

## Análisis multinivel en periodontitis

*Multilevel analysis on periodontitis*

Dr. Carlos Martín Ardila M<sup>I</sup>; Dra. Isabel Cristina Guzmán Z<sup>I</sup>; Dr. Hugo Grisales R<sup>II</sup>

I Ph.D en Epidemiología. Profesor Asociado. Facultad de Odontología. Universidad de Antioquia, Colombia. Colombia.

II Ph.D en Periodoncia. Profesora Asistente. Facultad de Odontología. Universidad de Chile. Chile

III Ph.D en Epidemiología. Profesor Titular. Facultad Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia, Colombia.

### RESUMEN

**Fundamento:** el tratamiento en pacientes con periodontitis se realiza mediante terapia mecánica sola o combinada con antibióticos y quirúrgicamente. La evidencia científica muestra cómo algunos factores relacionados con el sujeto y el sitio del diente pueden comprometer la respuesta al tratamiento. Convencionalmente, se ha utilizado el sujeto como unidad de análisis, pero no es adecuado tratar las observaciones de cada sitio periodontal como si fueran independientes. **Objetivo:** comparar el efecto de los factores relacionados con los sitios de los dientes y los factores asociados con el sujeto, sobre el resultado de la terapia periodontal, en los estudios que emplean modelos multinivel en su análisis. **Método:** se realizó una revisión sistemática de la literatura de investigaciones

dirigidas al tratamiento de periodontitis y analizadas con modelos multinivel. **Resultados:** los estudios que cumplieron los criterios de selección incluyeron cuatro ensayos clínicos con asignación aleatoria, un estudio cuasi-experimental y cinco estudios longitudinales, realizados en sujetos sistémicamente saludables. A diferencia de los métodos de regresión convencionales, el análisis multinivel encontró influencia de pocos factores relacionados con el individuo sobre la pérdida dental. La presencia de placa en el nivel sitio, los molares, así como los compromisos de furcación y defectos óseos angulares, se asociaron con efectos deficientes en la terapia. **Conclusiones:** el análisis multinivel reveló que el mayor porcentaje de la varianza se atribuye al nivel sitio, mientras el menor se debe al nivel paciente.

**DeCS:** ANÁLISIS MULTINIVEL; ENFERMEDADES PERIODONTALES/terapia; PERIODONTITIS; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

### ABSTRACT

**Background:** treatment in patients with periodontitis occurs through mechanical therapy alone or combined with antibiotics and surgery. Scientific evidence shows how some factors related to the subject and the site of the tooth may compromise treatment response. Conventionally, the subject as a unit of analysis has been used, but it is not appropriate to treat observations of each periodontal site as if they were independent. **Objective:** to compare the effect of factors associated with the sites of the

teeth and the subject associated factors, on the outcome of periodontal therapy in studies using multilevel models in its analysis. **Development:** a systematic review of the literature aimed at the treatment of periodontitis and analyzed with multilevel models was conducted. Four randomized clinical trials, a quasi-experiment study and five longitudinal studies, was carried out in systemically healthy subjects. Unlike conventional regression methods, the multilevel analysis found little influence of factors related tooth loss on individuals. The presence of plaque at site level, molars as well as furcation involvement and angular bone defects were associated with inadequate effects in therapy. **Conclusions:** multilevel analysis revealed that the highest percentage of variance is attributed to the site level, while the lower is at patient level.

**DeCS:** MULTILEVEL ANALYSIS; PERIODONTAL DISEASES/therapy; PERIODONTITIS; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

## INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades más difundidas en el mundo se encuentran las periodontales, las cuales al 48 % de la población adulta.<sup>1</sup> La periodontitis es una enfermedad infecciosa en la que se ha documentado extensamente el papel de la microflora subgingival en sus causas.<sup>2</sup> El tratamiento en pacientes con periodontitis se realiza mediante terapia mecánica consistente en técnicas de raspaje y alisado radicular, las cuales han mostrado efectividad en múltiples estudios en términos

de mejoría de los parámetros clínicos y microbiológicos. Los parámetros para evaluar la respuesta clínica al tratamiento están relacionados con reducción en la profundidad de la bolsa, ganancia de inserción clínica, disminución de la inflamación gingival y el sangrado al sondaje; y los microbiológicos con reducción significativa de la mayoría de los patógenos periodontales a corto y largo plazo.<sup>1,2</sup> Algunas investigaciones han argumentado que no todos los pacientes, ni los sitios del diente responden uniforme y favorablemente a la terapia mecánica convencional y por ello se ha propuesto como tratamiento coadyuvante la utilización de antibióticos, debido a la naturaleza infecciosa de la enfermedad periodontal.<sup>2</sup> También está indicado el tratamiento quirúrgico cuando el tratamiento mecánico no detiene el progreso de la enfermedad y persiste el sangrado de bolsas  $\geq$  5 mm.<sup>1,2</sup>

Tres niveles distintos se encuentran involucrados en el proceso inflamatorio de la enfermedad periodontal y en su respuesta al tratamiento: el sitio, el diente y el individuo, lo cual significa que la evaluación de los eventos clínicos en la inflamación periodontal requiere análisis jerárquicos de unidades agrupadas en diferentes niveles.<sup>3</sup> Sin embargo, la estructura jerárquica inherente a los datos periodontales presenta dificultades para el análisis ya que se puede perder información y sobre-estimar el error estándar, al agregar datos del sitio del diente dentro de los pacientes, ya que se utilizan valores promedios. De la misma forma,

se puede sub-estimar el error estándar al realizar análisis en el diente o en el nivel del sitio del diente sin tener en cuenta la dependencia existente entre dientes o sitios en un paciente. El modelo multinivel plantea un enfoque estadístico para superar este problema ya que puede ser empleado en el análisis del comportamiento de medidas repetidas de sitios individuales conociendo que están agrupados por dientes (niveles inferiores) y anidados dentro de sujetos (nivel superior).<sup>3,4</sup> El objetivo de este artículo es comparar el efecto de los factores relacionados con los sitios de los dientes y los factores relacionados con el sujeto, sobre el resultado de la terapia periodontal de los estudios que emplean modelos multinivel en su análisis.

## DESARROLLO

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de investigaciones dirigidas al tratamiento de periodontitis y analizadas con modelos multinivel. La búsqueda se efectuó en MEDLINE y PubMed entre enero de 2000 y diciembre de 2010, que incluyen los siguientes términos en lengua inglesa: periodontitis, therapy, multilevel analysis. Se practicó una búsqueda cruzada de las palabras clave con el fin de depurar la selección bibliográfica. Se revisó el texto completo de todos los estudios de posible relevancia (CA). La exploración arrojó 22 publicaciones pero se excluyeron 12 relacionadas con terapias regenerativas y mucogingivales, evaluación de parámetros radiográficos con fines pronóstico y meta-

análisis (observaciones anidadas en varias investigaciones).

Los diez estudios seleccionados incluyeron cuatro ensayos clínicos con asignación aleatoria,<sup>5-8</sup> un estudio cuasi-experimental<sup>9</sup> y cinco estudios longitudinales,<sup>10-14</sup> realizados en sujetos sistémicamente saludables. De esta forma, el 40 % de las fuentes pertenecen a un nivel de evidencia I y el 60 % restante a un nivel de evidencia II.

De los estudios experimentales uno fue multicéntrico,<sup>5</sup> tres compararon terapia mecánica sola y combinada con doxiciclina en diferentes dosis y presentaciones,<sup>5-7</sup> uno evaluó dos protocolos de terapia no quirúrgica,<sup>8</sup> y otro comparó los resultados de las terapias mecánica y quirúrgica.<sup>9</sup> El período de seguimiento de estos estudios fue desde tres meses hasta un año,<sup>7,8</sup> con tamaños de muestra que abarcaron desde 32<sup>7</sup> hasta 41 pacientes,<sup>8,9</sup> que incluyeron hombres y mujeres en distintas proporciones, con edades entre 25 y 76 años. Estos ensayos evaluaron también fumadores y no fumadores, excepto un estudio que solo examinó fumadores.<sup>6</sup> (Tabla 1)

