

Parámetros microbianos e inflamatorios antes y después del tratamiento no quirúrgico de la peri-implantitis

Yee Mon Shwe^{1),2)} Kensuke Inoue¹⁾ Maiko Yamamoto¹⁾ Hidemi Nakata¹⁾
Shinji Kuroda¹⁾ Shohei Kasugai¹⁾

1) Sección de Implantología Oral y Medicina Dental Regenerativa, Escuela de Posgrado de Ciencias Médicas y Dentales, Universidad Médica y Dental de Tokio.

2) Departamento de Odontología Conservadora, Universidad de Medicina Dental, Yangon, Myanmar.

Traducción al Español: Celeste Silva, Mynor Paiz (Posgrado Periodoncia, Facultad de Odontología, Universidad Francisco Marroquín.)

Abstracto

Las bacterias anaerobias gram-negativas subgingivales están involucradas en la periimplantitis. Aquí, evaluamos los cambios en los patógenos periodontales del complejo rojo y las citocinas inflamatorias durante y después del tratamiento no quirúrgico de la periimplantitis. Trece pacientes con periimplantitis con profundidad de sondaje ≥ 5 mm, inflamación del tejido periimplantario y resorción ósea significativa fueron tratados con ungüento de minociclina en las bolsas durante cuatro semanas consecutivas. Antes del tratamiento y 1 y 2 meses después del tratamiento, se determinaron cinco patógenos periodontales (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Prevotella intermedia*) y los recuentos bacterianos totales a partir de muestras de líquido crevicular gingival. También se analizaron los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y metaloproteinasas de matriz 8 (MMP-8). Los recuentos de *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola* disminuyeron significativamente 1 y 2 meses después del tratamiento. *T. forsythia* y *P. intermedia* ocurrieron en todos, mientras que *A. actinomycetemcomitans* no se encontró en ninguno de los casos de periimplantitis. *P. gingivalis* se correlacionó significativamente con la profundidad de sondaje. Los niveles de TNF- α y MMP-8 disminuyeron significativamente después del tratamiento. La profundidad de sondaje y el sangrado al sondaje (BOP) disminuyeron considerablemente 2 meses después del tratamiento. Después de 6 meses, el análisis radiográfico no mostró cambios significativos en la pérdida ósea. Aunque la BOP no se controló perfectamente, nuestro enfoque de tratamiento redujo las bacterias del complejo rojo, las citocinas inflamatorias y los parámetros clínicos, mejorando la condición inflamatoria alrededor del implante.

Palabras clave: periimplantitis, patógenos periodontales, minociclina, citocina.

I. Introducción

Los implantes dentales se han empleado como materiales de restauración para dientes perdidos durante varias décadas. Sin embargo, la complicación como la peri-implantitis de los implantes dentales, se ha convertido en una preocupación importante en la práctica dental. La peri-implantitis es una complicación biológica en la que los tejidos blandos y duros circundantes se ven afectados, clínicamente caracterizados por inflamación de los tejidos blandos, sangrado y / o supuración, y pérdida ósea alrededor del implante dental. La reunión del 7º Taller Europeo de Periodoncia definió la periimplantitis como el cambio en el nivel del hueso crestal con el tiempo y el sangrado al sondaje (BOP por sus siglas en inglés) con o sin profundización de la profundidad del sondaje.¹ Según el estudio de Ogata et al., la prevalencia de peri-implantitis entre pacientes japoneses con implantes dentales durante un promedio de 6 años en función fue del 9.7%.² Un aumento en la duración de la carga se acompaña de un aumento en el porcentaje de falla tardía del implante.³

Los patógenos periodontales de los complejos rojo y naranja

están fuertemente asociados con la periodontitis crónica.⁴⁻⁶ Aunque la composición de la biopelícula alrededor del implante con peri-implantitis es más complicada que la de los dientes en la periodontitis, las bacterias del complejo rojo aún juegan un papel importante en el proceso de la enfermedad periimplantaria. Maruyama et al., Que diferenciaron la biodiversidad microbiana entre periodontitis y periimplantitis, declararon que los patógenos de "complejo rojo" (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*) están involucrados en la patología de la periodontitis y la periimplantitis.⁷

Debido a la característica rugosa de la superficie del implante y la diferencia estructural entre la unión gingival periimplantaria del aparato periodontal, el proceso de desarrollo de peri-implantitis no puede considerarse similar al de la periodontitis. El tratamiento de la peri-implantitis no siempre es exitoso, y existen algunos desafíos y fallas cuando se usa la técnica de desbridamiento mecánico solo.⁸

