



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**APLICACIONES DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN  
PERIODONCIA.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

**ROSA MARÍA FLORES PALOMINO**

**TUTOR: Esp. RAÚL LEÓN AGUILAR**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## *AGRADECIMIENTOS*

*A mis padres*

*Miguel y Margarita por haberme apoyado en todo momento, por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que han infundado en mí siempre, la persona que hoy soy es gracias a ustedes, los amo.*

*A mis hermanos*

*Nadir y Michel les agradezco por estar conmigo, creer en mí y apoyarme siempre, los amo.*

*A mi tutor de tesina*

*Esp. Raúl León Aguilar, puesto que su paciencia y constante apoyo fueron esenciales para la realización de este trabajo.*

*A la Mtra. Amalia Cruz Chávez por su paciencia, tiempo y dedicación durante el seminario de periodoncia.*

*Quiero agradecer especialmente a mi novio Josué Luca que me apoyo en todo momento y fue indispensable en este trabajo, te amo.*

*A mis amigos de toda la carrera que han estado conmigo siempre y me han apoyado en las buenas y las malas Yuri, Mariana y Moises.*

*A todos aquellos profesores que han contribuido de una manera positiva en mi formación profesional Mtro. Ricardo Múzquiz y Limón, Mtra. Juana Paulina Ramírez Ortega, Mtro. Víctor Moreno Maldonado, Esp. Rosario Lazo, Esp. Irlanda Barrón Gárces, Esp. Gerardo Müdspacher Zielh.*

*A Roberto Benito Palma Córtes por compartir su tiempo y sus conocimientos.*

*A la Facultad de Odontología por permitir mi formación y amar mi profesión.*

*A la UNAM por permitirme ser parte de la máxima casa de estudios.*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN . . . . .	5
2. PROPÓSITO . . . . .	6
3. OBJETIVO . . . . .	6
4. GENERALIDADES DEL ÁCIDO HIALURÓNICO .	7
4.1 Antecedentes Históricos . . . . .	7
4.2 Estructura química . . . . .	8
4.3 Funciones . . . . .	10
4.4 Propiedades . . . . .	13
5. BIOQUÍMICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO . . .	15
5.1 Matriz extracecular . . . . .	15
5.2 Generalidades de los glucosaminoglucanos . . .	16
6. ÁCIDO HIALURÓNICO . . . . .	18
6.1 Uso del ácido hialurónico en medicina . . . . .	18
6.2 Uso del ácido hialurónico en odontología . . . . .	18
7. UTILIZACIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y CONDICIONES PERIODONTALES . . . . .	20
7.1 Ácido hialurónico en la gingivitis asociada a placa dental . . . . .	21
7.2 Ácido hialurónico en la periodontitis crónica . . . . .	24
7.3 Ácido hialurónico en cirugía plástica mucogingival y como coadyuvante en la colocación de implantes . . . . .	29

8. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA . . . . .	32
8.1 Farmacocinética y toxicología del ácido hialurónico . . . . .	37
9. CONCLUSIONES . . . . .	38
10. FUENTES DE INFORMACIÓN . . . . .	39



## 1. INTRODUCCIÓN

El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglucano de alto peso molecular que forma parte de la matriz extracelular (MEC) del tejido conectivo. Es el glucosaminoglucano más abundante en la MEC de los tejidos periodontales y tiene como principal propiedad física la capacidad de aumentar más de 50 veces su peso seco lo que da a la matriz un alto grado de elasticidad, favoreciendo el intercambio de gases y moléculas pequeñas, actuando de barrera al paso de macromoléculas y cuerpos extraños.

El uso de AH en el tratamiento de procesos inflamatorios se establece en áreas de la medicina tales como dermatología, ortopedia y oftalmología. En el campo de la odontología, se ha utilizado también en procesos de reparación dentinaria y regeneración pulpar gracias a sus buenas propiedades para la cicatrización de tejido, se ha utilizado con mejores resultados en periodoncia ya que el AH tiene efectos antiinflamatorios, y antibacterianos para el tratamiento de la gingivitis asociada a placa dental y la periodontitis crónica. Debido a su papel potencial en la cicatrización de heridas, su utilización en los procedimientos periodontales podría lograr efectos benéficos tanto en la regeneración del tejido periodontal como en el tratamiento de la enfermedad periodontal.



## 2. PROPÓSITO

El Cirujano Dentista conocerá los diversos usos del ácido hialurónico (AH) en periodoncia.

## 3. OBJETIVO

- Conocer las aplicaciones del AH en la gingivitis asociada a placa dental, periodontitis crónica, cirugía plástica mucogingival y como coadyuvante en la colocación de implantes.
- Entender la función del AH en el proceso inflamatorio y de cicatrización.
- Identificar el mecanismo de barrera que proporciona el AH contra las bacterias como antiséptico.



## 4. GENERALIDADES DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

### 4.1 Antecedentes históricos

En 1934 Karl Meyer y John Palmer lograron identificar una sustancia química desconocida a partir del cuerpo vítreo de los ojos de las vacas y descubrieron que ésta contiene dos moléculas de azúcar, una de las cuales era el ácido urónico. Por tal motivo le asignaron el nombre de “ácido hialurónico” etimológicamente proviene de las palabras “hialos (vidrio) + ácido urónico”. En ese momento desconocían que la sustancia que habían descubierto se convertiría en una de las más útiles macromoléculas naturales. <sup>(1)</sup>

El ácido hialurónico (AH) se utilizó por primera vez en 1942 con fines comerciales cuando Endre Balazs solicitó patentar un proceso de utilización de este ácido como sustituto de la clara de huevo en productos de pastelería. Se convirtió en experto en esta molécula y realizó la mayor parte de los descubrimientos relativos al mismo durante los últimos cincuenta años. <sup>(1)</sup>