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla 1. Ensayos clínicos de tratamientos periodontales analizados con modelos multinivel

Grupos de comparación	Tamaño de muestra Sujetos/ Sitios	VARIABLES de mayor influencia	Autores y año de publicación
Doxiciclina gel al 14%	37/1008	Bolsas periodontales profundas	Eickholz et al. <sup>5</sup> 2005
Terapia Mecánica Terapia Mecánica + placebo	34/3208	Sangrado al sondaje	Needleman et al. <sup>6</sup> 2007
Terapia Mecánica + doxiciclina Terapia Mecánica + doxiciclina 8.8%	32/134	Placa bacteriana en el sitio, molares, furcas y defectos óseos.	Tomasi et al. <sup>7</sup> 2008
Terapia Mecánica con ultrasonido Terapia Mecánica con curetas	41/1447	Hábito de fumar, placa bacteriana en el sitio y molares.	Tomasi et al. <sup>8</sup> 2007
Terapia Mecánica Terapia Quirúrgica	41/4146	Hábito de fumar, pérdida ósea interproximal, defectos óseos, placa a nivel del sitio del diente y bolsas en molares.	Kim et al. <sup>9</sup> 2007

Los estudios longitudinales<sup>10-14</sup> evaluaron los resultados de terapias mecánicas y quirúrgicas durante diez años como período promedio de seguimiento, con tamaños de muestra y edades variables (60 a 172 pacientes; 14 a 69 años). Dos estudios incluyeron solamente pacientes no fumadores.<sup>13, 14</sup> (Tabla 2)

Tabla 2. Estudios longitudinales que incluyen modelos multinivel en su análisis

Tiempo de seguimiento	Tamaño de muestra Sujetos/ Sitios	VARIABLES de mayor influencia	Autores y año de publicación
3-27 años	172/24.828	Hábito de fumar Bolsas periodontales profundas	Matuliene et al. <sup>10</sup> 2008
10 años	100/13.806	Índices altos de placa, terapia periodontal irregular y edad del paciente. Pérdida ósea, furcas y diente pilar protésico	Pretzl et al. <sup>11</sup> 2008
6 meses	94/15.498	Hábito de fumar y polimorfismo genético. Sitios interproximales, bolsas profundas.	D'Aiuto et al. <sup>12</sup> 2005
10 años	60/8.970	Placa a nivel del sitio del diente y bolsas en molares	Muzzi et al. <sup>13</sup> 2006
10 años	60/2.410	Polimorfismo genético. Movilidad dental, defectos óseos y bolsas profundas.	Nieri et al. <sup>14</sup> 2002

En términos generales, todos los estudios evaluaron las variables de interés en tres diferentes niveles: paciente, diente y sitio del diente. En el nivel paciente se incluyeron edad, sexo, promedio de placa bacteriana, hábito de fumar y polimorfismo genético. En el nivel diente se consideraron el tipo de diente y la movilidad dental, y en el nivel sitio se examinó presencia de placa bacteriana, sangrado y profundidad al sondaje, nivel de inserción, defecto intraóseo, pérdida ósea, compromiso de bifurcación y tratamiento recibido.

Varios estudios demuestran el impacto significativo de diferentes variables a nivel sitio del diente sobre los resultados de la terapia periodontal.<sup>5, 7, 10</sup> Sin embargo, la influencia de solo algunos factores particulares relacionados

con el individuo, señalan asociación con los efectos del tratamiento.<sup>12-14</sup>

