

Un modelo predictivo para asignar el pronóstico periodontal basado en el tiempo de supervivencia

Martinez Canut 2018

Qué es Perioproject

Perioproject (www.perioproject.com) es un modelo predictivo de pérdida dentaria por periodontitis para pacientes bajo cuidados de mantenimiento periodontal. De ahora en adelante, pérdida dentaria se refiere a pérdida dentaria por periodontitis. Esta herramienta fue introducida en la comunidad clínica y científica con un estudio (Martinez-Canut, Alcaraz, Alcaraz Jr. et al. 2018) con el objetivo de describir su desarrollo y evaluar su funcionamiento. El diseño multicéntrico permitió definir intervalos de supervivencia asociados a umbrales de probabilidad de pérdida dentaria, analizando muestras de pérdida dentaria de diferente procedencia.

La base de datos resultante del análisis de predictores de pérdida dentaria en una muestra de 500 pacientes (515 dientes perdidos) bajo mantenimiento periodontal durante un seguimiento promedio de 20 años (Martinez-Canut 2015) se empleó para construir el modelo predictivo. El algoritmo resultante calcula la probabilidad de pérdida dentaria y la asocia con el tiempo estimado de supervivencia de los dientes periodontalmente comprometidos.

Como se muestra en la Figura 1, el pronóstico del diente o individual de este paciente masculino de 59 años con periodontitis crónica se asignó de acuerdo a la probabilidad de pérdida dentaria (p. valor). Esta probabilidad resulta de calcular el aumento en el riesgo de pérdida dependiendo de los siguientes factores: el paciente es un fumador empedernido y presenta un bruxismo severo. La edad y el número de dientes también se considera. A nivel dentario, se considera el nivel de pérdida de inserción (profundidad de sondaje, pérdida ósea y lesión de furcación), la movilidad dentaria y el tipo concreto de molar y no molar.

Los dientes con una mayor probabilidad de pérdida se perdieron antes: el tiempo en años de supervivencia se muestra en amarillo. Analizando muestras de pérdida dentaria diferentes es posible asociar la probabilidad de pérdida con el tiempo de supervivencia y asociar umbrales de probabilidad de pérdida con intervalos de supervivencia dentaria.

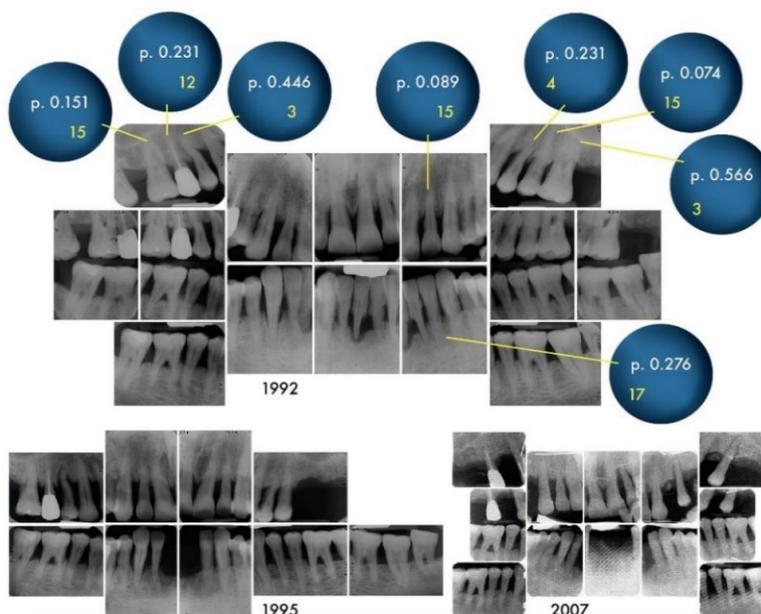


Figura 1

El desarrollo de un modelo predictivo para asignar el pronóstico periodontal y estimar rangos de supervivencia a los dientes comprometidos pudiera parecer una alternativa rebuscada. Sin embargo, este

modelo predictivo no es más que el resultado de un análisis estadístico sobre predictores de pérdida dentaria. Si pudiéramos abrir las entrañas de este modelo, se encontraría una enorme cantidad de datos

perfectamente ordenados bajo un análisis multinivel, conteniendo el riesgo relativo de pérdida dentaria correspondiente a cada categoría de los predictores, jugando su papel simultáneamente. Esto es una tarea muy difícil de hacer para un clínico. La probabilidad de pérdida calculada no es un riesgo relativo, sino uno absoluto. Está basado

en parámetros objetivos y medurables permitiendo estimar los tiempos de supervivencia. Esto da respuesta el hecho de que la pérdida dentaria tiene lugar progresivamente en el tiempo. A nuestro entender, este planteamiento es más simple que la interpretación subjetiva de los factores pronóstico sin unas directrices claramente definidas.



El grupo responsable del desarrollo de Perioproject está constituido por un equipo de estadísticos (Eratema, Valencia), diseñadores de imagen (Perez Colomer, Valencia) y un grupo de programadores informáticos a cargo de la construcción del modelo predictivo resultante del análisis estadístico (Instituto Tecnológico de Valencia, ITI, Universidad Politécnica de Valencia)

Perioproject como una alternativa a los índices periodontales convencionales

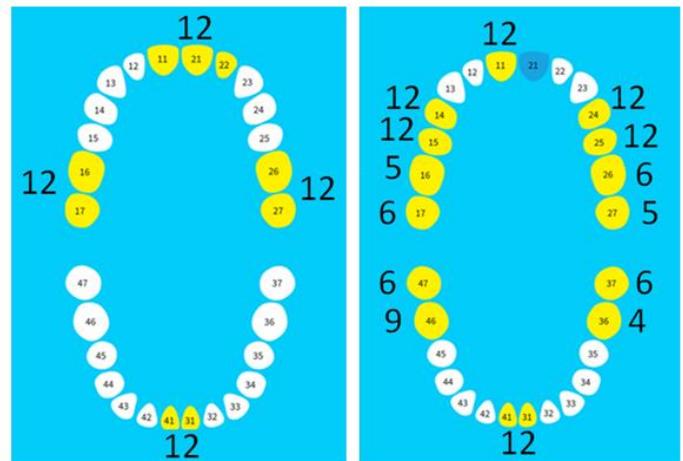
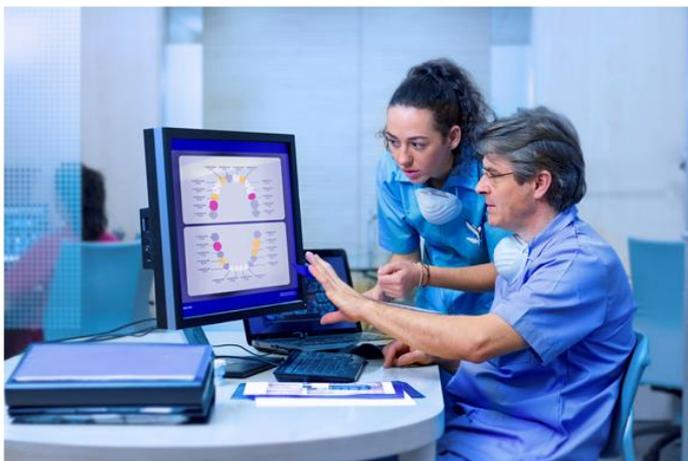
Los índices existentes para asignar el pronóstico periodontal (Becker et al. 1984, McGuire & Nunn 1996, Checchi et al. 2002, Fardall et al. 2004, Kwok & Caton 2007) definen cada categoría pronóstico con criterios heterogéneos y términos algo vagos, como ya fue señalado (Faggion et al. 2007). Estos índices se desarrollaron para predecir la pérdida dentaria en base a los factores relacionados con el diente, sin considerar el impacto de los factores propios del paciente. La exactitud de estos índices es más bien baja (McGuire & Nunn 1996). Para la categoría mal pronóstico, la predicción de pérdida falló, implicando un Falso + entre el 19.6% y el 38% de los casos (Becker et al. 1984, McGuire & Nunn 1996, Fardal et al. 2004). Estos porcentajes fueron mucho mayores para la categoría pronóstico reservado: la predicción de pérdida falló entre el 37% y el 74% de los casos (McFall 1982, Becker et

