defecto y el número de paredes no influirán en la ganancia de inserción final.

#### 3.2. Hipótesis alternativas.

1. **H<sub>1</sub>**: La terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> obtendrá unos resultados superiores comparado con el uso de Emdogain<sup>®</sup> en términos de ganancia de inserción.
2. **H<sub>1</sub>**: La terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> obtendrá unos resultados superiores comparado con el uso de Emdogain<sup>®</sup> en términos de reducción de la profundidad de sondaje.
3. **H<sub>1</sub>**: La terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup> obtendrá unos resultados superiores comparado con el uso de Emdogain<sup>®</sup> en términos de reducción del componente infraóseo radiográfico.
4. **H<sub>1</sub>**: Las variables angulación del defecto y el número de paredes influirán en la ganancia de inserción final.



## OBJETIVOS





## 4. OBJETIVOS

### **Objetivo principal:**

Comparar la eficacia clínica y radiográfica de Emdogain® y la combinación de Emdogain® y Bone Ceramic® en el tratamiento regenerativo de defectos infraóseos no contenidos, de predominantemente 1 o 2 paredes, tras 6 y 12 meses posterior a la cirugía regenerativa.

### **Objetivos específicos:**

1. Comparar la eficacia clínica de Emdogain® y de la terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® en el tratamiento de defectos infraóseos periodontales en términos de ganancia de inserción.
2. Comparar la eficacia clínica de Emdogain® y de la terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® en el tratamiento de defectos infraóseos periodontales en términos de reducción de la profundidad de sondaje.
3. Comparar la eficacia clínica de Emdogain® y de la terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® en el tratamiento de defectos infraóseos periodontales en términos de reducción del componente infraóseo radiográfico.
4. Evaluar el efecto de los factores relativos al defecto (angulación y número de paredes) en los resultados del tratamiento:
  - 4.1. Evaluar si la angulación del defecto influye en la ganancia de inserción de defectos infraóseos no contenidos tras el tratamiento con Emdogain® o Emdogain® y Bone Ceramic®.
  - 4.2. Evaluar si el número de paredes del defecto influye en la ganancia de inserción de defectos infraóseos no contenidos tras el tratamiento con Emdogain® o Emdogain® y Bone Ceramic®.



## MATERIAL Y MÉTODOS



## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### 5.1. *Diseño del estudio.*

El presente estudio fue diseñado como en un ensayo clínico paralelo prospectivo controlado y aleatorizado a doble ciego, para contrastar si existían diferencias significativas entre la regeneración mediante el uso de Emdogain® sólo o en combinación con Bone Ceramic® en defectos infraóseos no contenidos. Tanto el diseño del estudio como el modelo de consentimiento informado fueron aprobados por el Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC). De acuerdo con el protocolo del estudio y siguiendo la normativa CONSORT, se siguieron estas fases:

- Cálculo del tamaño muestral
- Reclutamiento de pacientes candidatos
- Confirmación de los criterios de inclusión y exclusión
- Obtención del consentimiento informado
- Terapia inicial y mediciones iniciales
- Tratamiento quirúrgico
- Evaluaciones postoperatorias
- Mantenimiento periodontal estricto
- Mediciones postoperatorias a los 6 y 12 meses

### 5.2. *Cálculo del tamaño muestral.*

En la determinación del tamaño muestral para encontrar evidencias de la existencia de diferencias significativas entre los dos tratamientos, se tomó una muestra piloto, y a partir de ella, se realizó un test con error  $\alpha$  y queriendo que este diese significativo el  $(1-\beta) \times 100\%$  de las veces en que las diferencias de medias (de ambos grupos) fueran  $\delta = |\mu_1 - \mu_2|$  o tal que  $\delta > 0$  ( $\mu_1 = \mu_2 + \delta$ ). Resultando que:

$$n = \left( \frac{t_{\alpha} + t_{2\beta}}{\delta} \right)^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)$$

En el caso general,  $\sigma_1^2$  y  $\sigma_2^2$  son desconocidos pues no conocemos estos valores poblacionales siendo estimados estos valores en la muestra piloto.

En la muestra piloto, teníamos 10 individuos, 5 pertenecientes a cada grupo. Esta experiencia nos sirvió para poder determinar el tamaño muestral necesario. Se tomó el nivel de inserción como variable respuesta, considerando 1mm para encontrar significancia entre grupos. Tomando un error tipo I, alfa, constante de 0.05 y una potencia de 0,9 (error beta), con una varianza de 1.2mm el tamaño de muestra obtenido fue de 44 pacientes: n=22 pacientes por grupo. Asumiendo un 20% de posibles abandonos, se calculó un tamaño muestral total de 52 pacientes: n= 26 pacientes por grupo.

### **5.3. Selección de la muestra.**

Se seleccionaron cincuenta y dos pacientes adultos sanos diagnosticados de periodontitis crónica moderada o avanzada que acudieron a la Clínica Universitària d'Odontologia de la Universitat Internacional de Catalunya y que cumpliesen los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Nivel de higiene oral aceptable (índice de placa <20%)
- Cumplidor con el programa de mantenimiento periodontal (que acuda a todas las visitas establecidas para el seguimiento y control periodontal)
- Presencia de al menos 1 defecto infraóseo con una PS $\geq$ 6mm tras la reevaluación de fase higiénica, con un componente infraóseo radiográfico de mínimo 3mm, de cualquier angulación y formado por 1 o 2 paredes (defectos estrictos o predominantemente de 3 paredes fueron excluidos)
- Presencia de mínimo 2mm de encía queratinizada en vestibular
- Dientes vitales o con tratamiento endodóntico estable (verificado por un endodoncista)

Criterios de exclusión:

- Cualquier condición o enfermedad o medicación que pueda alterar o influir en la evolución de la enfermedad periodontal
- Fumadores severos (>10 cigarrillos/día)
- Dientes con afectación de furca tipo II o III
- Dientes con movilidad superior a tipo 2

#### **5.4. Aleatorización.**

La asignación aleatoria de los individuos al grupo test o control se realizó mediante una lista generada por ordenador y un sistema de distribución a doble ciego por cartas selladas y asignadas por orden a cada individuo en función del momento que entraba en el estudio.

#### **5.5. Terapia inicial.**

El tratamiento periodontal inicial consistió en instruir al paciente en técnicas de higiene oral adecuadas y adaptadas a cada individuo hasta que se obtuvo un nivel de higiene oral adecuado (<20%). Se realizó raspado y alisado radicular con anestesia local y ajuste oclusal limitado cuando fue necesario. Los dientes que tenían movilidad igual o superior a tipo 1 fueron ferulizados mediante alambre trenzado y resina fotopolimerizable. Cuatro semanas después de la finalización de la fase higiénica, los pacientes fueron reevaluados y se procedió a la confirmación de los criterios de inclusión antes de iniciar la fase quirúrgica. En esta misma visita se tomaron modelos de estudio, obtenidos mediante una impresión de alginato, para fabricar una férula oclusal de resina (Figura 3) del diente sometido a evaluación siguiendo la técnica descrita por Lekovic (95). Esta férula permitía el posicionamiento de la sonda periodontal (Hu-friedy® CP-8) y así se pudieron estandarizar las mediciones en el futuro.



*Figura 3. Férula oclusal de resina y posicionamiento de la sonda periodontal.*



De igual manera, se tomaron radiografías estandarizadas de la zona del defecto infraóseo. Se fabricó un bloque de mordida de silicona adaptado al paralelizador de toma radiográfica y se empleó la técnica del haz cónico paralelo con valores establecidos (7mA-60kV/20ms). Las mediciones radiográficas se evaluaron mediante el uso de una plantilla milimetrada radiopaca que se posicionaba sobre el captador (Kodak CR<sup>®</sup>, n°2) y tras el revelado (DÜRR DENTAL<sup>®</sup>, VistaScan Mini Plus) quedaba reflejada la cuadrícula milimetrada en la radiografía (Figura 4). La medición del ángulo del defecto se realizó mediante una aplicación informática (GeoGebra<sup>®</sup> 5.0.22.0-3D). Tanto la férula oclusal como el bloque de mordida y la plantilla milimetrada proporcionaron mediciones bien definidas y reproducibles de cada defecto en los momentos a evaluación.

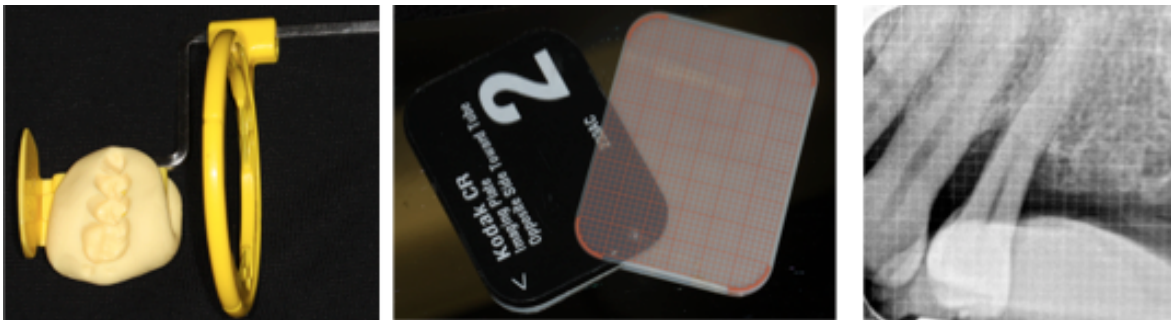


Figura 4. Bloque de mordida y plantilla radiográfica.

### **5.6. Variables del estudio.**

Todas las mediciones fueron registradas por dos profesores experimentados y calibrados del departamento de Periodoncia (A.P.G y N.B.Q), que no estuvieron involucrados en el procedimiento quirúrgico y, por lo tanto, eran desconocedores del grupo a tratar. La calibración de los profesores se realizó mediante un programa de entrenamiento, siguiendo las directrices del estudio de Polson y cols. en 1997 (96), que consistió en 3 fases. En la primera fase, se explicaron las variables a medir y los instrumentos que se emplearían. En este estudio, las variables se midieron en milímetros con una sonda periodontal, redondeando al alza en el caso de encontrarse entre dos marcas

milimetradas, y con la ayuda de una férula guía evitando así las discrepancias en el posicionamiento de la sonda. En una segunda fase, se practicó el posicionamiento con la férula en modelos de estudio y posteriormente en humanos. En la tercera fase, se iniciaron los registros de medición en un individuo y tomando como referencia 16 puntos de sondaje seleccionados. Estas mediciones se repitieron a la semana y se calculó el índice Kappa para evaluar la fuerza de concordancia. En varias ocasiones durante el seguimiento del estudio, se repitieron estos ejercicios de calibración para garantizar la reproducibilidad a lo largo de la investigación.

Las variables clínicas a estudio fueron: Índice de placa (IP), Índice gingival (IG), Sangrado al sondaje (SAS), Profundidad de sondaje (PS), Recesión gingival (REC), Nivel de inserción Clínica (NIC) y Movilidad (M).

El índice de placa se determinó mediante revelador de placa de 4 superficies por diente (mesial, distal, vestibular y lingual o palatino), sumando las superficies dentales teñidas dividido por el total de superficies evaluadas y multiplicando por cien.

El índice gingival se determinó bajo inspección visual en 4 categorías: 0.- encía normal, 1.- inflamación leve: cambio leve de color y edema ligero, no hay sangrado al sondaje, 2.- inflamación moderada: enrojecimiento, edema y brillo, sangrado al sondaje, 3.- inflamación intensa: enrojecimiento y edema intensos, ulceración, tendencia al sangrado espontáneo.

El sangrado al sondaje se evaluó de manera dicotómica en función de si se producía hemorragia o no tras la exploración en el punto a evaluación.

La profundidad de sondaje, la recesión y el nivel de inserción clínica se registraron en milímetros mediante el uso de una sonda periodontal.

La movilidad se evaluó mediante el uso del mango de dos instrumentos en función de 4 categorías: 0.- ausencia de movilidad o movilidad fisiológica, 1.- movilidad hasta 1mm en sentido mesio-distal o vestíbulo-lingual/palatino, 2.- movilidad superior a 1mm en sentido mesio-distal o vestíbulo-lingual/palatino y 3.- presencia de movilidad apico-coronal añadida.

Las variables radiográficas a registrar fueron: Componente infraóseo (INFRA), Ángulo del defecto (A) y Número de paredes del defecto (P).

El componente infraóseo se obtenía de la resta entre la distancia de la línea amelo-cementaria a la base del defecto (LAC-BD) y la distancia de la LAC a la extensión más coronal de la cresta alveolar (LAC-CA).

El ángulo de las paredes del defecto se obtuvo de la intersección de dos rectas, la del eje del diente y la de la pared ósea del defecto.

El número de paredes residuales del defecto infraóseo se determinó mediante la radiografía y se confirmó intraquirúrgicamente.

Todas las variables, a excepción de las asociadas a la morfología del defecto (número de paredes remanentes y ángulo), fueron registradas al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses.

