



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL ÁCIDO
HIALURÓNICO EN REGENERACIÓN TISULAR GUIADA.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

DANTE LUIS GONZÁLEZ ENRÍQUEZ

TUTORA: Esp. IRLANDA BARRÓN GARCÉS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



A mi madre ya que gracias a su apoyo incondicional, desvelos y grandes sacrificios he podido salir adelante y cumplir mis sueños

A mis abuelos, por estar a mi lado en cada paso que doy y enseñarme lo que es importante en esta vida

A mis tíos y primos, por apoyarme desde el principio en esta carrera siendo mis primeros pacientes

A mi esposa, a quien admiro, ejemplo de vida, quien me ha alentado a seguir adelante en los momentos difíciles y que ha estado a mi lado de manera incondicional.

A mi hijo quien es la luz en mi camino, mi felicidad y una razón más para continuar adelante

A mi tutora por el apoyo brindado, por su dedicación, paciencia y tiempo.

A la universidad y a la facultad por haberme permitido estudiar lo que más me gusta.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO.....	7
CAPÍTULO I. EL PERIODONTO.....	8
1 Definición de periodonto.....	8
2 La encía	9
2.1 Origen embriológico	9
2.2 Características clínicas de la encía en salud.....	10
2.3 Unión dentogingival.....	10
2.4 Aporte vascular, linfático y nervioso de la encía.....	11
3 Ligamento periodontal.....	12
3.1 Funciones del ligamento periodontal.....	13
4 Cemento radicular.....	14
5 Hueso alveolar.....	17
CAPÍTULO II. ENFERMEDAD PERIODONTAL.	19
1 Definición de enfermedad periodontal	19
2 Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales	20
3 Características de la enfermedad periodontal	25
4 Patrones de destrucción ósea en la enfermedad periodontal.....	26
4.1 Pérdida ósea horizontal.....	27
4.2 Deformidades del hueso	27
4.3 Defectos verticales o angulares.....	27
4.4 Defectos de furca.....	27
5 Estudio radiográfico intrabucal	29



CAPÍTULO III. REGENERACION TÍSULAR GUIADA.....	30
1 Definición de regeneración tisular guiada (GTR).....	30
2 Principio biológico de regeneración tisular guiada.....	30
3 Antecedentes de regeneración en periodoncia	31
3.1 Regeneración con autoinjertos.....	31
3.2 Regeneración con aloinjertos.....	31
3.3 Regeneración con xenoinjertos.....	32
3.4 Regeneración con injertos aloplásticos.....	33
CAPÍTULO IV. ÁCIDO HIALURÓNICO.....	34
1 Historia del ácido hialurónico (AH).....	34
2 Composición química	34
3 Propiedades físicas.....	36
3.1 Turgencia.....	36
3.2 Viscosidad.....	36
4 Propiedades bioquímicas.....	36
4.1 Receptor de superficie celular	37
4.2 Unión a componentes de la matriz extracelular.....	37
5 Propiedades osteoconductoras y angiogénesis.....	38
6 Producción de ácido hialurónico.....	38
6.1 Extracción mediante fuentes animales.....	39
6.2 Producción biotecnológica de ácido hialurónico mediante fermentación bacteriana.....	40
7 Formulaciones comerciales de ácido hialurónico.....	40
7.1 Presentación comercial en México	41
8 Aplicaciones del ácido hialurónico	42
8.1 Aplicaciones del ácido hialurónico lineal	42
8.2 Aplicaciones del ácido hialurónico reticulado	43
8.3 Aplicaciones del ácido hialurónico derivado	44



9	Aplicación del ácido hialurónico en odontología.....	45
9.1	Ácido hialurónico en gingivitis	45
9.2	Ácido hialurónico en periodontitis.....	47
9.3	AH en úlceras orales	49
CAPÍTULO V. EL ÁCIDO HIALURÓNICO EN REGENERACIÓN TISULAR GUIADA.....		
1	Eficacia del ácido hialurónico en regeneración tisular guiada.....	52
2	Regeneración tisular guiada con proteínas derivadas del esmalte.....	56
3	Regeneración tisular guiada con plasma rico en plaquetas ...	56
4	Regeneración tisular guiada en defectos de furca grado II utilizando ácido hialurónico y una membrana de amnios bioactiva.....	58
CONCLUSIONES.....		60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		61



INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se están desarrollando técnicas para guiar e instruir a los componentes celulares especializados del periodonto a participar en el proceso de regeneración.