al. 1984, McGuire & Nunn, 1996). En consecuencia, se ha asumido en general que la probabilidad media de predecir acertadamente la pérdida dentaria, excluyendo el pronóstico bueno, es próxima al azar o comparable con el lanzamiento de una moneda al aire (McGuire & Nunn 1996).

También se ha asumido que el conocimiento sobre el pronóstico periodontal es escaso y esto estaría en consonancia con la baja fiabilidad del pronóstico periodontal utilizando los índices convencionales. La investigación en pronóstico periodontal se enfrenta a una paradoja interesante. El tratamiento y mantenimiento periodontal es tan eficaz que la pérdida dentaria resultante se considera un evento raro. Esto representa la principal limitación de la investigación en el tema, dado que es difícil analizar

factores pronóstico del diente y del paciente en muestras de pérdida dentaria tan reducidas. Pese a esta dificultad, la investigación en pronóstico periodontal de los últimos años ha acumulado un conocimiento bastante amplio, de manera que la suposición generalizada de la escasez de conocimiento debería revisarse. Los estudios más recientes han concretado el aumento en el riesgo de pérdida dentaria

dependiendo de cada categoría de los factores del diente, en presencia o ausencia de ciertos factores del paciente (Miller et al. 2014, Graetz et al. 2015, Martinez-Canut 2015, Dannewitz et al. 2016). Considerando el conjunto de los hallazgos más relevantes, hemos acumulado una información bastante amplia en predictores de pérdida dentaria. El asunto clave sería como interpretar y aplicar este conocimiento.



Perioproject calcula la probabilidad de pérdida dentaria en base a 11 factores pronóstico del diente y del paciente y asigna un tiempo de supervivencia a los dientes periodontalmente comprometidos. El odontograma muestra el mapa del pronóstico individual para facilitar la interpretación de los resultados. El odontograma de la izquierda presente pocos dientes a los que se asignó tiempos de supervivencia más largos en una paciente con riesgo de pérdida dentaria bajo. Lo contrario sucede con el odontograma de la derecha

Reinterpretando la asignación del pronóstico periodontal

Como clínicos, podemos hacer el mejor esfuerzo para procesar mentalmente la información disponible para asignar el pronóstico. Pero ¿cómo se hace? No existen directrices para barajar tantos coeficientes de regresión (p . valores) y riesgos relativos O.R y R.R) de tantos factores del diente y del paciente. ¿Qué significado tiene un pronóstico reservado soportado por algunos p . valores altos carentes de sentido?

En la medida en que la investigación en pronóstico periodontal alarga la lista de p . valores y O.R. y R.R. de predictores de pérdida dentaria, los clínicos deberíamos interpretar e implementar estos datos de una forma práctica en la medida de lo posible.

Sin embargo, no existen reglas claramente definidas para utilizar los datos de una manera práctica y útil.

Los resultados de nuestro análisis multinivel sobre predictores de pérdida dentaria (Martinez-Canut 2015) nos proveyó con cerca de 15 predictores para los molares y otros tantos para no molares, con un impacto diferente dependiendo del tipo de molar y de no molar. Ciertas interacciones entre algunos factores del diente y del paciente fueron detectadas. Ciertamente el aumento en el riesgo de pérdida dentaria representa una enorme cantidad de datos. ¿Cómo podríamos procesar mentalmente esta información para asignar un pronóstico

periodontal con significado y utilidad en la toma de decisiones?

No parece una tarea fácil. Este es el motivo para desarrollar un modelo predictivo, que básicamente es el resultado de un análisis estadístico que permite tomar decisiones. ¿Deberíamos los investigadores profundizar todavía más con la regresión logística convencional o simplemente mirar el asunto desde otra perspectiva? Como sucede en otras áreas de la medicina, el concepto de probabilidad representa esa otra perspectiva: la predicción probabilística del evento binario pérdida dentaria. Esta predicción no es un riesgo relativo, sino uno absoluto que va más allá de la identificación de predictores con coeficientes de regresión y riesgos relativos (O.R y R.R.) (Pepe et al. 2004, Cerrito 2009, Steyerberg et al. 2010).

La predicción probabilística de pérdida dentaria es un p valor de 0 a 1, soportado por las medidas de calidad del modelo predictivo. Esto representa un pronóstico en sí mismo, con un p valor concreto y objetivo. Esto representaría un pronóstico con significado, útil para tomar decisiones en la medida en que la probabilidad de pérdida dentaria puede asociarse con la expectativa de supervivencia del diente comprometido.

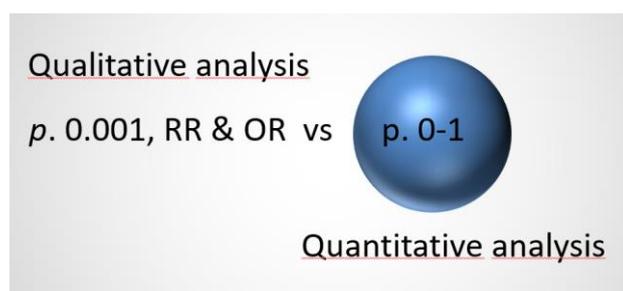
El desarrollo de un modelo predictivo implica interpretar el análisis de los predictores de pérdida

dentaria de una manera completamente diferente. Esto significa utilizar el análisis cuantitativo en lugar del análisis cualitativo. Hasta la fecha, el pronóstico periodontal se ha interpretado a través del análisis cualitativo con la regresión logística convencional, aplicando el método inductivo para interpretar los resultados. Esto implica mezclar valores con palabras. Independientemente de la herramienta para estimar el riesgo o el índice pronóstico utilizados, todos estos se han basado en el análisis cualitativo.

La idea de un modelo predictivo para asignar el pronóstico periodontal fue introducida por Faggion et al. (2007), poniendo en cuestión el verdadero significado de ciertas categorías pronóstico, como reservado.

Es interesante también destacar que un modelo predictivo no siente temor a fallar la predicción. Esta observación obvia y aparentemente inútil tendría su importancia al percatarnos de que el modelo parece asignar tramos de supervivencia más largos que aquellos estimados subjetivamente. El modelo predictivo confirma la eficacia real del tratamiento y mantenimiento periodontal mientras que el clínico podría dudar de esta eficacia real.