### **5.7. Intervención sobre la muestra.**

Después de la recopilación de mediciones iniciales se procedió a realizar el tratamiento quirúrgico en base a la aleatorización de los pacientes. Todas las cirugías fueron realizadas por residentes de Periodoncia. Se llevaron a cabo dos tipos de abordaje quirúrgico. El grupo test recibió la modalidad combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® mientras que el grupo control recibió la modalidad de Emdogain® sólo. Ni el examinador ni el paciente fueron conocedores de la modalidad de tratamiento que se realizó. Las cirugías se estandarizaron en cuanto al tipo de incisión, sutura y cuidados postoperatorios.

La cirugía se realizó bajo anestesia local y mediante el mismo acceso quirúrgico al defecto infraóseo en todos los casos, siguiendo la técnica de preservación de papila simplificada descrita por Cortellini y cols. (55). Se elevó un colgajo mucoperióstico y se procedió al desbridamiento del tejido de granulación del defecto, seguido por un raspado y alisado de la superficie radicular mediante el uso de instrumentación manual y ultrasónica. Previamente a la aplicación de Emdogain®, las superficies radiculares del defecto fueron tratadas con PrefGel® (24%EDTA en gel) durante dos minutos

de acuerdo con las instrucciones de la casa comercial para la eliminación del barrillo dentinario. A continuación, la raíz fue irrigada con suero salino y se controló el sangrado con gasas. Se procedió a dar un primer punto de sutura con monofilamento 5/0 (Polipropileno Aragón®) colchonero horizontal en la base de la papila del defecto, dejándolo libre sin anudar. El motivo de dicho procedimiento fue el de controlar en la medida de lo posible la extravasación del gel de Emdogain® una vez aplicado, de manera que pudiera anudarse de inmediato tras su colocación. La aplicación de Emdogain® se realizó en ambos grupos sobre la superficie radicular y en dirección apico-coronal. En el grupo test, además se rellenó el defecto con una mezcla de Bone Ceramic® y el Emdogain® sobrante de la jeringa. En ambos grupos el colgajo se suturó anudando el punto que se había dejado preparado previamente y se terminó con puntos simples en las papilas involucradas.

Todos los pacientes fueron instruidos en el uso de colutorio de clorhexidina 0,12% dos veces al día durante 1 minuto por dos semanas. El cepillado del área quirúrgica se inició a las dos semanas de la cirugía mediante el uso de un cepillo quirúrgico. Se instauró una pauta analgésica y anti-inflamatoria (paracetamol 1g e ibuprofeno 600mg) durante los siguientes 4 días a la cirugía para controlar el dolor y la inflamación postoperatoria, y terapia antibiótica durante 7 días (amoxicilina 750mg/8horas y clindamicina 300mg/6horas en alérgicos a penicilina). La remoción de la sutura se realizó tras 2 semanas, momento en el que se procedió a limpiar la zona con una gasa estéril empapada en clorhexidina.

Los pacientes fueron citados para visitas de control durante la primera y segunda semana post-cirugía y tras 1, 3, 6 y 12 meses. La higiene oral fue evaluada en cada visita y se realizó una profilaxis supragingival. Durante los primeros 6 meses no se realizó instrumentación subgingival ni sondaje.

### **5.8. Análisis estadístico de los resultados.**

En primer lugar se realizó un resumen de los datos obtenidos de cada variable. Para las variables cualitativas se determinó su frecuencia y porcentaje válido. Para las variables cuantitativas se calcularon además medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica).

Se realizó un análisis de todas las variables con el fin de identificar si seguían una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk. A continuación se determinó si los datos recogidos en ambos grupos seguían una distribución homogénea mediante la prueba de Levene.

Para todos los test se estudió si existían diferencias significativas al 95% de confianza ( $p\text{-valor} < 0.05$ ). Para ello, se empleó un programa estadístico SPSS (V21). (SPSS Inc., Chigaco, IL, USA).

Se aplicaron test no paramétricos para realizar los contrastes de hipótesis en aquellas variables dónde no existía normalidad. Se determinó si existían diferencias estadísticamente significativas intra-grupo para todas las variables y en los dos tiempos de evaluación, 6 y 12 meses. Y para determinar la existencia de diferencias estadísticamente significativas inter-grupos se calcularon las diferencias pre-tratamiento y post-tratamiento a los 6 y 12 meses.

Los test estadísticos empleados para el contraste de hipótesis fueron el test de Chi-Cuadrado en las variables cualitativas y el test de U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Adicionalmente, con la intención de predecir la ganancia de inserción a los 12 meses, se evaluó la influencia de las variables ángulo del defecto y número de paredes mediante métodos de regresión logística.

## RESULTADOS



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Estadística descriptiva.

Se incluyeron un total de 52 pacientes en el estudio (26 en el grupo control y 26 en el grupo test). Seis pacientes abandonaron el estudio antes de la primera evaluación a los 6 meses, no queriendo acudir a las visitas de revisión (1 en el grupo control y 5 en el grupo test), resultando una muestra final a evaluar de 46 pacientes (25 en el grupo control y 21 en el grupo test). De esta muestra final, dos pacientes no terminaron el estudio para la evaluación a los 12 meses, uno de ellos por traslado a otra ciudad y el otro por hospitalización. Los dos pertenecían al grupo control pero se evaluaron sus mediciones a 6 meses (Figura 5).

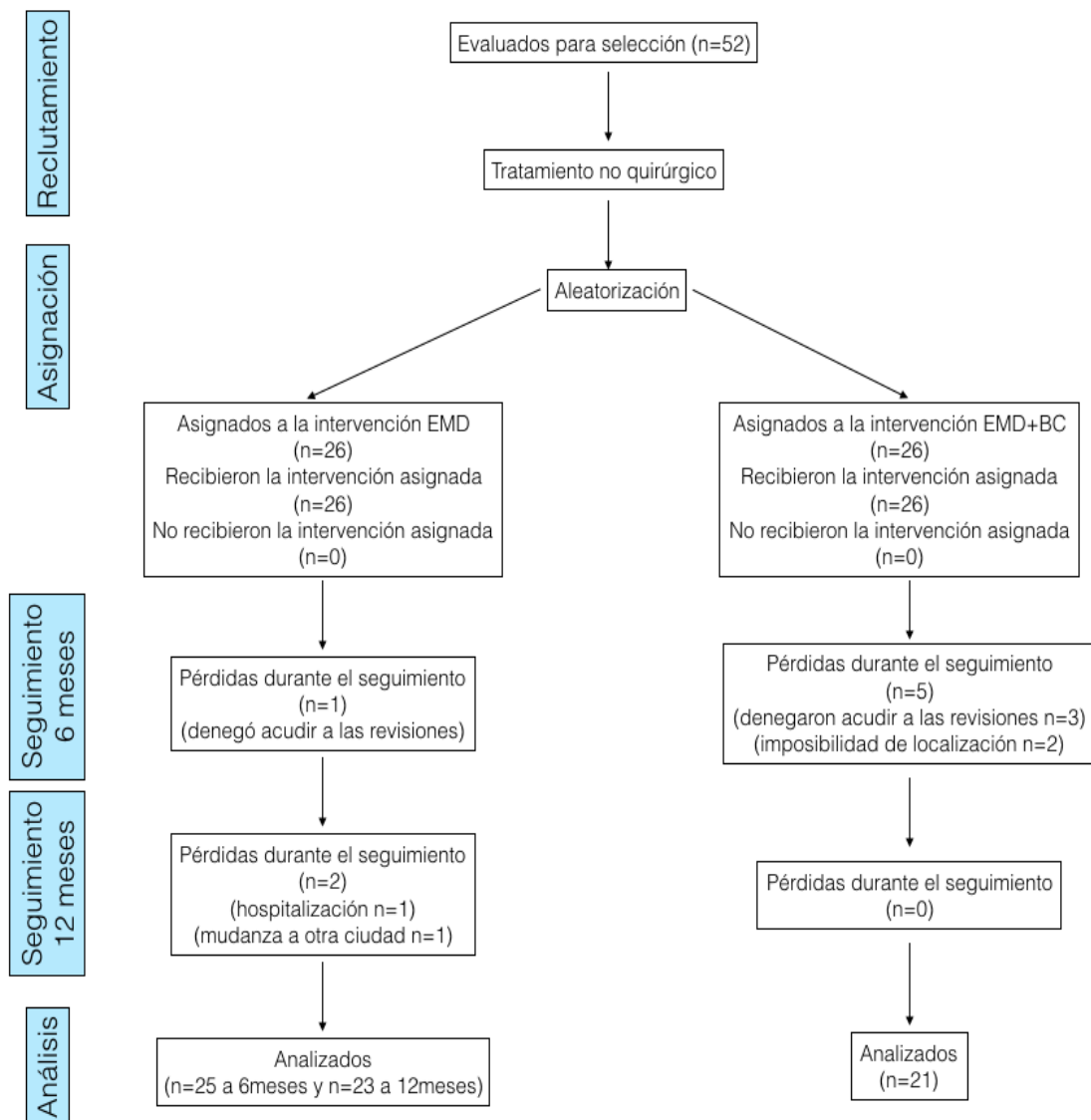


Figura 5. Diagrama de flujo del ensayo clínico.



La media de edad de la población al inicio del estudio fue de  $52.35 \pm 10.26$  años (con un rango de edades comprendidas entre los 35 y 70 años) y estaba formada por 29 hombres y 17 mujeres. Siete pacientes eran fumadores de menos de 10 cigarrillos/día (3 en el grupo control y 4 en el grupo test). Las características demográficas de la población y su distribución se muestran en la tabla 1.

| Variable                             | Tratamiento      |                   |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|
|                                      | Control (EMD)    | Test (EMD/BC)     |
| <b>Pacientes (n)</b>                 | 25               | 21                |
| <b>Edad (años<math>\pm</math>SD)</b> | 50.20 $\pm$ 9.48 | 54.90 $\pm$ 10.77 |
| <b>Sexo H/M (n)</b>                  | 14/11            | 15/6              |
| <b>Tabaquismo sí/no (n)</b>          | 3/22             | 4/17              |

Tabla 1. Distribución y características de la población

Se analizaron 46 defectos infraóseos no contenidos, de 1 y/o 2 paredes y combinaciones, con una media de profundidad infraósea radiográfica de  $5.24 \pm 1.92$ mm en el grupo control y  $4.66 \pm 1.19$ mm en el grupo test. La distribución y las características morfológicas de los defectos al inicio del estudio se describen en la tabla 2.

| Variable                         | Tratamiento      |                  |
|----------------------------------|------------------|------------------|
|                                  | Control (EMD)    | Test (EMD/BC)    |
| <b>Localización (n)</b>          |                  |                  |
| Maxilar                          | 11               | 7                |
| Mandibular                       | 14               | 14               |
| Dientes Anteriores               | 8                | 8                |
| Premolares                       | 10               | 8                |
| Molares                          | 7                | 5                |
| <b>Morfología (n / %)</b>        |                  |                  |
| 1 pared                          | 5 (20%)          | 5 (29.4%)        |
| 2 paredes                        | 15 (60%)         | 12 (70.6%)       |
| 1-2 paredes                      | 5 (20%)          | 0                |
| <b>Medición del defecto</b>      |                  |                  |
| Profundidad Rx (mm $\pm$ SD)     | 5.24 $\pm$ 1.92  | 4.66 $\pm$ 1.19  |
| Ángulo Rx ( $^{\circ}$ $\pm$ SD) | 30.20 $\pm$ 7.34 | 32.55 $\pm$ 8.46 |

Tabla 2. Distribución y características de los defectos infraóseos.

No se observaron complicaciones postquirúrgicas en ningún caso salvo las inherentes a la cirugía oral como inflamación y edema leves que ocurrieron durante los primeros días. Únicamente, se detectó en algunos casos la presencia de partículas de injerto en el margen de la incisión en el momento de retirar la sutura. No se identificaron reacciones adversas a ninguno de los materiales de regeneración empleados.

El ejercicio de calibración entre los dos operadores experimentados que realizaban las mediciones mostró una buena intra- e inter-reproducibilidad al inicio del estudio (índice Kappa = 0.79). Este ejercicio de calibración se repitió en varias ocasiones durante el periodo de seguimiento manteniendo la reproducibilidad.

## **6.2. Análisis de datos clínicos y radiográficos intra-grupo.**

El análisis estadístico de las variables clínicas y radiográficas al inicio del estudio muestra que los datos no siguen una distribución normal (test de la normalidad de Shapiro-Wilk  $<0.05$ ). Por tanto, se aplican test no paramétricos para realizar el contraste de hipótesis. Finalmente, se comprueba que los datos de las variables de test y control son homogéneos (prueba de Levene  $>0.05$ ).

Asumiendo que la muestra no sigue la normalidad y los datos entre grupos son homogéneos se emplea el test de U de Mann-Whitney para el contraste de hipótesis en las variables cuantitativas, y el test de Chi Cuadrado para las variables cualitativas.

