



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

OBTENCIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO Y
APLICACIONES ODONTOLÓGICAS Y BIOMÉDICAS
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CARINA BERENICE FERNANDEZ CABAÑAS

TUTOR: LAURA ESTHER VARGAS ULLOA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 mi madre Bertha Cabañas por su amor infinito traducido en apoyo, valentía y energía, me has brindado mucho más de lo que necesito en esta etapa y siempre.

A mi padre Nicolás Fernández por creer en lo que hago, por estar presente en cada paso que doy, tu alegría y tu coraje me han enseñado demasiado.

A mi hermano Alejandro Fernández por procurarme siempre como su hermana y por tu cariño, eres muy especial en mi vida y has sido un eslabón clave para lograr mis sueños.

A mis abuelitos Bárbara y el profesor por su apoyo constante, enseñanzas y todo su cariño vital en este proceso.

A los demás integrantes de mi familia quienes con su cariño y soporte han estado presentes.

A los pacientes, por confiar en el trabajo que se otorga en la Facultad de Odontología.

A la UNAM por haberme brindado la oportunidad de estudiar en sus aulas, de permitirme tener una formación profesional, por permitirme practicar un deporte en sus instalaciones y de esta forma forjar carácter y amistades, a quien también les estoy agradecida infinitamente por haber cruzado juntos el proceso.

A la Doctora Laura Esther Vargas Ulloa por haber estado pendiente de mi trabajo, su tiempo y paciencia.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVO GENERAL	6
3. ANTECEDENTES	7
3.1 PROTEOGLICANOS.....	11
3.2 DEFINICIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO.....	11
3.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA	11
3.2.2 SÍNTESIS	12
3.2.3 DEGRADACIÓN	13
3.2.4 PROPIEDADES.....	14
3.2.4.1 HIGROSCÓPICO	14
3.2.4.2 VISCOELÁSTICO	14
3.2.4.3 BIOCOMPATIBLE	15
3.2.4.4 ANTIOXIDANTE.....	15
3.2.4.5 ANGIOGÉNICO	15
3.2.5 ORIGEN DE OBTENCIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO	16
3.2.5.1 ORIGEN ANIMAL.....	16
3.2.5.2 ORIGEN BACTERIANO.....	17
3.2.6 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO	18
3.2.6.1 MÉTODO TRADICIONAL DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO DE ORIGEN ANIMAL.....	18
3.2.6.1.2 MÉTODO QUÍMICO DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO A PARTIR DE CRESTAS DE GALLO.....	22
3.2.6.2 MÉTODOS BACTERIANOS DE PRODUCCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO	23
3.2.7 PURIFICACIÓN TRADICIONAL DE ÁCIDO HIALURÓNICO ..	26
3.2.8 USOS BIOMÉDICOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO.....	27
3.2.8.1 OFTAMOLOGÍA	27
3.2.8.2 ORTOPEDIA.....	28
3.2.8.2.1 ARTROSIS	28
3.2.8.2.2 REGENERACIÓN ÓSEA.....	30
3.2.8.3 LARINGOLOGÍA	33
3.2.8.4 COSMÉTICA.....	34
3.2.8.4.1 ARRUGAS PERIBUCALES	34
3.2.8.4.2 REJUVENECIMIENTO FACIAL.....	35

3.2.8.5 ONCOLOGÍA.....	36
3.2.8.6 USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO EN CICATRIZACIÓN DE HERIDAS	37
3.2.9 USOS ODONTOLÓGICOS DEL ÁCIDO HILAUROÓNICO.....	39
3.2.9.1 USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO EN PAPILAS	39
3.2.9.2 USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO EN GINGIVITIS	44
3.2.9.3 USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO EN PERIDONTITIS	47
3.2.9.4 USO DE ÁCIDO HIALUROÓNICO EN ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR.....	49
3.2.9.5 USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO EN CIRUGÍA	54
3.2.9.6 CICATRIZACIÓN DE HERIDAS EN PACIENTES SOMETIDOS A LÁSER.....	55
3.2.9.7 ORTODONCIA	56
3.2.9.8 USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO EN TERAPIA PULPAR.	58
3.2.10 CONTRAINDICACIONES DEL USO DE ÁCIDO HILAUROÓNICO	60
3.2.11 ÁCIDO HILAUROÓNICO COMERCIAL	61
4. CONCLUSIÓN.....	65
5. REFERENCIAS	66

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad una de las prioridades de las personas es la cuestión estética, ya que les brinda seguridad, así como sensación de belleza y juventud, es por ello que deciden someterse a diversos tratamientos dermatológicos. El ácido hialurónico tiene un auge en dermatología, debido a los beneficios que proporciona sobre todo en la zona facial, sin embargo, no es menos importante en otras áreas, como lo son la médica y odontológica. La búsqueda de tratamientos para múltiples afecciones que sean menos invasivos para los pacientes con un alto porcentaje de éxito es complicada pero constante y necesaria. El ácido hialurónico se encuentra presente en todo el cuerpo y por ello es biocompatible, por lo que es foco de investigación, gracias sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que permiten regular la respuesta inmune, es indispensable para la cicatrización de heridas además de actuar como complemento de algunos tratamientos para afecciones articulares, oculares, entre otras.

Respecto al área odontológica, el ácido hialurónico es una buena opción como tratamiento para la reducción de los triángulos negros, cicatrización de heridas y del tejido periodontal, tratamiento de la osteoartritis en la articulación temporomandibular, relleno peribucal para contrarrestar el envejecimiento, ortodoncia, y cirugía.

2. OBJETIVO GENERAL

Describir los métodos de obtención del ácido hialurónico y sus aplicaciones odontológicas y biomédicas a través de una revisión bibliográfica.

3. ANTECEDENTES

Los primeros antecedentes encontrados acerca del ácido hialurónico (AH) comienzan en el año de 1934 con Karl Meyer y John Palmer, quienes aislaron el AH del humor vítreo de los ojos de las vacas, decían que era componente de la matriz extracelular y que esta sustancia contenía restos de azúcar. Posteriormente, en 1937 F Kendall logra aislar AH a partir de los grupos D de las bacterias *streptococos*. Para el año de 1942, Endre Balazs utilizó el AH como alternativa de la clara de huevo, destinándolo para fines comerciales en pastelerías, convirtiéndose en un experto del tema de esos tiempos. ^(1,2)

De los años **30 a los 50 s** el AH es aislado e identificado de muchos tejidos diferentes de vertebrados y se encontró que algunas bacterias patógenas producen hialuronano para encapsular sus células, además surge interés en utilizar hialuronano en cirugía ocular como sustituto del cuerpo vítreo. De los años 40 a 70`s se optimizan los procesos de extracción de tejidos de animales para eliminar las proteínas y minimizar la degradación del hialuronano, además se realizan los primeros estudios sobre producción de AH mediante la fermentación y síntesis química de bacterias. ⁽³⁾

Para el año de 1979 Andre Balzs, obtiene la primera patente de hialuronano ultrapuro (HUA), obtenida de una investigación dividida en cinco fases, las cuales consistieron en obtener hialuronano de las de crestas de gallo, éstos de 6 meses a 3 años de edad sanos, sacrificados de la arteria carotídea del gallo hasta desangrarse, para posteriormente cortar la cresta desde la base; también se obtuvo AH de cordón umbilical de humanos sanos, útiles hasta 10 minutos después del nacimiento. Una vez obtenidos la cresta y el cordón, se lavaron en agua corriente fría, se guardaron y congelaron en un contenedor bien sellado de -40° a -20° C por 12 meses. Pasado este periodo, el tejido congelado se sacó del contenedor y fue cortado en piezas, se introdujo en una inmersión de alcohol al 95% con cloroformo y se agitó durante 24 horas para decantar y descartar la solución colocada

previamente, se repitió el proceso con una nueva solución hasta quedar aclarados los tejidos. Este proceso de la fase uno, se realizó con el fin de eliminar partículas de sangre, que en combinación con el oxígeno degradaran el hialuronano ultrapuro en los pasos subsecuentes con agua. En la fase dos, los tejidos tuvieron inmersión en una solución de 20 partes de agua destilada por 1 parte de cloroformo para 2.5 kg de cortes de tejido de cresta de gallo, el objetivo de esta fase fue obtener el mayor rendimiento de HUA sin degradar su macromolécula a un peso molecular más bajo, ya que era demasiado sensible. Para la fase tres, a los tejidos obtenidos de la fase dos, se les agregó una solución saturada de NaCl al 10% y una cantidad de cloroformo en el mismo porcentaje, para después mover la mezcla en una temperatura de 4°-25° C, suficiente para que la mezcla tuviera íntimo contacto, sin excederse para evitar degradación molecular, entre algunos otros pasos similares, para la fase cuatro al tejido acuoso acidificado (pH 4.5) obtenido de la fase tres, se modificó para obtener una muestra más básica con un pH aproximado de 6-7, a la cual se agregó cloroformo nuevamente y se movió la mezcla a una temperatura de 20° - 40° C, suficiente para que tuviera buen contacto, con una espera posterior de 5 días para separar el HUA inflamado del que no lo estaba y descartando la fase del cloroformo, se centrifugó el tejido y así se pudo llegar a la fase cinco, la cual fue muy crítica e implicó el uso de más soluciones para poder esterilizar el HUA y así obtener por primera vez un producto avalado para su uso comercial. Los principales usos del HUA en ese tiempo fueron terapéuticos, dirigidos a la prevención de formación de tejido fibroso, colocándolos para la separación de tejidos en cirugías oftálmicas principalmente cirugía de cataratas y como protección de heridas en piel por calor o agentes químicos.⁽⁴⁾

El término "hialuronano" se introdujo en el año de 1986 para ajustarse a la nomenclatura internacional de polisacáridos y se atribuye a Endre Balazs.⁽⁵⁾ Para el año de 1999 Kosaki afirmó que el gen HAS 2 (enzima que sintetiza AH), causaba proliferación celular acelerada y migración aumentada.⁽¹⁾

Posteriormente, Mesa Aguado y cols., en 2004 realizaron un estudio inmunohistoquímico con gel de AH en pacientes con gingivitis, en el que determinan que éste reduce el infiltrado inflamatorio, así como la proliferación fibroblástica, con aumento en el infiltrado linfoplasmocitario, y disminución del sondaje. ⁽⁶⁾

En el año 2007, Schwarts y cols., realizaron una técnica quirúrgica con aplicación de AH para una cirugía de elevación de seno; y más adelante en 2010 César Alemán realizó una infiltración de AH en papilas interdetales con el fin de regenerar este tejido.⁽¹⁾

En la tabla 1 se organizaron los datos de los antecedentes del AH para facilitar su comprensión.

Tabla 1. Antecedentes del AH.

Fuente: directa

Año	Autor	Estudio	Método	Resultados	Usos
1934	Karl Meyer y John Palmer	Aislar AH por primera vez a partir del cuerpo vítreo de los ojos de vacas.		AH componente universal del espacio extracelular y sus múltiples propiedades permiten constituir una matriz, brindando soporte al funcionamiento normal de las células y tejidos.	
1937	Endre Balazs	Aislar hialuronano a partir de los grupos A y C de Streptococcus			
1942	Endre Balazs	Sintetizar el ácido hialurónico de las crestas de los gallos	Utiliza técnicas de Meyer		Suplir la clara de huevo en el área de la pastelería.
1979	Endre Balazs y Pharmacia (farmacéutica sueca)	Obtención de AH a partir de crestas de gallo y de cordón umbilical.		Patente de Healon (Marca de primer HUA comercial)	Aplicaciones terapéuticas : +Prevención de formación de tejido fibroso +Separación de tejidos superficiales en cirugías oftalmológicas +Protección de heridas en piel por químicos o calor.
1999	Kosaki			Gen HAS 2, causa proliferación celular acelerada y migración aumentada	
2004	Mesa Aguado Cols.	Aplicación de gel de AH en pacientes con gingivitis	Investigación inmunohistoquímica	Reducción de infiltrado inflamatorio y proliferación fibroblástica, con aumento en el infiltrado linfoplasmocitario.	Regeneración gingival y disminución de sondaje periodontal
2007	Schwartz y cols.		Técnica quirúrgica		Aplicación de AH en elevación de seno.
2010	César Alemán		Infiltración de AH en papilas interdentes.		Regeneración papilar

3.1 PROTEOGLICANOS

Los proteoglicanos son constituyentes de la membrana celular, forman la matriz extracelular, su composición es a base de carbohidratos y aminoácidos sulfatados que les confiere propiedades con cargas negativas, lo que los hace capaces de atraer agua y formar geles que resisten fuerzas mecánicas a nivel del tejido conectivo. ⁽⁷⁾

3.2 DEFINICIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO

El AH también llamado hialuronano está presente en casi todos los tejidos de vertebrados, se estima que en un cuerpo humano de 70 kg se encuentra alrededor de 15 g de hialuronano y se concentra principalmente en el líquido sinovial, tejido conectivo y epitelial. Es un polisacárido con un gran peso molecular, de estructura larga y sencilla que se encuentra en la matriz extracelular, en conjunto con los proteoglicanos, forman cadenas que le dan características de viscosidad y elasticidad, además se ha demostrado que con receptores de ácido hialurónico se modulan las principales fases de la cicatrización de heridas como inflamación, migración celular y angiogénesis. El AH también está presente en la cápsula de patógenos microbianos como *Pasteurella multocida* y *streptococos* de los grupos A y C, entre los que se encuentran *streptococcus pyogenes*, *streptococcus equi* y *streptococcus uberis*.^(3,8)

3.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA

El AH es un glucosaminoglicano sulfatado compuesto por unidades de disacáridos, constituidas por ácido glucurónico y N-Acetil-Glucosamina (figura 1) éstas dos unidades (disacárido) se unen mediante enlaces beta y se repiten formando cadenas. ⁽⁹⁾