Desde un punto de vista conceptual, la idea central consiste en reemplazar la interpretación subjetiva (con palabras) de los coeficientes de regresión (p 0.001 por ejemplo) del análisis cualitativo por un valor objetivo de probabilidad de pérdida dentaria p de 0 a 1, resultante del análisis cuantitativo. Esto representa un pronóstico en sí mismo.



Cómo se desarrolló Perioproject

Perioproject se desarrolló utilizando un método sistematizado para la construcción de modelos predictivos (Steyerberg & Vergouwe 2014). Este modelo en concreto calcula la probabilidad de pérdida dentaria en base al impacto de once

predictores y esta probabilidad puede asociarse con un tiempo de supervivencia determinado. Esto permite asignar el pronóstico de toda la dentición en base a la expectativa de

supervivencia. Incluso también permite verificar retrospectivamente la exactitud de la predicción con cualquier diente extraído por motivos periodontales.

El proceso consiste en introducir en el modelo los predictores del diente extraído, tras 20 años bajo mantenimiento periodontal, por ejemplo, tal como estaban al inicio (hace esos 20 años). Esto permite comprobar si el tiempo de supervivencia asignado por el modelo acertó prediciendo la supervivencia real de ese diente. Para construir el modelo predictivo se utilizó la base de datos cuidadosamente documentada de 500 pacientes bajo mantenimiento periodontal durante un promedio de 20 años (Martinez-Canut 2015).

El análisis con regresión logística multinivel permitió seleccionar las variables más claramente asociadas con la pérdida dentaria, que fueron también las que se encontraron significativas con más consistencia en la literatura, con unos riesgos relativos bastante homogéneos. Treinta y nueve estudios con seguimientos de 5 o más años y al menos 30 pacientes fueron seleccionados en base a unos criterios de selección previamente publicados (Chambrone et al. 2010, Faggion et al. 2014). Finalmente, se ajustó el número de variables a analizar al número de eventos (pérdida dentaria) por variable analizada (500 pacientes y

515 dientes perdidos) para evitar saturar el modelo (Peduzzi et al. 1996, Steyerberg & Vergouwe 2014, Wynants et al. 2015).

En base a estos criterios, se analizaron las siguientes variables: Cinco factores del paciente: edad, periodontitis severa, tabaquismo, bruxismo y número de dientes, y seis factores del diente: el tipo de diente, la lesión de furcación, la profundidad de sondaje, la pérdida ósea, la movilidad y la proporción corono radicular. También este análisis se realizó con regresión logística multinivel.

Dada la baja prevalencia de pérdida dentaria, entre otras circunstancias, el modelo se comportó mejor descartando la pérdida dentaria. Es decir, fue más apropiado para asegurar que la pérdida dentaria no sucedería (especificidad alta), mientras que fue menos apropiado para acertar la pérdida dentaria (sensibilidad moderada). Las medidas de bondad del ajuste fueron: Medidas de calibración: R^2 Nagelkerke 0.31 y 0.24 para molares y no molares respectivamente. Medidas de discriminación: (para molares y no molares respectivamente) AUC 0.93 y 0.97; sensibilidad 39% and 43%; especificidad 98% y 99%, PV+ 72% y 60%, y PV- 94% and 98%.

Por qué asignar tiempos de supervivencia a los dientes comprometidos

En base a nuestros datos, la distribución porcentual de la pérdida dentaria durante el periodo de seguimiento fue bastante homogénea: 31.6% del inicio a los 5 años, 20.2% desde los 5 a < 10 años, 26.5% desde los 10 a < 15 años and 21.6% desde los 15 años.

Esta observación, bastante obvia, resultó ser de extrema importancia al sugerir que la exactitud de la predicción de pérdida dentaria pudiera no ser el tema clave, dado que dependería del tiempo de seguimiento más que del índice o herramienta utilizado para la predicción. Cuanto más largo fuera el periodo de seguimiento, más acertada sería la predicción de pérdida. Por lo tanto, la predicción del evento pérdida dentaria en el

tiempo parece más útil que la exactitud de la predicción del suceso dicotómico pérdida dentaria. Desde un punto de vista práctico, una predicción de pérdida dentaria +, por sí misma, no permite tomar otra decisión más que esperar a la extracción. El asunto sería cuándo.

Alternativamente, la predicción de un tiempo determinado de supervivencia va más allá de alternativa dicotómica de predecir pérdida dentaria + o - y refleja mejor la realidad de que la pérdida dentaria acontece progresivamente en el tiempo. Esto parece más útil para ayudar al clínico y al paciente en la toma de decisiones. A este respecto, la decisión que con mayor frecuencia ayudaría a tomar, en base a la evidencia, es la

alternativa conservadora.

En base a lo expuesto, el concepto convencional de categorías pronóstico (bueno, reservado, malo, etc.) se enfrentaría a uno más realista y útil, como es la estimación del tiempo de supervivencia de los dientes comprometidos). Esta estimación es posible utilizando un modelo predictivo que calcule probabilidades de pérdida y asigne tiempos de supervivencia. La posibilidad de analizar muestras diferentes de dientes perdidos y de una forma retrospectiva permitiría una validación exhaustiva. Los tiempos de supervivencia asignados representan un lenguaje en sí mismo que define el

grado de afectación del diente. Por ejemplo, los rangos de supervivencia más largos (12 a 22 años) corresponde a las categorías intermedias de los factores del diente (lesión de furcación grado 2, pérdida ósea 30%-50%, movilidad grado 2, etc.) en ausencia de factores del paciente (tabaquismo, bruxismo, menor número de dientes). Los rangos más cortos corresponderían a las categorías peores de los factores del diente en presencia de factores del paciente. Con ciertas variaciones dependiendo del tipo de diente.

Estudio multicéntrico para evaluar el comportamiento del modelo y definir rangos de supervivencia

Puesto que el modelo predictivo se construyó utilizando la base de datos de los 515 dientes perdidos, debería funcionar bien con la predicción en estos dientes, pero tal vez no en muestras diferentes. Por lo tanto, se analizó tres muestras de dientes de diferente procedencia con un total de 369 dientes perdidos por motivos periodontales para validar el modelo y paralelamente asociar intervalos de probabilidad de pérdida con rangos de supervivencia y verificar posibles diferencias entre las muestras.

Estas muestras consistieron en una muestra de referencia de 129 dientes (muestra 1) que se

utilizó para construir el modelo, una muestra de otros 129 dientes (muestra 2) que fueron consecutivamente extraídos por el mismo clínico (M-C) que no fue utilizada para construir el modelo, y una muestra de 111 dientes perdidos (muestra 3) aportada por diferentes clínicos procedentes de cuatro clínicas privadas con más de 25 años de experiencia en periodoncia: Alcaraz, J., Alcaraz, J. Jr., Alvarez-Novoa, P., Alvarez-Novoa, C., Marcos, A., Noguerol, B., Noguerol, F. & Zabalegui, I.



El equipo de investigación de Perioproject reunido en el congreso de SEPA en Málaga, España. en 2017. Dos generaciones de periodoncistas compartiendo la información resultante de analizar la pérdida dentaria por periodontitis.