El avance tecnológico en odontología cada vez es más sorprendente, utilizando materiales sintéticos que emulan las características y propiedades de las mismas moléculas del cuerpo

Caso de ello es la obtención del ácido hialurónico, una molécula que se encuentra en el organismo formando parte de la matriz extracelular y que juega un papel crucial en los procesos de reparación, cicatrización y regeneración.

El objetivo principal de los procedimientos regenerativos es devolver de manera íntegra la función y la morfología de los tejidos perdidos o lesionados, teniendo esto en mente varios procedimientos quirúrgicos han sido propuestos para el tratamiento de los defectos óseos en RTG ya sea por medios mecánicos, a través de membranas reabsorbibles o no reabsorbibles o por medios biológicos, como las proteínas derivadas del esmalte y recientemente materiales como el AH.

Los datos clínicos en ocasiones son utilizados como único parámetro sin embargo hablando de regeneración tisular el punto clave de control será los estudios histológicos, donde se observará si en realidad se cumplen los principios celulares de regeneración.



OBJETIVO

Evaluar la eficacia del ácido hialurónico en las técnicas de RTG comparando los resultados clínicos con otros materiales reportados en la literatura.

CÁPITULO I. EL PERIODONTO

1. Definición de periodonto.

Se le llama periodonto (peri: alrededor, odonto: diente) a los tejidos que rodean y soportan al diente, están constituidos por dos tejidos duros, el cemento radicular y el hueso alveolar, y dos tejidos blandos que son la encía y el ligamento periodontal¹, los cuales cumplen con las siguientes funciones:

- a) Inserción del diente al alveolo
- b) Resistir y resolver las fuerzas generadas por la masticación, el habla y la deglución.
- c) Mantiene la integridad de la superficie separando el medio ambiente externo e interno.
- d) Adaptación a los cambios estructurales asociados con el uso y envejecimiento a través del remodelado y regeneración continua.
- e) Defensa contra influencias nocivas del medio ambiente que están presentes en la cavidad bucal.^{1,2} Fig. 1

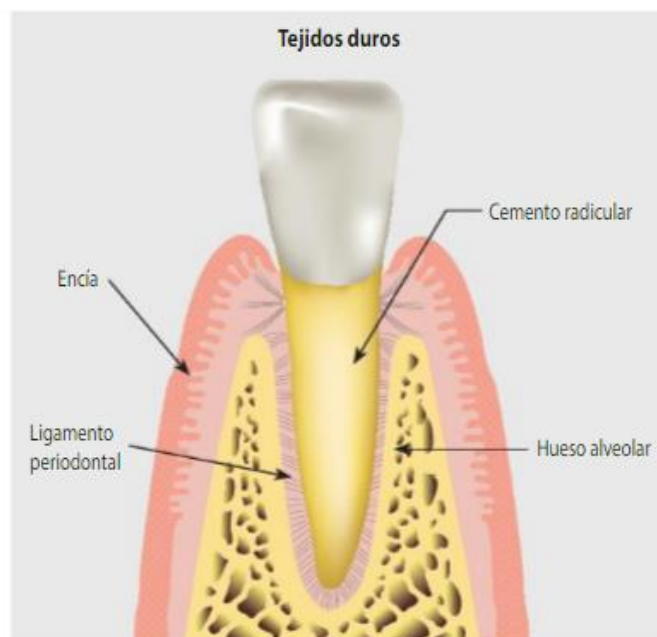


Fig. 1. Elementos del Periodonto ³

2. La encía.

Es la mucosa masticatoria que cubre el proceso alveolar y rodea a los dientes en la pared cervical, se extiende desde el margen de la encía libre hasta la línea mucogingival.¹

2.1 Origen embriológico.

Por ser la encía una membrana mucosa, epitelio conectivo desde el punto de vista estructural, posee un doble origen embriológico.⁴

El tejido epitelial de revestimiento deriva del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo y el tejido conectivo subyacente del mesénquima cefálico o ectomesénquima⁴.