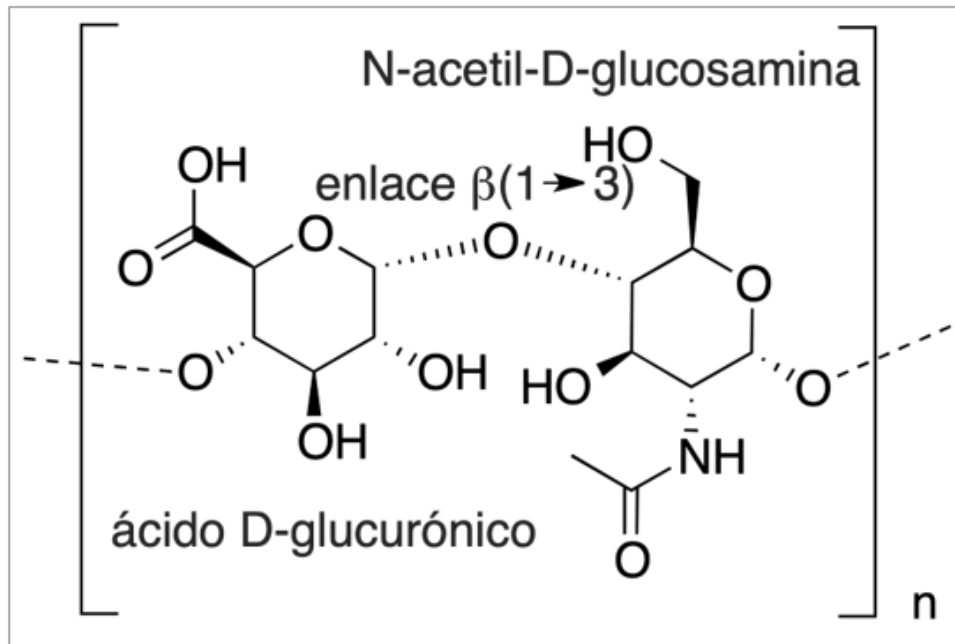


Figura 1. Estructura química del ácido hialurónico ⁽¹⁰⁾

Su molécula es lineal, uniforme, muy ácida y con numerosas cargas negativas, altamente hidrofílica e hidrosoluble, características que le permiten atraer grandes cantidades de agua y sodio, lo que incrementa la hidratación y elasticidad. Se dispone sin forma definida haciendo ovillos y entrelazándose como red o malla en la matriz extracelular. ⁽¹¹⁾

3.2.2 SÍNTESIS

La síntesis se produce en la superficie de la membrana celular, es trasladado a lo largo del espacio extracelular con elongación de su cadena polimérica y es ensamblado por unas enzimas de la membrana plasmática, denominadas ácido hialurónico-sintetasas (HAS), de las cuales existen tres 3 isoenzimas: HAS1, HAS2 Y HAS3. ^(8,9)

Las enzimas HAS sintetizan grandes polímeros lineales de la repetida estructura de disacárido de AH mediante la adición alternante de ácido

glucorónico y N-acetilglucosamina a la cadena en crecimiento usando azúcares como sustrato.⁽⁵⁾

Las proteínas que reconocen el AH están interrelacionadas entre sí y se denominan hialuroadherinas, algunas son proteoglicanos solubles y otras funcionan como moléculas de adhesión celular (CD44) cuya activación induce quimiotaxis.⁽⁹⁾

3.2.3 DEGRADACIÓN

El contenido corporal de AH en un adulto es de aproximadamente 15 gramos, con un recambio diario de 2grs. El 50% del AH del organismo se encuentra en la piel. En la dermis y epidermis existen de 7 a 8 grs. con una vida media corta de 4 días.⁽¹¹⁾

Sus propiedades viscoelásticas dependen directamente de su peso molecular (105–107 Da), las cuales disminuyen cuando aumenta la degradación o se reduce la síntesis de esta molécula, por lo que se considera al AH de alto peso molecular cuando tiene 2.000 kDa y de bajo peso molecular cuando contiene 500 kDa.¹³

Se ha demostrado que el AH de alto peso molecular muestra propiedades antiinflamatorias, mientras que el de bajo peso molecular puede inducir la inflamación.⁷

La tasa más alta de degradación de hialuronano ocurre en la fase aguda de la inflamación y esto se debe a la posible presencia de patógenos productores de hialuronidasa, la disminución del pH o presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS).⁽¹²⁾

La degradación ocurre por endocitosis (proceso por el cual las células se incorporan dentro de moléculas, grandes o pequeñas, que son recubiertas

por una vesícula de membrana) y luego por acción de enzimas hialuronidasas es convertido en H₂O y CO₂. Con el envejecimiento, los fibroblastos disminuyen la capacidad de producción de ácido hialurónico y a su vez generan un AH de menor peso molecular y como consecuencia pierden efecto hidratante. El aumento de radicales libres en el intersticio, también acelera la destrucción molecular del AH.⁽¹¹⁾

El AH es degradado a través de tres tipos de enzimas: hialuronidasa, β-D glucorinodasa y β-N-acetilhexosaminidasa, las cuales se encuentran en diversas formas en el cuerpo, intracelularmente y en plasma. En general, la hialuronidasa degrada AH de alto peso molecular en oligosacáridos más pequeños, mientras β-d-glucuronidasa y β-N-acetilhexosaminidasa degradan aún más los fragmentos de oligosacáridos a través de la eliminación de terminales de glucosa, además la hialuronidasa reduce la viscosidad del ácido hialurónico, aumenta así la permeabilidad del tejido.⁽⁵⁾

3.2.4 PROPIEDADES

3.2.4.1 HIGROSCÓPICO

De acuerdo con Lapcik y Lapcik, 1998; Brown y Jones, 2005; la capacidad del AH para retener agua, está relacionada con su estructura química hidrofílica. Cuando el AH es incorporado en solución acuosa, se produce un enlace de hidrógeno entre el carboxilo adyacente y los grupos N-acetilo; esta característica le permite al AH mantener la rigidez conformacional y retener agua, por lo que adquiere la capacidad de aumentar hasta 1000 veces su volumen de agua y formar matrices hidratadas independientes.⁽¹³⁾

3.2.4.2 VISCOELÁSTICO

La naturaleza de acuerdo a Widner y cols. 2005, la propiedad viscoelástica se refiere al comportamiento del AH, ya que exhibe la elasticidad de un gel en combinación con la viscosidad de un fluido. Cuando se comprime una

disolución de AH, el agua contenida sale y lo fuerza a ocupar un volumen más pequeño, cuando se libera la compresión, el AH vuelve a su volumen original, hidratado por la repulsión de sus cargas negativas. Esta propiedad viscoelástica del AH, está controlada por la concentración y el peso molecular de las cadenas.(13)

3.2.4.3 BIOCOMPATIBLE

Al ser un componente natural de muchos tejidos humanos, el AH es altamente biocompatible, una propiedad que es esencial para la aplicación en biomedicina. Las moléculas de AH presentan la misma estructura en todas las especies y en todos los tejidos, por lo tanto es difícil que lo detecte el sistema inmunológico. (14)

3.2.4.4 ANTIOXIDANTE

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) producen un estrés oxidativo que tiene efectos negativos sobre las proteínas celulares, lípidos y el ADN, sin embargo se ha encontrado que el AH de alto peso molecular puede proteger de los efectos de ROS. Gracias a los grupos funcionales hidroxilo presentes en la estructura química del AH es capaz de absorber a ROS, además al formar una capa gelatinosa alrededor de la membrana celular, protege a la célula de la apoptosis por el daño producido de la oxidación de ROS. Cuando el AH se une al receptor CD44 en la superficie de monocitos y granulocitos, neutraliza las ROS intracelulares y evita el daño al ADN, el AH también neutraliza ROS de células extracelulares por lo que protege también a células vecinas. (8,12)

3.2.4.5 ANGIOGÉNICO

Se sabe que la angiogénesis es imprescindible en la curación de heridas, en donde las células endoteliales (encargadas de formar los vasos sanguíneos) migran y crean nuevos capilares (angiogénesis). La

señalización del AH, cumple un rol muy importante en la regulación de la angiogénesis ya que el AH de alto peso molecular (HMWHA) estimula la proliferación, migración y formación de capilares, mientras que el AH de bajo peso molecular (LMWHA) muestran propiedades contrarias.⁽⁸⁾

3.2.5 ORIGEN DE OBTENCIÓN DEL ÁCIDO HIALURÓNICO

Actualmente existen dos formas que compiten para la producción industrial de HA, que son la extracción de fuentes de animales vertebrados y de bacterias. Aunque en ambos procesos se puede producir hialuronano de alto peso molecular una de las tareas más difíciles durante la extracción de polisacáridos de tejidos animales y microorganismos es mantener la integridad de la macromolécula.⁽²⁾

3.2.5.1 ORIGEN ANIMAL

En un principio el AH de tejidos animales se usó para investigaciones de laboratorio con el fin de identificar el polímero y conocer su potencial biológico y aplicación biomédica. Se aisló y describió el AH de tejidos como el cuerpo vítreo del ojo bovino, cordón umbilical, líquido sinovial, piel de cerdo, líquido pericárdico del conejo, cartílago de los tiburones, e incluso de ojos de pez. En el año de 1979, Balazs desarrolló un procedimiento eficaz para aislar y purificar el ácido hialurónico de las crestas de gallo y los cordones umbilicales humanos que sentó las bases de la producción del AH y actualmente las fuentes más accesibles son de origen animal para la producción a gran escala de hialuronano de alto peso molecular son las crestas de gallo.

La extracción de HA de animales fue el primer proceso de producción aplicado a escala industrial. Los resultados de este proceso son altamente polidispersos (misma estructura química pero difieren en su tamaño o grado de polimerización) ya que el proceso mediante el cual se obtiene el AH, conduce a bajos rendimientos del polímero por la baja concentración de hialuronano presente en el tejido, además el AH de origen animal conlleva un riesgo potencial de contaminación con proteínas y virus a pesar de su

purificación extensa, es por ello, que se sigue perfeccionando el método para cumplir con mejores estándares de calidad y hasta la fecha, los desechos animales son aún la fuente más importante para la obtención de AH, por lo que cada año se obtienen varias toneladas de preparaciones de hialuronano de grado médico. ⁽³⁾

El AH de estos tejidos requiere mucho tiempo y trabajo, lo que hace que el hialuronano y su producción sea muy costosas según O 'Regan y cols. 1994.

En la tabla 2 se observa el contenido de AH en diferentes tejidos animales.⁽²⁾

TABLA 2. Contenido de AH obtenido de diferentes tejidos animales.⁽²⁾

CONTENIDO DE AH EN DIFERENTES TEJIDOS ANIMALES	
TEJIDO	CONTENIDO, mg/g (ml)
Cresta de gallo adulto	Arriba de 7.5
Cuerpo vítreo	0.1-0.4
Líquido sinovial	1.4-4.0
Cartílago hialino	1.0
Cordón umbilical	4.1
Epidermis	0.1
Dermis	0.2-0.5
Fluido amniótico	20

3.2.5.2 ORIGEN BACTERIANO

La fermentación bacteriana, surgió al observar que el AH de origen animal podía desencadenar reacciones alérgicas. Las cepas de *streptococos del grupo A y C* fueron el primer grupo de microorganismos utilizados para la producción de hialuronano, estas cepas contienen una capa traslúcida viscosa alrededor de las colonias de las bacterias, que se pueden atribuir a

la síntesis del AH y son: *S. equi*, *S. uberis*, *S. equismilis*, *S. pyogenes*, *Pausterella multocida* y *S. zooepidemicus*.⁽¹²⁾

3.2.6 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO

3.2.6.1 MÉTODO TRADICIONAL DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO DE ORIGEN ANIMAL

La forma más económicamente viable de obtener AH de origen animal es mediante la extracción a partir de las crestas de gallo. Para que sea un procedimiento completo y óptimo debe incluir las etapas posteriores de homogeneización de tejidos, extracción, purificación y preparación del producto final comercial de HA, que puede estar en forma de polvo seco, solución, gránulos o en sustancias medicinales. Existen diversos métodos para la extracción de AH de origen animal que se encuentran protegidos por patente, debido a que son novedosos e implican diferentes tecnologías de extracción y/o procedimientos de purificación. El método descrito a continuación por Ignatova y cols. 1990 es un procedimiento típico para la extracción y purificación de hialuronano de crestas de gallo. Las crestas de gallo contienen hasta 7,5 mg de AH por 1 g de tejido y se localiza principalmente en las fibras mucosas de la capa subcutánea. Antes de la extracción del tejido recién congelado, las crestas deben lavarse a fondo con agua, acetona (5-10 veces hasta obtener una solución transparente), etanol al 95%, o una mezcla de etanol y cloroformo. Este procedimiento es vital para evitar la destrucción enzimática y oxidativa de HA, ya que posee un mecanismo de radicales libres con la participación de iones de hierro, cobre y fósforo. Los tejidos sin sangre pueden almacenarse hasta 24 meses en etanol al 95% a 4–22 °C. Los tejidos deben depositarse en un homogeneizador, desintegrador o molino para permitir la máxima extracción de AH. Se pueden utilizar diferentes disolventes para la extracción, incluidos agua destilada a diferentes temperaturas, soluciones salinas y mezclas acuoso-orgánicas.

Es importante destacar que cuando se extrae agua de la cresta de gallo a una temperatura del tejido de 80 a 100 ° C se puede obtener hasta el 93% de AH, al mismo tiempo ocurre una inactivación de hialuronidasas y una despolimerización parcial de AH, por lo que es necesario encontrar un equilibrio de la temperatura, en donde se asegure la inactivación de las enzimas, pero también se evite o minimice la destrucción del biopolímero. Para aislar el hialuronano de sus complejos con proteínas, un tejido homogeneizado se trata con enzimas proteolíticas (pepsina, tripsina, papaína y pronasa) y mezclas acuoso-orgánicas sin embargo en la mayoría de los métodos, este procedimiento se incluye en los primeros pasos de la extracción. ⁽²⁾

En la tabla 3 se observan los métodos más comunes de extracción y purificación de AH a partir de las crestas de gallo.