Los tiempos de supervivencia asociados a la probabilidad de pérdida dentaria

Se encontró una correlación moderadamente negativa entre la probabilidad de pérdida dentaria y el tiempo de supervivencia en el total de la muestra (Pearson -0.502 , $p < 0.001$), de manera que el tiempo de supervivencia aumentó conforme disminuyó la probabilidad de pérdida (Figura 1). Las asociaciones globales de tiempo de supervivencia y probabilidad de pérdida se redefinieron según las muestras y el análisis estadístico. Se encontraron diferencias significativas en el promedio supervivencia en la muestra total (ANOVA $p < 0.0001$). La comparación de muestras pareadas de las medias reveló diferencias significativas entre los intervalos <0.036 ($p = 0.014$), $0.081-0.170$ ($p = 0.011$), $0.171-0.310$ ($p < 0.001$) y > 0.310 ($p < 0.001$), de

manera que los promedios disminuyeron significativamente entre cada par de muestras con el aumento de los intervalos de probabilidad (Tabla 2). No existió pérdida dentaria en el intervalo < 0.008 ; mientras que los intervalos $0.08-0.035$ y $0.036-0.080$ se asociaron con un tiempo de supervivencia de 17 (4.4) y 14.3 (4.7) años respectivamente, etc. En el extremo opuesto, el intervalo $0.311-0.600$ y > 0.600 se asociaron con un tiempo de supervivencia de 8.3 (4.4) y 6 (3.4) años respectivamente. La Figura 6 muestra el promedio de tiempo de supervivencia (de 0 a 20 años) dependiendo de los diferentes intervalos de probabilidad de pérdida dentaria (>0.018 , $0.019-0.035$, etc.).

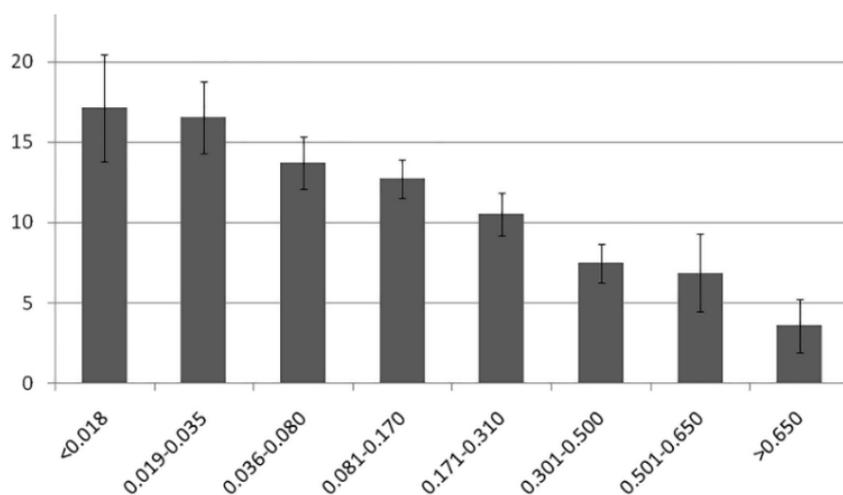


Figure 6

Porcentaje de dientes perdidos dentro del rango de supervivencia

El porcentaje de casos incluidos dentro de cada tiempo de supervivencia se calculó en base a la desviación estándar y los percentiles de cada media. Por ejemplo, el intervalo $0.008-0.036$ se asoció con el tiempo de supervivencia 12 a 22 años conteniendo el 80% de los casos con este intervalo. Este método hizo también posible diferenciar los intervalos más altos y más bajos

que carecieron de significancia estadística según las correcciones de Bonferroni: <0.036 and $0.036-0.080$, and $0.311-0.600$ and > 0.600 .

Cuanto más baja fue la amplitud del rango de supervivencia, menor fue el porcentaje de casos que encajaron en este. Los rangos entre 5 y 10 años incluyeron solo el 55% y 60% de los casos,

mientras que los rangos entre 10 y 15 años incluyeron la mayoría de los casos. Por lo tanto, los rangos de supervivencia definitivos se definieron balanceando la discriminación (el rango lo más reducido posible) y sensibilidad o exactitud (el mayor porcentaje posible de casos encajando en el rango definido). De este modo, las asociaciones definitivas incluyeron entre el 80% y 83% de los casos encajando en rangos de entre 5 y 11 años, excepto para dos rangos más amplios de 13 y 14 años (Tabla 1). Por lo tanto, entre el 80% y 83% de los casos, los dientes se perdieron dentro del rango de supervivencia estimado. Los

porcentajes remanentes del 20% y 17% de dientes que se perdieron antes o después del rango estimado representan un tema de investigación complementaria que se llevó a cabo en un cuarto estudio implementando el sistema LTOP para asignar simultáneamente el pronóstico general y el pronóstico individual del diente. Los resultados permitieron comprender qué caracterizaba a los dientes que se perdieron antes o después del rango estimado. Este asunto se trata al final del documento (*Encajar en el rango de supervivencia depende de...*).

Table 1. Number of teeth lost and mean survival rates (SD) associated with each interval of probability of tooth loss. Columns means of survival rates A to F were compared (pair-wise comparisons with Bonferroni corrections).

	INTERVALS OF PROBABILITY						
	< 0.008	0.008-0.035	0.036-0.080	0.081-0.170	0.171-0.310	0.311-0.600	> 0.600
n. of teeth lost	0	35	52	111	79	68	24
Mean survival		17	14.3	13.2	10.9	8.3	6
SD		4.4	4.7	5.7	5	4.4	3.4
Column means		A	B	C	D	E	F
Pair-wise comparison		C D E F	D E F	D E F	E F		
SURVIVAL RATES		12 to 22	9 to 20	6 to 20	5 to 18	4 to 13	2 to 7
% included		80%	83%	80%	80%	80%	83%

n. teeth lost, number of teeth lost. According to differences between each pair of means (Pair-wise comparison with Bonferroni corrections), for each significant pair, the key (A to F) of the smaller category appears under the category with larger mean.

Comportamiento del modelo utilizando diferentes muestras de dientes perdidos

La Tabla 2 y la Figura 1 muestran el promedio de tiempo de supervivencia (DE) asociado con los intervalos de probabilidad de pérdida en las muestras 1, 2 y 3. Solo los cuatro intervalos con diferencias significativas (con comparación de muestras pareadas y correcciones de Bonferroni) se incluyeron para comparar las muestras.

Se encontraron diferencias significativas entre el promedio de tiempos de supervivencia en cada una de las tres muestras (ANOVA $p < 0.0001$).

Paralelamente, no se encontraron diferencias significativas entre los promedios en cada uno de los intervalos de las muestras (p . entre 0.184 y 0.544), por lo que el modelo se comportó bien en las tres muestras. Una tendencia similar se encontró con la comparación de muestras pareadas y correcciones de Bonferroni, pese a que seis de las submuestras tuvieron menos de 30 dientes, limitando la posibilidad de un análisis más

robusto. Solo en dos tercios de las comparaciones no hubo diferencias significativas mientras que en el tercio restante las diferencias rondaron el umbral de 0.10.

La magnitud de error basada en las variaciones de los intervalos (valores absolutos) se calculó para estimar diferencias en el comportamiento entre las

muestras. Esta fue +5.1%, -13.8% y -13.3% entre las muestras 1-2, 1-3, y 2-3 respectivamente.