Se clasifica según su ubicación en: Cuadro.1

Encía Insertada	Encía libre	Encía Interdental
Se adhiere directamente al hueso subyacente	Se localiza coronalmente a la encía insertada, correspondiendo a un pequeño borde de mucosa que rodea al diente pero no se une a este	Se encuentra entre los dientes por debajo del punto de contacto

Cuadro. 1. Clasificación de la encía ²

2.2 Características clínicas de la encía en salud.

El color de la encía varía de un rosa pálido a un rosa coral, sin embargo, cambia de acuerdo al grado de vascularización, queratinización, espesor del epitelio y pigmentaciones presentes.^{1,2}

La forma del margen gingival está relacionada con la posición y trayecto de la unión cemento esmalte del margen óseo. La encía marginal termina de manera desvanecida en forma de filo de cuchillo mientras que la encía insertada sigue la forma festoneada del hueso alveolar, a su vez sigue la forma de las raíces que aloja. ^{1,2}

En cuanto a la consistencia de la encía en salud debe ser firme y resiliente, esta característica está dada por la gran cantidad de fibras de colágena que posee y por la sustancia fundamental del tejido conectivo subyacente. ^{1,2}

Presenta además un puntilleo característico debido a la interdigitación del epitelio con el tejido conectivo que por lo general se encuentra en la base de la papila. ^{1,2}

2.3 Unión dentogingival.

El epitelio gingival consta de tres partes:

- el epitelio oral, el epitelio del surco y el epitelio de unión ⁴ Fig.2

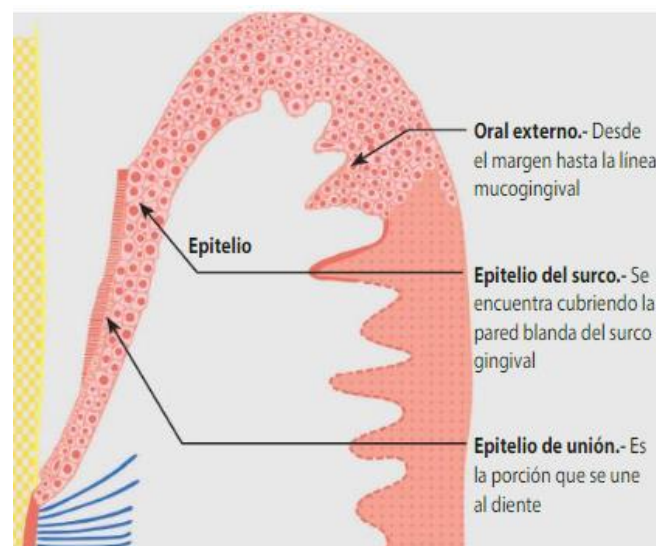


Fig.2. Componentes del epitelio gingival³



El epitelio oral externo se extiende de la unión mucogingival al margen gingival donde el epitelio crevicular (o del surco) reviste el surco gingival, en la base del surco. En la base del surco la conexión entre la encía y el diente tienen lugar mediante un epitelio especial, el epitelio de unión. ⁴

En condiciones de salud el epitelio de unión se une al esmalte y se extiende hacia la unión cemento-esmalte, si hay una recesión gingival el epitelio de unión se encuentra sobre el cemento, por lo tanto, la base del surco gingival es la superficie libre del epitelio de unión. La profundidad del surco en salud es de 0 a 3 mm ^{1,2,4}

A nivel ultra estructural, se encuentra una lámina basal muy fina entre las células del epitelio de unión y el corion del tejido conectivo, y entre el epitelio de unión y la superficie del diente. La lámina basal y los hemidesmosomas relacionados forman la inserción epitelial, de tal manera que, si se realiza una gingivectomia y se elimina todo el epitelio de unión, al cicatrizar se forma un nuevo margen gingival y un nuevo epitelio de unión, ubicándose la encía en esmalte, dentina o cemento. ^{1,4}

El epitelio de unión es muy frágil y no constituye una barrera contra el sondeo, mide aproximadamente en adultos de 0.25 a 1.35 mm. ²

A diferencia del epitelio gingival oral y el epitelio del surco, el epitelio de unión es relativamente permeable permitiendo un movimiento bidireccional de varias sustancias. ²

2.4 Aporte vascular, linfático y nervioso de la encía.

La encía tiene un rico aporte vascular, procedente de tres fuentes: ²

- 1) vasos supraperiósticos

- 2) vasos del ligamento periodontal
- 3) vasos alveolares.