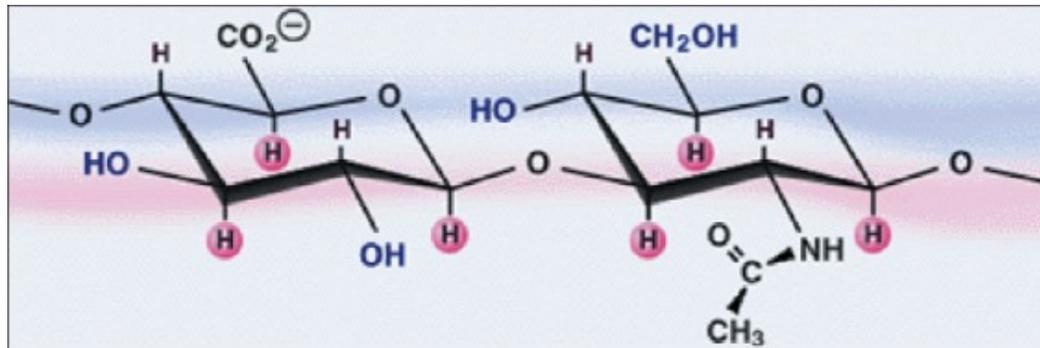


Karl Meyer. <sup>(1)</sup>



## 4.2 Estructura química

El AH es un polisacárido lineal formado por unidades de disacáridos constituidas por Ácido Glucurónico y N-Acetil-Glucosamina. <sup>(2)</sup> En su forma natural es un glucosaminoglucano (GAG) no sulfatado de alto peso molecular (4 000 - 20 000 000 daltons). La estructura consiste en unidades disacáridas polianiónicas de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina conectadas por puentes beta 1-3 y beta 1-4 en forma alterna. La mayoría de las células tienen capacidad para sintetizar AH en la membrana celular. El AH se une a muchas otras moléculas de la matriz extracelular, específicamente a los cuerpos celulares mediante receptores de superficie. <sup>(3)</sup>



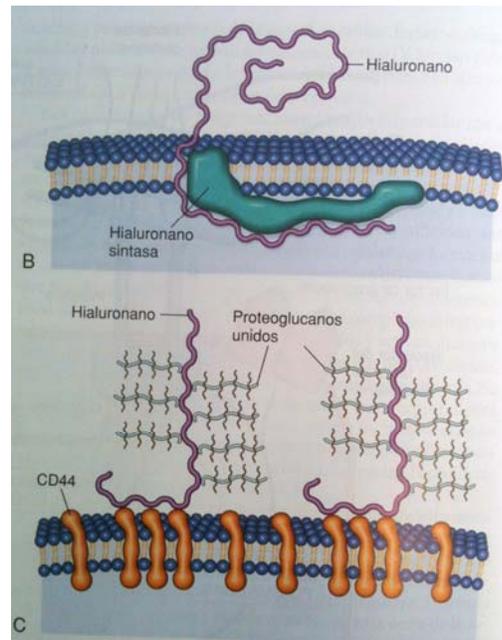
Estructura de la molécula del AH. <sup>(3)</sup>

Aunque otros GAGs sulfatados como los proteoglicanos se sintetizan en el aparato de Golgi, no sucede lo mismo con el AH, este será ensamblado por unas enzimas de la membrana plasmática denominadas Ácido Hialurónico-Sintetasas (HAS), de las cuales existen tres 3 isoenzimas: HAS1, HAS2 y HAS3. Las proteínas que reconocen el AH están interrelacionadas entre sí y se denominan hialuroadherinas. Algunas son clasificadas como proteínas solubles del tipo TSG6 (del inglés: Tumor Necrosis Factor-Stimulated gene 6) y CTRL1 (Proteínas de unión a los tejidos cartilagosos) y otras funcionan como moléculas de adhesión celular como RHAMM, denominada también en



nomenclatura especializada como CD168; RHAMM es un receptor para AH, cuya activación induce la quimiotaxis. <sup>(2)</sup>

Muchas hialuroadherinas son proteoglicanos solubles, como el versican y el agregan y otras se acoplan a la membrana como los CD44s. <sup>(2)</sup>



B. Síntesis de hialuronano en la superficie interna de la membrana plasmática. La molécula se extiende hacia el espacio extracelular, pero sigue unida a la hialuronano sintasa. C. Las cadenas de hialuronano del espacio extracelular se unen a la membrana plasmática a través del receptor de CD44. Múltiples proteoglicanos se pueden unir a las cadenas de hialuronano de la MEC. <sup>(4)</sup>

Dentro de las enzimas que degradan específicamente al AH se encuentran las hialuronidasas o hialuronoglucosaminidasas (HYAL) conservadas filogenéticamente desde las bacterias; a microorganismos Gram positivos como el *Staphylococcus aureus*, el cual les confiere capacidad invasiva. En los seres humanos se han encontrado hasta la fecha 6 genes codificantes de hialuronidasas, una de ellas expresada por los lisosomas, otras membranales y otras consideradas como productos de secreción. Dentro de



las membranales se encuentran las expresadas por la membrana de los espermatozoides y otra que corresponde a un antígeno expresado por células neoplásicas de meningiomas. <sup>(2)</sup>

### 4.3 Funciones

El AH tiene varias funciones estructurales y fisiológicas:

- Interacciones celulares y extracelulares dentro de los tejidos
  - Regulación de la presión osmótica
  - Lubricación de tejidos
  - Integridad estructural y homeostásis tisular.
- En la inflamación
    - Participa en la modulación de la inflamación principalmente en las etapas iniciales.
    - Mejora la respuesta inflamatoria celular y la infiltración de la matriz extracelular en el sitio de la herida.
    - Eleva la producción de citocinas proinflamatorias por las células inflamatorias y de la matriz extracelular.
    - Organiza y estabiliza la matriz del tejido de granulación.
    - Neutraliza reactivos del oxígeno tales como el radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) y el radical hidroxilo ( $OH^{\cdot}$ ) evitando así la destrucción periodontal.
    - Inhibe la serina que es una proteinasa inflamatoria.

En la estimulación de la migración celular, proliferación y diferenciación es notable su función; Un ejemplo de esto es que gracias a la hidrofilia del AH el coágulo se vuelve más receptivo y por lo tanto más propenso a ser



colonizado por células comprometidas con la reconstrucción de los tejidos dañados por la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos basales y mesenquimales.

- En la angiogénesis

El AH de bajo peso molecular tiene un efecto angiogénico mientras que el de alto peso molecular tiene un efecto osteoconductor.

- Potencial osteoconductor

El AH acelera la regeneración ósea mediante la quimiotaxis, proliferación y diferenciación sucesiva de las células mesenquimales.

- Función de transportador

El AH puede actuar como biomaterial de andamio de otras moléculas en las técnicas de regeneración ósea y en investigación de ingeniería tisular.