### **6.2.1. Evolución de las variables IP, IG y SAS.**

Durante todo el periodo observacional, los niveles de índice de placa se mantuvieron por debajo del 25% tanto en el grupo test como en el grupo control. Sin embargo, se detectó un empeoramiento del control de placa tanto a los 6 meses como a los 12 meses de manera significativa en ambos grupos (Tabla 3).

| Variable IP          | Inicio      | 6 meses     | p valor | 12 meses    | p valor |
|----------------------|-------------|-------------|---------|-------------|---------|
| <b>Control (EMD)</b> | 16.32±5.06  | 22.95±12.81 | 0.003*  | 23.08±14.55 | 0.02*   |
| <b>Test (EMD+BC)</b> | 14.667±5.56 | 14.8±12.17  | 0.332   | 24.16±14.64 | 0.01*   |
| <b>p valor</b>       | 0.24        | 0.015*      |         | 0.412       |         |

Tabla 3. Variable Índice de placa (IP).

De modo semejante, las variables índice gingival y sangrado al sondaje alcanzan cambios estadísticamente significativos después de 12 meses de seguimiento tanto en el grupo test como en el grupo control. En las tablas 4a y 4b se muestra la distribución y frecuencia de las variables así como el p-valor de las diferencias en los periodos de evaluación.

| Variable   | Inicio   |            | 6 meses  |            | 12 meses |            |
|------------|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|            | Control  | Test       | Control  | Test       | Control  | Test       |
| <b>IG</b>  |          |            |          |            |          |            |
| 0          | 15 (60%) | 7 (33.3%)  | 16 (64%) | 13 (61.9%) | 14 (56%) | 9 (42.9%)  |
| 1          | 10 (40%) | 13 (61.9%) | 7 (28%)  | 8 (38.1%)  | 6 (24%)  | 9 (42.9%)  |
| 2          |          | 1 (4.8%)   | 2(8%)    |            | 4 (4%)   | 3 (14.3%)  |
| <b>SAS</b> |          |            |          |            |          |            |
| NO         | 10 (40%) | 7 (61.9%)  | 16 (64%) | 13 (61.9%) | 14 (56%) | 9 (42.9%)  |
| SÍ         | 15 (60%) | 14 (66.7%) | 9 (36%)  | 8 (38.1%)  | 11 (44%) | 12 (57.1%) |

Tabla 4a. Distribución y frecuencia de variables Índice gingival(IG) y sangrado al sondaje(SAS).

| Variable IG / SAS | inicio-6meses | Inicio-12meses | 6meses-12meses |
|-------------------|---------------|----------------|----------------|
| <b>IG</b>         |               |                |                |
| Control           | 0.21          | 0.015*         | 0.093          |
| Test              | 0.664         | 0.022*         | 0.66           |
| <b>SAS</b>        |               |                |                |
| Control           | 0.230         | 0.035*         | 0.092          |
| Test              | 0.383         | 0.026*         | 0.027*         |

Tabla 4b. p-valor de variables Índice gingival (IG) y sangrado al sondaje (SAS).

### 6.2.2. Reducción de la profundidad de sondaje.

Se obtuvo una reducción significativa de la profundidad de sondaje a los 12 meses de 3.30±1.89mm y 3.14±1.95mm en el grupo control y test respectivamente. Cuando se comparó la evolución entre los 6 y 12 meses de cada grupo, únicamente se encontraron pequeñas diferencias no significativas (Tabla 5).

### 6.2.3. Evolución de la recesión.

Se produjo un cambio en la variable recesión tras el tratamiento quirúrgico respecto al inicio del estudio, aumentando  $0.65 \pm 1.3\text{mm}$  en el grupo control y  $0.85 \pm 1.45\text{mm}$  en el grupo test. Este cambio en la recesión fue estadísticamente significativo en ambos grupos tras 12 meses de tratamiento (Tabla 5).

### 6.2.4. Ganancia de inserción.

La media de ganancia de inserción a los 12 meses del tratamiento fue de  $2.65 \pm 2.18\text{mm}$  en el grupo control y  $2.38 \pm 2.17\text{mm}$  en el grupo test, siendo ambas ganancias estadísticamente significativas respecto al inicio del estudio. De igual manera que con la reducción en la profundidad de sondaje, no se encontraron diferencias significativas en el periodo observacional entre los 6 y 12 meses (Tabla 5).

| Variable                  | Tratamiento     |                  |                 |        |                 |                  |                  |        |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------|-----------------|------------------|------------------|--------|
|                           | Control (EMD)   |                  |                 |        | Test (EMD+BC)   |                  |                  |        |
|                           | Inicio          | 6 meses          | 12 meses        | pvalor | Inicio          | 6 meses          | 12 meses         | pvalor |
| <b>PS (mm)</b>            | $7.88 \pm 1.61$ | $4.16 \pm 1.43$  | $4.04 \pm 1.88$ | <0.05  | $7.95 \pm 1.71$ | $4.71 \pm 1.61$  | $4.8 \pm 1.63$   | <0.05  |
| Diferencia media $\pm$ SD |                 | $3.72 \pm 1.78$  | $3.30 \pm 1.89$ |        |                 | $3.23 \pm 1.97$  | $3.14 \pm 1.95$  |        |
| <b>REC (mm)</b>           | $1.2 \pm 1.35$  | $1.76 \pm 1.78$  | $1.68 \pm 1.34$ | <0.05  | $1.61 \pm 1.46$ | $2.66 \pm 1.59$  | $2.47 \pm 1.6$   | <0.05  |
| Diferencia media $\pm$ SD |                 | $-0.56 \pm 1.22$ | $-0.65 \pm 1.3$ |        |                 | $-1.04 \pm 1.46$ | $-0.85 \pm 1.45$ |        |
| <b>NIC (mm)</b>           | $8.96 \pm 1.95$ | $5.96 \pm 2.09$  | $5.72 \pm 2.49$ | <0.05  | $9.57 \pm 2.54$ | $7.28 \pm 2.1$   | $7.19 \pm 2.33$  | <0.05  |
| Diferencia media $\pm$ SD |                 | $3.0 \pm 1.84$   | $2.65 \pm 2.18$ |        |                 | $2.28 \pm 2.07$  | $2.38 \pm 2.17$  |        |
| <b>INFRA (mm)</b>         | $5.2 \pm 1.92$  | $2.8 \pm 1.93$   | $3.72 \pm 1.76$ | <0.05  | $4.66 \pm 1.19$ | $2.33 \pm 1.93$  | $1.96 \pm 1.59$  | <0.05  |
| Diferencia media $\pm$ SD |                 | $2.44 \pm 2.23$  | $2.60 \pm 2.03$ |        |                 | $2.33 \pm 1.95$  | $2.71 \pm 1.79$  |        |

Tabla 5. Resultados clínicos y radiográficos a 6 y 12 meses.

La distribución de la frecuencia de ganancia de inserción, queda reflejada en la tabla 6. Alrededor de la mitad de los defectos infraóseos de la muestra lograron una ganancia de inserción mayor o igual a 3mm. En el grupo control esta ganancia de inserción se presentó en el 57.9% de los defectos infraóseos y en el 47,8% de los defectos del grupo test. Más del 60% de los defectos infraóseos ganaron al menos 2mm de inserción, un 66.6% en el grupo control y un 62,1% en el grupo test. Sin embargo, un porcentaje nada

despreciable de la muestra no obtuvo ganancia de inserción alguna, el 21,6% de los defectos del grupo control y el 13.3% del grupo test.

| Variable GI<br>inicio_12meses | Control  |            |            | Test     |            |            |
|-------------------------------|----------|------------|------------|----------|------------|------------|
|                               | (mm)     | Frecuencia | Porcentaje | (mm)     | Frecuencia | Porcentaje |
|                               | 0        | 5          | 21.6%      | 0        | 3          | 13.3%      |
|                               | 1        | 2          | 8.7%       | 1        | 5          | 23.8%      |
|                               | 2        | 2          | 8.7%       | 2        | 3          | 14.3%      |
|                               | 3        | 4          | 14.5%      | 3        | 6          | 28.6%      |
|                               | 4        | 5          | 21.7%      | 4        | 1          | 4.8%       |
|                               | 5        | 4          | 17.4%      | 5        | 1          | 4.8%       |
|                               | 6        | 1          | 4.3%       | 6        | 1          | 4.8%       |
|                               |          |            |            | 8        | 1          | 4.8%       |
| <b>perdidos</b>               | <b>2</b> |            |            | <b>0</b> |            |            |

Tabla 6. Frecuencias de ganancia de inserción.

### 6.2.5. Reducción del componente infraóseo radiográfico.

El grupo control alcanzó una reducción de la profundidad del defecto de  $2.60 \pm 2.03$  mm y el grupo test de  $2.71 \pm 1.79$  tras un año de seguimiento, siendo ambos resultados estadísticamente significativos respecto al inicio del estudio. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el periodo de tiempo entre 6 y 12 meses en ninguno de los dos grupos (Tabla 5).

### 6.3. Análisis de datos clínicos y radiográficos inter-grupo.

En un segundo análisis, se pretendía evaluar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, para determinar la superioridad o no de una modalidad de tratamiento frente a la otra.

#### 6.3.1. Evolución de las variables IP, IG y SAS.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en la variable Índice de placa, ni al inicio ni al finalizar el estudio. Únicamente se detectó un cambio significativo a los 6 meses, en el que el grupo control mostró un Índice de placa superior ( $22.95\% \pm 12.81$ ) al del grupo test ( $14.8\% \pm 12.17$ ) (Tabla 3).

En relación a las variables IG y SAS, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ningún momento en el tiempo de evaluación.

### 6.3.2. Análisis de las variables PS, REC, NIC e INFRA.

En este caso, el análisis estadístico no obtuvo diferencias significativas entre grupos en ninguna de las variables estudiadas, ni a los 6 meses ni a los 12 meses. La tabla 7 muestra los p valores de las relaciones inter-grupo.

| Variable       | Inicio      | 6 meses     | 12 meses    |
|----------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>PS</b>      |             |             |             |
| Control        | 7.88 ± 1.61 | 4.16 ± 1.43 | 4.04 ± 1.88 |
| Test           | 7.95 ± 1.71 | 4.71 ± 1.61 | 4.8 ± 1.63  |
| <i>p valor</i> | 0.919       | 0.221       | 0.166       |
| <b>REC</b>     |             |             |             |
| Control        | 1.2 ± 1.35  | 1.76 ± 1.78 | 1.68 ± 1.34 |
| Test           | 1.61 ± 1.46 | 2.66 ± 1.59 | 2.47 ± 1.6  |
| <i>p valor</i> | 0.307       | 0.076       | 0.142       |
| <b>NIC</b>     |             |             |             |
| Control        | 8.96 ± 1.95 | 5.96 ± 2.09 | 5.72 ± 2.49 |
| Test           | 9.57 ± 2.54 | 7.28 ± 2.1  | 7.19 ± 2.33 |
| <i>p valor</i> | 0.532       | 0.055       | 0.147       |
| <b>INFRA</b>   |             |             |             |
| Control        | 5.2 ± 1.92  | 2.8 ± 1.93  | 3.72 ± 1.76 |
| Test           | 4.66 ± 1.19 | 2.33 ± 1.93 | 1.96 ± 1.59 |
| <i>p valor</i> | 0.406       | 0.345       | 0.652       |

Tabla 7. Diferencias inter-grupos.

### 6.4. Análisis de las variables ángulo y número de paredes.

Mediante análisis de regresión logística, se pretendió evaluar la influencia que tenían las variables ángulo y número de paredes en la ganancia de inserción final, con el objetivo de determinar si estas características morfológicas del defecto pueden considerarse un indicador pronóstico para los resultados de la terapia regenerativa.

Se tomó como referencia una ganancia de inserción final  $\geq 3$ mm y resultó que, conforme aumentaba la variable ángulo, disminuía la probabilidad de conseguir una ganancia de inserción  $\geq 3$ mm. Cuanto más ancho era el defecto, menor probabilidad de ganar inserción tras el tratamiento regenerativo.

Adicionalmente, se analizó en qué medida sucedía esta probabilidad. Se clasificaron todos los defectos en tres categorías, estrechos, intermedios y gruesos, en base al rango intercuartílico, resultando en: ángulos menores de  $24.75^\circ$ , ángulos mayores de  $36.025^\circ$  y entre ambos valores. Al analizar esta variable resultó que, la probabilidad de ganar  $\geq 3\text{mm}$  de inserción era 2.57 veces superior (95% intervalo de confianza: 0.361-18.326) si el tratamiento se realizaba en un ángulo menor a  $24.75^\circ$  que cuando el ángulo era mayor. A pesar de esto, dicha relación no era estadísticamente significativa (p-valor 0.346) (Figura 6).

| Variables en la ecuación      |      |                |      |    |      |        |
|-------------------------------|------|----------------|------|----|------|--------|
|                               | B    | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
| Paso 1 <sup>a</sup> ángulo(1) | ,944 | 1,002          | ,888 | 1  | ,346 | 2,571  |
| Constante                     | ,560 | ,627           | ,797 | 1  | ,372 | 1,750  |

a. Variables especificadas en el paso 1: ángulo.