Tabla 3. Métodos de extracción y purificación de AH. (2)

#	Fuente	Extracción	Purificación	Producto final
1	Gallo peines	Agua 100 ° C, 6 veces	Papaína;	Polvo liofilizado de hialuronano de sodio
2	Gallo peines	Agua	ultrafiltración en una mezcla de agua y etanol al 40%. Extraiga el calentamiento a 90-100 ° C; eliminación de lípidos; filtración; tratamiento con carbón activado.	Polvo liofilizado de hialuronano
3	Gallo y pollo peines	Agua acidificada a pH 3-4, 90-100 ° C, 40-50 min.	Tratamiento con carbón activado y luego celulosa;	Polvo liofilizado de hialuronano, proteína contenido por debajo del 0,05%
4	Gallo y Pollo Peines	Agua, 2 extracciones	filtración. Tratamiento con cloroformo;	Polvo liofilizado de hialuronano, proteína contenido por debajo del 0,5%
5	Pollo peines	Solución acuosa de n-propilo o <i>tert</i> - alcohol butílico dos veces (5 - 25%) líquido módulo 1: (10-15)	precipitación con etanol.	Blanco amorfo
6	Gallo peines	Solución fisiológica, 80-90 ° C, 2 extracciones	Cloruro de sodio para la creación de un sistema de dos fases; filtración; precipitación con ácido acético saponificado con hidróxido de sodio para pH 7,0-7,3; calentar a 80-90 ° C; filtración repetible.	polvo, contenido de proteína por debajo del 1% Sin polvo liofilizado de ácidos nucleicos
7	Gallo peines	Extracción de agua	Múltiples tratamientos con una mezcla de cloroformo y cloruro de sodio 4-5 ° C durante 3-5 h; tratamiento con pronaze;	'Healon'
8	Gallo peines	Agua, 3 extracciones. Tejido: agua 1 (4-6), 2-4 h	precipitación con etanol. Precipitación con ácido tricloroacético (1-2%) del volumen del extracto a 20-22 ° C durante 1 a 2 h; eliminación de lípidos y agua con acetona y éter tres veces.	Polvo liofilizado
9	Gallo peines	Solución al 1-15% de cloruro de sodio a 60 ° C, 18h. Rendimiento del 1,92% del material de partida.	Centrifugación; liofilización.	Blanco similar a la fibra sustancia; contenido de proteínas 9-24%; densidad óptica de Solución acuosa al 0,1% 0,1-0,14 a 540 nm
10	Gallo y pollo peines	Lavado de la materia prima triturada con etanol con 1% de cloroformo. Extracción con 3-3,5 volúmenes de agua, acidificada a pH 3-4 a 90-100 ° C durante 40 - 60min. Rendimiento 0,09%.	Los extractos se filtran, las proteínas se eliminan a 60-80 ° C, 1-2 h con carbón, luego dietilaminoetilcelulosa (1-1,5% del volumen del extracto); filtración a 30-40 ° C a través de membranas de cloruro de polivinilo.	Hialuronano ultrapuro polvo, contenido de proteína menos del 0,1% (ovoalbúmina 0,001%)

Cotinuación de tabla 3

#	Fuente	Extracción	Purificación	Producto final
11	gallo peines	Antes de moler el tejido se trata con etanol en una proporción de 1: 2, luego triturar, tratar con ultrasonido (16–20 kHz 20–25 min), Extracción en una proporción de 1: 3, secado. con agua a 45–50 ° C 20-25 min. Se pudo extraer el 55% de ácido hialurónico. La materia prima triturada se congela a (-20–70 ° C), se añaden 2 partes de agua en peso y la mezcla se calienta durante 25 minutos a 95–100 ° C. El método aumenta el rendimiento de HA de 3 a 4 veces.	Filtración al vacío de los extractos; Precipitación con pureza del 95% de HA con etanol	Polvo seco de hialuronano
12	Gallo peines o umbilical cable	El tejido se trata con etanol en proporción 1: 2, se extrae con agua con colagenasa 0,03–0,04% del peso del tejido durante 45–50 min, a 45–50 ° C, pH 6,8–7,0. Como resultado, aumento de rendimiento y mejor calidad de HA.	Precipitación con pureza del 95% de HA con etanol	Polvo seco de hialuronano
13	Gallo peines	El tejido congelado se trata con agua a 55 ° C, triturar y ajustar el pH a 7,5. Se añade proteinasa y se lleva a cabo la proteólisis para 3,5 ha 37 ° C. Después de la filtración, se obtienen 5,6 g del producto final a partir de 1 kg de tejido. Los peines se hierven en agua durante 45 min, se muelen y se calientan durante 4 ha 50 ° C y pH 7,5 con pronaze. Rendimiento 6,7 g de 1 kg de tejido.	Precipitación con etanol en la proporción 1: 3; filtración al vacío, secado al vacío o sublimación.	Polvo seco o solución de hialuronano
14	gallo peines	El tejido congelado se trata con agua a 55 ° C, triturar y ajustar el pH a 7,5. Se añade proteinasa y se lleva a cabo la proteólisis para 3,5 ha 37 ° C. Después de la filtración, se obtienen 5,6 g del producto final a partir de 1 kg de tejido. Los peines se hierven en agua durante 45 min, se muelen y se calientan durante 4 ha 50 ° C y pH 7,5 con pronaze. Rendimiento 6,7 g de 1 kg de tejido.	Precipitación con cloruro de cetilpiridinio; el polvo precipitado disuelto en 30% de etanol con cloruro de sodio y volvió a precipitar con etanol.	Polvo seco de hialuronano
15	gallo peines o umbilical cable	El tejido congelado se trata con agua a 55 ° C, triturar y ajustar el pH a 7,5. Se añade proteinasa y se lleva a cabo la proteólisis para 3,5 ha 37 ° C. Después de la filtración, se obtienen 5,6 g del producto final a partir de 1 kg de tejido. Los peines se hierven en agua durante 45 min, se muelen y se calientan durante 4 ha 50 ° C y pH 7,5 con pronaze. Rendimiento 6,7 g de 1 kg de tejido.	Filtración; precipitación con cetilpiridinio cloruro (CPC); El precipitante se disuelve en etanol al 30% con cloruro de sodio y se trata con cloruro de amonio para precipitar el producto final. ajuste de pH a 7,2; Se añade cloruro de cetilpiridinio a 1:60 (v / v); centrifugación o filtración; se añadió etanol a la solución de HA filtrada en una proporción de 2: 1; centrifugación o filtración; el precipitado se disuelve en NaCl 0,2 M en tampón fosfato 0,2 M, pH 7,2; precipitación con etanol, filtración y lavado con acetona.	Polvo seco de hialuronano
16	Cáscara de huevo membrana	La membrana de la cáscara de huevo húmeda se trata con un complejo de enzimas de levadura para reducir las partículas de la membrana de la cáscara de huevo a una suspensión espesa, casi transparente. La suspensión se diafiltra utilizando una membrana de corte de peso molecular 20000.	Filtración; precipitación con cetilpiridinio cloruro (CPC); El precipitante se disuelve en etanol al 30% con cloruro de sodio y se trata con cloruro de amonio para precipitar el producto final. ajuste de pH a 7,2; Se añade cloruro de cetilpiridinio a 1:60 (v / v); centrifugación o filtración; se añadió etanol a la solución de HA filtrada en una proporción de 2: 1; centrifugación o filtración; el precipitado se disuelve en NaCl 0,2 M en tampón fosfato 0,2 M, pH 7,2; precipitación con etanol, filtración y lavado con acetona.	Polvo seco de hialuronano

3.2.6.1.2 MÉTODO QUÍMICO DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO HILaurÓNICO A PARTIR DE CRESTAS DE GALLO

El método de Fedorischev, y cols. 1999, involucra múltiples extracciones de crestas de gallo molidas, precipitación de extractos combinados de AH con ácido acético, tratamiento con base, hidrólisis enzimática de la proteína, ultrafiltración, precipitación en etanol y disolución final del hialuronano precipitado en agua.

Primero, las crestas de gallo se mantienen en agua fría, cual debe cambiarse periódicamente para mantener la temperatura correcta. Luego se sacan las crestas del agua, se escurren y son cuidadosamente conectadas a tierra. Se agrega agua en una proporción de cresta/agua de 1:2.5 y se lleva a ebullición, posteriormente se separa el extracto y se repite el proceso de extracción seis veces. Entre los extractos quinto y sexto están libres de lípidos, la proteína del contenido es mínima y el contenido de HA es comparable a los primeros cuatro extractos.

A continuación, se combinan los extractos quinto y sexto, el polisacárido se precipita con ácido acético a un pH 5 durante 18.5 h. El precipitado formado se separa, se disuelve en agua destilada a una relación de 1:3 y el pH se ajusta a 8 con solución de hidróxido de sodio. Posteriormente, se utiliza una solución de papaína (200 ml de solución de papaína al 0,1% por 1 kg de material).

La hidrólisis enzimática de proteínas se lleva a cabo durante 20 a 40 h. Cada 6 a 8 h el pH debe ajustarse a 6–7 (para optimizar la actividad enzimática). La mezcla de HA se purifica mediante ultrafiltración y precipitación con etanol al 96%. El producto final, hialuronato de sodio, se seca por liofilización y por último se realiza purificación final de hialuronano mediante una membrana de filtración de una solución que contiene 30-50% de etanol. ⁽²⁾

3.2.6.2 MÉTODOS BACTERIANOS DE PRODUCCIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO

La ventaja de la producción microbiana de hialuronano es que las células microbianas pueden ser fisiológica o metabólicamente adaptadas para producir más AH de alto peso molecular. ⁽³⁾

La mayoría de estos microorganismos son patógenos para los seres humanos y los animales, pero son también capaces de ejercer acción en el espacio intercelular en el tejido de mamíferos, es por eso que existe una alta demanda de estos microorganismos, los cuales deben cumplir con ciertas características:

1. No deben ser patógenos para los seres humanos y no mostrar actividad hemolítica.
2. Deben poder sintetizar HA de alto peso molecular a alta velocidad.
3. No deben mostrar ninguna actividad hialuronidasa para no hidrolizar el producto de alto contenido molecular.
4. Deben ser estables cuando se almacenan.
5. Deben utilizar un sustrato lo más completo posible.

En la actualidad, estas cepas no hemolíticas y hialuronidasa negativas suelen ser obtenidas por mutagénesis, seguida de selección o clonación del gen de la hialuronidasa para transformar *Streptococcus sp.* en bacterias no patógenas. De todos los productores de hialuronano, la cepa más apropiada es el estreptococo del grupo C (*Streptococcus equi*) porque produce el mayor rendimiento de HA.

Los métodos biotecnológicos de producción de hialuronano a partir de cepas bacterianas implican cultivo en condiciones seleccionadas donde la cápsula de polisacárido se forma durante la etapa de crecimiento exponencial en la superficie de las células bacterianas, pero en la etapa de crecimiento estacionario, el AH puede pasar al líquido del cultivo y una cápsula de éste puede adelgazar o desaparecer. Al final del proceso, hasta

1 a 6 g del producto deseado podría acumularse en 1L del líquido de cultivo. La producción de HA a partir de los medios de cultivo implica eliminación de microorganismos, eliminación de sustancias de bajo peso molecular por ultrafiltración, precipitación con disolvente orgánico y purificación del producto final similar al usado en animales. Al final, el producto comercial aparece como un polvo blanco, en hojuelas o en solución al 1% (puede tener distribuciones de peso molecular variables.⁽²⁾)

En la tabla 4 se hace una comparación de las ventajas y desventajas de la producción de AH de origen animal y producción bacteriana.

Tabla 4. Ventajas y desventajas de del AH de origen animal y bacteriano. ⁹

	Ventajas	Desventajas
Extracción de animal materiales	<ul style="list-style-type: none"> (i) Tecnología bien establecida (ii) Materia prima disponible a bajo costo (iii) Producto con muy alto • hasta 20MDa (iv) Producto natural 	<ul style="list-style-type: none"> (i) Variación en la calidad del producto (ii) Riesgo de degradación del polímero (iii) Riesgo de contaminación con proteínas, ácidos nucleicos y virus (iv) Se necesita una purificación extensa (v) Bajo rendimiento
Producción bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> (i) Tecnología madura (ii) Alto rendimiento (iii) Producto con alto • (1-4MDa) 	<ul style="list-style-type: none"> (i) Uso de organismos modificados genéticamente (OMG) (ii) Riesgo de contaminación con endotoxinas bacterianas, proteínas, ácidos nucleicos y metales pesados

3.2.7 PURIFICACIÓN TRADICIONAL DE ÁCIDO HILAUROÍNICO

El siguiente paso después de la extracción de AH, es la purificación, debido a que suele tener impurezas como: proteínas, péptidos, lípidos, ácidos nucleicos, entre otros.

La primera etapa de purificación consiste en la precipitación de HA del primer extracto, se usa etanol, acetona, ácido acético, o un volumen doble de etanol con acetato de sodio a una temperatura de 2-4 °C. Los ciclos de disolución-precipitación se pueden repetir varias veces para ayudar a eliminar compuestos y lípidos de bajo peso molecular que son solubles en acetona y etanol. Se eliminan las proteínas (que son libres y están conectadas con los polisacáridos) mediante una mezcla de cloroformo-isoamil alcohol en una proporción de 5:1. Para completar la eliminación de las proteínas, después de la precipitación, se disuelve el HA en agua, se agrega el mismo volumen de la mezcla y se agita intensamente durante 30–60min hasta que se cree la emulsión. Se deja descansar la mezcla para crear dos capas, una de agua y una de cloroformo. Por lo general, las proteínas se localizan en el borde situado entre las fases agua y cloroformo. Múltiples repeticiones de este procedimiento permiten eliminar una cantidad considerable de las impurezas proteicas. No obstante el AH de origen animal contiene enlaces covalentes péptidos y proteínas que también deben ser eliminados, para ello es factible utilizar varias enzimas proteolíticas como: pepsina, tripsina, papaína o pronasa. Dichas enzimas tienen diferentes actividades en función de su temperatura, pH, composición iónica y fuerza del medio iónico.

Finalmente se deben eliminar otros mucopolisacáridos del producto final con una precipitación fraccionada con cloruro de cetilpiridinio seguido de una disolución en 0.2 N de cloruro de sodio. Los polisacáridos se pueden eliminar con intercambio iónico, cromatografía, celulosa o filtración en gel de agarosa. Existen otros métodos que también podrían usarse para purificar hialuronano, incluida la ultrafiltración, la sorción en el carbón activado, resina de intercambio iónico, electrodiálisis y electroforesis. ⁽²⁾

3.2.8 USOS BIOMÉDICOS DEL ÁCIDO HILAUROÍNICO

3.2.8.1 OFTAMOLOGÍA

El síndrome de ojo seco es la enfermedad más frecuente de la superficie ocular, afecta al 12% de la población general y el 35% de la población mayor de 50 años. Predomina principalmente en mujeres esta patología, ya que está relacionada con cambios hormonales que ocurren durante la menopausia; la contaminación ambiental, entre otros factores que contribuyen a un aumento de su incidencia y prevalencia que se puede asociar a un deterioro progresivo del sistema inmunológico frente a infecciones, el síndrome de ojo seco también puede formar parte del síndrome de Sjögren o puede aparecer de forma aislada. ⁽¹⁵⁾

El AH como principio activo de las lágrimas artificiales demuestra diferentes características que resultan ser muy benéficas para tratar la enfermedad del ojo seco, pues su tiempo de permanencia en la superficie ocular es prolongado, además de mostrar gran capacidad de retención de agua y por tanto de hidratación, además al parpadear provoca poca visión borrosa a diferencia de otros lubricantes. Se realizó un estudio de comparación de la vida media de diferentes sustitutos lagrimales en la superficie ocular y se obtuvo que los que tienen AH al 0,2% dura 321 segundos, hipromelosa al 0,3%, 44 seg., alcohol polivinílico al 1,4%, 39 seg. (J. Torras, y cols. 2006) lo cual significa mayor adhesión de los mucopolisacáridos respecto a los otros principios activos, debido a que las lágrimas artificiales con AH (figura 2), tienen menor tensión superficial y por tanto mayor contacto con la superficie ocular. ⁽¹⁶⁾



Fig. 2 Lágrimas artificiales con AH (17)

3.2.8.2 ORTOPEDIA

3.2.8.2.1 ARTROSIS

La artrosis en rodilla es la afección muscular esquelética más prevalente entre la población, se estima que entre el 25 % y el 30% de los individuos de edades comprendidas entre 45 - 64 años y más del 85% de los mayores de 65 años presentan signos radiológicos de esta enfermedad.