- Efecto bacteriostático

La elevada concentración de AH de bajo y medio peso molecular tiene un efecto bacteriostático sustancial, sobre todo contra las encontradas comúnmente en las lesiones gingivales y periodontales como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* y *Staphylococcus aureus*. Los estudios recientes sobre procedimientos quirúrgicos regenerativos indicaron que la reducción de la carga bacteriana en el sitio de la herida puede mejorar los resultados. La aplicación de membranas, geles y esponjas de AH durante la cirugía puede reducir la contaminación bacteriana del sitio quirúrgico con la



disminución del riesgo de complicaciones infecciosas posteriores y la promoción de una regeneración apropiada. <sup>(3)</sup>

- En la Cicatrización

El AH organiza la disposición de la colágena favoreciendo la diferenciación celular, dando así como resultado, una cicatriz con mínima fibrosis y disminuyendo la retracción de los tejidos. En caso de no existir concentraciones de AH adecuadas, el resultado será una cicatrización anormal con retracción y estenosis. <sup>(5)</sup>

En las heridas y en un gran número de tejidos existe una proteína estimuladora de la actividad del AH. Este factor está presente en el feto durante su desarrollo, y desaparece en el adulto como consecuencia de la enzima hialuronidasa después de la agregación plaquetaria y de fibrina, dando como consecuencia cicatrización anormal. Estos efectos son controlados por la sustancia estimuladora de AH. <sup>(5)</sup>

Facilita la regeneración celular produciendo primordialmente un aumento en los espacios intercelulares para consecuentemente mejorar la actividad intercelular reflejándose en una mejor transmisión en la quimiotaxis celular, y distribución de las células y un andamio propicio para su formación. <sup>(6)</sup>

Desempeña una importante función en la estructura de la piel, siendo responsable de la elasticidad de la misma y aportando volumen a los tejidos. <sup>(6)</sup>

El AH interviene en los procesos de reparación tisular, cicatrización y por ello se ha recomendado su aplicación local como sustancia antiinflamatoria sin efectos tóxicos o indeseables. En este sentido, ha sido utilizado



especialmente para favorecer la cicatrización, como relleno facial y en procesos artríticos especialmente en rodilla. <sup>(7)</sup>

En concentraciones menores se encuentra en el ligamento periodontal, donde desempeña un papel importante en los movimientos ortodónticos ayudando en la pronta reparación y formación de tejido nuevo alrededor del área donde se realizan los movimientos. <sup>(8)</sup>

La expresión de AH se relaciona directamente con la remodelación del tejido cutáneo durante la morfogénesis y con la cicatrización de las heridas. Estas implicaciones se deben atribuir a su capacidad para favorecer una verdadera cascada de señales intercelulares que están relacionadas con la proliferación y diferenciación de queratinocitos. <sup>(6, 9)</sup>

#### **4.4 Propiedades**

##### Higroscópicas

El AH es una de las moléculas más higroscópicas conocidas en la naturaleza, cuando se incorpora en solución acuosa, se produce un enlace de hidrógeno entre grupos carboxilo adyacentes y N-acetilo, esta característica permite que el AH mantenga la rigidez conformacional para retener agua. Un gramo de AH une hasta 6 litros de agua. Como material de base física, tiene funciones en el llenado de espacio, lubricación, absorción de choque, y exclusión de proteínas.



## Viscoelásticas

Las propiedades viscoelásticas del AH obstaculizan la penetración de virus y bacterias, una característica de interés particular en el tratamiento de las enfermedades periodontales. El AH como una sustancia viscoelástica ayuda a procedimientos periodontales regenerativos por el mantenimiento de espacios y la protección de superficies. <sup>(3)</sup>

Este polímero es muy soluble en agua y esta presente en el líquido sinovial de las articulaciones y en el humor vítreo del ojo. Parece actuar como agente lubricante que incrementa la viscosidad. <sup>(10)</sup>

Forma disoluciones transparentes y muy viscosas que sirven de lubricante en el líquido sinovial de las articulaciones. El AH es también un componente de cartílagos y tendones, a los que dota de resistencia a la tensión y elasticidad. La hialuronidasa, es un enzima secretada por algunas bacterias patógenas, ésta puede hidrolizar los enlaces glucosídicos del AH, haciendo que los tejidos sean más susceptibles a invasiones bacterianas. En muchas especies una enzima similar presente en el esperma hidroliza la capa externa de glucosaminoglucano que protege el óvulo, lo que permite la penetración de los espermatozoides. <sup>(11)</sup>

Sz. Felszeghya y cols. Demostraron que el ácido hialurónico es sintetizado localmente por diferentes células dentales y estos resultados proporcionan la sugerencia de que la AH puede contribuir a la regulación de la morfogénesis dentaria y a la formación de tejido dental duro. <sup>(12)</sup>



## 5. BIOQUÍMICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

### 5.1 Matriz extracelular

La matriz extracelular (MEC) es un complejo macromolecular dinámico que se esta remodelando constantemente, se sintetiza localmente, y se ensambla formando una malla que rodea las células. Constituye una proporción significativa de cualquier tejido.

La MEC consta de una matriz intersticial entre las células, compuesta de colágeno, glucoproteínas y membranas basales por debajo de los epitelios y vasos circundantes, compuestas de colágeno no fibrilar y de laminina.

Funciones más Importantes de la MEC:

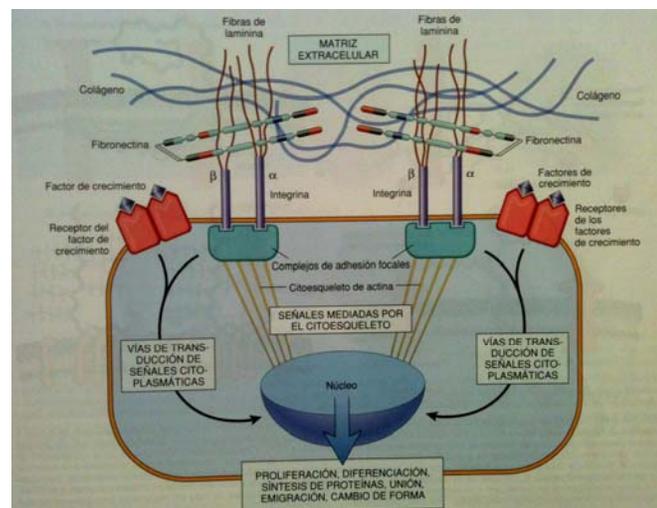
- - Proporciona sostén mecánico a los tejidos; éste es el papel de las fibras de colágeno y elastina;
  - Actua como sustrato para el crecimiento celular y formación de microambientes tisulares;
  - Regula la proliferación y la diferenciación celular;

Los proteoglucanos se unen a los factores de crecimiento y los expresa en elevadas concentraciones. La fibronectina y la laminina estimulan las células por medio de receptores celulares de integrinas. Se requiere una MEC intacta para la regeneración tisular, si está dañada, la reparación sólo puede llevarse a cabo por formación de cicatriz (segunda intención).