Se unen en la encía para formar asas capilares en las papilas del tejido conectivo entre las crestas epiteliales. El drenaje linfático empieza en las papilas del tejido conectivo y drena en los ganglios linfáticos regionales: de la encía mandibular a los ganglios cervicales, submandibulares y submentonianos; de la encía maxilar de los ganglios linfáticos cervicales profundos. ^{1,2}

La inervación procede de ramas del nervio trigémino. Se han identificado terminaciones nerviosas en el tejido conectivo gingival, como corpúsculos táctiles y receptores del dolor y de temperatura. ²

3. Ligamento periodontal.

Es el tejido conectivo que vincula al cemento radicular con el hueso alveolar, por lo tanto, está limitado por cemento y lámina dura, es decir, hueso cortical del alvéolo. El ancho del ligamento es de aproximadamente 0.25 mm. ^{1,2}

Está constituido esencialmente por haces de fibras colágenas que pueden clasificarse así: ² Fig. 3

- Fibras de la cresta alveolar
- Fibras horizontales
- Fibras oblicuas
- Fibras apicales
- Fibras interradiculares

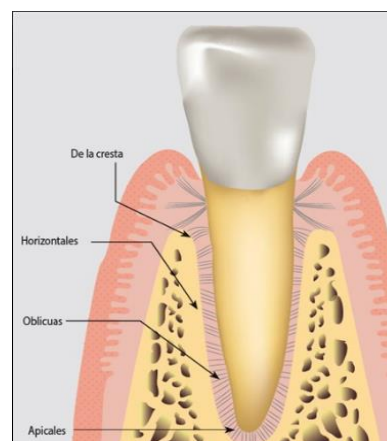


Fig.3 fibras del ligamento periodontal³



Las fibras del ligamento se insertan en hueso y en cemento radicular, mineralizándose en el interior de ambos tejidos calcificados. Los haces de fibras atrapados en dichos tejidos, reciben el nombre de fibras de Sharpey¹

Las células contenidas en el ligamento periodontal son: fibroblastos, osteoblastos, cementoblastos, osteoclastos, cementoclastos, células epiteliales, células mesenquimatosas indiferenciadas (pericitos, en la periferia de vasos sanguíneos), macrófagos, mastocitos y eosinófilos.²

El ligamento periodontal también contiene sustancia fundamental o matriz que rellena los espacios entre las fibras y las células. Al igual que en la lámina propia, los dos componentes principales son los glucosaminoglucanos como el ácido hialurónico, proteoglucanos y glucoproteínas como fibronectina y lamininas, su contenido de agua también es elevado (70%).^{1,2,4}

3.1 Funciones del ligamento periodontal.

- a) **Formativa:** Al contener las células necesarias para neoformación de fibras (fibroblastos); de hueso (osteoblastos); de cemento (cementoblastos); de sustancia fundamental (fibroblastos y otras que pueden diferenciarse a partir de los pericitos) ^{2,4}
- b) **De remodelación:** Durante el movimiento dental fisiológico el ligamento interviene en la formación y resorción del cemento y hueso, así como de fibras. Proceso similar ocurre durante el acomodo del periodonto ante las fuerzas oclusales y en la reparación de las lesiones.^{2,4}



- c) Amortiguador físico: Al proveer una banda de tejido blando para proteger a los vasos y nervios de lesiones por fuerzas mecánicas permitiendo así la transmisión de las fuerzas oclusales al hueso.²
- d) Brinda Inserción del diente al hueso: favoreciendo la conservación de los tejidos gingivales en relación adecuada con los dientes y ofrece resistencia contra el impacto de las fuerzas oclusales.²
- e) Nutricional: El ligamento periodontal aporta nutrientes al cemento, hueso y la encía por medio de los vasos sanguíneos. Además, provee drenaje linfático a los vasos provenientes de papilas interdentarias y encía marginal. ²