Es importante tener presente que el análisis multinivel aplicado en el tratamiento de la periodontitis permite estudiar la variabilidad interindividual (entre pacientes) e intraindividual (dentro de cada individuo), y la manera en que las variables del individuo y las de los dientes/sitios están relacionadas con la variabilidad a ambos niveles.<sup>15</sup> Esto quiere decir que los modelos multinivel pueden servir para hacer inferencias respecto de las causas de variación diente/sitio (o de la relación entre las variables a nivel individual y a nivel diente/sitio con los resultados diente/sitio), pero también pueden hacerse inferencias acerca de la variación entre pacientes (si se halla en los datos y en qué medida se explica por las características individuales o características del diente/sitio).<sup>15</sup> Es así, como en concordancia con la gran influencia de las variables a nivel sitio del diente sobre el efecto de la terapia, descritas previamente, algunos estudios informan que el recurso de mayor variabilidad para obtener resultados adecuados del tratamiento periodontal son atribuidos al nivel sitio del diente.<sup>7,8</sup>

Cuando se comparan los efectos de las terapias periodontales, los estudios que emplearon análisis convencionales y modelos multinivel, presentan diferencias en sus resultados.<sup>6, 11, 16</sup> Needleman, et al,<sup>6</sup> no encontraron diferencias significativas en la mejoría clínica observada entre los grupos de tratamiento (terapia mecánica mas doxiciclina o

placebo), cuando emplearon análisis de covarianza para comparar los valores promedios de dientes tratados en el nivel individuo. Sin embargo, cuando se analizaron estos mismos datos al emplear métodos multinivel, se presentaron diferencias significativas entre los grupos. Los investigadores observaron que en las variables nivel de inserción, profundidad y sangrado al sondaje, hubo diferencias significativas entre las trayectorias promedio para el grupo experimental y placebo. Eickholz, et al,<sup>16</sup> y Pretzl, et al,<sup>11</sup> pertenecientes al mismo grupo de investigación (Universidad de Heidelberg/Frankfurt), informaron en dos publicaciones distintas los resultados de la pérdida dental, después de terapia periodontal activa. Los resultados de su análisis con regresión logística y regresión de Poisson,<sup>16</sup> comparados con análisis multinivel<sup>11</sup> presentaron diferencias que merecen atención.

Los factores de riesgo identificados para pérdida dentaria cuando se utilizaron los modelos de regresión convencionales fueron: promedio elevado de placa bacteriana, tratamiento periodontal irregular, polimorfismo genético, hábito de fumar, edad y sexo. Mientras que en el análisis multinivel, los factores relacionados con el individuo que contribuyeron a la pérdida dental se redujeron a índices altos de placa, terapia periodontal irregular y edad del paciente. Mediante el modelo multinivel también encontraron que los factores relacionados con el diente con influencia en la pérdida dental fueron: pérdida

ósea de base, compromiso de furcación y diente pilar; variables que no fueron significativas para análisis convencionales y que tienen grandes implicaciones clínicas en el tratamiento periodontal.

Tomasi, et al,<sup>7</sup> contrario a lo encontrado por el grupo de investigación de las Universidades de Heidelberg y Frankfurt,<sup>11, 16</sup> demostraron al usar el análisis multinivel, la falta de impacto significativo de las variables relacionadas con el sujeto, sobre el resultado de la terapia periodontal. Los autores indicaron, la influencia negativa de la presencia de placa en el nivel sitio, sobre el resultado del tratamiento, sin embargo, el promedio elevado de placa en el nivel sujeto no tuvo influencia sobre el tratamiento. Además, algunos sitios de los molares, así como los compromisos de furcación y defectos óseos angulares, se asociaron con efectos deficientes en la terapia. Estos resultados son corroborados por otras investigaciones que demuestran cómo la terapia periodontal no tiene ningún efecto significativo, cuando se ajusta por variables a nivel individual, que incluyen edad, sexo y promedio de placa bacteriana.<sup>8, 9, 13</sup> Estos investigadores concluyeron también que la presencia de placa a nivel del sitio del diente y bolsas en molares tienen un efecto negativo sobre el cierre de la bolsa periodontal ( $p < 0.001$ ).