Figura 6. Análisis de la variable ángulo

En relación a la evolución de la inserción en función del número de paredes los defectos se agruparon en dos categorías: defectos de 1pared y/o 1-2 paredes, y defectos de 2 paredes. Se calculó que la probabilidad de ganar  $\geq 3\text{mm}$  de inserción disminuía en 0.55 veces (95% intervalo de confianza: 0.159-1.920) cuando el defecto era de 1pared en comparación a cuando era de 2 paredes. Del mismo modo que en el caso de la angulación del defecto, esta asociación no era estadísticamente significativa (p-valor 0.351) (Figura 7).

| Variables en la ecuación       |       |                |       |    |      |        |
|--------------------------------|-------|----------------|-------|----|------|--------|
|                                | B     | Error estándar | Wald  | gl | Sig. | Exp(B) |
| Paso 1 <sup>a</sup> paredes(1) | -,593 | ,635           | ,871  | 1  | ,351 | ,553   |
| Constante                      | ,460  | ,369           | 1,553 | 1  | ,213 | 1,583  |

a. Variables especificadas en el paso 1: paredes.

Figura 7. Análisis de la número de paredes.

### **6.5. Resumen.**

Tras el análisis estadístico de los datos recogidos después de 12 meses de evaluación se observó que ambos grupos de tratamiento obtenían resultados estadísticamente significativos en cuanto a reducción de la profundidad de sondaje, ganancia de inserción y reducción del componente infraóseo radiográfico. Estas diferencias significativas se mantenían tanto a los 6 meses como a los 12 meses respecto a la situación inicial, concluyendo que ambos grupos de tratamiento, Emdogain® sólo o la combinación de Emdogain® con Bone Ceramic®, son efectivos en la mejoría de los parámetros clínicos y radiográficos de defectos infraóseos no contenidos. Sin embargo, no se ha demostrado que una terapia sea superior a la otra, al no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en ninguna variable ni en ningún momento en el tiempo de evaluación. Por lo tanto, se han confirmado todas las hipótesis nulas y se han rechazado las hipótesis alternativas.

Además se observó que aunque existe una asociación entre el ángulo del defecto y el número de paredes residuales en relación a la ganancia de inserción final, esta asociación no era estadísticamente significativa.





DISCUSIÓN



## 7. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio han mostrado que el tratamiento de defectos infraóseos no contenidos, mediante la aplicación de Emdogain® o con la combinación de Emdogain® y Bone Ceramic®, conducen a una reducción de la profundidad de sondaje ( $3.30\pm 1.89\text{mm}$  y  $3.14\pm 1.95\text{mm}$ , respectivamente), ganancia de inserción ( $2.65\pm 2.18\text{mm}$  y  $2.38\pm 2.17\text{mm}$ ) y relleno óseo ( $2.60\pm 2.03\text{mm}$  y  $2.71\pm 1.79\text{mm}$ ) estadísticamente significativos después de 12 meses del inicio del estudio. Por contra, estas diferencias no son significativas cuando se comparan los dos grupos de tratamiento. En consecuencia, puede deducirse que el uso de cualquiera de las dos modalidades de tratamiento es efectiva en mejorar los parámetros clínicos y radiográficos de los defectos infraóseos no contenidos. Sin embargo, ninguna de las dos modalidades es superior a la otra.

### **7.1 Resultados del grupo control.**

La evaluación de los resultados del grupo control está en consonancia con los de varios ensayos clínicos controlados (63, 81, 97-100) donde también se evalúa el uso de Emdogain® en defectos no contenidos de 1-2 paredes. Heijl y cols.(63) comparan la aplicación de Emdogain® versus el colgajo de desbridamiento y encuentran una reducción de la profundidad de sondaje de  $3.1\pm 1.0\text{mm}$ , ganancia de inserción de  $2.2\pm 1.1\text{mm}$  y relleno óseo radiográfico de  $2.6\pm 1.7\text{mm}$ , mostrando resultados superiores frente a sólo desbridamiento quirúrgico. De igual modo, Siciliano y cols.(81) comparan Emdogain® con la regeneración tisular guiada y observan una reducción de la profundidad de sondaje de  $2.9\pm 2.1\text{mm}$  y ganancia de inserción de  $2.4\pm 2.2\text{mm}$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas a lo largo del periodo de seguimiento del grupo control. Sin embargo, el tratamiento mediante regeneración tisular guiada, en el grupo test, revela resultados superiores y significativos al grupo control. Otros ensayos clínicos, donde se compara Emdogain® con la terapia combinada, siguen la misma línea de resultados que el presente estudio,

logrando diferencias significativas en el grupo Emdogain® durante todo el periodo de seguimiento, pero no entre test y control. (94, 97-101)

Cabe destacar que, la mayoría de los ensayos clínicos (76, 80, 102-104) y revisiones sistemáticas (75, 105-107) publicados en regeneración de defectos infraóseos con Emdogain® se realizan incluyendo defectos más contenidos, de 2 y 3 paredes, obteniendo resultados clínicos y radiográficos superiores a los del presente estudio. Esto sugiere de nuevo, que la morfología no contenida del defecto puede condicionar unos resultados clínicos y radiográficos inferiores, especialmente con la aplicación de Emdogain®, ya que su formulación viscosa no es capaz de soportar el colgajo provocando un colapso de los tejidos blandos y limitando la preservación del espacio para la regeneración periodontal (61, 108).

### **7.2. Resultados del grupo test.**

La ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre grupos sugiere que el uso añadido de Bone Ceramic® a Emdogain® no ofrece beneficio alguno en la resolución clínica y radiográfica de estos defectos infraóseos. Se advierte que, aunque no hay diferencias entre grupos, los valores clínicos del grupo test alcanzan resultados inferiores que el grupo control. Tras 12 meses, el grupo test presenta una menor reducción de la profundidad de sondaje, menor ganancia de inserción y mayor recesión que el grupo control. De nuevo, esto puede indicar que el injerto aloplástico Bone Ceramic® dificulta de algún modo la resolución de estos defectos.

Aunque Bone Ceramic® se ha descrito como un material con propiedades osteoconductoras, no todos los estudios publicados están en acuerdo. Se ha evidenciado que además de no ser un correcto osteoconductor y presentar una tasa de reabsorción muy lenta, sólo una mínima proporción de partículas del injerto quedan completamente rodeadas de nuevo hueso y están directamente involucradas en la formación ósea (86). Los resultados que obtiene este estudio señalan hacia un posible efecto inhibitorio de la

regeneración que pudiera ser debido al proceso de reabsorción, a la superficie de Bone Ceramic<sup>®</sup> y a la forma de las partículas. Sugiere que cuando se inicia el proceso de reabsorción del componente más soluble, el TCP, se degrada y en consecuencia libera fosfatasa alcalina, siendo este pH alcalino el que no favorece la regeneración periodontal. También menciona que la dificultad en la formación ósea pueda ser debida a la morfología de las partículas que son altamente irregulares con bordes afilados reduciendo por tanto el área de superficie y no consiguiendo una correcta adaptación a la superficie del defecto, dificultando la neovascularización.

En un estudio prospectivo de serie de casos (109), se evaluaron clínica e histológicamente el tratamiento de defectos infraóseos avanzados mediante la terapia combinada de Emdogain<sup>®</sup> y Bone Ceramic<sup>®</sup>. Clínicamente, obtienen una reducción de la profundidad de sondaje de  $3.3 \pm 1.4$  mm, similar a lo logrado en el presente estudio. Sin embargo, consiguen una mayor ganancia de inserción, probablemente debido a que no presentan cambios en la recesión gingival. Curiosamente, Sculean y cols.(109) no emplean técnicas de preservación de papila o microcirugía, que protejan el tejido gingival y minimicen la recesión, pero sí realizan un avance coronal de los colgajos que pueda haber condicionado un mejor comportamiento y adaptación de los tejidos blandos para obtener un cierre primario de la herida. En cambio, en el presente estudio, se decidió realizar una incisión mediante preservación de papila simplificada y sin avance coronal, motivo por el que pudiera quedar dificultado el cierre primario y la pérdida parcial del material de injerto. Histológicamente, Sculean y cols.(109) observan que en la mayoría de los casos se produce una encapsulación de las partículas de injerto con un epitelio largo de la unión y con ausencia o mínima formación ósea, datos que están en consonancia con una reciente revisión sistemática del uso combinado de Emdogain<sup>®</sup> con injertos aloplásticos (57).

En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos controlados donde se compara la regeneración de defectos infraóseos con Emdogain<sup>®</sup> y la

terapia combinada con Emdogain® y Bone Ceramic®. Actualmente, se han publicado 5 estudios que siguen una metodología similar a la del presente estudio. De estos 5 estudios publicados, 3 de ellos (97-99) forman parte del mismo grupo de trabajo, son estudios multicéntricos controlados y muestran en cada artículo los resultados obtenidos a los 6 meses (99), 12 meses (98) y 36 meses (97). Los otros dos estudios (100, 110) son ensayos clínicos controlados a 2 años y 4 años respectivamente.

En el estudio publicado por Hoffmann y cols.(97) se presentan resultados después de 36 meses de seguimiento, siendo significativos los resultados intra-grupo pero no encontrando diferencias entre grupos. A los 12 meses, se muestran valores de reducción de la profundidad de sondaje similares a los del presente trabajo ( $3.56\pm 1.7\text{mm}$  en el control y  $3,45\pm 1.9\text{mm}$  en el test), en cambio se advierte una menor ganancia de inserción tanto en el test como en el control. Probablemente, esto haya sido debido al incremento en aproximadamente 1.5mm de la recesión gingival respecto al inicio del estudio, casi el doble de recesión que la alcanzada con el presente trabajo (0.85mm), aunque curiosamente la técnica quirúrgica llevada a cabo es la preservación de papila simplificada, la misma técnica que se ha seguido en el este estudio. En la técnica original descrita por Cortellini y cols.(55) se describe un cambio mínimo de  $0.8\pm 1.6\text{mm}$  en la recesión gingival. Es posible que, aunque la técnica quirúrgica sea compatible con un menor trauma quirúrgico y una manipulación más delicada de los tejidos, el echo de añadir un sustituto óseo pueda dificultar el cierre de tejidos blandos. Además, en la técnica original se aplica únicamente Emdogain®, que sí ha demostrado una mejor cicatrización de los tejidos blandos (66).

Resulta interesante observar la evolución de los datos del estudio de Hoffman y cols.(97) tras 36 meses. En este periodo de tiempo, consigue un aumento de la ganancia de inserción y se reduce la recesión gingival aunque la profundidad de sondaje se mantiene estable. Los autores lo justifican con la presencia de un estricto programa de mantenimiento periodontal, con valores

muy aceptables de control de placa bacteriana (<15%) y también debido al abandono de pacientes, quizá los que presentaban resultados inferiores. En comparación con el presente estudio, los pacientes acudieron al programa de mantenimiento periodontal establecido, pero la evolución de las variables asociadas al control de la inflamación (IP, IG, SAS) se vieron incrementadas de manera significativa especialmente a los 12 meses. Aunque los valores de IP se mantuvieron por debajo del 25% en todo momento y el número de fumadores era una minoría, puede advertirse que tanto el tabaco como la higiene oral han podido minimizar los resultados del presente estudio, ya que son los principales factores que pueden influenciar los resultados a largo plazo tras la terapia regenerativa (43, 44, 111).

Pietruska y cols.(110) tampoco encuentra diferencias significativas entre grupos en su estudio a 4 años. Sin embargo, los resultados que obtiene son ligeramente superiores a la línea de resultados del estudio actual. Esto pudiera deberse a una mayor profundidad media inicial del defecto infraóseo ( $5.6\pm 1.4\text{mm}$ ) y a que también incluye defectos de 3 paredes, siendo por lo tanto defectos más profundos y contenidos desde un inicio. Los autores también advierten que el tamaño muestral es insuficiente para que el estudio tenga potencia. Es importante remarcar que, aunque es el estudio clínico publicado con mayor seguimiento, a 4 años, el tamaño muestral que presenta no dispone de la suficiente potencia para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

En cambio, De Leonardis y cols.(100) es el único estudio publicado donde se alcanzan resultados a favor de la terapia combinada de manera significativa. Estos resultados difieren de la mayoría de estudios publicados y del presente trabajo. Los motivos de estas diferencias podrían deberse a las diferencias en la profundidad del defecto inicial, a la ausencia de estandarización en las mediciones clínicas, a la técnica quirúrgica y el número de operadores. La media de la profundidad inicial del defecto infraóseo ( $6.77\pm 0.98\text{mm}$ ) supera en más de 2mm a la profundidad media inicial de los



defectos infraóseos del estudio actual, siendo defectos más profundos y con más probabilidad de conseguir mayor ganancia de inserción (47, 48). Tampoco emplean ningún sistema de estandarización en las mediciones clínicas y posicionamiento de la sonda (95), con lo que las mediciones puedan verse alteradas. A pesar de que indican que el examinador está calibrado, no mencionan si este ejercicio de calibración se ha ido repitiendo con frecuencia a lo largo de los dos años de duración del estudio para garantizar un mantenimiento de la reproducibilidad. Practican la preservación de papila simplificada como técnica quirúrgica (55), pero en todos los casos realizan una disección del periostio para conseguir un avance coronal. En la técnica original no se realiza este avance del colgajo en primera instancia. Por último, siempre es el mismo operador experimentado el que realiza la cirugía, a diferencia del presente estudio en el que son los estudiantes de postgrado los que ejecutan la intervención y por lo tanto tienen una menor experiencia y habilidad para el manejo quirúrgico pudiendo afectar a los resultados del tratamiento.