La artrosis es consecuencia del catabolismo progresivo de los componentes de la matriz del cartílago articular, debido a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de los mismos, además las citoquinas producidas por los condrocitos y fibroblastos sinoviales aumentan la artrosis, lo que disminuye el descenso progresivo de los proteoglicanos y aumenta la afinidad de la matriz extracelular por el agua. Como consecuencia se ve afectada la capacidad del agua para fluir en la cavidad articular, por lo que estos cambios estructurales repercuten en la viscoelasticidad y tienen como consecuencia un impacto negativo en las propiedades biomecánicas del cartílago articular y del líquido sinovial. El

cartílago queda vulnerable a la compresión, tensión y cizallamiento que ocurren durante el movimiento. ⁽¹⁸⁾

El AH es responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial y actúa como lubricante articular lo que ayuda a absorber los diferentes impactos recibidos por la articulación. ⁽¹⁹⁾

En el año de 1993 Gosh P. y cols. realizaron un estudio (tabla 5) sobre los efectos del ácido hialurónico intraarticular en el cartílago y hueso subcondral en ovejas con artrosis de corta evolución, donde se observó efecto condroprotector sobre el cartílago y el hueso subcondral. También en 1993 Graf. y cols. compararon 7 inyecciones intraarticulares de AH contra 3 de mucopolisacárido, en donde hubo una mejora superior, principalmente frente al alivio de dolor. ⁽¹⁸⁾

Tabla 5. Viscosuplementación con AH vs otras modalidades de tratamiento en la artrosis de rodilla. ⁽¹⁸⁾

Estudio	Altman et al ⁴⁸ (1998)	Jones et al ⁴⁹ (1995)	Graf et al ⁴⁵ (1993)
Tratamiento	Hyalgan vs naproxeno	AH vs esteroides IA	AH vs MPA IA
Número de pacientes	333	63	60
Diseño del estudio	Multicéntrico doble ciego 26 semanas	Unicéntrico doble ciego 26 semanas	Unicéntrico doble ciego 8 semanas
Resultados	Misma eficacia	Misma eficacia	Beneficio de AH en la escala de Larson

Abreviaturas: IA = intraarticular, AH = ácido hialurónico, MPA = mucopolisacárido ácido.

La mejoría en los síntomas de la artrosis en rodilla al inyectar AH (Figura 3) demora entre 2 y 5 semanas, el efecto máximo se alcanza entre uno y

dos meses del inicio del tratamiento y la eficacia de éste se mantiene entre cuatro y 12 meses. (19)



Figura 3. Inyección de AH en rodilla (14)

3.2.8.2.2 REGENERACIÓN ÓSEA

El trasplante de hueso (incluidos autoinjertos, aloinjertos y xenoinjertos), así como la implantación de sustitutos óseos (implantes metálicos, poliméricos, etc.) en la actualidad son tratamientos usados generalmente para la corrección de defectos óseos importantes. Estos métodos aún enfrentan numerosos problemas como: morbilidad en el sitio donante, reabsorción del tejido circundante, infección, rechazo inmunológico, aflojamiento del implante (falta de ostointegración) y opciones limitadas para defectos óseos graves. Por lo mismo se han buscado opciones alternativas para el tratamiento de defecto óseos. (20)

El hueso está compuesto por un 60% -70% de material inorgánico y contiene aproximadamente un 30% de material orgánico. El hueso natural (figura 4) consiste en hueso cortical y hueso trabecular, este último se encuentra intercalado entre 2 capas de hueso cortical y tiene una densidad más baja. La médula ósea reside en la cavidad medular. (21)

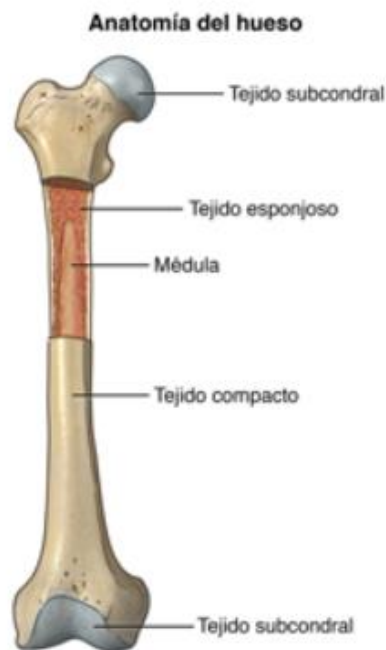


Figura 4. Anatomía del hueso. ⁽²²⁾

La pérdida ósea y su reparación posterior son cuestiones importantes en ortopedia y especialidades a fines. Las lesiones se presentan de diversas formas (fracturas y pseudoartrosis) y pueden estar acompañadas de complicaciones como infección ósea, osteonecrosis, artritis, osteoporosis, enfermedad ósea metabólica, tumores, fracturas secundarias a osteoporosis senil y otras enfermedades. ⁽²¹⁾

La reparación ósea se divide en diferentes etapas (figura 5): formación de hematomas, fase inflamatoria, formación de tejido de granulación, formación de callos y fase de remodelación. ⁽²³⁾



Figura 5. Fases de la reparación ósea. (24)

Se ha intentado encontrar un tratamiento para los defectos óseos que no sean los injertos óseos autólogos, y que tenga un mejor efecto terapéutico como la implantación de sustitutos óseos, por ejemplo, andamios implantados para la regeneración ósea. Las condiciones de crecimiento del tejido regenerado dependerán en gran medida del entorno (andamio). Cuanto más biomimético sea el entorno, más deseable será la curación del defecto.

Se realizó un estudio con una compilación de diversos artículos donde su objeto de estudio fueron las aplicaciones recientes del AH en la regeneración ósea, incluidas las aplicaciones relacionadas con la osteointegración (Peisong Zhai y cols. 2019). Se determinó que el AH está asumiendo un papel clave como material de andamio, puesto que mejora las propiedades biológicas de un andamio sintético, conduce a una formación de hueso más rápida y deseable (en la formación de hueso nuevo, podría parecerse más al original). El AH incorporado con otros materiales puede mejorar la mineralización. Los hidrogeles y micropartículas a base de AH pueden unirse covalentemente a las superficies metálicas del implante y liberar componentes bioactivos, lo que resulta en una mejor osteogénesis y osteointegración. ⁽²³⁾

3.2.8.3 LARINGOLOGÍA

La parálisis unilateral de las cuerdas vocales (UPVF) es una causa de incompetencia glótica, presenta síntomas como disfonía y fonastenia, lo que afecta la calidad de vida del paciente. Tradicionalmente, estos pacientes se tratan mediante observación en espera de recuperación espontánea de la movilidad o compensación de las cuerdas vocales.

La laringoplastía por inyección (Figura 6) se ha introducido recientemente, al utilizar material temporal de AH como otra opción en el manejo inicial de este trastorno, con el fin de reducir temporalmente insuficiencia glótica mientras se espera la recuperación de la movilidad o compensación. Consiste en la medialización de las cuerdas vocales inmóviles, mediante la inyección de un agente reabsorbible (AH) en el espacio paraglótico o la porción lateral del músculo tiroaritenoides (TA) dejándolo en una posición más favorable para el cierre glótico. De esta forma podría mejorar también la deglución. La duración del tratamiento es de aproximadamente 3 a 9 meses por lo que se considera como una técnica segura y efectiva. ⁽²⁵⁾

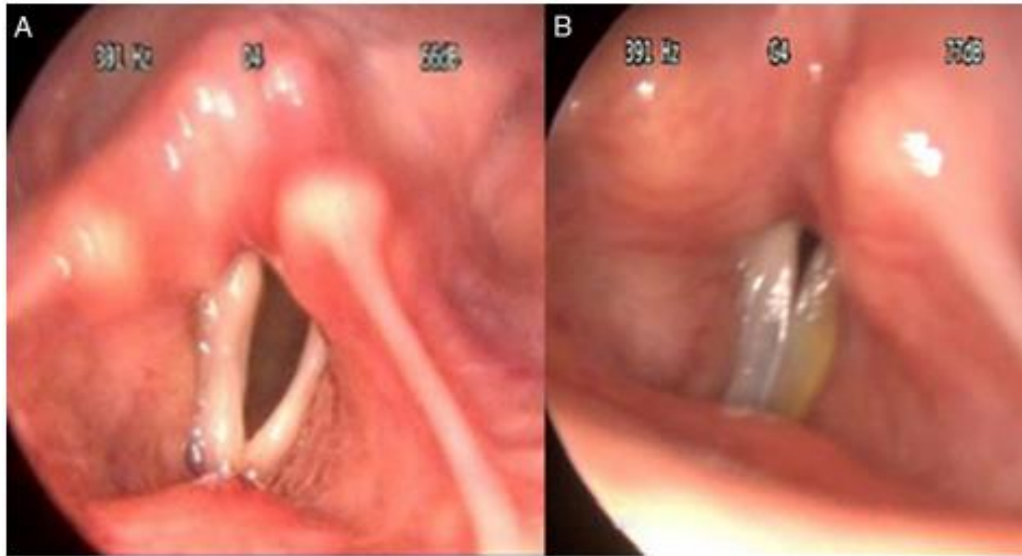


Figura 6. Hallazgos antes y después de la inyección de AH. (A) Antes de la inyección, el paciente tenía una constante defecto de cierre glótico durante la fonación. (B) Después de la inyección, se observó una reducción significativa en el defecto de cierre durante la fonación. ⁽²⁵⁾

3.2.8.4 COSMÉTICA

3.2.8.4.1 ARRUGAS PERIBUCALES

Existen diversos tratamientos para la resolución de arrugas faciales, y aunque existen mejores alternativas para disiparlas como el uso de toxina botulínica, usarla en combinación con inyecciones de ácido hialurónico, arroja mejores resultados, pues al disminuir la contractilidad muscular se logra menor plegamiento de la piel y por lo tanto, mayor durabilidad del relleno. El uso de AH en arrugas peribucales (figura 7) una buena opción debido a que carece de complicaciones, o bien son mínimas y reversibles, aunado a su capacidad de hidratar la piel. ⁽²⁶⁾



Figura 7. Se muestran arrugas peribucales antes (1) y después (2) de inyectar ácido hialurónico. ⁽²⁶⁾

3.2.8.4.2 REJUVENECIMIENTO FACIAL

El envejecimiento facial se produce por la pérdida de volumen facial y la alteración de la textura de la piel y se caracteriza por atrofia cutánea, formación de arrugas causada por factores genéticos, actínicos y ambientales; pérdida de volumen óseo; pérdida de grasa facial y piel flácida.

Los rellenos de ácido hialurónico de inyecciones subcutáneas, son herramientas no quirúrgicas que se utilizan para recuperar la pérdida de volumen, ya que además de rellenar actúan, como remodelador de la piel; para rejuvenecer el rostro, debe ser reestructurado el volumen perdido y

tratar la piel flácida, además las áreas de reabsorción deben ser seleccionadas e individualizadas de acuerdo con las características de cada persona. ⁽²⁷⁾

3.2.8.5 ONCOLOGÍA

De acuerdo con el programa de vigilancia, epidemiología y resultados finales del Instituto Nacional de Estados Unidos, el cáncer de pulmón (figura 8) es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres.

En 2012, se estima que se diagnosticaron 226.160 casos nuevos, y 156.900 muertes debido a ésta enfermedad. Su principal etiología es el hábito tabáquico, por lo que aproximadamente el 90% de todos los cánceres de pulmón están asociados con su consumo. Por otro lado, existe evidencia de un aumento de riesgo de presentar cáncer de pulmón en personas no fumadoras, que resulta de la exposición con regularidad al humo del tabaco y que constituye el tabaquismo pasivo.

El carcinoma de células grandes es el menos frecuente de todos los cánceres de pulmón (10%). Suele aparecer en fumadores y se presenta como grandes masas periféricas, además de frecuentes áreas de tejido pulmonar inflamado. ⁽²⁸⁾

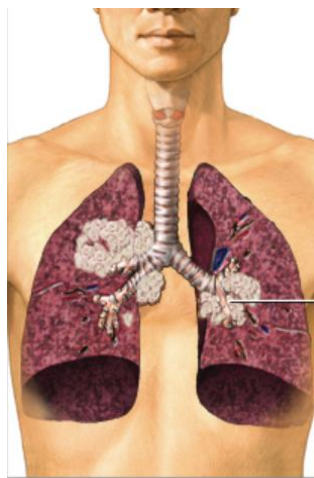


Figura 8. Cáncer de pulmón ⁽²⁹⁾

- El AH se incrementa notablemente en el tejido pulmonar tumoral en relación con el normal, debido a que la isoforma de la proteína de unión CD44v6 se expresa en tumores no microcíticos. Elevadas concentraciones de azúcar en las células, aumentan la producción de AH, lo que a su vez, promueve el crecimiento del cáncer y la dificultad de penetración de los fármacos dentro del tejido, por lo que se podría considerar localizar el AH como un método de diagnóstico, de esta forma sería sencillo atacar tejidos tumorales con gran especificidad y permitir una mejor distribución de los fármacos antineoplásicos; sin embargo, aún se requieren más investigaciones para realizar las modificaciones necesarias para así evitar la generación de células malignas. ⁽¹⁴⁾

3.2.8.6 USO DE ÁCIDO HILAUROÍNICO EN CICATRIZACIÓN DE HERIDAS

La lesión de tejidos vascularizados provoca una serie de acontecimientos coordinados, a los que se les denomina de forma general como inflamación y reparación. El proceso de inflamación y reparación consta de tres fases: inflamación, proliferación y maduración. La fase de inflamación prepara la herida para la curación, la fase de proliferación reconstruye las estructuras y fortalece la herida y la fase de maduración modifica el tejido cicatrizado hacia su forma madura. Durante la fase inflamatoria, hay una lesión vascular inicial que suele durar de 1 a 6 días, mientras que las heridas crónicas permanecen en la etapa inflamatoria de cicatrización de heridas debido a un defecto en factores sistémicos o locales que impiden la cicatrización, tales como: inmunosupresión, diabetes, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica, deficiencias de vitaminas y de proteínas, entre otras. (30)