Existen tres componentes básicos en la MEC:

- 1) Proteínas estructurales fibrosas, como colágeno y elastina, que confieren fuerza tensil y retracción;
- 2) Geles hidratados, como proteoglucanos y AH, que permiten la elasticidad y la lubricación;
- 3) Glucoproteínas adhesivas que conectan elementos de la matriz entre sí y con las células. <sup>(13)</sup>



Mecanismos mediante los cuales los componentes de la MEC y los factores de crecimiento interactúan y activan las vías de transmisión de señales. <sup>(4)</sup>

## 5.2 Generalidades de los glucosaminoglucanos

Los proteoglucanos están formados por una proteína central unida a uno o más polisacáridos llamados glucosaminoglucanos. Estos últimos son largos polímeros compuestos por ciertos disacáridos repetidos donde, uno de ellos o ambos, contienen un residuo sulfato. La MEC puede estar formada por varias clases distintas de proteínas centrales, cada una de las cuales



contiene distintos glucosaminoglucanos. Los proteoglucanos se designan de acuerdo con la estructura del principal disacárido que se repite. Entre los más frecuentes están; el heparán sulfato, el condroitín sulfato y el dermatán sulfato, éstos cumplen varias funciones relacionadas con la regulación de la estructura y la permeabilidad del tejido conjuntivo.

El AH se encuentra presente en la MEC como una enorme molécula formada por numerosas repeticiones, desde un extremo al otro, de un disacárido sencillo. El AH funciona como un puente de unión para las proteínas centrales, tales como la proteína de unión al cartílago, el agregan, y el versican. Sirve de eje o estructura para los grandes complejos proteoglucanos. Se adhiere también a los receptores de la superficie que regulan la proliferación y migración celular, como el CD44. El AH fija gran cantidad de agua, formando un gel viscoso hidratado que proporciona al tejido conjuntivo una gran turgencia y capacidad para resistir a las fuerzas de compresión. Por su capacidad de fijar agua y de servir como un ligando, este componente de la MEC confiere resistencia elástica y propiedades lubricantes a muchas variedades del tejido conjuntivo especialmente a las que se encuentran en el cartílago articular. También existe AH en la matriz de las células que están en migración y proliferación, en donde inhibe la adhesión célula-célula y favorece la migración de las mismas. <sup>(13)</sup>



## 6. ÁCIDO HIALURÓNICO

### 6.1 Uso del ácido hialurónico en medicina

Debido a las propiedades físico-químicas únicas y a la ausencia de inmunogenicidad de la forma purificada del AH, se han identificado aplicaciones médicas interesantes en el campo de la dermatología, oftalmología y ortopedia. En este sentido, se ha utilizado especialmente para favorecer la cicatrización y prevenir las adherencias en heridas quirúrgicas y en procesos artríticos de rodilla. <sup>(7)</sup>

Se ha utilizado en el área ortopédica para tratar diversas patologías de articulaciones dando buenos resultados, así mismo en dermatología su uso es amplio para la corrección de líneas de expresión, no solo por sus propiedades de relleno, también por su capacidad de hidratación y regeneración. <sup>(14,15)</sup>

Es empleado en procesos de reepitelización tras cauterización, úlceras entre otros, por sus efectos antiinflamatorios y cicatrizantes, Es también ampliamente utilizado en cirugía plástica. <sup>(15)</sup>

### 6.2 Uso del ácido hialurónico en odontología

Las aplicaciones terapéuticas del ácido hialurónico mencionadas en la literatura en Odontología son las siguientes:

- Ortopedia y cirugía ortognática.
- Cirugía oral y máxilofacial.
- Patología articular traumática, degenerativa o inflamatoria.



- Como coadyuvante en los procesos de reparación tisular y procesos traumáticos.
- Como coadyuvante en la colocación de implantes. <sup>(15)</sup>

No se han descrito contraindicaciones ni efectos secundarios adversos sobre el AH, y los estudios clínicos han revelado buenos resultados terapéuticos, con un grado alto de aceptación y tolerancia por parte de los pacientes. Sus propiedades antiinflamatorias, junto con su capacidad de promover la cicatrización de las heridas, han hecho que su uso se extienda en odontología para la reparación tisular de intervenciones quirúrgicas y en pacientes con diferentes grados de enfermedad periodontal, especialmente en casos de gingivitis y periodontitis asociada a placa dental. <sup>(7,15)</sup>

Se ha demostrado la presencia de HA en la pulpa dental por medio de pruebas histoquímicas y se propone utilizarlo como una alternativa al hidróxido de calcio para recubrimientos pulpares directos. <sup>(8)</sup>



## 7. UTILIZACIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y CONDICIONES PERIODONTALES

### Aplicaciones Clínicas en Periodoncia

El AH se ha identificado en todos los tejidos periodontales en cantidades variables, siendo más predominante en los tejidos no mineralizados, tales como la encía y el ligamento periodontal, en comparación con los tejidos mineralizados, tales como el cemento y el hueso alveolar. Además, debido a los altos niveles de AH en el suero sanguíneo circulante, está presente constantemente en el fluido crevicular gingival (GCF) como un factor de sobrecarga en el suero. <sup>(16)</sup>

Se ha demostrado su utilidad como tratamiento tópico de las gingivitis asociada a placa dental, con la ventaja de que su capacidad adhesiva mantiene su efecto tópico sobre las zonas en que se aplica. <sup>(15)</sup>

### Aplicaciones terapéuticas en periodoncia

- Enfermedad periodontal crónica asociada a placa dental, gracias a sus propiedades inmunoestimulantes proporciona una evolución positiva de la enfermedad.
- Mejora la cicatrización de los tejidos periodontales.
- Coadyuvante en la regeneración tisular.
- Estimula la reparación tisular postquirúrgica.
- Minimiza la recesión gingival postquirúrgica.
- Disminuye el índice de sangrado.
- Antiséptico en procedimientos periodontales. <sup>(15)</sup>



El uso del ácido hialurónico aplicado sobre las superficies quirúrgicas, disminuye el proceso inflamatorio y acelera la reparación de los tejidos permitiendo una adaptación tisular más íntima y favoreciendo la cicatrización de primera intención.<sup>(17)</sup>

### 7.1 Ácido hialurónico en la gingivitis asociada a placa dental



Gingivitis inducida por placa bacteriana.<sup>(18)</sup>

Por lo general, hay un aumento del estado inflamatorio a medida que continúa la exposición a la placa dental. Existe un incremento del exudado y migración de leucocitos hacia los tejidos y el surco. Clínicamente esta lesión exhibe mayor edema que la “gingivitis temprana” y puede considerarse una “gingivitis establecida”.