Cannullo y col. examinó los patógenos periodontales de los complejos rojo, naranja y verde donde reveló que en las conexiones implante-pilar, estos microorganismos son más

prevalentes en peri-implantitis que en sujetos sanos.⁹ Por lo tanto, el tratamiento local de peri-implantitis con el objetivo de erradicar las bacterias en la interfaz aditamento-pilar fue enfatizada en este estudio. Aunque los estudios sobre el tratamiento antimicrobiano local se han llevado a cabo ampliamente en la periodontitis, se han realizado pocos estudios sobre la peri-implantitis. El propósito de este estudio fue evaluar los resultados bacterianos y de citocinas después de limpiar la interfaz del aditamento y el pilar y la aplicación repetida de antimicrobianos y encontrar la correlación entre los microorganismos, las citocinas y los resultados clínicos variables antes y después del tratamiento.

II. Materiales y métodos

Este estudio clínico se realizó en la clínica de implantes dentales en el Hospital Dental de la Universidad Médica y Dental de Tokio (TMDU) desde octubre de 2017 hasta diciembre de 2019. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de revisión ética de TMDU (No. D2018-056). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de comenzar los procedimientos de tratamiento.

Selección de pacientes

Se incluyeron a 13 pacientes con peri-implantitis que atendieron a la clínica de implantes dentales para recibir tratamiento. La peri-implantitis se diagnosticó cuando los sujetos tenían una profundidad de sondaje peri-implantaria de ≥ 5 mm, junto con evidencia radiográfica de pérdida ósea y BOP con o sin secreción de pus. Los criterios de exclusión fueron mucositis peri-implantaria, pérdida ósea radiográfica severa de > 7 mm por una unión pilar-implante, enfermedad sistémica adversa, embarazo, uso de antibióticos en los últimos tres meses, edentulismo y alergia a la tetraciclina.

Evaluación clínica

Todos los participantes respondieron un cuestionario antes del muestreo y de establecer el tratamiento. Se les preguntó a los pacientes sobre el historial de la enfermedad actual, los síntomas, la duración de los años de funcionamiento del implante, el historial de tabaquismo, las afecciones médicas y las enfermedades graves. El estado de la dentición de los pacientes y las condiciones periodontales también se registraron.

Procedimiento de muestreo

Después de obtener los consentimientos de todos los pacientes incluidos, se recolectaron muestras de líquido crevicular gingival (GCF) con puntas de papel (tamaño 40 #). Se recogieron muestras de los lados mesial y distal de cada implante. Si se detectó más de una instancia de periimplantitis en el mismo sujeto, se eligió el implante colocado más anteriormente para el muestreo. Se utilizaron ocho puntas de papel (cuatro para el análisis bacteriano y cuatro para el análisis de citoquinas). Los sitios de muestra se secaron suavemente con aire y se aislaron con rollos de algodón para evitar la contaminación con saliva. A continuación, se insertaron puntas de papel hasta que se sintió una ligera resistencia y se dejó en su lugar durante 20

segundos. Para el análisis de bacterias, se utilizaron kits de muestreo Perio-Analyse® (DENTALEAD Co. Ltd., Tokio, Japón). Las muestras en puntas de papel se colocaron en los tubos Eppendorf y se enviaron al laboratorio (DENTALEAD Co. Ltd., Tokio, Japón) para el análisis bacteriano. Se determinaron los recuentos de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *Prevotella intermedia* y el total de bacterias. Se utilizaron otros cuatro puntas de papel para el análisis de citoquinas inflamatorias (TNF- α y MMP-8). Estas puntas de papel se colocaron en tubos Eppendorf que contenían 500 μ l de solución salina y se almacenaron a -80° C hasta el día del análisis. Se tomaron muestras de GCF el día 0 (línea de base) y uno y dos meses después del tratamiento.

Hallazgos clínicos

Los parámetros clínicos se midieron después de obtener las muestras de GCF. Antes del tratamiento (línea de base), 1 y 2 meses después del tratamiento, se midieron y registraron la profundidad de sondaje peri-implantario (PPD), el BOP y el índice gingival. Las profundidades de sondaje se determinaron desde el margen gingival hasta la base de la bolsa utilizando una sonda Hu-Friedy UNC # 12 con punta de plástico. El BOP se evaluó como presente o ausente. La PPD y la BOP se evaluaron en seis sitios del implante afectado: mesiovestibular, medio-bucal, distobucal, distolingual, medio-lingual y mesiolingual. También se registró el índice gingival,¹⁰ con puntajes de 0, 1, 2 y 3.