Matuliene, et al,<sup>10</sup> identificaron cómo el hábito de fumar, en aquellos pacientes que fuman más de 20 cigarrillos diarios, constituye un factor de riesgo para el progreso de la

periodontitis. Así mismo, otros autores han notificado el impacto negativo del cigarrillo sobre la respuesta a la terapia periodontal, hábito que favorece el progreso de la enfermedad.<sup>8, 9, 12</sup> Además del hábito de fumar, el polimorfismo genético, analizado también como variable a nivel sujeto, presenta influencia sobre la respuesta al tratamiento.<sup>12, 14</sup> Sin embargo, Pretzl, et al,<sup>11</sup> indica que el polimorfismo no tiene ninguna relevancia en el tratamiento periodontal.

D'Aiuto, et al,<sup>12</sup> establecieron que en 94 pacientes sistémicamente saludables, con periodontitis avanzada generalizada, el recurso de mayor variabilidad para disminuir bolsas periodontales profundas después de instrucción en higiene oral y terapia mecánica se atribuye al nivel sitio (80 %), con el diente y el paciente lo cual explica el 12 % y 8 % de la varianza, respectivamente. Estos resultados son confirmados por otros investigadores.<sup>12, 13, 22</sup> Tomasi, et al,<sup>7</sup> informaron que su modelo multinivel final, que incluyó todos los factores significativos y el tratamiento como variable principal, explicó el 41 % de la variabilidad del resultado. De la varianza sin explicar, el 12 % se atribuyó a la variabilidad interpaciente (coeficiente de correlación intraclase: CCI). El CCI en otro estudio experimental diseñado para evaluar dos protocolos de terapias periodontales no quirúrgicas,<sup>8</sup> demostró 17 % de variabilidad en el resultado del tratamiento debido a la variación entre los pacientes, y 83 % a causa de la variabilidad entre los sitios del diente dentro de los pacientes. Finalmente,

Axtelius, et al,<sup>17</sup> concluyeron en su estudio que la varianza en el nivel sujeto constituyó el 10 %, y en el nivel sitio del diente el 70 % de la suma total del efecto aleatorio de la varianza en los tres niveles.

Existen dos aspectos fundamentales relacionados con el tamaño de la muestra, ausentes en el diseño de la mayoría de investigaciones que emplean modelos multinivel en periodoncia. Tradicionalmente, se utilizan cálculos de tamaño de muestra clásicos para las variables continuas dependientes principales (profundidad de sondaje y nivel de inserción) y no se utilizan cálculos para resultados secundarios dicotómicos (sangrado al sondaje, presencia de placa, movilidad dental), que arrojarían tamaños de muestra más grandes con el fin de encontrar diferencias entre los grupos. Este aspecto, es reconocido pero no aplicado, solamente por uno de los estudios considerados en esta revisión.<sup>6</sup> Por otra parte, como es recomendado por Twisk,<sup>18</sup> para calcular el número de pacientes necesarios en un estudio multinivel, se debe realizar un cálculo de tamaño de muestra estándar y luego aplicar un factor de corrección necesario para incrementar el poder del estudio. Desafortunadamente, ninguno de las investigaciones evaluadas en este artículo aplica tal recomendación.

La importancia y aplicación de los modelos multinivel en la investigación de los efectos del tratamiento en periodoncia, se ve reflejada por el incremento en el número de estudios que lo utilizan en sus análisis. Mientras en el intervalo

2000-2005 MEDLINE arroja tres publicaciones, desde 2006 hasta 2008 se encuentran incluidas siete más, cuatro de las cuales corresponden a ensayos clínicos.

## CONCLUSIONES

El análisis multinivel surgió recientemente como una herramienta analítica que permite la investigación simultánea de la contribución de los factores a nivel individual y sitio del diente, en los resultados y pronóstico del tratamiento periodontal. Los investigadores que estudian la enfermedad periodontal deben tener presente el papel de las variables relacionadas con el sitio del diente, en el riesgo de esta enfermedad, y valorar sus implicaciones en la terapia periodontal de los pacientes. Se consideró el nivel de evidencia que aportan los ensayos clínicos con asignación aleatoria y los aportes de las variables a nivel sitio del diente en investigación periodontal, por lo es necesario realizar más investigaciones que incluyan modelos multinivel en sus análisis, preferiblemente el factor de corrección en el cálculo de los tamaños de muestra.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torrungruang K, Bandhaya P, Likittanasombat K, Grittayaphong C. Relationship between the presence of certain bacterial pathogens and periodontal status of urban Thai adults. *J Periodontol*. 2009; 80:122-9.
2. Ardila CM, Granada MI, Guzmán IC. Antibiotic resistance of subgingival