En la lesión establecida, predominan las células plasmáticas. Y se observó que las células plasmáticas están situadas principalmente en la porción coronaria del tejido conectivo y en torno a los vasos. La pérdida de colágeno continúa tanto en dirección lateral como apical, a medida que el infiltrado celular inflamatorio se expande, dando como resultado la reducción de los espacios que contienen colágeno, que se extienden en mayor profundidad en



los tejidos, que ahora están listos para el infiltrado leucocitario. Durante este tiempo, el epitelio dentogingival continúa proliferando y las papilas dérmicas se extienden con mayor profundidad en el tejido conectivo, en un intento por mantener la integridad epitelial y formar una barrera para impedir el ingreso de microorganismos. El epitelio de unión cambia y ya no está íntimamente adherido a la superficie dentaria. La bolsa epitelial recién formada posee un infiltrado leucocitario denso, con predominio de linfocitos polimorfonucleares, los que finalmente migran a través del epitelio hacia la bolsa gingival. En comparación con el epitelio de unión original, la bolsa de epitelio es más permeable al pasaje de sustancias hacia su interior y fuera del tejido conectivo subyacente, puede estar temporalmente ulcerada en algunos lugares. <sup>(19)</sup>

Los estudios realizados mencionan que las lesiones inflamatorias causan en el tejido conectivo cambios en la composición y la estructura de la matriz extracelular, lo que compromete su función. Las evaluaciones *in vivo e in vitro* en muestras de fibroblastos procedentes de encías de sujetos sanos y sujetos con gingivitis crónica, revelaron que durante la inflamación se produce un aumento importante de la producción de AH; paralelamente, estudios experimentales han demostrado que la interleucina 1 recombinante estimula de forma dependiente de la concentración de el AH y la proliferación de los fibroblastos gingivales, la producción de prostaglandinas, proteoglicanos y AH de forma muy parecida a los fenómenos reparadores cutáneos en los que participan estos mediadores de la inflamación. <sup>(6)</sup>

Por otra parte, mientras que el tejido gingival normal contiene un 0.8% ( en peso seco) de AH, en la hiperplasia gingival, el contenido aumenta hasta 2.1% con una disminución relativa del contenido de colágeno que demuestra la relación del ácido hialurónico con la proliferación de tejido conectivo. <sup>(17)</sup>



Pistorius A y cols. Probaron la eficacia del AH en una aplicación tópica para el tratamiento de gingivitis asociada a placa dental. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que el AH representa un complemento potencialmente útil en el tratamiento de la gingivitis asociada a placa dental, aunque su uso no disminuye la necesidad de reducción de la placa con el cepillado dental como una medida terapéutica primaria. <sup>(20)</sup>

Jentsch H y cols. Evaluaron el efecto de un gel de AH en el tratamiento de gingivitis asociada a placa dental, colocándolo dos veces al día, además del cepillado dental, durante un periodo de tratamiento de 3 semanas. Los resultados sugieren que tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la gingivitis inducida por placa. <sup>(21)</sup>



Presentación en gel del ácido hialurónico al 0.8% <sup>(15)</sup>



Lavado intrasulcular con suero fisiológico tras el RAR de las bolsas. <sup>(15)</sup>



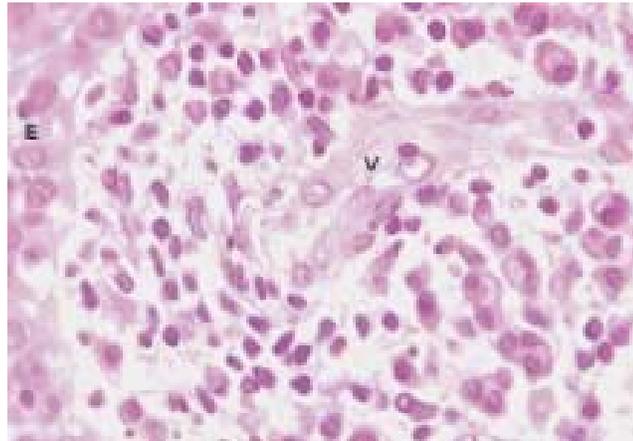
Aplicación intrasulcular del gel de ácido hialurónico al 0.8% <sup>(15)</sup>

## 7.2 Ácido hialurónico en la periodontitis crónica

El estadio final en este proceso se conoce como lesión avanzada. A medida que la bolsa se profundiza, debido tal vez a la migración apical del epitelio en respuesta a la irritación provocada por la placa dental y, además, a los episodios destructivos microscópicos y de corta duración, la placa continúa su descenso apical y la multiplicación de su nicho ecológico anaerobio. El infiltrado celular inflamatorio se extiende lateralmente y mas apicalmente



hacia el tejido conectivo. La lesión avanzada tiene todas las características de la lesión establecida, pero difiere de modo importante en cuanto existe pérdida de hueso alveolar, con daño extenso a las fibras y migración apical del epitelio de unión desde el límite amelocementario. También existen manifestaciones generalizadas de daño tisular inflamatorio e inmunopatológico. La lesión ya no está localizada en la encía y el infiltrado celular inflamatorio se extiende lateral y apicalmente en el tejido conectivo del verdadero aparato de inserción. Por lo general, se acepta que las células plasmáticas son el tipo celular predominante en la lesión avanzada. <sup>(19)</sup>



*Sustrato morfológico característico de la periodontitis crónica.* <sup>(7)</sup>



*Paciente de 60 años con periodontitis crónica.* <sup>(18)</sup>



El proceso inflamatorio induce a través de heterólisis enzimática, desestructuración del matrisoma de la MEC y se producen altos niveles de glucosaminoglucanos en el fluido gingival, principalmente condroitin-4 sulfato, que ha sido utilizado para la confirmación diagnóstica de periodontitis activas, y en menor cuantía AH. <sup>(7)</sup>

El efecto reparador de la lesión tisular, basado en la reorganización del tejido conectivo y la actividad fibrogénica, antiinflamatoria y antiexudativa son la base para la aplicación del AH en este tipo de procedimientos, cuyo objetivo, es determinar el efecto del ácido hialurónico en gel de alto peso molecular sobre diferentes parámetros de la lesión periodontal: la profundidad de bolsa, el infiltrado inflamatorio y el sangrado gingival. <sup>(7)</sup>

La cantidad de GAG del tejido conectivo no representa, en general más del 10% del peso total de las proteínas fibrosas. Sin embargo, debido a que forman geles hidratados y porosos, las cadenas de glucosaminoglucanos ocupan prácticamente la totalidad del espacio extracelular, constituyendo un soporte mecánico para los tejidos y facilitando, al mismo tiempo, la difusión de moléculas hidrosolubles y la migración celular. <sup>(22)</sup>

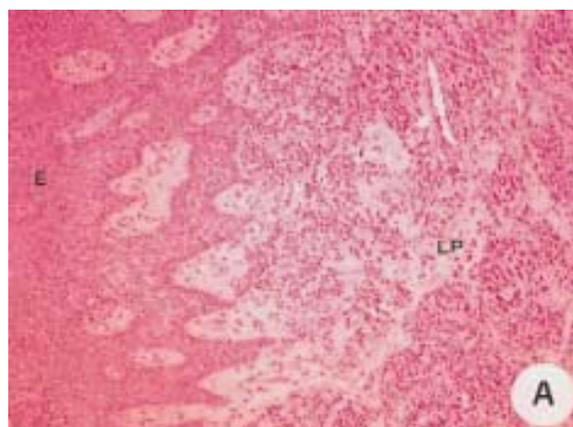
Los proteoglucanos participan fundamentalmente en la señalización química entre células. *In vitro* se unen a diversas moléculas señal, tales como factores de crecimiento protéicos los cuales han permitido suponer que algo parecido puede ocurrir en los tejidos. Tales uniones pueden aumentar o disminuir la actividad de éstos factores. Por ejemplo, el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), que estimula la proliferación de varios tipos celulares, se une a las cadenas de heparán sulfato de proteoglucano tanto *in vitro* como en los tejidos. <sup>(22)</sup>