Tratamiento local

Después de que se recogieran las muestras, se inició el tratamiento en el implante seleccionado. Primero, se eliminaron las superestructuras atornilladas y se realizó el raspado e irrigación. El surco alrededor del implante se irigió con solución de cloruro de benzalconio al 0,025%. A continuación, el raspado ultrasónico se realizó con puntas blandas de implante dental (Osada Inc., Tokio, Japón), después de lo cual se volvió a atornillar la prótesis. Finalmente, se aplicó un ungüento dental "PERIOCLINE" (Sunstar Inc., Osaka, Japón) que contenía 2% de minociclina, en las bolsas. La oclusión también se verificó y corrigió si estaba presente una sobrecarga oclusal. Después de la aplicación del ungüento, se les dijo a los pacientes que no se enjuagaran en al menos 30 minutos. La aplicación antibacteriana y el riego se llevaron a cabo una vez por semana durante cuatro semanas consecutivas (Fig. 1). También se impartieron instrucciones sobre higiene oral en relación con el cuidado de implantes en casa.

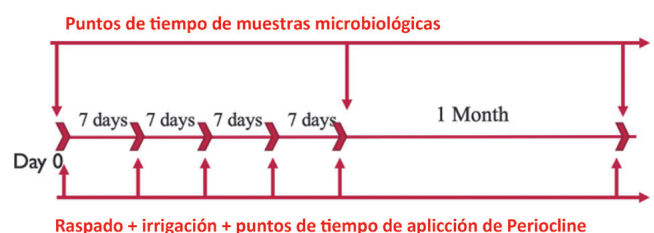


Fig. 1) Diseño del estudio.

Análisis bacteriano y de citocinas.

El laboratorio analizó las bacterias mediante la técnica de PCR en tiempo real. Se extrajo el ADN genómico de la muestra presentada y se analizaron los microorganismos asociados con la peri-implantitis. El ADN se amplificó por PCR, seguido de detección de fluorescencia y cuantificación. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la metaloproteínasa de matriz 8 (MMP-8) se analizaron utilizando kits de prueba de ensayo con inmunoabsorción enzimática (ELISA) (ELISA TNF-Human humano de alta sensibilidad Quantikine HS y MMP humano Sigma-Aldrich- 8 kits ELISA). Los tubos Eppendorf que contenían las puntas de papel y 500 μ l de solución salina se centrifugaron a 5.000 x g durante 10 minutos. Luego, las muestras se analizaron con kits de prueba ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La absorción se midió con un lector de microplacas a 450 nm, y se construyeron las curvas estándar. Las concentraciones de citoquinas se calcularon mediante análisis de regresión con el software GraphPad Prism 7. La dosis mínima detectable de TNF- α fue de 0.011 pg / ml, y la de MMP-8 fue de 6 pg / ml.

Evaluación radiográfica de la pérdida ósea antes y 6 meses después del tratamiento.

Se tomaron imágenes radiográficas periapicales al inicio del estudio y en la visita de seguimiento de 6 meses. Los defectos óseos alveolares para cada implante se midieron como una medición vertical lineal desde el hombro del implante hasta el contacto más coronal hueso-implante. El análisis de los cambios de la pérdida ósea alveolar se realizó en la superficie mesial y distal del implante tratado, utilizando un software de análisis de imagen (Image J; NIH, Bethesda, MA, EE. UU.). La altura conocida del implante se utilizó para establecer la escala en el análisis de medición. Luego se calcularon los valores medios de los defectos óseos mesiales y distales.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el software GraphPad Prism 7. Los datos se sometieron a pruebas de normalidad mediante la prueba de normalidad D'Agostino & Pearson. Como no se logró la distribución Gaussiana, en el presente estudio se utilizaron pruebas no paramétricas. La prueba de rango con signo de pares emparejados de Wilcoxon se utilizó para evaluar la importancia de los cambios en los recuentos bacterianos, las cantidades de citoquinas y los

(Tabla 1) Características de los sujetos de estudio.

Patient Characteristics	
Hombres	2
Mujeres	9
Rango de edad (años)	52-87
Edad promedio (años)	67
Tiempo medio de carga (años)	8
Nunca- fumadores	4
Fumadores	3
Fumadores previamente	4

defectos óseos radiográficos. La prueba de Friedman se usó para verificar diferencias significativas entre los resultados clínicos de los puntos temporales del tratamiento: basal y 1 y 2 meses después del tratamiento. La correlación de rango de Spearman se realizó para evaluar la posible relación entre las variables. Las cantidades bacterianas (exponenciales) determinadas se cambiaron a valores logarítmicos (log base 10) para los cálculos estadísticos. $P < 0.05$ fue considerado como el nivel de significación estadística.