- species in chronic periodontitis patients. *J Periodontol Res.* 2010; 45:557-63.
3. Stoner JA, Leroux BG, Puumala M. Optimal combination of estimating equations in the analysis of multilevel nested correlated data. *Stat Med.* 2010; 29:464-73.
  4. Nibali L, Donos N, Farrell S, Ready D, Pratten J, Tu YK, et al. Association between interleukin-6 -174 polymorphism and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* in chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010; 81:1814-9.
  5. Eickholz P, Kim TS, Schacher B, Reitmeir P, Bürklin T, Ratka-Krüger P. Subgingival topical doxycycline versus mechanical debridement for supportive periodontal therapy: a single blind randomized controlled two-center study. *Am J Dent.* 2005; 18:341-6.
  6. Needleman I, Suvan J, Gilthorpe MS, Tucker R, St George G, Giannobile W, et al. A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol.* 2007; 34:325-33.
  7. Tomasi C, Koutouzis T, Wennström JL. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets. *J Periodontol.* 2008; 79:431-9.
  8. Tomasi C, Leyland AH, Wennström JL. Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach. *J Clin Periodontol.* 2007 ; 34:682-90.
  9. Kim TS, Schenk A, Lungeanu D, Reitmeir P, Eickholz P. Nonsurgical and surgical periodontal therapy in single-rooted teeth. *Clin Oral Investig.* 2007; 11:391-9.
  10. Matuliene G, Pjetursson BE, Salvi GE, Schmidlin K, Brägger U, Zwahlen M, et al. Influence of residual pockets on progression of periodontitis and tooth loss: results after 11 years of maintenance. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:685-95.
  11. Pretzl B, Kaltschmitt J, Kim TS, Reitmeir P, Eickholz P. Tooth loss after active periodontal therapy. 2: tooth-related factors. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:175-82.
  12. D'Aiuto F, Ready D, Parkar M, Tonetti MS. Relative contribution of patient-, tooth-, and site-associated variability on the clinical outcomes of subgingival debridement. I. Probing depths. *J Periodontol.* 2005; 76:398-405.
  13. Muzzi L, Nieri M, Cattabriga M, Rotundo R, Cairo F, Pini Prato GP. The potential prognostic value of some periodontal factors for tooth loss: a retrospective multilevel analysis on periodontal patients treated and maintained over 10 years. *J Periodontol.* 2006; 77:2084-9.
  14. Nieri M, Muzzi L, Cattabriga M, Rotundo R, Cairo F, Pini Prato GP. The prognostic value of several periodontal

- factors measured as radiographic bone level variation: a 10-year retrospective multilevel analysis of treated and maintained periodontal patients. *J Periodontol.* 2002; 73:1485-93.
15. Millar T, Domingo-Salvany A, Eastwood C, Hay G. Glossary of terms relating to capture-recapture methods. *J Epidemiol Community Health.* 2008; 62:677-81.
  16. Eickholz P, Kaltschmitt J, Berbig J, Reitmeir P, Pretzl B. Tooth loss after active periodontal therapy. 1: patient-related factors for risk, prognosis, and quality of outcome. *J Clin Periodontol.* 2008; 35:165-74.
  17. Axtelius B, Söderfeldt B, Attström R. A multilevel analysis of factors affecting pocket probing depth in patients responding differently to periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 1999; 26:67-76.
  18. Twisk JWR. *Applied Multilevel Analysis: A Practical Guide.* Cambridge: University Press, UK; 2006.

Recibido: 30 de septiembre de 2011

Aprobado: 8 de marzo de 2012

*Dr. Carlos M. Ardila M. Email: martinardila@gmail.com*