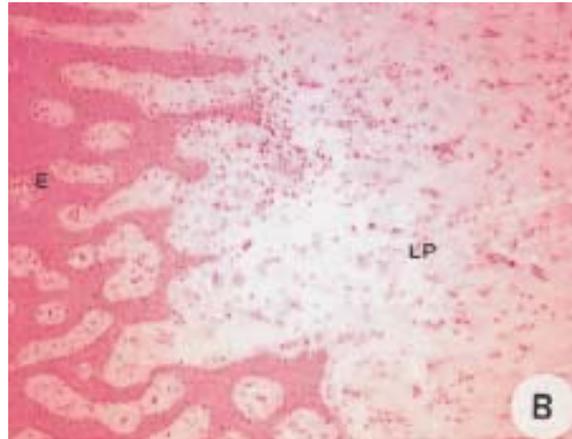
El AH incrementa la formación de hueso estimulando los osteoblastos in vitro, a través del incremento de una migración de células mesenquimáticas y su diferenciación. Una alta concentración del ácido hialurónico en los tejidos promueve una mejor cicatrización entre ellos. <sup>(23,24)</sup>

El AH tiene un papel importante física y biológicamente en el periodonto. Al estar en contacto con todas las células del tejido cumple diversas funciones como la proliferación celular, reconocimiento y locomoción, mediante varias proteínas de superficie celular como las CD44. <sup>(9)</sup>

F.L. Mesa Aguado y cols. Realizaron un ensayo clínico del efecto de un gel de AH colocado sobre la profundidad de la bolsa periodontal, donde concluyeron que el gel de AH se mostró como un fármaco eficaz para controlar el proceso inflamatorio y el sangrado en la periodontitis crónica, con una clara mejoría en el infiltrado linfoplasmocitario en el tejido conectivo gingival y en consecuencia, una detención en el progreso de la profundidad de sondaje, incluso disminuyendo dicha profundidad en algunos sitios gingivales. <sup>(7)</sup>



Biopsia gingival de zona vestibular entre el segundo premolar y el primer molar. A) Intenso infiltrado linfoplasmocitario en lámina propia principalmente compuesto por linfocitos y células plasmáticas en grupos confluentes y exocitosis en encía. <sup>(7)</sup>



Importante reducción del infiltrado inflamatorio. <sup>(7)</sup>

Muzaffer Aslan y cols. Estudiaron el efecto del AH en conjunto con injerto de hueso en la regeneración ósea. En este estudio se crearon dos cavidades de 3mm diámetro y profundidad en la tibia derecha de 30 conejos maduros. Una de las cavidades en la tibia se llenó con HA e injerto óseo y el otro se llenó con injerto de hueso esponjoso. En los días 20, 30 y 40, los conejos se sacrificaron y los defectos en sus regiones se extrajeron. Concluyeron que las cavidades fueron llenadas de HA e injerto óseo mostraron una respuesta mas favorable que el grupo control al cual solo se le injertó hueso esponjoso, durante cada periodo del estudio. <sup>(25)</sup>

Deborah Violant y cols. Concluyeron que el AH en forma de gel al 0.8% es una sustancia eficaz como coadyuvante de la terapia periodontal no quirúrgica para controlar el proceso inflamatorio y el sangrado gingival a corto plazo. Parece que la aplicación del gel de ácido hialurónico al 0.8% proporciona una mayor reducción de la profundidad de sondaje y una tendencia a disminuir la recesión gingival postratamiento periodontal no-quirúrgico. <sup>(15)</sup>



Moseley R y cols. Consideran que la administración de AH en sitios donde existen lesiones periodontales podría lograr efectos beneficiosos y, por lo tanto, ayudar al tratamiento de la enfermedad periodontal. <sup>(26)</sup>

Johannsen A y cols. Mencionan que la aplicación local de gel de ácido hialurónico en conjunción con raspado y alisado radicular puede tener un efecto beneficioso sobre la salud periodontal en pacientes con periodontitis crónica asociada a placa dental. <sup>(27)</sup>

### **7.3 Ácido hialurónico en cirugía plástica mucogingival y como coadyuvante en la colocación de implantes**

En el estudio de Schwartz y cols. Se analizaron los resultados de la elevación de seno en 26 pacientes, utilizando aloinjerto, con o sin ácido hialurónico en combinación con distintos materiales (hidroxiapatita bovina y  $\beta$ -fosfato tricálcico). Se analizan las tomografías computarizadas y las biopsias tomadas ocho meses después de la colocación de los implantes. Observaron que la formación de hueso nuevo depende de la formulación del aloinjerto, y que combinado con ácido hialurónico tiene mejores características de manejo. <sup>(28)</sup>

Pini Prato y cols. Reportaron varios casos de aumento de encía con implantación de fibroblastos autólogos. El cultivo se realizó sobre una membrana tridimensional de hidroxiapatita cuya matriz era ester benzil de AH. El aspecto inicial de cicatrización lo describen como de granulación y la membrana no se detectaba a los 30 días. En todos los casos que mostró, se logró un aumento de encía queratinizada, con excelentes resultados estéticos y con un procedimiento indoloro para el paciente, histológicamente,



se obtuvo epitelio queratinizado soportado por un denso tejido conectivo después de 3 meses. <sup>(29)</sup>

Cesar A. Realizó una investigación sobre el uso de AH como coadyuvante en la cicatrización para la neoformación de papila interdental y encontró que el ácido hialurónico estimula el crecimiento de la papita interdental a la concentración del 1%. <sup>(6)</sup>

Ichikawa y cols. Sugieren que la aplicación tópica de HA en defectos óseos alveolares acelera la cicatrización de la herida periodontal. Se observó histológicamente hueso alveolar nuevo en formación en los defectos óseos. <sup>(30)</sup>

Según Klinger MM y cols. Proponen que las superficies de titanio aceleran la osteointegración al causar la degradación rápida de una malla de ácido hialurónico formado como parte de la respuesta de cicatrización de heridas por lo tanto está involucrado en el proceso de osteointegración del implante dental. <sup>(31)</sup>