### ***7.3. Análisis de las variables ángulo y número de paredes.***

El análisis de las variables asociadas a la morfología del defecto han mostrado una tendencia, aunque no significativa, a ganar menos inserción cuando el defecto era de menor número de paredes y conforme aumentaba la variable ángulo. Esta asociación está en consonancia con diversos estudios (47, 48, 112-114) donde se concluye que una morfología poco contenida del defecto presenta una menor ganancia de inserción, dado que anatómicamente no es lo suficientemente estable para soportar el coágulo y fomentar la regeneración. Clínica y radiográficamente, los defectos infraóseos más profundos ganan más inserción y mayor relleno óseo que los defectos más superficiales. Sin embargo, en acuerdo con el estudio de Cortellini y cols.(47) se concluye que el potencial total de regeneración es similar en ambos tipos de defectos cuando se expresa en relación al porcentaje total del defecto al inicio del tratamiento, sugiriendo que tanto los defectos profundos como superficiales presentan el mismo potencial de regeneración. Pero en cambio, una reciente revisión sistemática (57) en biomateriales, comenta que la regeneración de los

defectos superficiales puede estar antagonizada en gran medida por factores microbiológicos y por el crecimiento epitelial hacia el defecto, debido a una mayor proximidad con el medio oral a diferencia de defectos más profundos que se encuentran más alejados.

En relación a la anchura del defecto, expresada como su angulación, la literatura científica observa que defectos más anchos y, por lo tanto de mayor angulación, presentan un menor potencial de regeneración (48, 112). En un estudio donde se trataron 242 defectos infraóseos mediante regeneración tisular guiada, mostraron que los defectos con un ángulo radiográfico  $\leq 25^\circ$  ganaban mayor inserción tras un año del tratamiento regenerativo que los defectos de más de  $\geq 37^\circ$  (112). Del mismo modo, otro estudio observacional evaluó dicha asociación entre la angulación del defecto y la ganancia de inserción final, pero en este caso mediante terapia regenerativa con Emdogain<sup>®</sup>. Se concluyó que defectos estrechos ( $\leq 22^\circ$ ) estaban asociados con una mayor probabilidad de obtener  $>3\text{mm}$  de ganancia de inserción que los defectos más anchos ( $\geq 36^\circ$ ) tras un año post-tratamiento regenerativo (83). Contrario a los anteriormente mencionados, un tercer estudio en el que también se analizaba la variable ángulo en relación a la ganancia de inserción, pero en este caso mediante terapia combinada con membrana y xenoinjerto, no encuentran dicha asociación (114). Observan que el factor angulación al inicio del tratamiento no ofrece un verdadero impacto en los resultados finales ni en las variables clínicas ni radiográficas a estudio. Si bien es cierto, que el rango intercuartílico ( $<20^\circ - >29^\circ$ ) que manejan en este estudio es muy estrecho, considerando defectos anchos a partir de  $29^\circ$ .

En el presente estudio, se obtienen rangos intercuartílicos de la variable ángulo ( $<24.75^\circ - >36.025^\circ$ ) más semejantes a los dos primeros estudios, esto explica que las muestras son más homogéneas en relación a esta variable. Sin embargo, en el presente trabajo no se hallan diferencias significativas entre la angulación inicial y la ganancia de inserción final, aunque existe una marcada tendencia a favor de esta asociación respaldada por la literatura (83, 112).

Aunque inicialmente las variables clínicas y radiográficas del estudio de Tsitoura y cols.(83) se asemejan a las del presente estudio, sí se observa un mayor porcentaje de defectos de 2 y 3 paredes (aproximadamente del 70%) en comparación con apenas un 30% de defectos de 1 pared. En la presente investigación se excluyen los defectos de 3 paredes, pudiendo ser ésta una variable que condicione las diferencias en los resultados.

En relación al número de paredes, la literatura científica muestra que existe una asociación significativa entre el número de paredes residuales y la ganancia de inserción final cuando se emplean técnicas de regeneración tisular guiada con membranas reabsorbibles o con Emdogain® (115). Del mismo modo, hay estudios que indican que el beneficio añadido de Emdogain® es mayor cuando se aplica en defectos de 3 paredes que en defectos de una sola pared (76, 116). En contraposición, una revisión sistemática reciente reconoce que el número de paredes preoperatorias del defecto no parece influenciar el resultado del tratamiento en términos de mediciones clínicas; considera más importante la cantidad y espesor de la encía residual y la adaptación del colgajo para el cierre primario de la herida (57). Por este motivo, con las técnicas actuales de cirugía mínimamente invasiva el impacto de esta morfología menos contenida se reduce, ya que estas técnicas consiguen preservar de manera más estable la papila interdental y el coágulo que se formará subyacente, restando importancia a la morfología inicial del defecto (54). Los resultados del presente estudio muestran que aunque hay una tendencia a ganar menos inserción cuando el defecto sólo contiene una pared, esta diferencia no es significativa y por lo tanto no ha influenciado en gran medida en los resultados del tratamiento. Además, se debe considerar que no se han incluido defectos de 3 paredes, y el análisis sólo se ha realizado con defectos de 1 y 2 paredes, a diferencia de los estudio previos.

#### **7.4. Otras terapias combinadas.**

Se han analizado tres revisiones sistemáticas y metanálisis (106, 107, 117) de reciente publicación que evalúan si la terapia combinada es superior al

uso único de Emdogain®. Incluyen a evaluación diversas combinaciones de Emdogain® con autoinjerto, xenoinjerto, aloinjerto e injertos aloplásticos. Sólo una de estas publicaciones (107) encuentra un beneficio adicional significativo, en cuanto a ganancia de inserción y reducción de la profundidad de sondaje, a favor de la terapia combinada. Sin embargo matiza que la influencia del tipo de injerto seleccionado y de la técnica quirúrgica sobre los resultados clínicos no está clara. Por el contrario, las otras dos revisiones no encuentran diferencias claras entre grupos. Li y cols.(106) sólo revelan diferencias a favor de la terapia combinada en relación al relleno óseo; Tu y cols.(117) encuentran diferencias escasas y con amplios intervalos en los resultados.

En conclusión, no parece estar claro el beneficio añadido de un sustituto óseo a Emdogain®, ni tampoco parece influenciar el origen de dicho material de injerto.

### **7.5. Limitaciones del estudio.**

Las limitaciones de la metodología de la presente investigación se desglosan en varios aspectos que se discuten a continuación:

- Tamaño muestral y seguimiento de la muestra
- Variables a estudio y estandarización (Sondaje óseo vs radiográfico)
- Calibración
- Técnica quirúrgica
- Número de operadores y experiencia

#### **7.5.1. Tamaño muestral y seguimiento de la muestra.**

En esta investigación se evalúan un total de 52 pacientes, en base a un cálculo del tamaño muestral necesario para dotar al estudio de la potencia suficiente para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Alguno de los estudios publicados no alcanza este valor y no tienen la potencia suficiente para garantizar que sus resultados sean fiables (110). Por el contrario, el presente estudio carece de un grupo control negativo que podría aportar un mayor peso a los resultados obtenidos. En cualquier caso, se han publicado varias investigaciones con metodología similar en las que sí se

incluye un tercer grupo como control negativo, realizando sólo el desbridamiento quirúrgico del defecto, y que aportan la evidencia científica suficiente para aseverar que ambas modalidades de tratamiento (Emdogain® sólo o en terapia combinada) son superiores al sólo desbridamiento (63, 100, 118-121).

Por último, son varios los artículos publicados que muestran un seguimiento mayor de 12 meses. Sería interesante una prolongación del seguimiento del presente estudio para evaluar el comportamiento de defectos infraóseos no contenidos a más largo plazo. Si bien es cierto, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables ente los 6 y 12 meses, y aunque los estudios publicados con un seguimiento superior (100, 110) tampoco encuentran diferencias significativas, una prolongación de la investigación aportaría más peso a la evidencia científica disponible en la actualidad.

### **7.5.2. Variables a estudio y estandarización.**

Las publicaciones en regeneración periodontal evalúan los mismos cambios de las variables clínicas que las del presente trabajo, es decir, cambios en la profundidad de sondaje, ganancia de inserción y recesión. La variable de relleno infraóseo es más discutible. En este estudio se determina mediante las mediciones radiográficas al igual que en otros estudios (100, 118, 122, 123) mediante la resta entre la distancia de la línea amelo-cementaria a la base del defecto (LAC-BD) y la distancia de la LAC a la extensión más coronal de la cresta alveolar (LAC-CA). En cambio, otras publicaciones lo evalúan midiendo la cantidad de tejido supracrestal mediante un sondaje óseo con anestesia. Según Renvert y cols.(124) existe una mayor correlación entre el sondaje óseo y la medición de la reentrada quirúrgica en relación al relleno del defecto. En cambio, la medición radiográfica obtuvo un menor grado de correlación siendo más impreciso discernir los cambios de densidad que se producen en la radiografía. En cualquier caso, el análisis radiográfico se trata de un método válido y empleado en muchos estudios y que carece de ser

altamente invasivo, ya que no es necesaria la aplicación de anestesia para poder realizar la medición.

En este estudio se han aplicado métodos validados en la literatura para conseguir la mayor estandarización posible en la repetición de las mediciones durante el seguimiento del estudio (95). El uso de la férula de posicionamiento y la plantilla milimetrada han permitido medir con precisión cada una de las variables. Por el contrario, en esta investigación no se emplean sondas de presión constante que estandaricen la fuerza para sondear, sólo se ha estandarizado la posición.

### **7.5.3. Calibración.**

En la mayoría de las publicaciones, sólo es un profesional experimentado el que realiza las mediciones, en cambio en el presente estudio se han considerado dos investigadores ajenos al tratamiento a realizar. El aumento del número de personas que intervienen en las mediciones puede condicionar un sesgo en los resultados de la investigación. Por ello, estos dos investigadores realizaron un ejercicio de calibración antes de iniciar el estudio hasta que estuvieron calibrados. Sin embargo, a diferencia de otras investigaciones, este ejercicio de calibración se repitió a lo largo del estudio para garantizar el mantenimiento de la reproducibilidad.

### **7.5.4. Técnica quirúrgica.**

Parece que hay consenso en la literatura en cuanto a qué técnica quirúrgica emplear en regeneraciones periodontales (33). Las técnicas de preservación de papila y el manejo más cuidado de los tejidos blandos mejoran el éxito de la regeneración. Al igual que en la mayoría de publicaciones, se llevó a cabo la técnica de preservación de papila simplificada sin movilizar la línea mucogingival y por lo tanto sin avanzar coronalmente los colgajos. Esto condicionó que en ocasiones en el grupo test no se consiguiera un cierre de tejidos blandos de manera pasiva y se entorpeciera la cicatrización a la semana, pudiendo visualizar gránulos del material aloplástico. También puede haberse debido a un exceso de relleno de material de injerto en el defecto que

dificultara el sellado. En cambio en el grupo control, donde sólo se aplicaba Emdogain<sup>®</sup>, los resultados coincidieron con los de la técnica quirúrgica original (55). Sería interesante considerar de antemano, que en aquellas ocasiones donde se emplea un material de injerto, se realicen maniobras en los colgajos para facilitar el avance coronal de los tejidos y así obtener un cierre primario sin tensión que contenga el material de injerto sin riesgo a que se exponga.

Si bien se han descrito técnicas quirúrgicas posteriormente que son mucho menos invasivas que la preservación de papila simplificada (54, 125). Estas técnicas consiguen llevar a cabo la regeneración periodontal sin apenas manipular los tejidos blandos, movilizándolo únicamente uno de los colgajos. Se trata de cirugías muy técnico-sensibles que precisan de habilidad y experiencia del cirujano y que sólo pueden aplicarse en casos seleccionados. En cambio, la literatura disponible concluye que los resultados son similares cuando se compara elevar uno o los dos colgajos (126, 127). En el presente estudio, se decidió realizar una técnica que permitiera estandarizar todos los casos y de más fácil manejo quirúrgico.

#### **7.5.5. Número de operadores y experiencia**

En el presente estudio, son varios los operadores que realizan la cirugía siendo todos estudiantes de postgrado. La falta de experiencia del cirujano y de habilidades quirúrgicas en tratamientos tan técnico-sensibles (128) condiciona los resultados de la terapia regenerativa y esto ha podido repercutir negativamente en los resultados del presente estudio. Aunque en el resto de investigaciones publicadas la mayoría de las intervenciones son realizadas por un único cirujano experimentado, tampoco se encuentran diferencias respecto a los resultados presentados en este trabajo.