Si una herida no se cierra aproximadamente un 50% en las primeras 4 semanas de tratamiento, hay menos del 10% de probabilidad de que la herida se cierre después de 12 semanas (Sheehan y cols. 2003), por lo que será necesario implementar algún producto para ayudar a la cicatrización. La esterificación del AH cambia y prolonga su vida media según el nivel de esterificación. El apósito de matriz de AH esterificado (EHAM), es una matriz dérmica de dos capas (figura 9), está compuesta por una capa de contacto con la herida hecha de éster de AH, la cual crea un andamio tridimensional para la invasión celular, el crecimiento capilar y una capa de barrera externa, compuesta por una membrana de silicona semipermeable, que controla la pérdida de vapor de agua, proporciona una cobertura protectora de la herida y agrega una mayor resistencia al desgarro al dispositivo.⁽³⁰⁾



Figura 9. Apósito de matriz de AH esterificado (EHAM). (31)

El EHAM es un dispositivo médico que coadyuva al tratamiento de diferentes tipos de heridas (figura 10) de espesor parcial y total. ⁽³⁰⁾

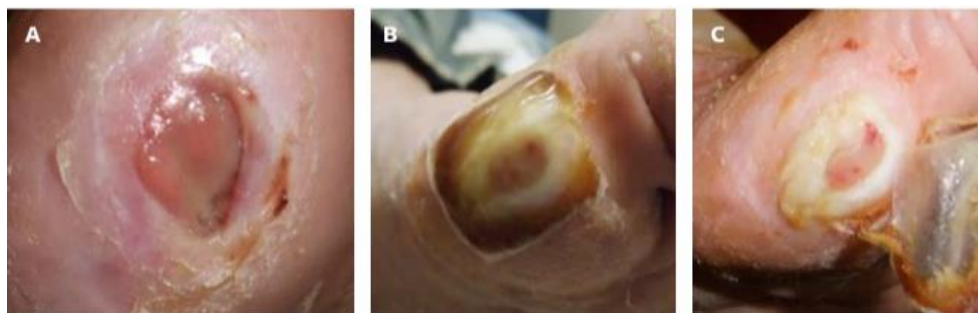


Figura 10. Evolución de una herida donde se aplicó EHAM. A Herida inicial. B, una semana después de EHAM. C, tres semanas después de la aplicación. ⁽³⁰⁾

3.2.9 USOS ODONTOLÓGICOS DEL ÁCIDO HILAUROÍNICO

Los fragmentos de bajo peso molecular de AH desempeñan un papel en la señalización del daño tisular y la movilización de las células inmunitarias, mientras que el AH de alto peso molecular suprime la respuesta inmunitaria, lo que evita exacerbaciones de inflamación. El papel del AH en la cicatrización de heridas en general, la cicatrización gingival y ósea siguen principios biológicos similares, por lo que es concebible que el AH tenga funciones comparables en la cicatrización de los tejidos mineralizados y no mineralizados del periodonto. ⁽³²⁾

3.2.9.1 USO DE ÁCIDO HILAUROÍNICO EN PAPILAS

La encía en los espacios interdentes, adopta una forma piramidal o cónica y se denomina papila interdental, la cual rellena el espacio interproximal inmediatamente por debajo del punto de contacto de los dientes adyacentes hasta el hueso subyacente. ⁽³³⁾

La reconstrucción de la papila interdental es algo desafiante dentro de la estética ya que interviene en la reducción de triángulos negros, además es imprescindible su reconstrucción para contrarrestar el acúmulo de restos alimenticios y para su tratamiento está indicada la aplicación 0.2 ml de AH en gel inyectable. ⁽³²⁾

Antes de la inyección de AH, debe emitirse un diagnóstico de pérdida de papila interdental según los parámetros descritos por Nordland y Tarnow, propusieron en 1998, un sistema de clasificación referido a la altura de las papilas adyacentes de los dientes naturales (figura 11), basado en tres referencias anatómicas: el punto de contacto interdental, la extensión apical de la unión cemento esmalte (UCA) en vestibular y la extensión coronaria de a UCA en proximal. ^(1,34)

Clasificación de Nordland y Tarnow 1998:

- Normal: la papila interdental ocupa todo el espacio de la tronera en el área de contacto interdental.
- Clase I: la cima de la papila interdental está ubicada entre el punto de contacto interdental y el nivel de la UCA en la superficie proximal del diente.
- Clase II: La cima de la papila interdental está situada a nivel de la UCA o en apical de ella en la superficie proximal, pero en la superficie medio vestibular se ubica en sentido coronario respecto de la UCA.
- Clase III: la cima de la papila interdental se ubica a nivel de la UCA o en apical de ésta en la superficie mediovestibular.

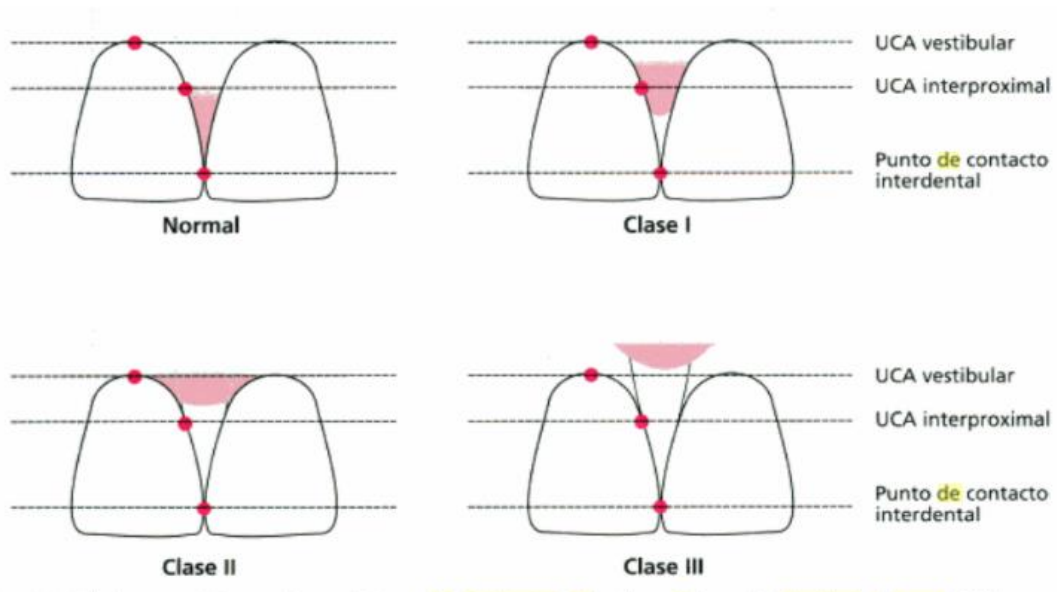


Figura 11. Clasificación de la altura de la papila (Nordland Tarnow 1998).⁽³⁴⁾

En el año de 2017 Cortés D. y cols., presentaron un caso clínico de reconstrucción de papila interdental con infiltración de AH en una mujer de 24 años que refirió estar sistémicamente sana. La paciente presentó pérdida de papila interdental en la zona del diente 11 y 21 por presencia de

gingivitis y malas técnicas de cepillado. El paciente fue evaluado según la clasificación de Nordland y Tarnow para conocer el grado de predictibilidad del procedimiento. El paciente presentó 5 mm de la cresta ósea al punto de contacto, por lo que decidió realizar infiltración de AH al 0.3% de alto peso molecular en la papila con un pH de 6-7, cada siete días durante cuatro semanas. Para el procedimiento, primero se anestesió la zona, posteriormente se infiltró perpendicular con respecto al eje largo del diente en la base de la papila, 1 ml en gel de AH colocado en una jeringa de insulina como se observa en la figura 12 hasta observar isquemia, posteriormente se colocó la aguja en la punta de la papila y se repitió el mismo procedimiento. ⁽¹⁾



Figura 12. Infiltración de AH al 0.3% perpendicular con respecto al eje largo del diente en la base de la papila. 43

Se realizaron cuatro infiltraciones 7, 14 y 21 días después de la infiltración inicial, y finalmente se obtuvo una evolución favorable de papila, donde se cubrió todo el espacio debajo del punto interdental, con ausencia de triángulo negro como se demuestra en las figuras 13 y 14. ⁽¹⁾



Figura 13. Pérdida de papila interdental ⁽¹⁾



Figura 14. Aumento de papila interdental después
del tratamiento de AH inyectado. ⁽¹⁾

En los casos en que el punto de contacto se ubique a una distancia superior a 5 mm de la cresta ósea, se deben utilizar otros medios para alargar apicalmente el área de contacto que se encuentra entre los dientes y no operar, con el fin de mejorar la topografía de la papila. ⁽¹⁾

Se realizó una revisión bibliográfica en la que se compararon diferentes artículos acerca del uso del AH en la rama odontológica (Irma Medina y cols. 2019), el siguiente cuadro muestra la revisión de diversos artículos en los que se usó AH para el tratamiento de triángulos negros en papilas interdentes, dicha comparación se ve reflejada en la tabla 6, donde el uso de AH resultó ser benéfico.⁽³²⁾

TABLA 6. Cuadro comparativo de artículos en los que se usó AH en papila interdental. ³²

TÍTULO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Ácido hialurónico: Luz de esperanza para triángulos negros. Tanwar J., 2016	Caso clínico	Disminución notable de la afectación a la altura del hueso alveolar después de inyectar 0,2 ml de ácido hialurónico en el grupo no quirúrgico.	Posibles mejoras en la regeneración de la papila interdental perdida y la eliminación del triángulo negro
Use of hyaluronic acid as an alternative for reconstruction of interdental papilla. Corte D. et al, 2017	Caso clínico	Resultados exitosos, se observa cómo la papila se desplazó coronalmente y cubrió todo el espacio existente por debajo del punto de contacto interdental donde ya no es visible el triángulo negro.	El ácido hialurónico es un tratamiento exitoso para la recuperación de la papila interdental.
Evaluación clínica de seis meses de la reconstrucción interdental de la papila con gel de ácido hialurónico inyectable utilizando un sistema de análisis de imagen. Lee W. et al, 2016	Estudio Clínico	De los 43 sitios con triángulos negros tratados con HA, 29 regeneró totalmente la papila interdental, los 14 restantes mejoraron del 39 al 96 % en cuanto a su reconstrucción papilar.	El gel inyectable de ácido hialurónico es un tratamiento prometededor para mejorar la estética papilar mediante tratamientos no quirúrgicos y mínimamente invasivos.
Clinical Application of Hyaluronic Acid Gel for Reconstruction of Interdental Papilla at the Esthetic zone. Sadat S. et al, 2018	Estudio experimental.	La aplicación de gel de ácido hialurónico para la reconstrucción de la papila interdental fue exitosa en un periodo de 6 meses con diferencias estadísticamente significativas.	La aplicación de 0,2 ml de gel de ácido hialurónico es, en cierta medida, beneficiosa para la reconstrucción de la papila interdental en la zona estética y se recomienda como una técnica no invasiva.
Ausencia de papila interdental: Etiología, clasificación y terapéutica. Campos M. et al, 2016	Revisión bibliográfica	La aplicación de 0,2 ml de gel HA en los triángulos negros de 21 pacientes, a 2 o 3 mm apical a la punta de la papila se observó una mejoría del 50 % en la reconstrucción papilar.	La utilización del HA en gel es efectiva para la reconstrucción de la papila con una técnica no invasiva.
Remodelación papilar de la arquitectura gingival con ácido hialurónico. Becerra A. G. et al, 2015	Estudio Clínico	Regeneración de la arquitectura gingival y una pronta mejoría en la estética de la sonrisa fueron evidentes.	El HA es un biomaterial prometedor para la regeneración de tejidos con alto grado de aceptación y tolerancia, ya que no posee ningún efecto tóxico.

3.2.9.2 USO DE ÁCIDO HILAUROÍNICO EN GINGIVITIS

La gingivitis se considera una afección inflamatoria específica del sitio iniciada por la acumulación de biopelícula dental y se caracteriza por enrojecimiento, edema gingival y ausencia de pérdida de inserción periodontal. La gingivitis suele ser indolora, rara vez provoca hemorragia espontánea, y se caracteriza por cambios clínicos sutiles, lo que hace que la mayoría de los pacientes desconozcan la enfermedad o sean incapaces de reconocerla. ⁽³⁵⁾

Se realizó un ensayo clínico longitudinal, aleatorizado y controlado con placebo a 105 pacientes con gingivitis crónica inducida por placa, los cuales se dividieron al azar en tres grupos; grupo de control negativo, grupo de control con placebo y grupo de prueba. Se indicó a los pacientes que aplicaran gel sobre la encía inflamada dos veces al día, además del mantenimiento rutinario de la higiene bucal (Vishal S. et al 2014). La aplicación local de gel tópico de HA al 0,2% (Gengigel) adjunto al tratamiento periodontal no quirúrgico proporcionó una mejora significativa en el índice de placa bacteriana e índice de hemorragia de la papila respecto a los grupos con placebo. ⁽³⁶⁾

El AH es un tratamiento adyuvante útil en la terapia de la gingivitis ya que al aplicarlo de manera tópica puede mejorar los índices de placa bacteriana, disminuir el fluido crevicular, así como el sangrado en el surco gingival. ⁽³²⁾

En la tabla 7 se compara información de tres artículos donde se usó AH para tratar gingivitis y cuyos resultados fueron favorables para tratar dicha enfermedad.