Ballini A, y cols. Indican que todas las propiedades del HA son útiles en la terapia periodontal regenerativa como coadyuvante de injerto autólogo ya que en contacto con la sangre del paciente o de solución salina, el AH forma un gel rápidamente, facilitando así la incorporación y aplicación de los fragmentos de hueso. Los resultados de su estudio revelaron una formación ósea positiva sin una respuesta inflamatoria significativa del huésped. Creen que el uso de hueso autólogo y AH es apropiado para los defectos infraóseos. <sup>(32)</sup>



Vanden Bogaerde en un informe clínico reciente evaluó la clínica eficacia del ácido hialurónico esterificado en el tratamiento de defectos periodontales infraóseos. Concluyó que la aplicación de ácido hialurónico parece un método prometedor para el tratamiento de defectos infraóseos mediante la inducción de una reducción significativa en la profundidad de la bolsa periodontal y la promoción de la ganancia de inserción clínica. <sup>(4)</sup>



## 8. PRESENTACIÓN FARMACEÚTICA

### Hyaloss™ matriz



Presentación comercial del AH. <sup>(33)</sup>

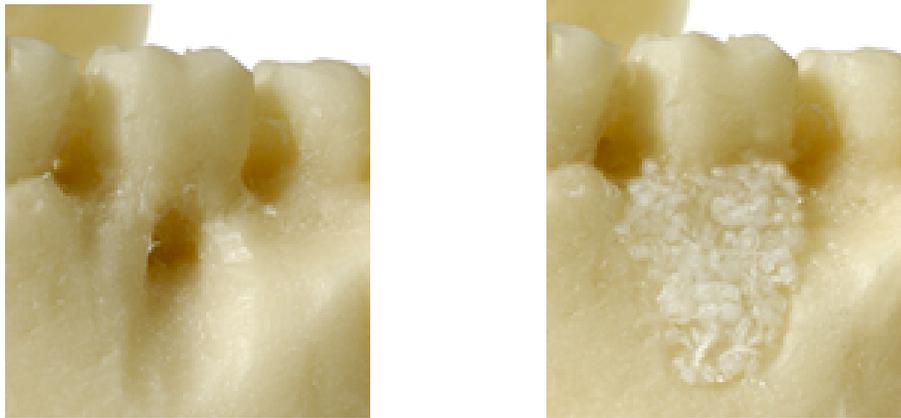


Presentación comercial del AH en fibras. <sup>(33)</sup>

Hyaloss matriz nombre comercial del producto compuesto enteramente de un éster de AH con alcohol bencílico (HYAFF), una concentración que va de 20 a 60 mg/ml.



Hyaloss matriz es un producto fabricado como un sólido en forma de fibras que forma un gel cuando se hidrata la liberación de ácido hialurónico puro dura aproximadamente 10 días. Es altamente polivalente porque a temperatura ambiente puede formar un gel biodegradable, biocompatible que puede ser adaptado por el operador a la consistencia deseada, mediante la regulación del volumen de sangre y solución salina.



Ejemplo de relleno en un defecto óseo con AH. <sup>(33)</sup>

Se obtiene mediante la esterificación de las células del ácido hialurónico con alcohol bencílico. El ácido hialurónico usado no es de origen animal, es completamente absorbible, durante los primeros diez días después del injerto, es decir, durante la etapa más importante para la sanidad del defecto, por la liberación de AH puro y alcohol bencílico. El AH se degrada naturalmente por hialuronidasas (enzimas específicas), alcohol bencílico (una sustancia de uso común en productos farmacéuticos) se excreta en la orina.

Puede ser mezclado con gránulos o partículas de hueso autólogo, homólogo, origen heterólogo y sintéticos, sino que también ha demostrado ser un vehículo ideal para las proteínas, las concentraciones de plaquetas o



aspiración de médula ósea, promoviendo la diferenciación de células madre mesenquimales. <sup>(33)</sup>

## Gengigel

Gengigel contiene fracciones de alto peso molecular del ácido hialurónico en la formulación de gel con 0.2% de concentración por su efecto en el tratamiento de la gingivitis asociada a placa dental también se usa como un complemento del raspado y alisado radicular. El uso concomitante de AH al 0.8% después del desbridamiento mecánico minucioso tiene importantes beneficios clínicos en términos de curación mejorada después de la terapia no quirúrgica. Gengigel está disponible en diferentes presentaciones para ayudar a la eficacia del tratamiento y el cumplimiento del paciente en el largo plazo. Está disponible como tubos y aplicadores para su uso en la cirugía, aerosoles de enjuague bucal para los pacientes a continuar el tratamiento en casa. Gengigel como un producto para uso oral se ha evaluado mediante la prueba de irritación de la piel, la potencialidad de sensibilización y la prueba de absorción percutánea y ha demostrado ser un producto no irritante. <sup>(3, 16)</sup>



Infiltración de AH en bolsas periodontales. <sup>(16)</sup>



Presentación comercial del AH. <sup>(34)</sup>



Presentación comercial de AH. <sup>(16)</sup>



## Hyaluronic acid bt

### Pentapharm

El Acido hialurónico-bt se encuentra deshidratado, puede ser procesado en caliente o en frío, se disuelve completamente en agua, pero lentamente.

Dependiendo de la concentración, se produce una solución de diferentes grados de viscosidad.

### Vbiotek México

El Acido Hialurónico preparado en México, proviene de Phentapharm Suiza, Es un preparado de alto peso molecular, con un pH de entre 6 y 7. Se hidrata con agua destilada y estéril marca Pisa, para estabilizar su pH se utilizan buffer de fosfatos marca Baker en campana de flujo laminar, es envasado y esterilizado en autoclave de acuerdo a los estándares de FDA. <sup>(32)</sup>



Presentación comercial de AH. (36)



Presentación comercial de AH. <sup>(37)</sup>

## 8.1 Farmacocinética y toxicología del ácido hialurónico

En administración sistémica, el ácido hialurónico se distribuye rápidamente, con una semivida plasmática de 10 minutos, y se metaboliza en el hígado.

Por otra parte los estudios en ratones y ratas no han demostrado efectos toxicológicos agudos, crónicos ni reproductivos en una dosis de hasta 200 mg/dl de AH y demuestran excelente tolerabilidad tópica. <sup>(5)</sup>

El ácido hialurónico es biocompatible e intrínsecamente seguro de usar, no se ha encontrado evidencia de citotoxicidad. Los efectos secundarios del ácido hialurónico aunque no son severos incluyen: equimosis, edema, rubor, prurito, y dolor en el sitio de inyección. <sup>(16)</sup>



## 9. CONCLUSIONES

- Al concluir esta revisión bibliográfica, considero que es recomendable iniciar líneas de investigación sobre las aplicaciones del ácido Hialurónico en diversos campos de la práctica odontológica en esta facultad de odontología.
- El uso de ácido hialurónico en Ortopedia y en Odontología debería ser una práctica cotidiana y lamentablemente al día de hoy ningún laboratorio comercial lo fabrica en México por lo cual su disponibilidad es limitada.
- En el trabajo pudimos constatar que el costo no es tan elevado para un sector de la población.
- Es un material loable, útil para el tratamiento de la enfermedad periodontal y posee propiedades benéficas en prácticamente cualquier cirugía plástica mucogingival.