III. Resultados

De 13 pacientes, 2 pacientes abandonaron el estudio, debido a la progresión de la condición y la necesidad de tratamiento quirúrgico adicional. Once pacientes continuaron el tratamiento sin tener efectos adversos. Todas las prótesis de superestructura eran de tipo atornillado. Para todos los implantes, el tiempo medio de carga fue de 8 años (rango, 5-13 años). Las características de los participantes se muestran en la Tabla 1.

Los resultados de las cargas bacterianas se determinaron como exponenciales, que se transformaron logarítmicamente (log10) para el análisis estadístico. Las cargas bacterianas de *P. gingivalis* y *T. forsythia* se redujeron 2 meses después del tratamiento ($P = 0.02$, $P = 0.03$ respectivamente). Las diferencias en las cantidades de estas bacterias entre la línea de base y los puntos temporales de 1 y 2 meses fueron significativas ($P < 0.05$) (Fig. 2). El nivel de *T. denticola* después de 1 mes de tratamiento fue más bajo que el basal ($P = 0.003$). Aunque ese nivel aumentó en el mes 2, todavía estaba por debajo del nivel de referencia. El recuento de *P. intermedia* disminuyó después de 1 mes de tratamiento, pero el nivel aumentó nuevamente 2 meses después del tratamiento. Sin embargo, la diferencia en la cantidad de *P. intermedia* entre estos puntos de tiempo no fue significativa. También se investigó el porcentaje de bacterias individuales (proporción relativa de bacterias específicas versus recuento total de bacterias). El porcentaje de los tres patógenos del complejo rojo disminuyó al final de los 2 meses. Las diferencias en estos porcentajes bacterianos entre los puntos temporales fueron significativas (Tabla 2).

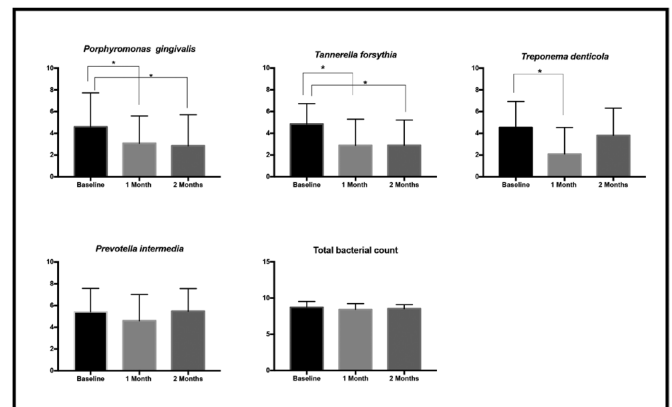


Fig. 2) Cargas bacterianas (valores log10) durante el periodo de estudio en los sitios tratados

*Diferencia significativa desde mediciones base, $P < 0.05$

A. actinomycetemcomitans no se encontró en ninguno de los sujetos en ninguno de los puntos temporales. Al inicio del estudio, se detectaron *T. forsythia* y *P. intermedia* en todos los sujetos.

Los resultados del análisis de citocinas mostraron que los niveles de TNF- α y MMP-8 disminuyeron 1 y 2 meses después del tratamiento ($P < 0.05$) (Fig. 3). Según el análisis de correlación de Spearman, se encontraron las siguientes correlaciones. Al inicio del estudio, hubo una correlación entre *P. gingivalis* y PPD ($r = 0.64$, $P = 0.001$). Además, *P. gingivalis* se correlacionó significativamente con *T. forsythia* ($r = 0.63$, $P = 0.04$); *T. forsythia* se correlacionó con *T. denticola* ($r = 0.63$, $P = 0.04$); y *T. denticola* se correlacionó con *P. intermedia* ($r = 0.77$, $P = 0.01$). Al mes después del tratamiento, TNF- α y MMP-8 se correlacionaron ($r = 0.79$, $P = 0.01$). Después de dos meses de tratamiento, TNF- α se correlacionó con *P. gingivalis* y *T. forsythia* ($r = 0.63$ ($P = 0.04$) y 0.72 ($P = 0.02$), respectivamente).

En cuanto a las variables secundarias, se obtuvieron los siguientes resultados. El BOP se evaluó en los seis sitios por implante, y se dio por positiva en todos los sitios en un 100%. El porcentaje de BOP se redujo del 100% al 32.6% al final de los 2 meses ($P = 0,004$) (Tabla 3). Al final del estudio, el 45.5% de los pacientes tienen 0% de BOP. La puntuación del índice gingival se redujo de una puntuación de 2.45 a 1.09 ($P = 0.02$). La PPD disminuyó de 5.42 mm a 4.46 mm ($P = 0.057$) y 3.68 mm ($P = 0.0002$) después de 1 y 2 meses, respectivamente.