TABLA 7. Cuadro comparativo de diferentes artículos donde se usó AH en gingivitis. ³⁹

TÍTULO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
La aplicación clínica de ácido hialurónico en la terapia de gingivitis. Pistorius A. et al, 2005	Estudio clínico	Una reducción en el índice de sangrado del surco del grupo de HA de $72,9 \pm 19,5 \%$ a $50,3 \pm 21,1 \%$. El fluido gingival mostró reducciones significativas en el grupo HA. No hubo alteraciones significativas en los valores de la placa de ninguno de los grupos durante todo el período de estudio.	Los resultados obtenidos por este estudio demuestran que la aplicación tópica de una preparación que contiene HA representa un complemento potencialmente útil en la terapia de gingivitis
Una evaluación de gel de 0,2 % de ácido hialurónico (Gengigel ®) en el tratamiento de la gingivitis: un estudio clínico y microbiológico. Brahmhatt N., 2014	Estudio clínico y microbiológico	Los resultados clínicos mostraron una ganancia media de la pérdida de inserción de 2,6 mm de los sitios tratados, confirmada por la evaluación radiográfica. Los pacientes que fueron tratados en este estudio no mostraron efectos adversos.	Uso complementario de 0,2 % de gel de ácido hialurónico proporciona resultados estadísticamente en el tratamiento antiinflamatorio de la gingivitis
La eficacia de 0,12 % de clorhexidina frente a 0,12 % de clorhexidina más enjuague bucal de ácido hialurónico en la curación de las áreas de inserción único implante sumergidas: a corto plazo controlados aleatorio ensayo clínico. Genovesi A., 2017	Estudio clínico.	Se encontraron diferencias significativas entre los dos enjuagues con respecto a la inflamación a los 2 días después de la cirugía.	El uso de ácido hialurónico mejoró la salud de los pacientes con gingivitis

3.2.9.3 USO DE ÁCIDO HILAUROÍNICO EN PERIODONTITIS

La periodontitis se define como una enfermedad inflamatoria de los tejidos de soporte de los dientes causada por microorganismos o grupos de microorganismos específicos que producen la destrucción progresiva del ligamento periodontal y hueso alveolar con presencia de bolsa, recesión o ambas. La característica clínica que distingue la gingivitis de la periodontitis es la presencia de pérdida ósea detectable, que a menudo se acompaña de bolsas y modificaciones en la densidad y altura del hueso alveolar subyacente. En ciertos casos, junto con la pérdida de inserción ocurre recesión de la encía marginal, signos clínicos como cambios de color, contorno, consistencia y hemorragia al sondeo. La periodontitis puede presentarse en forma de inicio temprano, aparición adulta y necrosante además puede relacionarse con enfermedades generales como diabetes e infecciones por VIH. ⁽³⁷⁾

El uso de AH subgingival en gel al 0.8 %, puede reducir la profundidad de las bolsas periodontales, sangrado periodontal, inflamación, índice de placa, a disminuir las unidades formadoras de colonias bacterianas, además de mejorar el flujo del fluido crevicular, aunque es de vital importancia hacer un raspado radicular previo para obtener resultados. (32)

En la tabla 8 se muestra la revisión de algunos artículos en los que se utilizó AH como terapia auxiliar para el tratamiento de periodontitis.

Tabla 8. Cuadro comparativo de diferentes artículos donde se usó AH en periodontitis.³⁹

TÍTULO	METODOLOGÍA	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Ácido hialurónico como complemento de raspado y alisado de raíces en la periodontitis crónica. Un estudio clínico aleatorizado., Rajan P. et al, 2014	Estudio clínico aleatorizado.	Reducción significativa en el sangrado al sondeo y la profundidad de bolsa a las 12 semanas: con valores al inicio del estudio de 6.33 ± 0.09 , la cual se redujo a 2.49 ± 0.51 .	El ácido hialurónico tiene un efecto beneficioso sobre la salud periodontal en pacientes con periodontitis crónica. Parece ser un candidato adecuado como complemento del alisado de la raíz en pacientes con periodontitis crónica.
Ácido hialurónico: una bendición en la terapia periodontal. Dahiya P. et al, 2013	Revisión de la literatura.	El ácido hialurónico ha mostrado efectos antiinflamatorios y antibacterianos en el tratamiento de enfermedades periodontales.	Las propiedades del ácido hialurónico cumplen un papel fundamental en la curación de heridas existentes en los tejidos periodontales.
Efecto del hialuronato sobre la periodontitis: un estudio clínico e histológico. Gontiya G. et al, 2012	Estudio clínico e histológico.	Análisis intragrupo de los parámetros clínicos en todos los sitios desde el inicio hasta 4 °, 6 °, y 12 °semanas mostró cambios estadísticamente significativos. Sitios experimentales mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice gingival e índice de sangrado en 6 °y 12 °semana en comparación con los sitios de control.	El estudio demostró que el uso de ácido hialurónico en gel de 0,2 ml mejora la salud gingival, sin embargo, no se lograron encontrar datos que demostraran efectos beneficiosos en la salud periodontal.
Efecto de 0,8 % de ácido hialurónico en el tratamiento convencional de la periodontitis de moderada a severa crónica. Shammari N. et al, 2018	Estudio clínico aleatorizado.	Se demostró una reducción significativa a las 6 y 12 semanas de los índices de placa, gingival, sangrado papilar profundidad de sondaje, excepto en la pérdida de inserción clínica.	La aplicación local de gel de ácido hialurónico 0,8 % en conjunto con el alisado y raspado radicular tiene un efecto positivo en la salud periodontal en pacientes con periodontitis crónica grave después de 6 y 12 semanas.
Ácido hialurónico: Perspectivas en odontología. Una revisión sistemática. Casale M. et al, 2016	Revisión sistemática.	La administración tópica de la HA obtuvo resultados positivos en todos los pacientes con enfermedad gingival inflamatoria crónica y enfermedad periodontal, así mismo en pacientes con úlceras orales.	Debido a su acción positiva en la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas, la administración tópica de HA podría desempeñar un papel no solo en la cirugía dental postoperatoria, sino también en el tratamiento de pacientes afectados

3.2.9.4 USO DE ÁCIDO HIALURÓNICO EN ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

La articulación temporomandibular (ATM) es la articulación formada entre el cóndilo de la mandíbula y el cóndilo temporal que hace posible abrir y cerrar la boca; está ubicada delante de la oreja y a cada lado de la cabeza (figura 15). Es una diartrosis que se encuentra separada por un disco articular y protegida por una cápsula articular, revestida por una membrana sinovial que produce un líquido cuya función es lubricar y nutrir la articulación. Se utiliza para hablar, masticar, deglutir, bostezar y en diversas expresiones faciales. Cuando la ATM funciona correctamente, no hay molestias, por otro lado cuando hay alguna clase de dolor, es porque alguna de sus partes bien sea muscular, nerviosa u ósea, ha perdido o disminuido alguna de sus funciones.^(32,38)

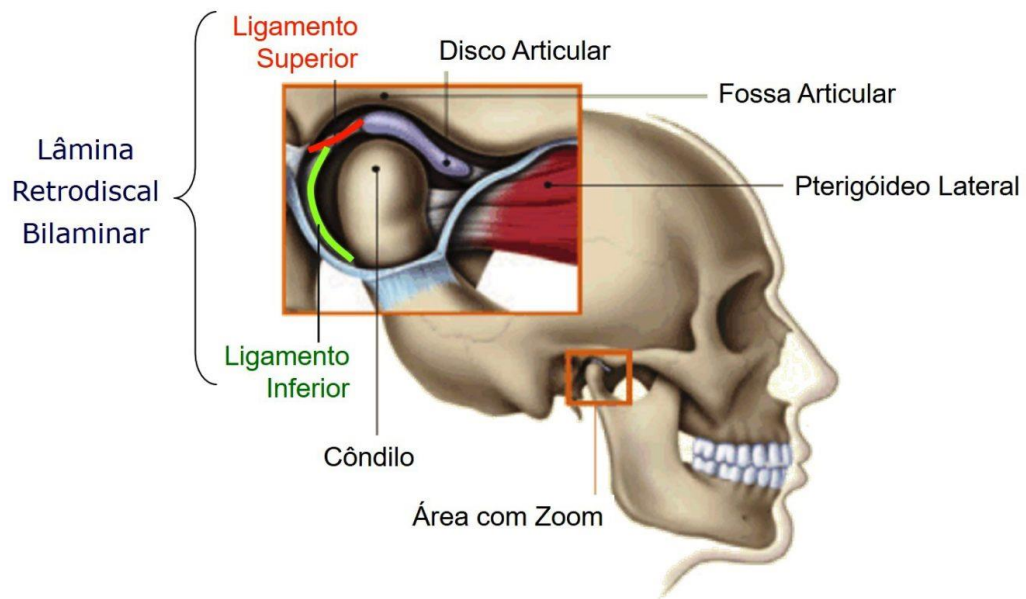


FIGURA 15. Articulación Temporomandibular.⁽³⁹⁾

Los trastornos temporomandibulares (TTM) son un conjunto de patologías asociados a factores psicológicos, psicosociales y biológicos. La

sintomatología común incluye dolor, limitación funcional y ruidos articulares. La etiología es multifactorial y tanto la alteración capsular como la muscular, pueden ser causadas de forma exclusiva o en combinación con factores oclusales, traumatismos, estrés emocional o estímulos dolorosos profundos que producen una contracción protectora. Para su tratamiento existe el método conservador (fisioterapia, analgésicos y antiinflamatorios, dispositivos oclusales, autocuidados, acupuntura, etc.) y el método quirúrgico. La modalidad quirúrgica mínimamente invasiva incluye dos procedimientos: la artrocentesis y la artroscopía de la ATM. ⁽⁴⁰⁾

La técnica artroscópica temporomandibular en la literatura maxilofacial fue reportada por Ohnishi en 1975, constituye un procedimiento diagnóstico y terapéutico, que consiste en un lavado articular según la patología intraarticular que se halle. Su objetivo es generar acceso al interior de la ATM y así poder visualizar tejidos articulares, las cavidades, el disco articular y realizar intervenciones como biopsias, remoción de adherencias, miotomías, lavado articular. etc. En la figura 16 se muestra una artroscopía de ATM. ^(41,42)



Figura 16. Artroscopía de la ATM ⁽⁴³⁾

Hay algunos protocolos de artroscopía que emplean sustancias como viscosuplementación, fundamentalmente el AH, para favorecer la movilidad articular y reducir la intensidad del dolor. ⁽⁴²⁾

La artrocentesis de la ATM, es un método simple, económico y altamente efectivo para el manejo de las disfunciones de la ATM como bloqueo articular (limitación aguda, persistente y dolorosa de la movilidad), debido al desarreglo interno discal irreductible o al deterioro de las estructuras de la ATM que producen artralgia severa que no cede con tratamientos conservadores. La artrocentesis es un método en el cual, el líquido sinovial es reducido de la articulación a través de un lavado mediante un circuito de dos agujas, éste procedimiento puede acompañarse de la infiltración de diversas sustancias como AH (figura 17), glucocorticoides, etc.



Figura 17. Artrocentesis de ATM con AH.

En el año 2017 se realizó un estudio comparativo de diferentes artículos (tabla 9), cuyo objetivo fue determinar la disminución del dolor y la mejora de la función en los procesos artrósicos de la ATM mediante el empleo de hialuronato de sodio o corticoides (Saray Fernández-Hernández y cols). Se consultaron un total de 43 artículos, incluyendo finalmente 7 estudios clínicos controlados y aleatorizados que cumplieran los criterios de inclusión, y se realizó una evaluación crítica del nivel de evidencia. Se estudiaron trabajos que compararan la eficacia del hialuronato de sodio con los corticoides en la inyección articular de las patologías artrósicas de la ATM. Los datos de los estudios arrojaron que las inyecciones de AH son eficaces en el control de la osteoartritis. A corto plazo, los efectos con corticoesteroides y AH son similares; sin embargo, en tratamientos a largo plazo, el AH parece ser más efectivo debido al menor riesgo de efectos secundarios (Kopp et al., 1987). La inyección intraarticular bloquea los receptores y las sustancias endógenas que causan dolor en los tejidos sinoviales y libera las zonas de adhesión entre el disco articular y la fosa mandibular, lo que aumenta la movilidad y mejoran la circulación del líquido sinovial.⁽⁴⁰⁾

TABLA 9. Comparación del efecto del AH con los corticoesteroides. ⁵⁷

Autor y año del estudio	Diseño del estudio	Muestra final (N)	Edad media pacientes	Periodos de evaluación	Conclusiones	Autor y año del estudio	Diseño del estudio
Kopp <i>et al.</i> , 1985	Doble ciego, controlado. RCT	33	46 años	4 semanas	Todos disminuyeron el dolor sin diferencias significativas	Kopp <i>et al.</i> , 1985	Doble ciego, controlado. RCT
Kopp <i>et al.</i> , 1987	Doble ciego, controlado. RCT	23	50 años	4 semanas, 1 año, 2 años	Ambos tratamientos fueron efectivos. Grupo HS tenía menos efectos secundarios.	Kopp <i>et al.</i> , 1987	Doble ciego, controlado. RCT
Kopp <i>et al.</i> , 1991	Doble ciego, controlado. RCT	41	57.7 años	4 semanas	Los tres grupos mejoraron, pero los grupos de CO y HS más.	Kopp <i>et al.</i> , 1991	Doble ciego, controlado. RCT
Bjømland <i>et al.</i> , 2007	Doble ciego, controlado. RCT	40	51.7 años	14 días, 1 mes, 6 meses	Ambos grupos disminuyeron el dolor. Grupo HS fue más efectivo.	Bjømland <i>et al.</i> , 2007	Doble ciego, controlado. RCT
Møystad <i>et al.</i> , 2008	Doble ciego, controlado. RCT	36	49 años	6 meses	Identificaron la progresión, regresión y la ausencia de cambios en los tratados y no tratados.	Møystad <i>et al.</i> , 2008	Doble ciego, controlado. RCT

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, HS: Hialuronato de sodio, CO: Corticoide

La técnica de infiltración para ayudar en el tratamiento del trastorno de la ATM consiste en:

- 1) Limpieza del área con un antiséptico.
- 2) Infiltración de un anestésico local.
- 3) Con la boca en su máxima apertura se deposita una cantidad de anestésico para evitar el dolor al expandirse la cápsula.
- 4) No se retira la aguja.
- 5) Se cambia la jeringa precargada con ácido hialurónico y se coloca lenta pero constante el AH, hasta que se haya introducido 1 ml.
- 6) Se espera unos segundos para retirar la aguja
- 7) Con una gasa se presiona ligeramente en forma de masajes para evitar la salida del líquido.
- 8) El paciente debe hacer movimientos suaves de apertura y lateralidad para que el AH se distribuya adecuadamente y no se debe ocluir por media hora para que la articulación no colapse. ⁽³²⁾

3.2.9.5 USO DE ÁCIDO HILAU RÓNICO EN CIRUGÍA

Los terceros molares mandibulares son responsables de pericoronitis, apiñamiento primario o secundario de la dentición, tumores y quistes odontogénicos, defectos periodontales asociados con la parte posterior de los segundos molares mandibulares. La extracción de dientes está indicada con fines profilácticos y terapéuticos en pacientes con problemas causados por dientes retenidos. Las complicaciones postoperatorias comunes asociadas con la extracción del tercer molar son alveolitis, infección, sangrado postoperatorio, disfunción transitoria del nervio alveolar inferior, y disfunción permanente del nervio alveolar inferior. ⁽⁴⁴⁾

Para prevenir o reducir la inflamación posoperatoria y los síntomas asociados a la cirugía de tercer molar, se recomienda una terapia antiinflamatoria adecuada. Koray, M. y cols., 2014, realizaron un estudio en 34 pacientes (15 hombres, 19 mujeres) jóvenes de 23 (con una media

de +/- 3.89 años), todos con terceros molares mandibulares impactados bilaterales, sin datos de enfermedad sistémica, antecedentes de alergia o problemas hemorrágicos. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos: después de la operación, el grupo 1 recibió un aerosol de Benzidamina al 0.15 %, mientras que a grupo 2 se le colocó spray de AH al 0,2%. (ambos 3 veces al día durante 7 días). El estudio arrojó que la administración tópica del aerosol de AH, después de la cirugía del tercer molar impactado en el área de extracción, no realiza grandes cambios en la sintomatología del dolor, pero si ofrece un efecto favorable en el manejo de la inflamación y el trismo durante el período postoperatorio inmediato.
(45)

3.2.9.6 CICATRIZACIÓN DE HERIDAS EN PACIENTES SOMETIDOS A LÁSER

Los láseres han aportado muchas ventajas a los procedimientos quirúrgicos en odontología, especialmente con la llegada de diferentes dispositivos láser. Los láseres aportan más ventajas a la cirugía diaria sobre los procedimientos que se realizan con el bisturí puesto que aportan un alto grado de descontaminación del área quirúrgica y un postoperatorio con sangrado mínimo, particularmente.