**CONCLUSIONES**





## 8. CONCLUSIONES

1. La terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® no ha mostrado ser superior clínicamente comparado con el uso de Emdogain® en términos de ganancia de inserción.
2. La terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® no ha mostrado ser superior clínicamente comparado con el uso de Emdogain® en términos de reducción de la profundidad de sondaje.
3. La terapia combinada de Emdogain® y Bone Ceramic® no ha mostrado ser superior radiográficamente comparado con el uso de Emdogain® en términos de reducción del componente infraóseo radiográfico.
4. La angulación del defecto y el número de paredes no han influido de manera significativa en la ganancia de inserción final.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology*. 1999;4(1):1-6.
2. Loe H, Theilade E, Jensen SB. EXPERIMENTAL GINGIVITIS IN MAN. *J Periodontol*. 1965;36:177-87.
3. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 suppl.):S24-S9.
4. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, et al. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015;86(5):611-22.
5. Peltzer K, Hewlett S, Yawson AE, Moynihan P, Preet R, Wu F, et al. Prevalence of loss of all teeth (edentulism) and associated factors in older adults in China, Ghana, India, Mexico, Russia and South Africa. *International journal of environmental research and public health*. 2014;11:11308-24.
6. Linden GJ, Herzberg MC. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 suppl):S20-S3.
7. Chapple IL, Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 suppl):S106-S12.
8. Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013;84(4 suppl):S164-S9.
9. Lindhe J, Nyman S. The effect of plaque control and surgical pocket elimination on the establishment and maintenance of periodontal health. A longitudinal study of periodontal therapy in cases of advanced disease. *J Clin Periodontol*. 1975;2:67-79.
10. Bowers GM, Chadroff B, Carnevale R, Mellonig J, Corio R, Emerson J, et al. Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans. Part I. *J Periodontol*. 1989;60(12):664-74.

11. Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, et al. Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol*. 2015;86(2 Suppl):S105-S7.
12. Kinane DF, Peterson M, Stathopoulou PG. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2006;40:107-19.
13. Ramseier CA, Suvan JE. Behaviour change counselling for tobacco use cessation and promotion of healthy lifestyles: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S47-S58.
14. Almomani F, Brown C, Williams KB. The effect of an oral health promotion program for people with psychiatric disabilities. *Psychiatric rehabilitation journal*. 2006;29(4):274-81.
15. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: managing peri-implant mucositis. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S152-7.
16. Petersilka GJ, Ehmke B, Flemmig TF. Antimicrobial effects of mechanical debridement. *Periodontol 2000*. 2002;28:56-71.
17. Segelnick SL, Weinberg MA. Reevaluation of initial therapy: when is the appropriate time? *J Periodontol*. 2006;77:1598-601.
18. Lang NP, Tonetti MS. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health Prev Dent*. 2003;1(1):7-16.
19. Axelsson P, Nystrom B, Lindhe J. The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *J Clin Periodontol*. 2004;31(9):749-57.
20. Trombelli L, Franceschetti G, Farina R. Effect of professional mechanical plaque removal performed on a long-term, routine basis in the secondary prevention of periodontitis: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S221-S36.
21. Caffesse RG, Sweeney PL, Smith BA. Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *J Clin Periodontol*. 1986;13(3):205-10.
22. Rateitschak-Pluss EM, Schwarz JP, Guggenheim R, Duggelin M, Rateitschak KH. Non-surgical periodontal treatment: where are the limits? An SEM study. *J Clin Periodontol*. 1992;19(4):240-4.
23. Schluger S. Osseous resection; a basic principle in periodontal surgery. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1949;2(3):316-25.

24. Goldman H, Cohen W. The infrabony pocket: classification and treatment. *J Periodontol.* 1958;29:272-91.
25. Papapanou PN, Wennstrom JL. The angular bony defect as indicator of further alveolar bone loss. *J Clin Periodontol.* 1991;18(5):317-22.
26. Magnusson I, Lindhe J, Yoneyama T, Liljenberg B. Recolonization of a subgingival microbiota following scaling in deep pockets. *J Clin Periodontol.* 1984;11(3):193-207.
27. Goldman HM. Gingivectomy. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology.* 1951;4(9):1136-57.
28. Widman L. The operative treatment of pyorrhea alveolaris. A new surgical method. *British Dental Journal.* 1918;1:293.
29. Ramfjord SP, Nissle RR. The modified widman flap. *J Periodontol.* 1974;45(8):601-7.
30. Friedman N. Mucogingival surgery. The apically repositioned flap. *J periodontol.* 1962;33:328-40.
31. Ochsenbein C. A primer for osseous surgery. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1986;6(1):8-47.
32. Nyman S, Gottlow J, Karring T, Lindhe J. The regenerative potential of the periodontal ligament. An experimental study in the monkey. *J Clin Periodontol.* 1982;9(3):257-65.
33. Kao RT, Nares S, Reynolds MA. Periodontal regeneration - intrabony defects: a systematic review from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015;86(2 Suppl):S77-104.
34. Lang NP, Lindhe J. Periodontal wound healing. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry.* 6th ed. UK2015. p. 521-35.
35. Nabers CL, O'Leary TJ. Autogenous bone transplant in the treatment of osseous defects. *J Periodontol.* 1965;36:5-14.
36. Nyman S, Gottlow J, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation by guided tissue regeneration. *J Periodontal Res.* 1987;22(3):252-4.
37. Haggerty PC, Maeda I. Autogenous bone grafts: a revolution in the treatment of vertical bone defects. *J Periodontol.* 1971;42(10):626-41.
38. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1982;9(4):290-6.
39. Schallhorn RG. The use of autogenous hip marrow biopsy implants for bony craters defects. *J Periodontol.* 1968;39(3):145-7.



40. Melcher AH. On the repair potential of periodontal tissues. *J Periodontol.* 1976;47(5):256-60.
41. Wang HL, Greenwell H, Fiorellini J, Giannobile W, Offenbacher S, Salkin L, et al. Periodontal regeneration. *J Periodontol.* 2005;76(9):1601-22.
42. Cortellini P, Tonetti MS. Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration *Periodontol 2000.* 2000;22:104-32.
43. Cortellini P, Pini-Prato G, Tonetti M. Periodontal regeneration of human infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol.* 1994;21(9):606-10.
44. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Effect of cigarette smoking on periodontal healing following GTR in infrabony defects. A preliminary retrospective study. *J Clin Periodontol.* 1995;22(3):229-34.
45. Martinez-Canut P, Lorca A, Magan R. Smoking and periodontal disease severity. *J Clin Periodontol.* 1995;22(10):743-9.
46. Cortellini P, Bowers GM. Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1995;15(2):128-45.
47. Cortellini P, Carnevale G, Sanz M, Tonetti MS. Treatment of deep and shallow intrabony defects. A multicenter randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 1998;25(12):981-7.
48. Tonetti MS, Pini-Prato G, Cortellini P. Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J Periodontol.* 1993;64(10):934-40.
49. Cosyn J, Cleymaet R, Hanselaer L, De Bruyn H. Regenerative periodontal therapy of infrabony defects using minimally invasive surgery and a collagen-enriched bovine-derived xenograft: a 1-year prospective study on clinical and aesthetic outcome. *J Clin Periodontol.* 2012;39(10):979-86.
50. Cortellini P, Tonetti MS. Evaluation of the effect of tooth vitality on regenerative outcomes in infrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2001;28(7):672-9.
51. Schulz A, Hilgers RD, Niedermeier W. The effect of splinting of teeth in combination with reconstructive periodontal surgery in humans. *Clinical oral investigations.* 2000;4(2):98-105.
52. Cortellini P, Tonetti MS. Microsurgical approach to periodontal regeneration. Initial evaluation in a case cohort. *J Periodontol.* 2001;72(4):559-69.

53. Trejo PM, Weltman RL. Favorable periodontal regenerative outcomes from teeth with presurgical mobility: a retrospective study. *J Periodontol.* 2004;75(11):1532-8.
54. Cortellini P, Tonetti MS. Improved wound stability with a modified minimally invasive surgical technique in the regenerative treatment of isolated interdental intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2009;36(1):157-63.
55. Cortellini P, Prato GP, Tonetti MS. The simplified papilla preservation flap. A novel surgical approach for the management of soft tissues in regenerative procedures. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1999;19(6):589-99.
56. Cortellini P, Tonetti MS. Minimally invasive surgical technique and enamel matrix derivative in intra-bony defects. I: Clinical outcomes and morbidity. *J Clin Periodontol.* 2007;34(12):1082-8.
57. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A. Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol 2000.* 2015;68(1):182-216.
58. Needleman IG, Worthington HV, Giedrys-Leeper E, Tucker RJ. Guided tissue regeneration for periodontal infra-bony defects. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006(2):Cd001724.
59. Hammarstrom L. Enamel matrix, cementum development and regeneration. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 2):658-68.
60. Cochran DL, King GN, Schoolfield J, Velasquez-Plata D, Mellonig JT, Jones A. The effect of enamel matrix proteins on periodontal regeneration as determined by histological analyses. *J Periodontol.* 2003;74(7):1043-55.
61. Mellonig JT. Enamel matrix derivative for periodontal reconstructive surgery: technique and clinical and histologic case report. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 1999;19(1):9-19.
62. Sculean A, Donos N, Windisch P, Brex M, Gera I, Reich E, et al. Healing of human intrabony defects following treatment with enamel matrix proteins or guided tissue regeneration. *J Periodontol Res.* 1999;34(6):310-22.
63. Heijl L, Heden G, Svardstrom G, Ostgren A. Enamel matrix derivative (EMDOGAIN) in the treatment of intrabony periodontal defects. *J Clin Periodontol.* 1997;24(9 Pt 2):705-14.
64. Mellonig JT, Valderrama P, Gregory HJ, Cochran DL. Clinical and histologic evaluation of non-surgical periodontal therapy with enamel matrix derivative: a report of four cases. *J Periodontol.* 2009;80(9):1534-40.

65. Sculean A, Schwarz F, Becker J, Brex M. The application of an enamel matrix protein derivative (Emdogain) in regenerative periodontal therapy: a review. *Med Princ Pract.* 2007;16(3):167-80.
66. Miron RJ, Sculean A, Cochran DL, Froum S, Zucchelli G, Nemcovsky C, et al. 20 years of Enamel Matrix Derivative: The past, the present and the future. *J Clin Periodontol.* 2016.
67. Trombelli L, Farina R. Clinical outcomes with bioactive agents alone or in combination with grafting or guided tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8 Suppl):117-35.
68. Chambrone L, Pannuti CM, Tu YK, Chambrone LA. Evidence-based periodontal plastic surgery. II. An individual data meta-analysis for evaluating factors in achieving complete root coverage. *J Periodontol.* 2012;83(4):477-90.
69. Froum SJ, Froum SH, Rosen PS. A Regenerative Approach to the Successful Treatment of Peri-implantitis: A Consecutive Series of 170 Implants in 100 Patients with 2- to 10-Year Follow-up. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2015;35(6):857-63.
70. Cheng GL, Fu E, Tu YK, Shen EC, Chiu HC, Huang RY, et al. Root coverage by coronally advanced flap with connective tissue graft and/or enamel matrix derivative: a meta-analysis. *J Periodontol Res.* 2015;50(2):220-30.
71. Zucchelli G, Mazzotti C, Tirone F, Mele M, Bellone P, Mounssif I. The connective tissue graft wall technique and enamel matrix derivative to improve root coverage and clinical attachment levels in Miller Class IV gingival recession. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014;34:601-9.
72. Kim SG, Ryu SI. Enamel matrix derivative for replanted teeth in animal models: a systematic review and meta- analysis. *Restor Dent Endod.* 2013;38(4):194-203.
73. Tuna EB, Arai K, Tekkesin MS, Seymen F, Gencay K, Kuboyama N, et al. Effect of fibroblast growth factor and enamel matrix derivative treatment on root resorption after delayed replantation. *Dental traumatology : official publication of International Association for Dental Traumatology.* 2015;31(1):49-56.
74. Al-Hezaimi K, Javed F, Al-Fouzan K, Tay F. Efficacy of the enamel matrix derivative in direct pulp capping procedures: a systematic review. *Aust Endod J.* 2013;39(3):171-5.
75. Esposito M, Grusovin MG, Papanikolaou N, Coulthard P, Worthington HV. Enamel matrix derivative (Emdogain(R)) for periodontal tissue regeneration in

- intrabony defects. The Cochrane database of systematic reviews. 2009(4):247-66.
76. Tonetti MS, Lang NP, Cortellini P, Suvan JE, Adriaens P, Dubravec D, et al. Enamel matrix proteins in the regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2002;29:317-25.
  77. Gottlow J, Nyman S, Karring T, Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *J Clin Periodontol.* 1984;11(8):494-503.
  78. Gottlow J, Nyman S, Lindhe J, Karring T, Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration. Case reports. *J Clin Periodontol.* 1986;13(6):604-16.
  79. Sculean A, Donos N, Miliauskaite A, Arweiler N, Brex M. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or bioabsorbable membranes. A 4-year follow-up split-mouth study. *J Periodontol.* 2001;72(12):1695-701.
  80. Sanz M, Tonetti MS, Zabalegui I, Sicilia A, Blanco J, Rebelo H, et al. Treatment of intrabony defects with enamel matrix proteins or barrier membranes: results from a multicenter practice-based clinical trial. *J Periodontol.* 2004;75(5):726-33.
  81. Siciliano VI, Andreuccetti G, Siciliano AI, Blasi A, Sculean A, Salvi GE. Clinical outcomes after treatment of non-contained intrabony defects with enamel matrix derivative or guided tissue regeneration: a 12-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2011;82(1):62-71.
  82. Tu YK, Tugnait A, Clerehugh V. Is there a temporal trend in the reported treatment efficacy of periodontal regeneration? A meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Clin Periodontol.* 2008;35(2):139-46.
  83. Tsitoura E, Tucker R, Suvan J, Laurell L, Cortellini P, Tonetti M. Baseline radiographic defect angle of the intrabony defect as a prognostic indicator in regenerative periodontal surgery with enamel matrix derivative. *J Clin Periodontol.* 2004;31(8):643-7.
  84. Birang R, Abouei MS, Razavi SM, Zia P, Soolari A. The effect of an enamel matrix derivative (Emdogain) combined with bone ceramic on bone formation in mandibular defects: a histomorphometric and immunohistochemical study in the canine. *TheScientificWorldJournal.* 2012;2012:196791.
  85. Wongwitwichot P, Kaewsrichan J, Chua KH, Ruszymah BH. Comparison of TCP and TCP/HA Hybrid Scaffolds for Osteoconductive Activity. *The open biomedical engineering journal.* 2010;4:279-85.