El ligamento periodontal se encuentra muy inervado por fibras nerviosas sensitivas con capacidad para transmitir sensaciones táctiles, de presión y dolor por las vías trigeminales. Los fascículos nerviosos pasan hacia el ligamento periodontal desde la región periapical y por los conductos del hueso alveolar que siguen la trayectoria de los vasos sanguíneos donde las terminaciones libres son responsables de la sensación de dolor. ⁴

El ligamento también posee propioceptores que dan información concerniente a tensión, movimiento y posición⁴

Gracias a estos receptores, la presencia de una laminilla fina (10-30 micras) ubicada entre los dientes es fácilmente identificable, especialmente durante la oclusión. De esta manera los receptores y propioceptores juegan un papel importante en la regulación de las fuerzas y los movimientos de la masticación. ⁴

4. Cemento radicular.

Existen dos clases de cemento radicular: ¹

1. Cemento acelular o primario
2. Cemento celular o secundario

3. El cemento acelular o primario: cubre desde el cuello hasta la mitad de la raíz, se forma antes de que el diente alcance su primer contacto oclusal.¹

Las fibras de Sharpey constituyen la mayor parte de la estructura del cemento acelular. Casi todas se insertan en ángulos rectos, pero otras entran desde varias direcciones distintas. Además, se observan otras fibrillas dispuestas paralelamente con la superficie radicular. Las fibras de Sharpey conforman el sistema fibroso extrínseco y son producidas por los fibroblastos.¹

El sistema fibroso intrínseco es producido por los cementoblastos y está compuesto por fibras orientadas paralelamente a la superficie radicular.¹

Fig.4

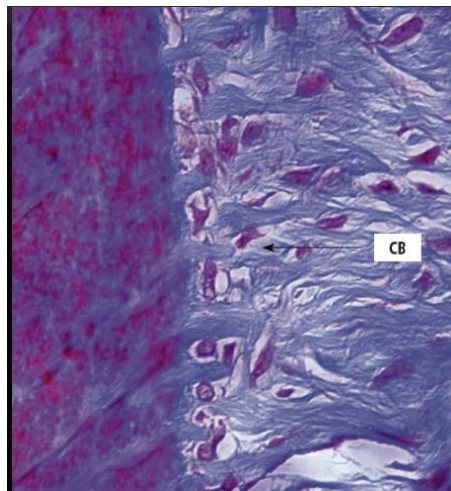


Fig.4 Cementoblasto³

Cemento celular o secundario: se forma luego de que el diente llega al primer contacto oclusal, y en respuesta a exigencias funcionales durante toda la vida. A diferencia del cemento primario, posee células atrapadas en su matriz.⁴

El cemento celular se deposita sobre el cemento primario durante todo el período funcional del diente y también es producido por cementoblastos que al quedar atrapados en el tejido cementoide se denominan cementocitos. ⁴

Estas células residen en lagunas que se unen entre sí por procesos citoplasmáticos que pasan por canalículos en el cemento, de la misma forma los cementocitos están unidos a los cementoblastos de la superficie. La presencia de los cementocitos permite el transporte de nutrientes a través del cemento y contribuye al mantenimiento de la vitalidad de éste tejido mineralizado.⁴ Fig. 5.

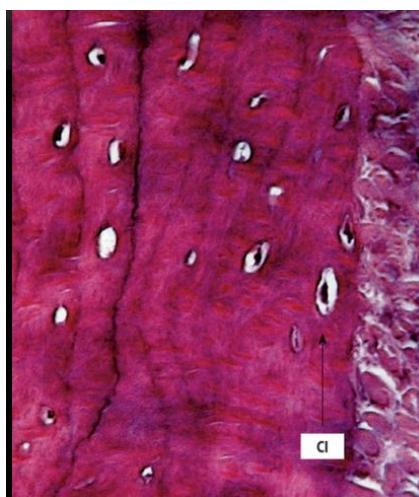


Fig.5 cementocito³

El depósito de cemento es un proceso continuo que prosigue a velocidades cambiantes. La formación del cemento es más rápida en las zonas apicales, donde compensa la erupción del diente, que por sí misma compensa la atrición. Entre los 11 y 70 años de edad, el grosor promedio del cemento aumenta tres veces, con el incremento mayor en la región apical.⁴

Cuando la deposición de cemento sobrepasa los niveles normales formando masas voluminosas en la porción apical de raíz dentaria se habla de hiper cementosis. ⁴

5. Hueso alveolar.

Origen embriológico: en la condensación inicial del ectomesénquima alrededor del germen del diente inicial⁴

La parte del maxilar y la mandíbula que sostiene y protege los dientes se conoce como hueso alveolar; un límite arbitrario a la altura de los ápices radiculares separa el hueso alveolar del cuerpo maxilar o mandibular.¹ Fig 6.