Un procedimiento que se beneficia de estos láseres es la biopsia oral. La biopsia es un procedimiento quirúrgico que se realiza para alcanzar un claro diagnóstico de una lesión sospechosa. Existen dos tipos diferentes de biopsias:

- Biopsia incisional: se realiza tomando una o más partes de una lesión, y la
- Biopsia por escisión: realizada por la escisión de toda la lesión.^(46,47)

Al realizar biopsias, sobre todo excisionales, es de vital importancia reducir el dolor postoperatorio y por lo tanto disminuir el tiempo de cicatrización, debido a que el paciente se encuentra expuesto a un trauma continuo causado por la masticación y fonación. El uso de un gel que contiene 1,33%

de AH y aminoácidos, aplicado tópicamente tres veces al día durante 1 semana, puede promover una curación por intención secundaria más rápida en heridas inducidas por láser (Romeo y cols. 2014) que en pacientes que se sometieron a una biopsia por escisión de los tejidos blandos orales.⁽⁴⁷⁾

3.2.9.7 ORTODONCIA

En los tratamientos ortodónticos uno de los objetivos es mejorar los perfiles. Existen ocasiones en las que deben realizarse extracciones terapéuticas durante el tratamiento ortodóntico para mejorar el perfil labial debido a prognatismos dentoalveolares. Si se conduce adecuadamente el tratamiento ortodóntico, deberá corregir las mal posiciones dentarias y la mal oclusión consecutiva, sin alterar en absoluto la fisonomía del paciente, pese a ello, pueden existir cambios en el perfil blando postratamiento ortodóntico en pacientes a los que se les realizan exodoncias y o no de premolares en los tres tercios de la cara, además muchas veces el paciente no accede a realizarse cirugía ortognática.⁽⁴⁸⁾

Se realizó un caso clínico de una paciente de 35 años quién quedó insatisfecha al reportar que su perfil quedó con “mentón retrocedido” (figura 19). Al acudir a la clínica se le diagnosticó con ligera retrusión mandibular y presentó parámetros normales en los tres tercios faciales. Informó haberse realizado ortodoncia durante la adolescencia (Drumond Leonardo y cols. 2018). No accedió a la cirugía ortognática para el avance mandibular, pero mostró interés en el tratamiento biomodelado con AH, consciente de que sería una intervención temporal.⁽⁴⁹⁾

Los procedimientos basados en el uso de materiales de relleno están indicados en todo paciente, independientemente de su edad, que presente signos acentuados de envejecimiento en la región del labio superior, labio

inferior, aplanamiento del labio superior con alteración de los pilares del ,
surcos nasogenianos y comisuras labiales.⁽⁴⁸⁾

Para llevar a cabo el tratamiento global (figura 18) del rostro se utilizó 3ml
de AH Renoyalift, mientras que el tratamiento de la reestructuración facial
del tercio medio fue realizado con 2,2 ml de AH Renoyalift. El AH se colocó
en determinados puntos del rostro. ⁽⁴⁹⁾



Figura 18. Puntos de aplicación del AH. ⁽⁴⁹⁾

En la figura 19 se observa el antes y el después de la reestructuración facial con AH.



Figura 19. 1 Y 3 Perfil frontal antes de la inyección de AH, 2 y 4 después de la inyección del AH. (49)

3.2.9.8 USO DE ÁCIDO HILAURÓNICO EN TERAPIA PULPAR

La caries dental es la enfermedad más común en el mundo y se atribuye a diferentes causas como las bacterias, que forman una biopelícula donde los carbohidratos se fermentan y producen ácidos que dañan al esmalte y

la dentina y en consecuencia produce la destrucción de las fibras de colágeno y exposición de dentina blanda. ⁽⁵⁰⁾

La caries es una afección multifactorial, cuyo enfoque actual de tratamiento se basa en realizar terapia pulpar vital si la pulpa aún funciona, pero si su inflamación es irreversible, la terapia del conducto radicular será la segunda opción o incluso la pérdida del órgano dentario. Cuando el órgano dental recibe tratamiento de endodoncia, algunas veces puede fracasar debido a la invasión bacteriana o fractura radicular, por lo que es necesario un trabajo coordinado de ingeniería de tejidos con endodoncia para restaurar, mantener o mejorar la función del tejido de la pulpa dental (figura 20). Las células madre de la pulpa dental humana (hDPSC), en combinación con andamios bioactivos se han asumido como sustitutos ideales del tejido pulpar. Un regenerador ideal debe modular la respuesta del huésped, además de promover el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras. ⁽⁵¹⁾

Las plaquetas (fragmentos citoplasmáticos de los megacariocitos), tienen una vida media que oscila entre 8 y 12 días. Además de su intervención en la hemostasia, estas son reconocidas como una importante fuente natural de factores de crecimiento. ⁽⁵²⁾

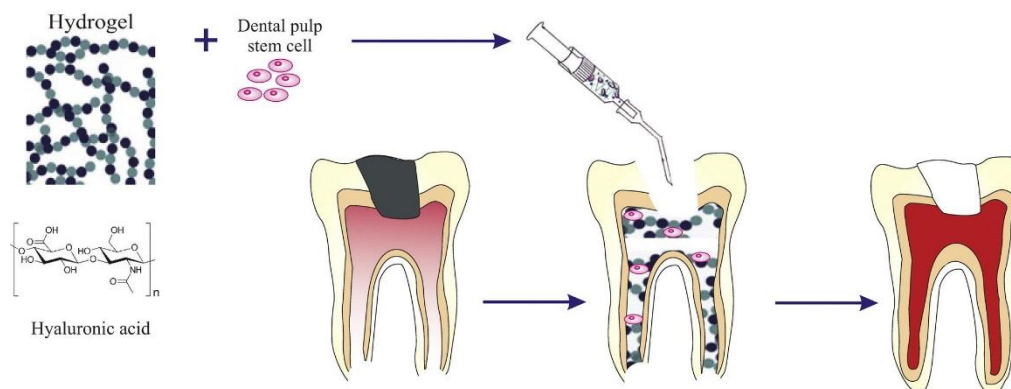


Figura 20. Hidrogel de AH y células madre de la pulpa dental como tratamiento pulpar. ⁽⁵¹⁾

Se propuso un sistema de hidrogel fotorreticulable (Leopoldina DF Almeida y cols. 2017) basado en ácido hialurónico (AH) y lisado de plaquetas (LP). LP es un cóctel de factores de crecimiento y citocinas involucradas en la orquestación de la curación de heridas, obtenido mediante el procesamiento criogénico de concentrados de plaquetas. Los datos demostraron que los hidrogeles AH que incorporan PL aumentan el metabolismo celular y estimulan la deposición de la matriz mineralizada por las hDPSC, lo que proporciona evidencia del potencial del sistema propuesto para la reparación del tejido pulpar / dentinario dañado y la regeneración endodóntica. ⁽⁵³⁾

3.2.10 CONTRAINDICACIONES DEL USO DE ÁCIDO HILAUROÍNICO

Pese a su biocompatibilidad el uso de AH debe contraindicarse en ciertos casos:

- El paciente tiene tendencia a desarrollar cicatrices hipertróficas.
- Hay antecedentes de enfermedades autoinmunes.
- En niños, mujeres embarazadas o lactantes.
- En pacientes sometidos a tratamiento de inmunoterapia.
- En pacientes con herpes activo.
- En pacientes alérgicos al sulfato de condroitina y heparina.
- En pacientes con cáncer, dado que HA provoca proliferación celular, y si se aplica a pacientes con cáncer generaría células malignas.⁽¹⁾

3.2.11 ÁCIDO HILURÓNICO COMERCIAL

El producto comercial de AH debe cumplir con diversos requisitos de calidad y criterios de aceptación, que se pueden observar en la tabla 11, aunque pueden existir características adicionales a considerar como peso molecular promedio, nitrógeno, contenido de azufre y otros elementos. ⁽²⁾

Existen distintos tipos de ácido hialurónico según la longitud de la cadena, con precios distintos para la industria, a mayor peso molecular es más lenta su filtración estéril, lo que encarece el producto, por lo que los AH de peso molecular medio-bajo son más rentables, aunque cada vez existe más evidencia de las propiedades benéficas que el AH de alto peso molecular puede otorgar. ⁽¹⁶⁾

Tabla 10. Especificaciones típicas del AH comercial. ¹⁷


90 Ácido hialurónico

Cuadro 3.3 Especificación típica del producto comercial hialurónico


No. Parámetro de calidad (prueba)	Criterios de aceptación
1 Apariencia	En solvente orgánico tiene una estructura fibrosa en forma de fibras individuales y gloms; en forma seca es una sustancia en polvo
2 Color	Material blanco, podría ser ligeramente cremoso
3 Olor	Olor débil, característico de cierto tipo de materia prima
4 Contenido de masa en compuesto seco, % no más que	- humedad 6.0 - proteínas 0,5 - ceniza 4.0
5 Viscosidad cinemática, m ² /c	2,0 × 10 ⁻⁴
6 pH Solución al 1%	6,5 ± 1,0
7 Sales de metales pesados, mg / kg, no más de	- dirigir 5,0 - arsénico 5,0 - mercurio 1.0
8 Datos toxicológicos	- toxicidad aguda LD ₅₀ en la piel Más de 2500 - acción irritante sobre piel acción de una sola vez No presente - acción irritante sobre piel múltiples acciones No presente - acción sensibilizante No presente - acción irritante para el ojo de conejo No presente - membrana mucosa
9 Datos microbiológicos	- Microbios en 1g de producto. - <i>Enterobacterias</i> No más de 100 No presente - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Staphilococcus aureus</i> No presente - Hongo <i>P. candida</i> No presente - Moho en 1g de producto No presente

En la Tabla 11 se muestran algunos productos de AH comerciales para uso en articulaciones.

Tabla 11. Productos de AH para uso intraarticular

NOMBRE DEL PRODUCTO E IMAGEN	COMPOSICIÓN	INDICACIONES	REFERENCIA
<p>SUPRAHYAL</p> 	<p>2.5 ml contiene 25 mg de solución inyectable</p>	<p>Coadyuvante al tratamiento de la osteoartrosis de la rodilla y de la periartrosis del hombro. <u>Suprahyal</u>, hialuronato sódico, es un polisacárido perteneciente a la clase de los <u>glicosaminoglicanos</u>.</p>	<p>https://www.farmaciasanablo.com.mx/medicamentos/supervision-medica/s--t--u/suprahyal-inyeccion-1-pieza-ampolleta/p/000000000000310053</p>
<p>OSTENIL MINI</p> 	<p>1 ml de solución isotónica contiene 10 mg de hialuronato de sodio proveniente de la fermentación y cloruro de sodio, fosfato de sodio <u>monohidrogenado</u>, fosfato de sodio <u>dihidrogenado</u>, agua para inyección.</p>	<p>Dolor y restricción en la movilidad en cambios degenerativos y traumáticos de pequeñas articulaciones sinoviales (articulaciones de la columna lumbar, articulación de silla del pulgar, articulaciones <u>inter-falangeales</u> de los dedos y pies, articulaciones proximales del dedo gordo y ATM). En el tratamiento de articulaciones más grandes (rodilla, cadera y hombro, las jeringas <u>pre-llenadas de</u> OSTENIL- de 20mg/2.0ml deberán ser utilizadas.</p>	<p>http://www.chemedica.mx/ostenil-mini.html</p>

Continuación de tabla 11

NOMBRE DEL PRODUCTO E IMAGEN	COMPOSICIÓN	INDICACIONES	REFERENCIA
<p>SYNVISC PERISYNOVITIS</p> 	<p>6 ml de AH</p>	<p>Para el tratamiento del dolor de rodilla causado por la Osteoartritis en pacientes que no han respondido adecuadamente a terapias farmacológicas tradicionales y analgésicos simples.</p>	<p>https://www.farmaciasanpablo.com.mx/medicamentos/especialidades-medicinas/s---t/synvisc-one-6ml-inyeccion-1-pieza-ieringa/p/00000000030250013?gclid=Cj0KCQjwvN-DBhCDARIsAFOELTn1yvjkYJ5fCoiSe05WJd3wUKxKJ8tzoc0Po2Y_UlnQcEXlgTSr6mcaAIPzEALw_wcB</p>
<p><u>Sofast</u></p>	<p>1 ml de solución isotónica contiene 10 mg de hialuronato de sodio proveniente de la fermentación y cloruro de sodio, fosfato de sodio <u>monohidrogenado</u>, fosfato de sodio <u>dihidrogenado</u>, agua para inyección.</p>	<p>Familia de rellenos dérmicos <u>Sofast</u> inyectables, se utilizan para proporcionar de 9 meses a un año de corrección para arrugas y pliegues faciales moderados a severos, como pliegues <u>nasolabiales</u> (líneas desde la nariz hasta las comisuras de la boca). No está indicado para su uso en el aumento de labios.</p>	<p>http://www.che-medica.mx/osteonil_mini.html</p>

Fuente: directa

En la tabla 12 se muestran algunos productos de AH de uso odontológico encaminados a usos periodontales.