86. Escobar T, Almeida e Sousa J, Portela A, Vasconcelos M, Faria de Almeida R. The effect of a biphasic calcium phosphate on bone healing: a pilot study in rats. *The International journal of oral & maxillofacial implants.* 2014;29(6):1322-31.
87. Yip I, Ma L, Mattheos N, Dard M, Lang NP. Defect healing with various bone substitutes. *Clinical oral implants research.* 2015;26(5):606-14.
88. Dori F, Arweiler NB, Szanto E, Agics A, Gera I, Sculean A. Ten-year results following treatment of intrabony defects with an enamel matrix protein derivative combined with either a natural bone mineral or a beta-tricalcium phosphate. *J Periodontol.* 2013;84(6):749-57.
89. Nery EB, LeGeros RZ, Lynch KL, Lee K. Tissue response to biphasic calcium phosphate ceramic with different ratios of HA/beta TCP in periodontal osseous defects. *J Periodontol.* 1992;63(9):729-35.
90. Zafiropoulos GG, Hoffmann O, Kasaj A, Willershausen B, Weiss O, Van Dyke TE. Treatment of intrabony defects using guided tissue regeneration and autogenous spongiosa alone or combined with hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate bone substitute or bovine-derived xenograft. *J Periodontol.* 2007;78(11):2216-25.
91. Piattelli A, Scarano A, Mangano C. Clinical and histologic aspects of biphasic calcium phosphate ceramic (BCP) used in connection with implant placement. *Biomaterials.* 1996;17(18):1767-70.
92. Jensen SS, Yeo A, Dard M, Hunziker E, Schenk R, Buser D. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects: a histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clinical oral implants research.* 2007;18(6):752-60.
93. Schwarz F, Herten M, Ferrari D, Wieland M, Schmitz L, Engelhardt E, et al. Guided bone regeneration at dehiscence-type defects using biphasic hydroxyapatite + beta tricalcium phosphate (Bone Ceramic) or a collagen-coated natural bone mineral (BioOss Collagen): an immunohistochemical study in dogs. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2007;36(12):1198-206.
94. Sculean A, Barbe G, Chiantella GC, Arweiler NB, Berakdar M, Brecx M. Clinical evaluation of an enamel matrix protein derivative combined with a bioactive glass for the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol.* 2002;73(4):401-8.
95. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with

- bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol.* 2000;71(7):1110-6.
96. Polson AM. The research team, calibration, and quality assurance in clinical trials in periodontics. *Annals of periodontology / the American Academy of Periodontology.* 1997;2(1):75-82.
97. Hoffmann T, Al-Machot E, Meyle J, Jervoe-Storm PM, Jepsen S. Three-year results following regenerative periodontal surgery of advanced intrabony defects with enamel matrix derivative alone or combined with a synthetic bone graft. *Clinical oral investigations.* 2016;20(2):357-64.
98. Meyle J, Hoffmann T, Topoll H, Heinz B, Al-Machot E, Jervoe-Storm PM, et al. A multi-centre randomized controlled clinical trial on the treatment of intra-bony defects with enamel matrix derivatives/synthetic bone graft or enamel matrix derivatives alone: results after 12 months. *J Clin Periodontol.* 2011;38(7):652-60.
99. Jepsen S, Topoll H, Rengers H, Heinz B, Teich M, Hoffmann T, et al. Clinical outcomes after treatment of intra-bony defects with an EMD/synthetic bone graft or EMD alone: a multicentre randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2008;35(5):420-8.
100. De Leonardis D, Paolantonio M. Enamel matrix derivative, alone or associated with a synthetic bone substitute, in the treatment of 1- to 2-wall periodontal defects. *J Periodontol.* 2013;84(4):444-55.
101. Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2002;73(4):433-40.
102. Sculean A, Pietruska M, Schwarz F, Willershausen B, Arweiler NB, Auschill TM. Healing of human intrabony defects following regenerative periodontal therapy with an enamel matrix protein derivative alone or combined with a bioactive glass. A controlled clinical study. *J Clin Periodontol.* 2005;32(1):111-7.
103. Yilmaz S, Cakar G, Yildirim B, Sculean A. Healing of two and three wall intrabony periodontal defects following treatment with an enamel matrix derivative combined with autogenous bone. *J Clin Periodontol.* 2010;37(6):544-50.
104. Cortellini P, Tonetti MS. Clinical and radiographic outcomes of the modified minimally invasive surgical technique with and without regenerative materials: a randomized-controlled trial in intra-bony defects. *J Clin Periodontol.* 2011;38(4):365-73.

105. Venezia E, Goldstein M, Boyan BD, Schwartz Z. The use of enamel matrix derivative in the treatment of periodontal defects: a literature review and meta-analysis. *Critical reviews in oral biology and medicine* : an official publication of the American Association of Oral Biologists. 2004;15(6):382-402.
106. Li W, Xiao L, Hu J. The use of enamel matrix derivative alone versus in combination with bone grafts to treat patients with periodontal intrabony defects: a meta-analysis. *Journal of the American Dental Association* (1939). 2012;143(9):e46-56.
107. Matarasso M, Iorio-Siciliano V, Blasi A, Ramaglia L, Salvi GE, Sculean A. Enamel matrix derivative and bone grafts for periodontal regeneration of intrabony defects. A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*. 2015;19(7):1581-93.
108. Susin C, Fiorini T, Lee J, De Stefano JA, Dickinson DP, Wikesjo UM. Wound healing following surgical and regenerative periodontal therapy. *Periodontol* 2000. 2015;68(1):83-98.
109. Sculean A, Windisch P, Szendroi-Kiss D, Horvath A, Rosta P, Becker J, et al. Clinical and histologic evaluation of an enamel matrix derivative combined with a biphasic calcium phosphate for the treatment of human intrabony periodontal defects. *J Periodontol*. 2008;79(10):1991-9.
110. Pietruska M, Pietruski J, Nagy K, Brex M, Arweiler NB, Sculean A. Four-year results following treatment of intrabony periodontal defects with an enamel matrix derivative alone or combined with a biphasic calcium phosphate. *Clinical oral investigations*. 2012;16(4):1191-7.
111. Silvestri M, Rasperini G, Milani S. 120 infrabony defects treated with regenerative therapy: long-term results. *J Periodontol*. 2011;82(5):668-75.
112. Cortellini P, Tonetti M. Radiographic defect angle influences the outcomes of GTR therapy in intrabony defects. 77th General Session of the IADR, Vancouver, Canada, March 10–13. 1999.
113. Tonetti MS, Prato GP, Cortellini P. Factors affecting the healing response of intrabony defects following guided tissue regeneration and access flap surgery. *J Clin Periodontol*. 1996;23(6):548-56.
114. Linares A, Cortellini P, Lang NP, Suvan J, Tonetti MS. Guided tissue regeneration/deproteinized bovine bone mineral or papilla preservation flaps alone for treatment of intrabony defects. II: radiographic predictors and outcomes. *J Clin Periodontol*. 2006;33(5):351-8.

115. Silvestri M, Sartori S, Rasperini G, Ricci G, Rota C, Cattaneo V. Comparison of infrabony defects treated with enamel matrix derivative versus guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane. *J Clin Periodontol.* 2003;30(5):386-93.
116. Tonetti MS, Fourmouis I, Suvan J, Cortellini P, Bragger U, Lang NP. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol.* 2004;31(12):1092-8.
117. Tu YK, Needleman I, Chambrone L, Lu HK, Faggion CM, Jr. A Bayesian network meta-analysis on comparisons of enamel matrix derivatives, guided tissue regeneration and their combination therapies. *J Clin Periodontol.* 2012;39(3):303-14.
118. Okuda K, Momose M, Miyazaki A, Murata M, Yokoyama S, Yonezawa Y, et al. Enamel matrix derivative in the treatment of human intrabony osseous defects. *J Periodontol.* 2000;71(12):1821-8.
119. Silvestri M, Ricci G, Rasperini G, Sartori S, Cattaneo V. Comparison of treatments of infrabony defects with enamel matrix derivative, guided tissue regeneration with a nonresorbable membrane and Widman modified flap. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2000;27(8):603-10.
120. Dybvik T, Leknes KN, Boe OE, Skavland RJ, Albandar JM. Bioactive ceramic filler in the treatment of severe osseous defects: 12-month results. *J Periodontol.* 2007;78(3):403-10.
121. Mitani A, Takasu H, Horibe T, Furuta H, Nagasaka T, Aino M, et al. Five-year clinical results for treatment of intrabony defects with EMD, guided tissue regeneration and open-flap debridement: a case series. *J Periodontol Res.* 2015;50(1):123-30.
122. Guida L, Annunziata M, Belardo S, Farina R, Scabbia A, Trombelli L. Effect of autogenous cortical bone particulate in conjunction with enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intraosseous defects. *J Periodontol.* 2007;78(2):231-8.
123. Zucchelli G, Amore C, Montebugnoli L, De Sanctis M. Enamel matrix proteins and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a comparative controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2003;74(12):1725-35.



124. Renvert S, Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. I. Comparative study of clinical methods. *J Clin Periodontol*. 1981;8(5):387-99.
125. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Wikesjo UM, Farina R. Single flap approach with and without guided tissue regeneration and a hydroxyapatite biomaterial in the management of intraosseous periodontal defects. *J Periodontol*. 2010;81(9):1256-63.
126. Trombelli L, Simonelli A, Schincaglia GP, Cucchi A, Farina R. Single-flap approach for surgical debridement of deep intraosseous defects: a randomized controlled trial. *J Periodontol*. 2012;83(1):27-35.
127. Schincaglia GP, Hebert E, Farina R. Single versus double flap approach in periodontal regenerative treatment. 2015;42(6):557-66.
128. Tonetti MS, Jepsen S. Clinical efficacy of periodontal plastic surgery procedures: consensus report of Group 2 of the 10th European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2014;41 Suppl 15:S36-43.

ANEXOS



## Anexo 1. Carta de aprobación del proyecto como Tesis Doctoral

|   |  |                       |
|---|--|-----------------------|
|  | Universitat<br>Internacional<br>de Catalunya | Escola<br>de Doctorat |
|---|--|-----------------------|

Barcelona, 22 de enero de 2014

Sra. Meritxell Losada Martínez  
Berruguete 120, 3º 2ª  
08035, Barcelona

Estimado Sr.

Por la presente, le comunico que la Comisión Académica del Doctorado en Ciencias de la Salud, en su sesión del pasado 14 de enero, y una vez estudiada su solicitud ha acordado:

Se acuerda admitir a la Sra. Meritxell Losada Martínez al Periodo de Investigación del Doctorado de Odontología.

Se acuerda aprobar el Proyecto de Tesis titulado "Regeneración de defectos intraóseos no contenidos mediante terapia combinada de Emdogain® + BoneCeramic®. Estudio clínico controlado aleatorio a doble ciego", y nombrar al Dr. Antonio Santos Alemany como Director, a la Dra. Àngels Pujol como Codirectora de la Tesis.

Adicionalmente, se le informa que la normativa de la UIC establece que debe obtener una evaluación favorable del Comité de Ética en la Investigación, antes de la puesta en marcha de la investigación. Deberá aportar este informe cuando lo obtenga.