Considerando el conjunto de estos resultados, el modelo fue útil para definir intervalos de probabilidad de pérdida dentaria asociados a rangos de supervivencia en diferentes muestras de pérdida dentaria.

Table 2. Number of teeth lost and mean survival time (SD) associated with each interval of probability of tooth loss in the three samples

	SAMPLE 1				SAMPLE 2				SAMPLE 3			
	< 0.080	0.081-0.170	0.171-0.310	> 0.310	< 0.080	0.081-0.170	0.171-0.310	> 0.310	< 0.080	0.081-0.170	0.171-0.310	> 0.310
n. of teeth lost	33	48	26	22	32	43	29	25	22	20	24	45
Mean survival	14.9	12.9	10.8	6.5	15	12.5	10.2	7.3	16.5	15.2	11.5	8.5
SD	5.5	5.6	5.2	3	4.4	5.8	4.5	3.7	3.8	5.5	5.3	4.9
SURVIVAL TIME 1	11 to 20	6 to 20	6 to 18	4 to 13	11 to 20	6 to 20	6 to 18	4 to 13	11 to 20	6 to 20	6 to 18	4 to 13
% included	70%	77%	81%	86%	69%	74%	83%	84%	86%	85%	63%	73%
P.p. deviation	-4	-1	5	7	-5	-4	7	5	12	7	-13	-6
SURVIVAL TIME 2	9 to 22	6 to 22	5 to 19	4 to 14	9 to 22	6 to 22	5 to 19	4 to 14	9 to 22	6 to 22	5 to 19	4 to 14
% included	85%	90%	81%	86%	94%	81%	83%	88%	91%	90%	92%	82%
P.p. deviation	-5	6	-4	1	4	-3	-2	3	1	6	7	-3

n. teeth lost, number of teeth lost; P.p., deviation (in Percentage point) respect to the global estimation. Two different survival time 1 and 2 were analysed. The latter, with longer survival intervals, included between 81% to 92% of the cases. Percentage poin deviation ranged from -5 to 7.

Survival time associated with intervals of probability in the three samples

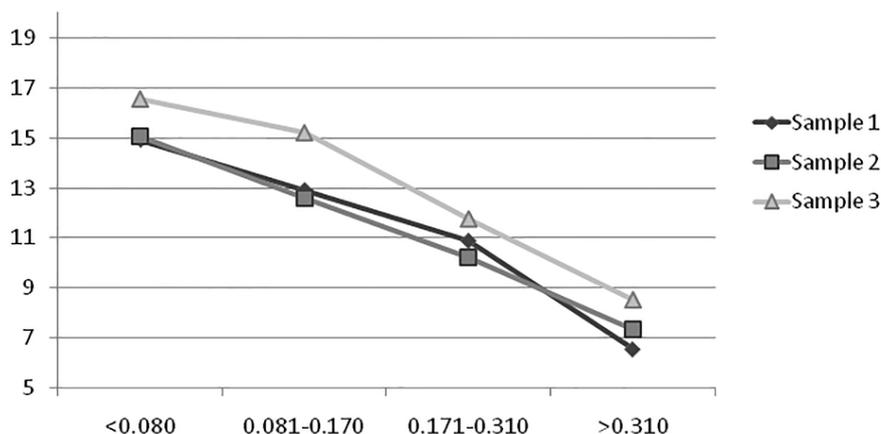


Figura 7

La exactitud de la predicción del modelo comparada con la exactitud de un pronóstico subjetivo convencional.

Haremos una referencia al pronóstico individual utilizando índices convencionales. Estos son los utilizados de manera rutinaria para asignar el pronóstico individual de cada diente y su exactitud se correspondería con la ocurrencia de pérdida

dentaria en los dientes a los que se les asignó pronóstico malo o reservado. Para abordar esta alternativa, la exactitud de la predicción del modelo se comparó con el pronóstico asignado

por el autor (M-C) al total de la muestra dentaria (12.839 dientes) de la muestra de original analizada de 500 pacientes y 515 dientes perdidos que se utilizó para desarrollar el modelo.

En base a las diferencias relativas, la predicción del modelo fue más exacta que el pronóstico convencional, reduciendo el porcentaje de Falso + entre el 25% y el 75% y el de Falso - entre el 15% y el 28%. Los resultados de este estudio orientativo se presentan en la Tabla 3.

Por lo tanto, el modelo demostró ser más exacto, reduciendo sustancialmente los Falso +. Esto podría deberse en parte al hecho de que el modelo no siente, sino que calcula en una base de datos. Por el contrario, el clínico siente, entre otras cosas, temor a fallar la predicción obteniendo un Falso -, que podría ser descorazonador e incluso molesto para el paciente y el clínico. En consecuencia, el clínico tiende a asignar más pronósticos de pérdida dentaria +, en contraposición con el modelo.

Table 3. Accuracy of conventional subjective periodontal prognosis (CPP) and accuracy of prognosis assigned with the prediction model (PM). Relative differences (RD) in the percentage of F+ and F- and F+ with each method

	n. teeth (%)	% Tooth loss	CPP	PM	RD
MOLARS					
Total	3.385 (100%)				
Good	2.150 (64%)	4%	4% F-	3.4% F-	- 15%
Questionable	853 (25%)	11%	11% F+ or 89% F-	8.2% F+ or 91.8% F-	- 25.4%
H. Questionable	196 (5.8%)	23.1%	77% F+	22% F+	- 71.5%
Hopeless	156 (4.7%)	50.9%	49% F+	21.5% F+	- 56%
NON-MOLARS					
Total	9.472 (100%)				
Good	8.238 (87%)	0.7%	0.7% F-	0.6% F-	- 28%
Questionable	917 (9.7%)	6.6%	6.6% F+ or 93.4% F-	4% F+ or 96% F-	- 39.3%
H. Questionable	193 (2%)	28.1%	71.9% F+	43.2% F+	- 40%
Hopeless	124 (1.3%)	37.3%	62.7% F+	18.2% F+	- 71%

Teeth which were lost with good and questionable prognosis were considered False -; Teeth retained with highly questionable (H. Questionable) and hopeless prognosis were considered False +; Negative values in RD indicate the extent to which the PM decreased False - and False +

Cómo ayuda Perioproject a comprender el acontecimiento pérdida dentaria por periodontitis

Comprender la pérdida dentaria por periodontitis en pacientes bajo mantenimiento periodontal ha capitalizado la atención de la investigación en pronóstico periodontal. De hecho, es el asunto clave en búsqueda de respuestas. Todos los esfuerzos en este sentido se han realizado utilizando regresión logística convencional, acumulando riesgos relativos y coeficientes de regresión de los predictores de pérdida. Estos valores han sido interpretados subjetivamente y asociados a palabras para construir los índices

pronóstico y las herramientas de estimación del riesgo.

El estadístico R² es un parámetro de bondad del ajuste que también indicaría el grado de la varianza con el que se explica la pérdida dentaria. Este parámetro podría interpretarse para definir cuánto sabemos sobre predictores de pérdida dentaria, como describimos en una publicación anterior (Martinez-Canut 2015).

Mientras que una explicación completa de la pérdida dentaria sería un $R^2 = 1$ (100%), la investigación con regresión logística convencional ha logrado alcanzar un máximo de 0.3 (30%).