## 10. FUENTES DE INFORMACIÓN

(1) Meyer K, Palmer J.W. The Discovery of Hyaluronan; *Jurnal of Biol. Chem*; USA (1937);17 ; 629-634.

(2) Gregory A, Sergio H, Omar R, Segundo A, Ananias G, *Biología y Patología Humana del Ácido Hialurónico en la Estabilización de la Matriz Extracelular y la Inflamacion Revista Med* 2005; (14); 80-87

(3) Bansal J, Kedige S, Anand S. Hyaluronic Acid: A Promising Mediator for Periodontal Regeneration *Indian J of Dent Res* 2010 21: 575-8

(4) Vinay Kumar, Jon.C. Aster, Nelson Fausto, Abul K. Abbas Robbins y Cotran *Patología estructural y funcional. Octava edición. España. El servier saunders* 2010: pp 97-98

(5) Pimentel A, Hernández G, Lánda S. Efectos del ácido hialurónico sobre el mecanismo de la cicatrización en la anastomosis de uretra. Un estudio experimental *Boletín del Colegio Mexicano de Urología* Vol. 17 No. 1 enero-marzo 2002 26-31

(6) Aleman C. Uso de ácido hialurónico como coadyuvante en la cicatrización para la neoformación de papila interdental [Tesis Doctoral]. México Fuerza Aérea Escuela Militar de Graduados de Sanidad Junio 2010

(7) Mesa Aguado F.L., Gijón Martín J, Cabrera León A, López Leyva C, O'Valle Ravassa F.J, Efecto de un gel de ácido hialurónico en la enfermedad periodontal. Estudio clínico e histopatológico *Periodoncia* 2001; 11 (Nº 2) Fasc. 5:107-116



- (8) Shibata S, Kaneko S, Yanagishita M, Yamashita Y, Histochemical localization of hyaluronan and versican in the rat molar dental pulp. *Archs Oral Biol* 1999; 44:373-376
- (9) Sjiith S, Ivo D; Hyaluronic Acid And Periodontitis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2007;50 225-228
- (10) Christopher k. Mathews *Bioquímica Tercera edición* editorial Addison wesley pp 338-340.
- (11) David L. Nelson, Michael M. Cox, *Lehninger Principios de bioquímica quinta edición* omega 2009 pp 250-255.
- (12) Felszeghy S, Meszar Z, Prehm P, Modis L. The expression pattern of hyaluronan synthase during human tooth development. *Arch Oral Biol*. 2005 Feb;50(2):175-9. Epub 2004 Dec 15.
- (13) Vinay Kumar, Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins. *Patología estructural y funcional octava edición* Mc graw hill 2008 70-71, 108-110.
- (14) Chen-Ti W, Jinn L, Chee-Jen CH, Yu-Tsan L, Sheng-Mou H. Therapeutic Effects of Hyaluronic Acid on Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2004; 538-545
- (15) Violant D, Mor C, Santos A, Evaluación del efecto del gel de ácido hialurónico al 0.8% como coadyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgico. *Estudio piloto DENTUM* 2008;8(4):149-154
- (16) Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16:184-92



- (17) Rabasseda X. Ácido hialurónico. Papel terapéutico en la gingivitis. *Drugs of today* 1997;(Supl. 6):1-21.
- (18) Lindhe J, Lang N, Karring T, *Periodontología clínica e implantología odontológica*, 5ª edición Buenos aires médica panamericana 2009. pp 420-421
- (19) Lindhe J, Lang N, Karring T, *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 4ta edición Buenos aires: editorial médica panamericana, 2008. pp 166-169
- (20) Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005 Jul-Aug;36(7-8):531-8.
- (21) Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003 Feb;30(2):159-164
- (22) Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J.D; *Biología Molecular de la Celula*. 4/a Edic. 2000, pp 203-205.
- (23) Pogrel AM, Lowe MA, Stern R. Hyaluronan (hyaluronic acid) in human saliva. *Archs Oral Biol* 1996; 41: 667-671
- (24) Sasaki T, Kawamata KH. Providing and Environment for Reparative Dentine Introduction in Amputated Rat Molar Pulp by High Molecular Weight Hyaluronic Acid. *Archs Oral Biol.* 1995; 40: 209-219



- (25) Aslan M, G Simsek, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits J Biomater Appl. 2006 Jan; 20 (3): 209-20
- (26) Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. Dent Update. 2002 Apr;29(3):144-8.
- (27) Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. J Periodontol. 2009 Sep;80(9):1493-7
- (28) Schwartz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. Clin Oral Implants Res 2007;18(2):204-11.
- (29) Pini Prato GP, Rotundo R, Magnani C, Soranzo C, Muzzi L, Cairo F. An autologous cell hyaluronic acid graft technique for the gingival augmentation: A case series. J Periodontol, 2003; 74: 262-267.
- (30) Ichikawa T, Takayama S, Yamashita M, Nakajima M, Shimabukuro Y, Murakami S. Effects of Topically-Applied Hyaluronan on Periodontal Wound Healing. [http://iadr.confex.com/iadr/2002SanDiego/techprogram/abstract\\_15151.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2002SanDiego/techprogram/abstract_15151.htm)2002:2301.
- (31) Klinger MM, Rahemtulla F, Prince CW, Lucas LC, Lemonas JE. Proteoglycans at the bone-implant interface: Crit Rev Oral Med 1988;9:449-63.



(32) Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified Hyaluronic Acid and Autologous Bone in the Surgical Correction of the Infra-Bone Defects. Int J Med Sci 2009; 6(2):65-71. doi:10.7150/ijms.6.65.

(33) <http://www.orimeda.lt/oxid.php/sid/x/shp/oxbaseshop/cl/alist/cnid/49e4b73a0303c1e59.56360422/tpl/-/lang/1>

(34) [http://www.dhb.co.uk/sysimages/rszsubimages/ORA005\\_pr1562\\_1.JPG](http://www.dhb.co.uk/sysimages/rszsubimages/ORA005_pr1562_1.JPG)

(35) <http://www.centerchem.com/PDFs/HYALURONIC%20ACID%20BT%20Product%20Data%20Sheet%20v.5%200511s.pdf>

(36) <http://www.revivcream.com/images/Hyaluronic%20acid.jpg>

(37) <http://pondokjelita.com/image-product/img103-1307498234.jpg>