Aprovecho la oportunidad para saludarlo cordialmente,



Jaime Oliver Serrano  
Secretario Comisión Académica  
Doctorado en Ciencias de la Salud



**Anexo 2.** Carta de aprobació del CEIC

|   |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|  | <b>Comitè Ètic<br/>d'Investigació<br/>Clínica</b> |  | <b>Clínica<br/>Universitària<br/>d'Odontologia</b> |  |
|---|---|---|--|---|

**CARTA APROVACIÓ ESMENA N.3 PEL CEIC**

Número de l'estudi: PER-ECL-2011-04-CM (Esmena n. 3)  
Versió del protocol: 1.1  
Data de la versió: 02/04/2014  
Títol: "Enamel Matrix derivative (Emdogain®) versus Enamel Matrix derivative (Emdogain®) in combination with HA/β-TCP graft (Bone Ceramic®) in the treatment of intrabony defects: 12-month results"

Sant Cugat del Vallès, 08 d'abril de 2014

**Dr. Antonio Santos**

**Referència:** "Enamel Matrix derivative (Emdogain®) versus Enamel Matrix derivative (Emdogain®) in combination with HA/β-TCP graft (Bone Ceramic®) in the treatment of intrabony defects: 12-month results"

Benvolgut Doctor,


Els membres del CEIC de la Clínica Universitària d'Odontologia, els hi agraeixen l'aportació científica en el camp de la investigació i la presentació del Protocol en aquest Comitè per a la seva avaluació.

Valorades les noves aportacions realitzades a l'esmena, sol·licitades pel nostre CEIC, el passat dia 02 d'abril de 2014, li comuniquem que el dictamen final ha sigut FAVORABLE.

Li recordem que, segons la Normativa del Real Decret 223/2004 art. 27, s'haurà de presentar al Comitè d'Ètica d'investigacions clíniques de la CUO, i a través de la Comissió Científica, un informe preliminar mensual del seguiment de l'estudi i un informe final un cop finalitzat aquest.

Quedem a la seva disposició per a qualsevol dubte o aclaració al respecte.

Atentament,



**Dr. Magi Brufau**  
**President CEIC**



**Anexo 3.** Documento de información para el paciente.

**6. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARTICIPANTE DEL  
ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Número del protocolo de investigación: **PER-ECL-2011-04-CM**

Versión del protocolo: 1.1.

Fecha de la versión del protocolo: 4 de abril de 2011

Fecha de la presentación del protocolo: 4 de abril de 2011

Título del estudio: Proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) versus proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) combinadas con injerto de HA/ $\beta$ -TCP (Bone Ceramic®) en el tratamiento de defectos intraóseos: resultados a 12 meses.

**Investigador/a principal:** Dr. José Nart

**Investigador/a secundario/a (alumno/a):** Meritxell Losada Martínez

**Tutor/a / Monitor/a:** Dra. Àngels Pujol

**Departamento:** Periodoncia

**Línea de investigación:** estudio clínico en regeneración periodontal

**Título de la investigación:** Proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) versus proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) combinadas con injerto de HA/ $\beta$ -TCP (Bone Ceramic®) en el tratamiento de defectos intraóseos: resultados a 12 meses.

Se ha solicitado su participación en un estudio de investigación. Antes de decidir si desea participar, es importante que comprenda los motivos por los que se lleva a cabo la investigación: cómo se va a utilizar su información, en qué consistirá el estudio y los posibles beneficios, riesgos y molestias que pueda conllevar.

En el caso de que participe en algún otro estudio, lo deberá comunicar al responsable para valorar si puede participar en éste. Un paciente, sólo puede participar en un estudio clínico.



### **¿CUÁLES SON LOS ANTECEDENTES Y EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO?**

El objetivo de este estudio pretende investigar si la combinación y aplicación de dos conocidos materiales de regeneración del periodonto consiguen unos resultados clínicos y radiográficamente superiores a si aplicáramos sólo uno de ellos.

Los materiales de regeneración empleados en este estudio, ya han sido testados previamente en estudios clínicos en humanos en el tratamiento de defectos intraóseos como consecuencia de la progresión de la enfermedad periodontal, ambos demostrando ser efectivos en la resolución y la regeneración del área afectada.

### **¿TENGO OBLIGACIÓN DE PARTICIPAR?**

La decisión sobre participar o no en la investigación le corresponde a usted. En el caso de no querer participar o bien querer abandonar, la calidad de la asistencia que recibirá, no quedará afectada y se seguirán los protocolos médicos habituales de cada departamento. Si decide participar, se le entregará el formulario de consentimiento informado para que lo firme.

Asimismo, el Dr. José Nart que se encarga de dirigir el estudio podrá valorar que su participación ya no le puede reportar ningún tipo de beneficio y se optará por retirarle de este. En caso de no seguir las instrucciones del doctor del estudio, ó por cualquier otro motivo justificado, se dará por concluida su participación sin la necesidad de su consentimiento.

Finalmente, una vez haya concluido su participación, deberá seguir los procedimientos indicados por el Dr. José Nart para garantizar su seguridad.

### **¿QUÉ PASARÁ SI ACEPTO PARTICIPAR?**

Si el paciente decide participar en el estudio, se seguirá el protocolo habitual del tratamiento de la enfermedad periodontal que padece (fase higiénica). Tras esto, aquellos defectos que tengan las características adecuadas para entrar en el estudio, se procederá a tratarlos quirúrgicamente con el material de regeneración a investigar.

### **¿CÚALES SON MIS OBLIGACIONES?**

El paciente debe comprometerse a cumplir con las visitas de control postoperatorio requeridas, así como seguir las instrucciones de cuidados del área tratada (debe matizarse que en cualquier otro acto no relacionado con el estudio, las instrucciones postquirúrgicas deben seguirse del mismo modo para garantizar el éxito del tratamiento)

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS, RIESGOS Y MOLESTIAS ASOCIADOS A LA PARTICIPACIÓN?**

El paciente puede presentar las complicaciones asociadas a cualquier cirugía oral dónde se incluye dolor moderado, sobreinfección, edema, inflamación y hematomas eventualmente. No se han descrito efectos adversos asociados al uso de Emdogain o Bone Ceramic.

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS DE PARTICIPAR?**

El paciente aportará un beneficio inmediato en cuanto a contribución en el conocimiento y desarrollo científico en el ámbito de la regeneración periodontal. Además se beneficiará del procedimiento regenerativo, dado que los materiales empleados no tienen coste alguno para el paciente y han sido ampliamente estudiados, demostrando ser efectivos por sí solos.

### **¿CÓMO SE VAN A UTILIZAR MIS DATOS DEL ESTUDIO?**

Según el art. 3.6 del RD 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en el ensayo, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

El Dr. José Nart utilizará sus datos personales para la administración y dirección del estudio, la investigación y los análisis estadísticos.

El Dr. José Nart compartirá los datos personales recabados durante el estudio con la empresa patrocinadora del estudio, Straumann®. Estos datos, no incluyen su nombre ni su dirección, sino que el Dr. José Nart asignará un número de código. Únicamente el Dr. José Nart y su equipo investigador, tendrán acceso a la clave del código que permite asociar los datos del estudio con vosotros. No obstante, Straumann®, autoridades reguladoras, el comité de ética independiente u otras entidades de supervisión podrán revisar sus datos personales. El objetivo de dichas revisiones es garantizar la dirección adecuada del estudio o la calidad de los datos del estudio.

La empresa patrocinadora podrá utilizar sus datos del estudio para la investigación y desarrollo. Cualquier uso continuado de los datos del estudio por parte del Dr. José Nart o de la empresa patrocinadora tendrá los fines que se describen en este formulario. Si retira el consentimiento de utilizar sus datos del estudio, no podrá seguir participando en la investigación. Debe tener en cuenta que los resultados del estudio podrán aparecer publicados en la bibliografía médica, si bien su identidad no será revelada. La empresa patrocinadora es responsable de su propio procesamiento de los datos del estudio.

**¿CÓMO PUEDO ESTABLECER CONTACTO SI NECESITO OBTENER MÁS INFORMACIÓN O AYUDA?**

Mediante la firma de este formulario, usted asiente que ha estado informado de las características del estudio, ha entendido la información y el Dr. José Nart ha clarificado todas sus dudas.

En caso de sufrir un daño relacionado con el estudio o para obtener respuesta a cualquier pregunta que pueda surgir durante la investigación, póngase en contacto con la Dra. Rosario Cedeño, responsable de los estudios de investigación Clínica.

**Dra. Rosario Cedeño**  
Coordinadora de Investigación Clínica  
Universitat Internacional de Catalunya  
Dirección: C/ Josep Trueta, s/n, 08195, Sant Cugat del Vallès  
Tfno.: 93 504 20 00

## Anexo 4. Consentimiento informado

### 7a. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número del estudio: **PER-ECL-2011-04-CM**

Versión del protocolo: 1.1.

Fecha de la versión: 4 de abril de 2011

Fecha de presentación: 4 de abril de 2011

Título: Proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) versus proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) combinadas con injerto de HA/ $\beta$ -TCP (Bone Ceramic®) en el tratamiento de defectos intraóseos: resultados a 12 meses.

**Investigador/a principal:** Dr. José Nart

**Investigador/a secundario/a (alumno/a):** Meritxell Losada Martínez

**Tutor/a / Monitor/a:** Dra. Àngels Pujol

**Departamento:** Periodoncia

**Línea de investigación:** estudio clínico en regeneración periodontal

**Título de la investigación:** Proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) versus proteínas derivadas de la matriz del esmalte (Emdogain®) combinadas con injerto de HA/ $\beta$ -TCP (Bone Ceramic®) en el tratamiento de defectos intraóseos: resultados a 12 meses.

Yo, Sr./Sra.: .....

- He recibido información verbal acerca del estudio y he leído la información escrita que se adjunta, de la que he recibido una copia.
- He comprendido lo que se me ha explicado.
- He podido comentar el estudio y realizar preguntas al profesional responsable.
- Doy mi consentimiento para tomar parte en el estudio y asumo que mi participación es totalmente voluntaria.
- Entiendo que podré retirarme en cualquier momento sin que ello afecte a mi futura asistencia médica.

Mediante la firma de este formulario de consentimiento informado, doy mi consentimiento para que mis datos personales se puedan utilizar como se ha descrito en este formulario de consentimiento, que se ajusta a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente o la paciente  
N.º de DNI

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

**DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR O LA INVESTIGADORA**

El paciente o la paciente que firma esta hoja de consentimiento ha recibido, por parte del profesional, información detallada de forma oral y escrita del proceso y naturaleza de este estudio de investigación, y ha tenido la oportunidad de preguntar cualquier duda en cuanto a la naturaleza, los riesgos y las ventajas de su participación en este estudio.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador o investigadora  
Nombre:

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

RESUMEN



## 11. RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la regeneración periodontal de defectos infraóseos que, por sus características anatómicas, son no contenidos. Este tipo de defectos, anchos y con un número de paredes remanentes menor, tienen un potencial de regeneración inferior que aquéllos considerados más contenidos. Por un lado, las propiedades estructurales del defecto para albergar el coágulo son menores y, por otro lado, presentan una menor vascularización debido a la reducción del número de superficies óseas por donde recibiría el aporte vascular.

La hipótesis de trabajo de esta investigación propone una terapia combinada mediante el uso de dos materiales de regeneración, el Emdogain® y el Bone Ceramic®. Ambos materiales han sido estudiados demostrando diferentes características en la regeneración en defectos infraóseos contenidos. El objetivo de realizar una terapia combinada mediante la mezcla de ambos, es el de aportar un andamiaje al defecto que dé soporte y favorezca la regeneración. Por lo tanto, la hipótesis de este estudio pretende demostrar que la terapia combinada mediante Emdogain® y Bone Ceramic® es superior tanto clínica como radiográficamente a la aplicación única de Emdogain® en el tratamiento quirúrgico de defectos infraóseos no contenidos.

Se incluyen un total de 52 pacientes diagnosticados de periodontitis crónica moderada o avanzada, con presencia de 1 defecto vertical formado predominantemente por 1y/o 2 paredes. Los defectos se asignan de manera aleatoria al grupo de tratamiento control (Emdogain®) o al grupo de tratamiento test (Emdogain® y Bone Ceramic®). Se realizan mediciones al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses incluyendo profundidad de sondaje, nivel de inserción y relleno óseo radiográfico.

En conclusión, ambos grupos de tratamiento obtienen resultados estadísticamente significativos en cuanto a reducción de la profundidad de



sondaje, ganancia de inserción y reducción del componente infraóseo radiográfico. Estas diferencias significativas se mantienen tanto a los 6 meses como a los 12 meses respecto a la situación inicial, concluyendo que, tanto Emdogain® sólo o la combinación de Emdogain® con Bone Ceramic® son efectivos en la mejoría de los parámetros clínicos y radiográficos de defectos infraóseos no contenidos. Sin embargo, no se demuestra que una terapia sea superior a la otra, al no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, en ninguna variable ni en ningún momento en el tiempo de evaluación.

Además se observa que aunque existe una asociación entre el ángulo del defecto y el número de paredes residuales en relación a la ganancia de inserción, esta asociación no es estadísticamente significativa.