Puede que no se trate de una cuestión de intentarlo con más ahínco, sino de introducir una nueva alternativa. Este sería el fundamento para explorar la utilidad de los modelos predictivos.

El porcentaje de casos en los que una cierta probabilidad de pérdida dentaria coincide con un tiempo definido de supervivencia dentaria sería de gran utilidad; un criterio objetivo basado en la evidencia para decidir extraer o mantener un diente muy comprometido.

Consideremos el siguiente caso hipotético: un segundo molar superior con una probabilidad $p = 0.90$ se perdería en 10 a 0 años en el 80% de los casos, de acuerdo con la base de datos de un modelo predictivo concreto. Esto estaría explicando en un grado mucho mayor la pérdida dentaria que cualquier valor R^2 obtenido hasta ahora con regresión logística convencional.

Avanzando un paso más, el asunto sería explorar el motivo por el que en el 20% restante de los casos la pérdida dentaria no se explica. Nuestra investigación posterior encontró alguna respuesta. A nuestro entender, antes de buscar adicionales factores pronóstico no sospechados, exóticos o desconocidos fuera del modelo predictivo, podría hacerse una definición más precisa de los predictores incluidos en el modelo. Esto es así porque contamos con categorías de factores pronóstico del diente bien definidas, pero

carecemos de información suficiente para categorizar los factores clave del paciente. Categorizamos los factores del diente numéricamente (lesión de furca I, II, III, etc.) y conocemos el aumento en el riesgo según la categoría, pero categorizamos los factores del paciente cualitativa y subjetivamente. Por ejemplo, “este paciente aprieta mucho los dientes” o “es un fumador empedernido”. Estas categorías no alcanzan a definir la diferencia entre fumar dos paquetes de cigarrillos durante 25 años o fumar una cajetilla durante diez años, desconociendo una diferencia que pudiera ser clave. Sobre el bruxismo, podemos categorizar el nivel de certeza con el que lo identificamos: bruxismo posible, probable y definitivo (Lobizzo et al. 2012), pero estamos muy lejos de categorizar su intensidad y duración.

Bajo el prisma de riesgo de desarrollo de la periodontitis, el conjunto de factores predisponentes, etiológicos y patológicos constituye un escenario complejo. Bajo el prisma de el pronóstico periodontal en pacientes bajo mantenimiento, descartando las manifestaciones periodontales de enfermedades sistémicas, el asunto no sería tan complejo, dado que conocemos relativamente bien los factores implicados. Esto es así mientras que no intentemos comprender esta pérdida dentaria analizando dientes perdidos por causas no periodontales o equiparando equivocadamente riesgo con pronóstico.

Cuál es la utilidad real de los modelos predictivos

Aunque un modelo predictivo no siente, ciertamente escucha y habla. Más aún, nos puede enseñar como un modelo maestro y me permitirá contar luego cuál fue la lección más importante que PerioProject me dio.

Cada diente perdido por motivos periodontales contiene una valiosa información sobre pronóstico periodontal, en base a las peculiaridades del diente y del paciente. Es una larga historia sobre

predictores de pérdida que vale la pena escribir en un modelo predictivo. Nutriendo el modelo con los datos completos y fidedignos, el modelo puede darnos una información tal vez importante, una retroalimentación real. Por lo tanto, PerioProject es un modelo maestro.

La probabilidad de pérdida dentaria puede manipularse incluyendo o excluyendo ciertos predictores, así como modificar las categorías de los factores. Esto nos permite definir reglas prácticas para comprender y aplicar el pronóstico periodontal. Por ejemplo, es posible asignar el tiempo de supervivencia de dientes que presentan las categorías intermedias de factores del diente (Pérdida ósea 30%-50%, movilidad grado 2, etc.) dependiendo de la participación de uno, dos o más factores del paciente. La incorporación progresiva de predictores en el modelo ayuda a comprender lo que observamos en la práctica diaria. Por ejemplo, el comportamiento de una raíz larga (C/R ½) con pérdida ósea > 50% en ausencia de factores del paciente, en presencia de tabaquismo, en presencia de bruxismo; o una raíz corta (C/R 1/1) en presencia de bruxismo y menor número de dientes.

El valor menor de probabilidad de pérdida fue 0.008. Ningún diente con probabilidad menor se perdió. Este valor corresponde a la presencia de tan solo uno de los siguientes factores del diente: grado III de lesión de furcación, movilidad grado 2 o profundidad de sondaje > 6 mm, en ausencia de tabaquismo y bruxismo. Este umbral también corresponde a la presencia de tabaquismo o bruxismo, en ausencia de cualquier factor del diente. El intervalo 0.09 a 0.036 se asoció al escenario anterior, pero en presencia de tabaquismo. Este intervalo predeciría que de producirse la pérdida dentaria acontecería entre los 12 y 22 años en el 80% de los casos.

Más que confiar en los p valores extremos que asegurarían un buen (p 0.001) o mal pronóstico (p.999), parece fascinante comprender el significado de los valores intermedios, aquellos anteriormente considerados como pronóstico reservado.

Utilizando el procedimiento retrospectivo con cualquier diente extraído por motivos periodontales puede verificarse la exactitud del modelo. Esto podría ser útil al asignar un pronóstico inicial a otro diente comparable en un paciente similar.

Como otros autores han sugerido en relación a las herramientas de estimación del riesgo (Lang et al.

2015), podría utilizarse el modelo predictivo como una herramienta complementaria para aumentar nuestro conocimiento en pronóstico periodontal, verificar el impacto real de cada predictor o estimar rangos de supervivencia dependiendo de la probabilidad de pérdida en muestras diferentes. El conocimiento así acumulado permitiría formular reglas prácticas de uso en clínica para asignar un pronóstico más certero.

Ni la asignación de tiempos de supervivencia a dientes comprometidos ni el índice LTO de resultado a largo plazo (Long-Term Outcome Index) para determinar el riesgo de pérdida dentaria, son herramientas definitivas. Estas herramientas representan un lenguaje básico para comunicar y desarrollar futuras investigaciones en pronóstico periodontal.

Como adelanté antes, explicaré ahora cuál fue la lección más importante que aprendí utilizando Perioproject: el pronóstico periodontal no es un asunto de exactitud sino de probabilidad. Yo creí que los índices periodontales convencionales eran tan inexactos como el lanzamiento de una moneda al aire porque consideraban tan solo una cara de la moneda: los factores del diente. Por lo tanto, pensé que al considerar la otra cara de la moneda, los factores del paciente determinando el pronóstico general, se incrementaría notablemente la exactitud del pronóstico periodontal. Es decir, la fiabilidad de la predicción superaría claramente la fiabilidad de la predicción por encima del azar o del 50%.

Sin embargo, también estaba equivocado. En base a nuestra investigación, la exactitud de la predicción fue 0% en algunos casos y 100% en otros. Era un asunto de mera probabilidad: la probabilidad de ocurrencia de pérdida dentaria asociada a un tiempo de supervivencia, la probabilidad de que la pérdida aconteciera, la probabilidad de que lo hiciera en el tiempo de supervivencia asignado y la probabilidad de que aconteciera dependiendo del riesgo particular del paciente.