(Tabla 2) Porcentajes bacterianos durante el periodo de tratamiento en los sitios tratados

Microorganismos	Inicial Media \pm SD	1 Mes Media \pm SD	2 Meses Media \pm SD
Porphyromonas gingivalis	0.51 \pm 0.82	0.06 \pm 0.13*	0.34 \pm 0.81*
Tannerella forsythia	0.09 \pm 0.14	0.11 \pm 0.24	0.02 \pm 0.05*
Treponema denticola	0.15 \pm 0.20	0.02 \pm 0.03*	0.07 \pm 0.10
Prevotella intermedia	0.72 \pm 1.00	0.69 \pm 1.25	1.13 \pm 1.42
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	-	-	-

Valores en %, proporciones relativas de especies bacterianas específicas versus el conteo bacteriano total

*Diferente significativamente desde mediciones base, $P < 0.05$

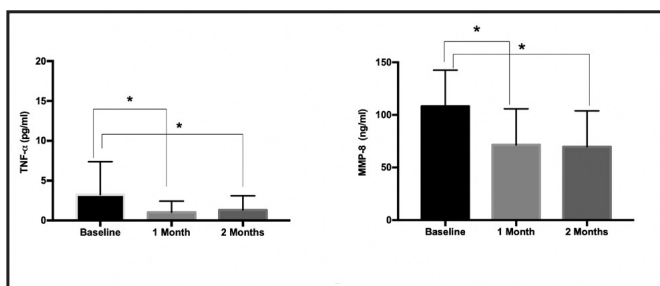


Fig. 3) Niveles de TNF- α y MMP-8 durante el periodo de estudio

*Diferencia significativa desde mediciones base, $P < 0.05$

Resultado radiográfico

A los 6 meses postratamiento, la distancia media desde el hombro del implante hasta la base del defecto óseo fue de 4.64 ± 0.87 mm. El valor medio al inicio fue de 4.56 ± 0.57 mm. La diferencia no fue significativamente diferente ($P = 0,64$) (Tabla 4). Se produjo un ligero aumento en el defecto óseo a los 6 meses postratamiento en 3 pacientes (27%), pero estos pacientes no mostraron signos de progresión de la enfermedad.

IV. Discusión

En este estudio clínico, los sujetos fueron tratados con una aplicación antimicrobiana local repetida, junto con irrigación profunda, raspado y seguimiento frecuente durante 2 meses. Se retiraron los pilares atomillados y se realizó el raspado e irrigación antes de la aplicación antimicrobiana para la erradicación completa de los patógenos en la interfaz implante-pilar. Para mejorar la condición de la enfermedad, se realizó un seguimiento frecuente. Descubrimos que *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola* eran sensibles a nuestro enfoque de tratamiento local. Entre las cinco bacterias observadas en este estudio, los niveles de *P. gingivalis* y *T. forsythia* permanecieron significativamente bajos durante 2 meses después del tratamiento. Los recuentos de *T. denticola* disminuyeron 1 mes después de la terapia. Aunque la recolonización de esta bacteria se observó 2 meses después del tratamiento, el nivel fue aún más bajo en comparación con el valor inicial. En contraste, el recuento de *P. intermedia*

(Tabla 3) Parámetros clínicos durante todo el periodo de tratamiento en los sitios tratados peri-implantarios.

Parámetros clínicos	Inicial Media \pm SD	1 Mes Media \pm SD	2 Meses Media \pm SD
PPD (mm)	5.42 \pm 1.09	4.46 \pm 1.21	3.68 \pm 0.65*
BOP sitios (%)	100 \pm 00	40.5 \pm 44.35*	32.6 \pm 34.9*
Índice gingival	2.45 \pm 0.52	0.72 \pm 1.00*	1.09 \pm 1.04*

(PPD) profundidad de bolsa peri-implantaria por sus siglas en inglés, (BOP) sangrado al sondaje por sus siglas en inglés,

*Diferencia significativa desde mediciones base, $P < 0.05$

(Tabla 4) Análisis radiográfico de pérdida ósea

Paciente No.	Inicial (mm)	6 meses postratamiento (mm)
1	5.1	5.9
2	4.4	4.9
3	3.8	4
4	4.5	3.9
5	3.8	3.6
6	4.1	3.8
7	4.9	4.4
8	5.2	5.0
9	4.4	4.5
10	5.6	6.4
11	4.4	4.7
Media \pm SD	4.56 \pm 0.57	4.64 \pm 0.88

$P = 0.64$

no se modificó significativamente por el tratamiento. Esto podría deberse a la resistencia de *P. intermedia* a la minociclina.