Tabla 12. Productos con AH en odontología

NOMBRE DEL PRODUCTO, PRESENTACIÓN E IMAGEN	MODO DE EMPLEO	INDICACIONES	REFERENCIA
<p>ODDENT. GEL ORAL HERIDAS BUCALES Y AFTAS 20 ML</p> 	<p>Masajear con los dedos perfectamente limpios, de 3 a 5 veces al día, durante 3-4 semanas o el tiempo indicado por el dentista.</p>	<p>Estados inflamatorios, - Gingivitis, sangrado gingival, retracción gingival, bolsas gingivales. - Úlceras bucales, heridas causadas por prótesis extraíbles y dispositivos de ortodoncia. - Limpiezas, abrasiones, extracciones dentales, recuperaciones postquirúrgicas.</p>	<p>https://salunatur.com/belleza-e-higiene/higiene-dental/dentifricos/oddent-acido-hialuronico-gel-gingival-20-ml</p>
<p>ODDENT PROF. FLUIDO ORAL. AH AL 01%. 500 ML</p> 	<p>Antes y después del procedimiento, enjuagar con 10 ml durante 1-2 minutos. El producto está listo para su uso, no diluir.</p>	<p>Coadyuva en la disminución del malestar ocasionado por tratamientos dentales como implantes, extracciones dentales y alisado radicular subgingival. Particularmente indicado para bolsas periodontales, todas las formas de periodontitis,</p>	<p>http://www.che-medica.mx/oste-nil-mini.html</p>
<p>PERIOKIN HYALURONIC. 1% Gel Bucal 30 ml. Contiene Digluconato de clorhexidina: 0,20 % y Ácido hialurónico: 1%</p> 	<p>Aplicar el gel dos o tres veces al día con un cepillo suave o un bastoncillo de algodón, realizando un masaje sobre las encías. También se puede aplicar el gel con el dedo sobre la zona afectada, si el estado de las encías lo permite. Aplicar durante 1-2 semanas. Después del uso PERIOKIN HYALURONIC 1% GEL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No enjuagarse la boca. • No cepillarse los dientes. • No ingerir alimentos ni bebidas hasta transcurrido un mínimo de media hora. 	<p>Refuerza, tonifica y mejora el aspecto de las encías y mucosas delicadas. Hidrata en profundidad y aporta elasticidad a la mucosa oral. Favorece la reducción del <u>biofilm</u> dental. Higiene oral en casos de tratamientos periodontales, quirúrgicos y periimplantarios.</p>	<p>https://www.kin.es/producto/periokin-hyaluronic-gel-bucal/</p>

Fuente: directa.

4. CONCLUSIÓN

El Ácido Hialurónico es un material que puede ser obtenido de origen animal o bacteriano, puede ser de alto o bajo peso molecular y debe modificarse para prolongar su estadía en el cuerpo.

Gracias a sus propiedades proliferativas y antiinflamatorias, es ideal para acelerar la cicatrización de heridas, por lo que su uso se implementa en especialidades como: oftalmología, ortopedia, dermatología y odontología.

A pesar de que el AH no lo utilizan de forma rutinaria los dentistas, representa una buena alternativa en la práctica clínica que debería reconsiderarse debido a los beneficios que se pueden obtener con estos compuestos en todas las áreas de la odontología.

En Periodoncia el uso de ácido hialurónico es antiinflamatorio, y antibacterial, lo que es funcional para combatir la gingivitis y periodontitis, o incluso algunos triángulos negros. Para la articulación temporomandibular, gracias a la viscosidad y biocompatibilidad del ácido hialurónico, ayuda a disminuir problemas de artrosis. En Ortodoncia, se pueden utilizar inyecciones de ácido hialurónico, en pacientes cuyo tratamiento no haya podido compensar idealmente la parte facial; y en Cirugía se puede acelerar la cicatrización postextracción, lo que conlleva a que el paciente presente menores molestias.

Las inyecciones en gel de ácido hialurónico mediante técnicas infiltrativas son efectivas para la recuperación de tejidos blandos, duros y en la articulación temporomandibular, es decir otorga múltiples beneficios, por ello es necesario que se profundice su investigación en el área odontológica, además de la difusión de los beneficios de éstos compuestos, con el cuidado de ver la certificación del producto, que no haya caducado y que se sigan las instrucciones del fabricante para su conservación en beneficio de la salud de los pacientes odontológicos.

5. REFERENCIAS

1. Sánchez DC, Ocampo BRY, Chirino CAE. Uso de ácido hialurónico como alternativa para la reconstrucción de la papila interdental. *Rev odontológica Mex.* 2017;21(3):205–13.
2. Selyanin, MA, Boykov, PY, Khabarov, VN y Polyak F. Hyaluronic acid : preparation, properties, application in biology and medicine. In Chichester, West Sussex, England : Wiley; 2015. p. 1,77-90.
3. Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, van den Broek LAM, Eggink G. Production Methods for Hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem* [Internet]. 2013;2013:1–14. Hallado en: <https://downloads.hindawi.com/archive/2013/624967.pdf>
4. Balazs EA. Ultrapure hyaluronic acid and the use thereof. Google Patents; 1979.
5. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med (Praha)*. 2008;53(8):397–411.
6. Mesa Aguado FL, Aneiros Cachaza J, OValle Ravassa FJ. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO DEL EFECTO ANTIPROLIFERATIVO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO SOBRE LA MUCOSA GINGIVAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PERIODONTAL. 2001;
7. Sánchez-Álvarez I, Ponce-Olivera RM. Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso. *Dermatología Rev Mex.* 2018;61(6):474–86.
8. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds.* 2016;28(3):78–88.
9. García GA, Hernández S, Mejía ÓR, Baez SA, García A. Biología y patobiología humana del ácido hialurónico en la estabilización de la matriz extracelular y la inflamación. *Rev Med.* 2006;14(1):80–7.
10. De Química [Internet]. Hallado en: <https://www.dequimica.info/acido-hialuronico>
11. Scardovi S, Goglian A, Gendra P, Gendra C. Estudio clínico de eficacia, duración y efectos adversos del implante de ácido

- hialurónico en área buco-maxilo-facial. *Odontoestomatología*. 2017;19(30):78–91.
12. Knopf-marques H, Pravda M, Wolfova L, Velebny V, Schaaf P, Vrana NE, et al. Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Coating and Delivery Systems : Applications in Tissue Engineering , Regenerative Medicine and Immunomodulation. 2016;2841–55.
 13. Schiraldi C, La Gatta A, De Rosa M. Biotechnological production and application of hyaluronan. Vol. 20, *Biopolymers*. Sciyo: Rijeka, Croatia; 2010. 387–412 p.
 14. Macías Ortega M, Espinoza PC, Suazo S, Jiménez AN, Rubio F, Breve L. Aplicación clínica del ácido hialurónico. *Rev fac cienc méd(Impr)*. 2015;41–9.
 15. Sáinz M. Actualización en hemoderivados del síndrome de ojo seco. *Ann d'Oftalmología*. 2016;17(2):5–16.
 16. Torras J. Relevancia del peso molecular del ácido hialurónico en las lágrimas artificiales. *Superficie ocular y córnea*. 2016;2–4.
 17. OXYAL [Internet]. Hallado en: <https://www.amazon.es/Oxyal-oxyal-lubricación-colirio/dp/B017XGZGX4>
 18. Alonso-Carro G, Villanueva-Blaya P. Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla. *Rev Ortop Traumatol*. 2002;5:458–64.
 19. Monfort J, Benito P. El ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis. *Reumatol clínica*. 2006;2(1):36–43.
 20. Florence L, Córdova LA, Pajarinen J, Lin T, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016;86:119–30.
 21. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9.
 22. Imagen relacionada a la anatomía del hueso [Internet]. Hallado en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomyofthebone-85-P03232>
 23. Zhai P, Peng X, Li B, Liu Y, Sun H, Li X. The application of hyaluronic acid in bone regeneration. *Int J Biol Macromol* [Internet].

- 2020;151:1224–39. Hallado en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019366255>
24. Imagen relacionada a fases de la reparación ósea. [Internet]. Hallado en: <https://www.mba.eu/blog/como-se-cura-una-fractura/>
25. Liu AQ, Singer J, Lee T, Hu A. Laryngeal Electromyography-Guided Hyaluronic Acid Vocal Fold Injections for Glottic Insufficiency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2020 Jun 2;129(11):1063–70. Hallado en: <https://doi.org/10.1177/0003489420931556>
26. Leonhardt C. Tratamiento de las arrugas peribucales. *Rev ARGENTINA CIRUGÍA PLÁSTICA*. 2017;23:72–4.
27. Esteves C. New facial rejuvenation technique with Hyaluronic Acid: Delta V Lifting. *Surg Cosmet Dermatol* [Internet]. 2019;11. Hallado en: <http://www.surgicalcosmetic.org.br//detalhe-artigo/729>
28. Expósito FN, González JLL, Castillo C, Losada C, Soto MÁ-M. Cáncer de pulmón no microcítico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [Internet]. 2017;12(31):1811–24. Hallado en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217300859>
29. Imagen relacionada al cáncer de pulmón. [Internet]. Hallado en: <http://eclinicalworks.adam.com/content.aspx?productid=39&pid=5&gid=007194>
30. Landsman AHPS. Estudios preclínicos y clínicos del ácido hialurónico en el cuidado de heridas: una serie de casos y revisión de la literatura. *Heridas* [Internet]. 2019;31(2):41–8. Hallado en: <https://www.woundsresearch.com/article/preclinical-and-clinical-studies-hyaluronic-acid-wound-care-case-series-and-literature>
31. Imagen relacionada con apósito de matriz de AH esterificado [Internet]. Hallado en:
https://mx.images.search.yahoo.com/search/images;_ylt=AwrJ7GB1ynVgbEAAhXD8Qt.;_ylu=Y29sbwNiZjEEcG9zAzEEdnRpZAMEc2VjA3BpdnM-?p=estriated+hyaluronic+acid&fr2=piv-

web&fr=mcafee#id=12&iurl=https%3A%2F%2Fcatalogcontent.medline.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F08%2Fhyalomatrix-1-275x300.png&action=click

32. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. Vol. 29, International journal of immunopathology and pharmacology. 2016. p. 572–82.
33. Navarro C, García F, Ochandiano S. Cirug.a oral. Madrid: Arán.; 2008. 270 p.
34. Berglundh, T. G, W. V. K, T., Lang NP, Lindhe J, & Sanz M. Periodontología clínica e implantología odontológica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. 996 p.
35. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. J Periodontol [Internet]. 2018;89(S1):S46–73. Hallado en: <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0576>
36. Sahayata VN, Bhavsar N V, Brahmhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel ®) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. Oral Health Dent Manag. 2014 Sep;13(3):779–85.
37. Carranza, Newman. Clinical Periodontology. 8a ed. Interamericana; 69–70 p.
38. Blanco YQ. Anatomía clínica de la articulación temporomandibular (ATM). 2011;3(4):23–33.
39. Imagen relacionada con las artrocentesis de la articulación temporomandibular. [Internet]. Hallado en: <https://www.odontologia33.com/clinica/medicina-oral/617/artrocentesis-de-la-atm-e-infiltraciones-con-acido-hialuronico.html>
40. Fernández H, Saray. et. al. Inyecciones Intraarticulares de Ácido Hialurónico como Alternativa a los Corticoesteroides en el

Tratamiento de la Osteoartritis de la Articulación
Témporomandibular. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2017;11:157–
64. Hallado en:

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2017000200007&nrm=iso

41. Prado Pullo ER. Artroscopía y artrocentesis del ATM. 2017;
42. Castaño-Joaqui OG, Muñoz-Guerra MF, Campo J, Martínez-Bernardini G, Cano J. Estado actual de la viscosuplementación con ácido hialurónico en el tratamiento de los trastornos temporomandibulares: revisión sistemática. *Rev Española Cirugía Oral y Maxilofac*. 2017;39(4):213–20.
43. Imagen relacionada con la arstroscofía de la articulación temporomnadibular [Internet]. Hallado en:
<https://blog.neoface.com.br/wp-content/uploads/2020/10/Artros2.jpg>
44. Candotto V, Oberti L, Gabrione F, Scarano A, Rossi D, Romano M. Complication in third molar extractions. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019;33(3 Suppl. 1):169–72.
45. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H, Yaltirik M, et al. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;43(11):1399–403. Hallado en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502714001799>
46. Eversole L. Laser artifacts and diagnostic biopsy. *ORAL SURGERY ORAL MEDICINE ORAL PATHOLOGY*. 1997;639–40.
47. Romeo U, Libotte FGP, Galanakis A, Gaimari G, Tenore G, Vecchio A Del, et al. No oral soft tissue wound healing after laser surgery with or without a group of amino acids and sodium hyaluronate: a randomized clinical study. *Photomedicine and laser surgery* [Internet]. 2014;10–6. Hallado en:
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/pho.2013.3509>

48. Angélica Castiblanco Cabezas, Álvarez B, Guadalupe, Masuoka L, David, Ito. Ácido hialurónico como coadyudante en el tratamiento ortodóntico para mejorar tejidos blandos de los perfiles faciales. *Rev Latinoam Ortod y Odontopediatría*. 2017;
49. SILVA LD DA, ALENCAR DS, SOUZA, DE ET, BHARBARA FRAZÃO DA SILVA, FREITAS. LCB DE. TRATAMENTO DO PERFIL FACIAL COM RETRUSÃO MANDÍBULA, APLICANDO ÁCIDO HIALURÔNICO APÓS TRATAMENTO ORTODÔNTICO – RELATO DE CASO. *Brazilian J Surg Clin Res*. 2019;25:76–80.
50. Grigalauskiene R, Slabšinskiene E, Vasiliauskiene I. Biological approach of dental caries management. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal* [Internet]. 2015;107–12. Hallado en: <https://sbdmj.lsmuni.lt/154/154-01.pdf>
51. Ahmadian E, Eftekhari A, Dizaj SM, Sharifi S, Mokhtarpour M, Nasibova AN, et al. The effect of hyaluronic acid hydrogels on dental pulp stem cells behavior. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2019;140:245–54. Hallado en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813019334245>
52. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta C de los A, Saavedra-Martínez N, González-Cordero F, Sanabria-Negrín JG, et al. Aplicación local de lisado plaquetario en úlceras posflebíticas. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter*. 2012;28(4):374–84.
53. Almeida LDF, Babo PS, Silva CR, Rodrigues MT, Hebling J, Reis RL, et al. Hyaluronic acid hydrogels incorporating platelet lysate enhance human pulp cell proliferation and differentiation. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2018;29(6):88. Hallado en: <https://doi.org/10.1007/s10856-018-6088-7>