Esta fue una lección fascinante que tuve la oportunidad de aprender utilizando el modelo predictivo y el índice LTO para determinar el riesgo de pérdida dentaria. La integración del índice LTO y la predicción asignada con Perioproject hizo

posible el desarrollo del sistema LTOP para asignar un pronóstico exhaustivo. El lector podría encontrar el documento que presenta el sistema LTOP en esta Web: “Integración del pronóstico

periodontal general e individual. El sistema LTOP”. Este documento resume el libro de texto con el mismo título.

Las limitaciones de Perioproject comparten una superación

Perioproject presenta obviamente varias limitaciones. Afortunadamente, es posible superar algunas de estas al integrar el pronóstico global e

individual. Esto implica interpretar los resultados de Perioproject bajo el prisma de la predisposición del paciente a la pérdida dentaria (Índice LTO).

La sensibilidad de la predicción de pérdida depende del riesgo

Aunque los dientes perdidos encajaron dentro del rango de supervivencia estimado en cerca del 80% de los casos, no todos los dientes a los que se les asignó rangos de supervivencia se perdieron durante el seguimiento. El porcentaje de dientes en que se predijo su pérdida pero que seguían manteniéndose (Falso +) varió en gran medida, aunque muchos de estos dientes eran ya no funcionales o presentaban gran movilidad.

Este hecho es consecuente con las características del modelo predictivo, siendo más apropiado para predecir la no pérdida (Pérdida -) (especificidad alta) y menos apropiado para predecir la pérdida (Pérdida +) (sensibilidad moderada). Esto es también consecuente con la muy baja prevalencia de la pérdida dentaria en pacientes bajo mantenimiento periodontal, como demuestran los siguientes dos hechos científicos:

1. Cerca del 60% de estos pacientes no pierden dientes y un 30% pierden muy pocos dientes. Tasas más altas de pérdida dentaria se concentran en un reducido grupo de pacientes (3% a 8.9%) como ya hemos comentado. Por lo tanto, la investigación venidera debería centrarse en aumentar la exactitud del pronóstico periodontal en estos pacientes, intentando aumentar la exactitud de la predicción de pérdida dentaria.

De manera complementaria, la especificidad en la predicción de que la pérdida dentaria no se produciría ha demostrado ser alta, especialmente

en el porcentaje remanente de pacientes (60%) en el que no se da la pérdida dentaria. Por lo tanto, el pronóstico periodontal en términos de pérdida dentaria sería más exacto en el reducido porcentaje de pacientes que pierden más dientes y por el contrario sería muy inexacta en el más numeroso grupo de pacientes con bajo riesgo. La clave consistiría en identificar de entrada a ambos grupos de pacientes.

2. Dientes con el mismo grado de afectación periodontal pueden retenerse o perderse dependiendo del riesgo del paciente a la pérdida dentaria.

Por lo tanto, el riesgo de pérdida dentaria particular de cada paciente parece ser la otra cara de la moneda en la compleja realidad de la pérdida dentaria. Nuestra investigación fue un paso adelante al centrarnos en el riesgo de pérdida dentaria al llevar a cabo la investigación en predictores de resultado a largo plazo en pacientes bajo mantenimiento periodontal (Martinez-Canut, Llobell & Romero 2018). Los principales resultados permitieron desarrollar el índice de evolución a largo (LTO index) para identificar el riesgo del paciente a presentar una peor evolución en términos de pérdida dentaria. De esta forma, se cumplía el objetivo de identificar al inicio el grupo de pacientes que no pierden dientes (60%) y el grupo de pacientes con mayor riesgo de pérdida dentaria (3% a 8.9%).

Cuando la exactitud de la predicción con PerioProject se interpreta considerando el tipo de paciente en base al índice LTO, los resultados demuestran que la exactitud de la predicción fue

mucho mayor para los pacientes con el valor más alto del índice (4 y 5) en comparación con los pacientes con menor riesgo (0, 1 y 2).

La pérdida dentro o fuera del tiempo estimado de supervivencia depende de la longitud radicular.

En porcentajes alrededor del 20%, la pérdida tuvo lugar fuera del rango de supervivencia estimado. Esto representa una observación interesante que abre la posibilidad de explorar en busca de respuestas. Esta es la ventaja de investigar con datos tangibles y medurables. Puesto que contamos con tiempos de supervivencia concretos, es posible identificar los dientes perdidos fuera del rango estimado, en busca de qué podría caracterizar a estos dientes. Los resultados de esta investigación complementaria fueron bastante interesantes: la proporción corono-radicular y sobre todo la longitud radicular fueron los factores más claramente asociados a la desviación en el tiempo de supervivencia estimado.

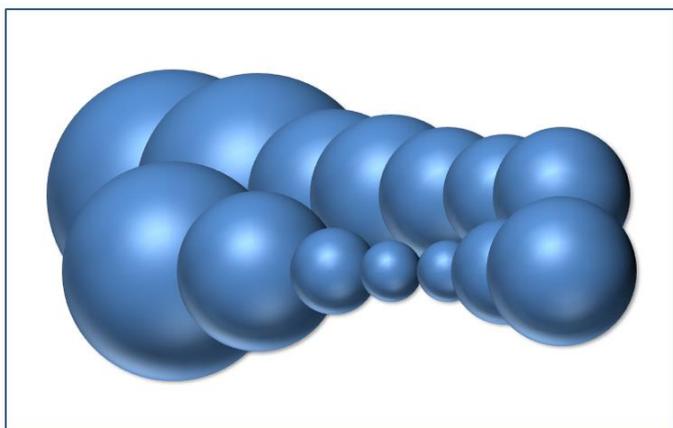
Una raíz larga se relacionaría con el alargamiento del rango de supervivencia estimado incluso con las categorías más severas de factores del diente (lesión de furcación grado III, movilidad grado 3, etc.) mientras que una raíz corta y especialmente convergente en segundos molares justificaría la

pérdida prematura del diente, especialmente en la presencia de tabaquismo y bruxismo.

Un hallazgo adicional fue que la falta de antagonista prolongaría el tiempo estimado de supervivencia. Esta situación ocurrió más frecuentemente con el primer molar inferior en ausencia de los molares superiores, correspondiéndose con el patrón secuencia de pérdida dentaria más frecuente en nuestra muestra.

Los dientes con la mayor tasa de pérdida fueron los molares superiores y los segundos molares inferiores. Una vez que se pierden estos dientes de no ser reemplazados, el primer molar inferior puede retenerse incluso con gran pérdida de inserción.

La pérdida de los premolares superiores sería el siguiente evento esperado. Sin embargo, el tiempo de supervivencia de estos dientes dependería de la longitud radicular y de la participación del bruxismo. Los premolares y caninos inferiores se pierden raramente.



Un pronóstico periodontal más exacto requiere considerar el porcentaje de pérdida de cada diente. El tamaño de las esferas ilustra el porcentaje para cada diente, facilitando la comparación. La fiabilidad en la predicción de pérdida para molares superiores sería lógicamente mucho mayor que para los premolares y caninos inferiores.