Al inicio del estudio, se encontró que *P. gingivalis* y la profundidad de la bolsa estaban correlacionadas. *P. gingivalis* y su lipopolisacárido han sido reconocidos como agentes patológicos agresivos responsables de la pérdida ósea en la peri-implantitis^{11,12} y están asociados con la peri-implantitis progresiva.¹³ Maruyama, N. et al. informaron que a las especies de *Treponema* se les atribuyen comúnmente muchos de los signos de la enfermedad periodontal y peri-implantaria, como la presencia de bolsas profundas, la pérdida de inserción clínica, secreción purulenta y la pérdida ósea.⁷ En el presente estudio, los niveles de estas dos bacterias se redujeron con el tratamiento.

Los cambios en el porcentaje de bacterias coincidieron con el cambio en el recuento bacteriano. Los porcentajes de los tres patógenos del complejo rojo disminuyeron después del tratamiento. Como se muestra en la Fig. 2, el recuento bacteriano total no cambió significativamente durante el período de estudio. Sin embargo, una disminución en el porcentaje de patógenos del complejo rojo mostró que la composición de la placa bacteriana cambió a lo largo del curso del tratamiento. Dado que la disbiosis de la flora oral juega un papel crucial en la patología peri-implantaria, estos parámetros serían buenos puntos para el pronóstico de la enfermedad.

Al inicio del estudio, se observaron correlaciones entre *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *T. denticola* y *P. intermedia*. Estos hallazgos corresponden al estudio de Socransky et al., que identificó los cinco complejos de microorganismos subgingivales de la periodontitis.⁴ La frecuencia de distribución de *P. gingivalis* y *T. denticola* al inicio del estudio fue del 81.8%, es decir, no se detectó en dos pacientes. *T. forsythia* y *P. intermedia* se detectaron en todos los pacientes al inicio del estudio. *A. actinomycetemcomitans* no se encontró en ninguno de los sujetos en este estudio, aunque se ha detectado en los otros estudios de peri-implantitis.¹⁴⁻¹⁶ Se sabe que *A. actinomycetemcomitans* está asociado con periodontitis agresiva. En consecuencia, podemos suponer que los implantes del estudio estaban en un estado crónico de inflamación en lugar de en un estado agresivo.

En nuestro estudio, dos pacientes interrumpieron el tratamiento local y se sometieron a un tratamiento quirúrgico debido a la secreción purulenta y al aumento de la profundidad de las bolsas durante el tratamiento. En un paciente, la cantidad de *P. gingivalis* fue de más de 10^7 UFC (unidad formadora de colonias) al comienzo del tratamiento, que no disminuyó después de 1 mes de tratamiento. En el segundo paciente, los niveles de *P. gingivalis* aumentaron a 10^7 UFC después de 1 mes de tratamiento. El porcentaje de *P. gingivalis* y *T. forsythia* también aumentó después de 1 mes en comparación con el valor inicial. Estos hallazgos indican que *P. gingivalis* y *T. forsythia* son responsables de la progresión de la enfermedad en los implantes. *A. actinomycetemcomitans* también estuvo ausente en estos pacientes.

El TNF- α es un mediador inflamatorio bien conocido, y se ha demostrado que está asociado con la destrucción del tejido

peri-implantario.¹⁷ Los niveles más altos de MMP-8 (colagenasa de neutrófilos) en la saliva y el GCF se asocian con periodontitis¹⁸ y periimplantitis.¹⁹ El MMP-8 se ha utilizado como biomarcador de diagnóstico en ambas enfermedades en muchos estudios.^{18,20,21} Nuestro enfoque de tratamiento resultó en una disminución en el número de patógenos del complejo rojo, así como en los mediadores inflamatorios; TNF- α y MMP-8. La tetraciclina tiene un efecto inhibidor directo sobre las MMP ya activadas al unir los iones metálicos de calcio o zinc en el dominio catalítico de esta colagenasa.²² La eficiencia antibacteriana de la minociclina también podría contribuir a la influencia inhibitoria indirecta en la producción de estas dos citocinas. Aparte de esto, el efecto modulador inflamatorio innato de los fibroblastos peri-implantarios también podría causar una reducción en TNF- α .²³ Sin embargo, estos mecanismos no se investigaron en el estudio actual.