Fig. 6 Hueso alveolar ³

Al fragmento de hueso que queda entre un alveolo y otro adyacente se denomina cresta o séptum interdental o interalveolar. Las porciones óseas que cubren las superficies bucales y linguales son llamadas tablas óseas bucales y linguales respectivamente.¹

Además de sostener a los dientes el hueso maxilar y mandibular también sirve para insertar los músculos, como armazón de la medula ósea y actúa como reservorio de iones de calcio.¹



Los osteoblastos, células encargadas de formar tejido osteoide constituido por fibras colágenas y una matriz con glucoproteínas y proteoglucanos; quedan atrapados en el tejido osteoide, cuando este experimenta calcificación por depósito de minerales para después transformarse en hidroxiapatita y hueso. A los osteoblastos atrapados se les denomina osteocitos.⁴

Los osteocitos residentes en las lagunas del hueso calcificado, están unidos entre sí y con los osteoblastos de la superficie ósea, mediante prolongaciones citoplasmáticas que pasan por conductillos que comunican a las lagunas.⁴

Ese mecanismo de comunicación sirve para el intercambio regular de los niveles de calcio y fosfato en sangre, utilizando para ello diferentes mecanismos de control hormonales. Las calcificaciones óseas forman laminillas concéntricas que rodean vasos sanguíneos formando la estructura llamada sistema haversiano que nutre a todas las células. A la unidad del sistema haversiano que representa la forma en que los osteocitos se comunican por prolongaciones citoplasmáticas dentro de los canalículos se llama osteon.⁴



CÁPITULO II. ENFERMEDAD PERIODONTAL

1. Definición de enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal es una infección oportunista asociada a una población bacteriana presente en la biopelícula dental, que es capaz de generar una respuesta inflamatoria en los tejidos periodontales de huéspedes susceptibles, cuya manifestación clínica puede conducir a la destrucción del aparato de soporte periodontal, con pérdida de inserción de fibras y hueso alveolar. ^{1,2}

Como primer signo se presenta inflamación gingival o gingivitis, en respuesta a la agresión bacteriana. Estos microorganismos pueden sintetizar enzimas como la colagenasa, hialuronidasa, proteasa, sulfatasa de condroitina o endotoxinas que producen daño a las células epiteliales y al tejido conectivo subyacente, además de elementos intracelulares como el colágeno, la sustancia fundamental y el glucocaliz (cubierta celular) ¹

Presenta 4 etapas¹. Cuadro 2

- a) ETAPA I: Lesión Inicial
- b) ETAPA II: Lesión temprana
- c) ETAPA III: lesión establecida
- d) ETAPA VI: lesión avanzada

Etapa	Tiempo días	Vasos sanguíneos	Epitelio de unión y del surco	Células inmunes predominantes	Colágeno	Hallazgos Clínicos
Lesión inicial	2-4	Dilatación vascular	Infiltración de PMN	PMN	Perdida perivascular	Flujo de líquido gingival
Lesión temprana	4-7	Proliferación vascular	Igual que en etapa I	Linfocitos	Mayor pérdida alrededor del infiltrado	Hemorragia al sondeo
Lesión establecida	14-21	Proliferación vascular	PMN	Células Plasmáticas	Perdida continua	Cambios en color tamaño y textura
Lesión avanzada	Destrucción del Hueso alveolar					

Cuadro 2. Etapas de la enfermedad periodontal² (PMN: Polimorfonucleares)

2. Clasificación de enfermedades y condiciones periodontales.

La clasificación de enfermedades y condiciones periodontales de 1999 fue diseñada tomando en cuenta la progresión de la enfermedad, edad del paciente e influencias sistémicas, incluye a diferencia de la anterior de 1989 una amplia sección de enfermedades gingivales. ³ Cuadro 3.