La falta de conocimiento para categorizar los factores del paciente y la amplitud de los rangos de supervivencia asignados

La amplitud de los rangos de supervivencia asignados, algunos de 13 y 14 años, es una limitación principal. Reconocemos que sería deseable unos rangos más estrechos. Esta limitación podría atribuirse, al menos parcialmente, al desconocimiento para categorizar los factores del paciente y a la muestra dentaria reducida. Ya hemos comentado con anterioridad (Martinez-Canut 2015). El impacto simultáneo del tabaquismo y bruxismo podría ser mayor de lo

que contamos con unas categorías relativamente bien definidas de factores del diente, mientras que no hemos sido capaces de categorizar los factores del diente (intensidad y duración del tabaquismo y bruxismo). El tabaquismo y el bruxismo podrían tener un impacto diferente dependiendo de su intensidad y la duración del hábito

sospechado (Martinez-Canut, Llobell & Romero 2017) pero desconocemos cómo categorizarlos.

La necesidad de una validación definitiva del modelo con otras muestras de pérdida dentaria

Este modelo predictivo se desarrolló analizando una muestra de 515 dientes perdidos en la muestra original (Martinez-Canut 2015). La muestra de dientes perdidos utilizada para hacer el estudio multicéntrico consistió en 369 dientes perdidos (129 de estos pertenecían a la muestra original de 515 dientes perdidos). Por lo tanto, se analizó una muestra total de 755 dientes en pacientes bajo mantenimiento periodontal durante un promedio de 20 años. Sin embargo, pese a que esta muestra fue relativamente amplia, todavía es reducida para un análisis más robusto.

La prevalencia de dientes afectados con la categoría más severa de los factores del diente es reducida. Paralelamente, las diferencias dependiendo del tipo de diente parecen ser importantes. Los molares superiores y el segundo molar inferior acumularon el 54% de la pérdida total, permitiendo una distribución más precisa de las asociaciones entre probabilidad de pérdida y tiempo de supervivencia. Sin embargo, esto no fue posible con otros tipos de dientes con tasas más reducidas de pérdida.

Es importante considerar que nuestro modelo se desarrolló analizando una muestra particular de pacientes y por lo tanto serían necesarias

investigaciones adicionales con otras poblaciones y e investigadores independientes para una validación definitiva. Sin embargo, estudios prospectivos tan a largo plazo como el que nosotros realizamos retrospectivamente no parecen muy viables. Estudios prospectivos a medio plazo, sobre los diez años, serían más factibles, aunque carecerían de la información de lo que sucede entre los 10 y los 20 años.

Las variaciones relativamente entre los intervalos de las muestras reunidas por clínicos diferentes en nuestro estudio podrían depender parcialmente del criterio de inclusión del estudio, que implicaban un cumplimiento estricto con el mantenimiento periodontal.

Por otro lado, este modelo se ha concebido como una herramienta dinámica que permita superar sus propias limitaciones. Por lo tanto, siendo realistas, no es la intención de los autores validar la herramienta con estudios prospectivos a largo plazo. Esta alternativa requiere mucho tiempo, mientras que la utilidad y fiabilidad del modelo puede evaluarse perfectamente de manera retrospectiva, no solo por un equipo investigador sino por cualquier clínico con registros a largo plazo fiables.

Bibliografía

Becker, W., Berg, L. & Becker, B.E. (1984) The long term evaluation of periodontal treatment and maintenance in 95 patients. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* **4**, 54-71

Chambrone, L., Chambrone, D., Lima, L.A. & Chambrone; L.A. (2010) Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systemic review of observational studies. *Journal of Clinical Periodontology* **37**, 675-684

Checchi, L., Montecvecchi, M., Gatto, M.R.A. & Trombelli, L. (2002) Retrospective study of tooth loss in 92 treated periodontal patients. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 651-656

Cerrito, P. B. (2009) The problem of regression assumption and the use of predictive modeling. SAS Global Forum. Data mining and predictive modeling. Paper 106-2009

Dannewitz, B., Zeidler, A., Hüsing, J., Saure, D., Pfefferle, T., Eickholz, P. & Pretzl, B. (2016) Loss of molars in periodontally treated patients: results 10 years and more after active periodontal therapy. *Journal of Clinical periodontology* **43**, 53-62

Faggion, C.M. Jr., Petersilka, G., Lange, D.E., Gerss, J. & Fleming, T.F. (2007) Prognostic model for tooth survival in patients treated for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **34**, 226-231

Faggion, C.M. Jr., Chambrone, L. & Tu, Y-K. (2014) Quality of logistic regression reporting in studies of tooth survival after periodontal treatment. *Journal of Clinical Periodontology* **41**, 1184-1192

Fardal O., Johannessen, A.C. & Linden, G.J., (2004) Tooth loss during maintenance following periodontal practice in Norway. *Journal of Clinical Periodontology*, **31**, 550-555

Graetz, C., Dörfer, C.E., Kahl, T., El-Sayed, K., Wiebe, J.-F., Gomer, K. & Ruhling, A. (2011) Retention of questionable and hopeless teeth in compliant patients treated for aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **38**, 707-714

Kwok, V. & Caton. J.G. (2007) Prognosis revisited: a system for assigning periodontal prognosis. *Journal of Periodontology* **78**, 2063-2071

Martinez-Canut, P. (2015) Predictors for tooth loss due to periodontal disease in patients following long-term periodontal maintenance. *Journal of Clinical Periodontology* (JCPE 12475)

Martinez-Canut, P., Llobell, A. & Romero, A. (2017) Predictors of long-term outcomes in patients undergoing periodontal maintenance. *Journal of Clinical Periodontology* **44**, 620-631

Martinez-Canut, P., Alcaraz, Jr., Alcaraz, J. Jr., Alvarez-Novoa, P., Alvarez-Novoa, C., Marcos, A., Noguerol, B., Noguerol, F. & Zabalegui, I. (1998) Introduction of a prediction model to assigning periodontal prognosis based on survival time. *Journal of Clinical periodontology* **45**, 46-55

Martinez-Canut & Llobell (2018) A comprehensive approach to assigning periodontal prognosis. *Journal of Clinical Periodontology* **45**, 431-439

McGuire, M.K. & Nunn, M.E. (1996) Prognosis versus actual outcome. III. The effectiveness of clinical parameters in accurately predicting tooth survival. *Journal of Periodontology* **67**, 666-674

Miller, P.D., McEntire, M.L., Marlow, N.M. & Gellin, R.G. (2014) An evidence based score system to determine periodontal prognosis on molars. *Journal of Periodontology* **2**, 214-225

Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E. Holford, T.R., Feinstein, A.R. (1996) A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* **49**, 1373-1379

Pepe, M.S., Janes, H., Logton, G., Leisenring, W., Newcomb, P. (2004) Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnosis, prognostic, or screening marker. *American Journal of Epidemiology* **159**, 882-890

Steyerberg, E.W., Vickers, A.J., Cook, N.R., Gerds, T., Gonen, M., Obuchowski, N., Pencina, M. & Kattam, M.W. (2010) Assessing the performance of a prediction model: a framework for some traditional and novel measures. *Epidemiology* **21**, 129-138

Steyerberg, E. W. & Vergouwe, Y. (2014) Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*; **35**, 1925-1931

Wynants, L., Bouwmeester, W., Moons, K.G., Moerbeek, M., Timmerman, D., Van Huffel, S., Van Calster, B., Vergouwe, Y. (2015) A simulation study of simple size demonstrated the importance of the number of events per variable to develop prediction models in clustered data. *Journal of Clinical Epidemiology* Feb 14. pii: S0895-4356(15)00088-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.02.002. [Epub ahead of print]