Detectamos una relación entre TNF- α y MMP-8 un mes después de la terapia. Después de 2 meses, solo se encontró una relación entre el TNF- α y dos patógenos: *P. gingivalis* y *T. forsythia*. En ese momento, los porcentajes de estas dos bacterias también se correlacionaron positivamente con TNF- α . Se puede suponer que estos dos organismos podrían desempeñar un papel en la producción de los mediadores inflamatorios potentes.

El porcentaje de BOP disminuyó de 100% a 40% y 32.6%, 1 y 2 meses después del tratamiento respectivamente. A nivel de pacientes, 6 de 11 pacientes todavía tenían BOP (es decir, 54.5%), y 45.5% de los pacientes tenían 0% de BOP después de 2 meses. La naturaleza friable del tejido gingival periimplantario y la falta de control de la fuerza de sondeo durante la medición de la profundidad de las bolsas, son los factores para considerar al evaluar la PPD. Sin embargo, el índice gingival después del tratamiento fue de 1.09, lo que demuestra que todavía existía una ligera inflamación. A pesar de la reducción significativa en el índice gingival desde el inicio hasta 1 mes postoperatorio, es probable que aumente después de 2 meses. Esto muestra que la tasa de recuperación después de 1 mes probablemente disminuya. En ese punto, debemos considerar si debemos continuar el tratamiento no quirúrgico o realizar tratamiento quirúrgico. En algunos estudios de peri-implantitis, la resolución completa de la inflamación no se logró fácilmente con el tratamiento local.^{15,24} Cha y col. mostraron que el desbridamiento quirúrgico con colgajo abierto seguido de una terapia local de minociclina repetida resultó en una mejor tasa de éxito clínico que el desbridamiento quirúrgico con ungüento placebo.²⁵ Renvert et al. mostró que el porcentaje de reducción en el BOP fue mucho mayor después de la aplicación repetida de medicamentos locales que la aplicación única.^{14,26}

En el estudio actual, la reducción de la profundidad de las bolsas no fue significativa después de 1 mes, pero fue significativa 2 meses después del tratamiento. Después de 2 meses de tratamiento, la disminución media en la profundidad de la bolsa alrededor del implante enfermo fue de 1.74 mm. El análisis radiográfico mostró que la cantidad de nivel de soporte óseo no cambió significativamente entre el inicio y después de 6 meses de tratamiento. Mediante el análisis radiográfico, el enfoque de tratamiento actual puede

detener la pérdida ósea pero no puede aumentar el nivel de soporte óseo. Por lo tanto, una reducción en la profundidad de la bolsa se consideró como el aumento en el tono del tejido gingival peri-implantario después del tratamiento.

En resumen, este enfoque de tratamiento resultó en una disminución en la cantidad de bacterias del complejo rojo (efecto antibacteriano) y también redujo los niveles de los mediadores inflamatorios TNF- α y MMP-8 (efecto antiinflamatorio). Aunque el tratamiento no quirúrgico tiene algunas limitaciones en los casos avanzados de peri-implantitis, es efectivo en casos leves y algunos moderados. En casos avanzados, el tratamiento no quirúrgico debe preceder al tratamiento avanzado como la cirugía u otra terapia regenerativa. La administración sistémica de antibióticos es efectiva contra anaerobios gram-negativos. La dosis sub-antimicrobiana de doxiciclina administrada por vía oral prolongada también debe considerarse en casos fallidos. El tamaño pequeño de la muestra y la falta de grupo de control son las limitaciones del estudio. En conclusión, aunque la BOP no se controló perfectamente, el enfoque del tratamiento local no quirúrgico del presente estudio redujo las bacterias del complejo rojo, las citocinas inflamatorias y los parámetros clínicos, mejorando la condición inflamatoria alrededor del implante.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Wai Myo Maung por ayudar en la recopilación de datos clínicos y radiográficos de los pacientes y en algunas traducciones al japonés.

Aprobación ética y consentimiento para participar

Este estudio ha sido aprobado por el comité de revisión ética de la Universidad de Medicina y Odontología de Tokio (TMDU) y se ha realizado de acuerdo con los estándares éticos establecidos por el comité de revisión ética de TMDU y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con la comprensión adecuada y el consentimiento por escrito de los sujetos.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Referencias

- Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now? - Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38:178-181.
- Ogata Y, Nakayama Y, Tatsumi J, et al. Prevalence and risk factors for peri-implant diseases in Japanese adult dental patients. *J Oral Sci* 2017; 59(1):1-11.
- Papaspyridakos P, Barizan Bordin T, Kim Y-J, et al. Implant survival rates and biologic complications with implant-supported fixed complete dental prostheses: A retrospective study with up to 12-year follow-up. *Clin Oral Implants Res* 2018; 29(8):881-893.
- Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25(2):134-144.
- da Silva-Boghossian CM, do Souto RM, Luiz RR, Colombo APV. Association of red complex, A. actinomycetemcomitans and non-oral bacteria with periodontal diseases. *Arch Oral Biol* 2011; 56(9):899-906.
- Lourenço TGB, Heller D, Silva-Boghossian CM, Cotton SL, Paster BJ, Colombo APV. Microbial signature profiles of periodontally healthy and diseased patients. *J Clin Periodontol* 2014; 41(11):1027-1036.
- Maruyama N, Maruyama F, Takeuchi Y, Aikawa C, Izumi Y, Nakagawa I. Intraindividual variation in core microbiota in peri-implantitis and periodontitis. *Sci Rep* 2014; 4:1-10.
- Renvert S, Samuelsson E, Lindahl C, Persson GR. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: a double-blind randomized longitudinal clinical study. I: clinical results. *J Clin Periodontol* 2009; 36(7):604-609.
- Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Rossetti P. Microbiologic and Clinical Findings of Implants in Healthy Condition and with Peri-Implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30(4):834-842.
- Lõe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol* 1967; 38(6 Part II):610-616.
- Pirih FQ, Hiyari S, Leung H-Y, et al. A Murine Model of Lipopolysaccharide-Induced Peri-Implant Mucositis and Peri-Implantitis. *J Oral Implants Res* 2015; 41(5):e158-e164.
- Tzach-Nahman R, Mizraji G, Shapira L, Nussbaum G, Wilensky A. Oral infection with Porphyromonas gingivalis induces peri-implantitis in a murine model: Evaluation of bone loss and the local inflammatory response. *J Clin Periodontol* 2017; 44(7):739-748.
- Persson GR, Roos-Jansåker A-M, Lindahl C, Renvert S. Microbiologic Results After Non-Surgical Erbium-Doped:Yttrium, Aluminum, and Garnet Laser or Air-Abrasive Treatment of Peri-Implantitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol* 2011; 82(9):1267-1278.
- Renvert S, Lessem J, Dahlen G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2006; 33(5):362-369.
- Bassetti M, Schär D, Wicki B, et al. Anti-infective therapy of peri-implantitis with adjunctive local drug delivery or photodynamic therapy: 12-month outcomes of a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25(3):279-287.
- Persson GR, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Lang NP. Antimicrobial therapy using a local drug delivery system (Arestin®) in the treatment of peri-implantitis. I: Microbiological outcomes. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17(4):386-393.
- Ata-Ali J, Flichy-Fernández AJ, Alegre-Domingo T, Ata-Ali F, Palacio J, Peñarrocha-Diago M. Clinical, microbiological, and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2015; 15(1):43.
- Mauramo M, Ramseier AM, Mauramo E, et al. Associations of oral fluid MMP-8 with periodontitis in Swiss adult subjects. *Oral Dis* 2018; 24(3):449-455.
- Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CAG. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontol Res* 1995; 30(1):23-33.
- Lee C-H, Chen Y-W, Tu Y-K, Wu Y-C, Chang P-C. The potential of salivary biomarkers for predicting the sensitivity and monitoring the response to nonsurgical periodontal therapy: A preliminary assessment. *J Periodontol Res* 2018; 53(4):545-554.
- Wohlfahrt JC, Aass AM, Granfeldt F, Reseland JE. Sulcus fluid bone marker levels and the outcome of surgical treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(4):424-431.
- Golub LM, Lee HM, Stoner JA, et al. Subantimicrobial-Dose

- Doxycycline Modulates Gingival Crevicular Fluid Biomarkers of Periodontitis in Postmenopausal Osteopenic Women. *J Periodontol* 2008; 79(8):1409-1418.
23. Tzach-Nahman R, Nashef R, Fleissig O, et al. Oral fibroblasts modulate the macrophage response to bacterial challenge. *Sci Rep* 2017; 7(1):11516.
 24. Nart J, Pons R, Valles C, Esmatges A, Sanz-Martín I, Monje A. Non-surgical therapeutic outcomes of peri-implantitis: 12-month results. *Clin Oral Investig* 2020; 24(2):675-682.
 25. Cha JK, Lee JS, Kim CS. Surgical Therapy of Peri-Implantitis with Local Minocycline: A 6-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res* 2019; 98(3):288-295.
 26. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Renvert H, Lindahl C. Mechanical and Repeated Antimicrobial Therapy Using a Local Drug Delivery System in the Treatment of Peri-Implantitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol* 2008; 79(5):836-844.