A. ENFERMEDADES GINGIVALES INDUCIDAS POR PLACA
1.- gingivitis asociada con placa dental
a) Sin otros factores locales contribuyentes
b) Con factores locales contribuyentes
2.- Enfermedades gingivales modificadas por factores sistémicos
a. Asociada al sistema endocrino
1) Gingivitis asociada a la pubertad
2) Gingivitis asociada al ciclo menstrual
3) Gingivitis asociada al embarazo
a) Gingivitis
b) Granuloma Piógeno
4) Gingivitis asociada a Diabetes Mellitus
b. Asociada con discrasias sanguíneas
1) Gingivitis asociada a leucemia
2) Otras
3.- Enfermedades gingivales modificadas por medicamentos
a) Agrandamiento gingival inducida por medicamentos
1) Agrandamiento gingival inducido por medicamentos
2) Gingivitis inducida por medicamentos
a) Gingivitis asociada a anticonceptivos orales
b) Otras
4.-Enfermedades gingivales modificadas por malnutrición
a) Gingivitis por deficiencia de ácido ascórbico
b) Otras
B. LESIONES GINGIVALES NO INDUCIDAS POR PLACA
1.- Enfermedades gingivales de origen bacteriano específico
a) Lesiones asociadas a <i>Neisseria gonorrhoea</i>
b) Lesiones asociadas a <i>Treponema pallidum</i>
c) Asociada a especies estreptocócicas
d) Otras
2.-Enfermedades gingivales de origen viral
a. Infecciones por herpesvirus
1) Gingivoestomatitis herpética
2) Herpes oral recurrente
3) Infecciones por Varicela-Zoster
b) Otras



3.-Enfermedades gingivales de origen micótico
a) Infecciones por especie <i>Candida</i>
1) Candidiasis gingival generalizada
b) Eritema gingival lineal
c) Histoplasmosis
d) Otras
4.-Lesiones gingivales de origen genético
a) Fibromatosis gingival hereditaria
b) Otras
5.-Manifestaciones gingivales de condiciones sistémicas
a) Desordenes mucocutáneos
1) Liquen plano
2) Penfigoide
3) Pénfigo vulgar
4) Eritema Multiforme
5) Lupus eritematoso
6) Inducido por medicamentos
7) Otros

b) Reacciones alérgicas
1) A materiales restaurativos
a) Mercurio
b) Níquel
c) Acrílico
d) Otros
2) Reacciones atribuibles a
a) Dentífricos
b) Enjuagues bucales
c) Aditivos de goma de mascar
d) Alimentos y aditivos
3) Otros



6 Lesiones traumáticas
a) Lesión química
b) Lesión física
c) Lesión térmica
7 Reacción a cuerpo extraño
8 Otros no específicos

II PERIODONTITIS CRÓNICA
A. Localizada
B. Generalizada
III PERIODONTITIS AGRESIVA
A. Localizada
B. Generalizada
IV PERIODONTITIS COMO MANIFESTACIONES DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS
A. Asociada con desordenes hematológicos
1. Neutropenia adquirida
2. Leucemia
3. Otros

B. Asociada con desordenes genéticos
1. Neutropenia familiar cíclica
2. Síndrome de Down
3. Síndrome de Páilon Lefevre
4. Síndrome de deficiencia de adhesión leucocitaria
5. Síndrome de Chediak-Higashi
6. Síndromes de Histocitosis
7. Enfermedad de almacenamiento de glucógeno
8. Agranulosis genética infantil
9. Síndrome de Cohen
10. Síndrome de Ehlers-Danlos
11. Hipofosfatasa
12. Otros
C. Otros no específicos



V. ENFERMEDAD PERIODONTAL NECROSANTE
A. Gingivitis ulceronecrosante
B. Periodontitis ulceronecrosante
VI. ABSCESOS DEL PERIODONTO
A. Absceso gingival
B. Absceso periodontal
C. Absceso pericoronar
VII. PERIODONTITIS ASOCIADA CON LESIONES ENDODONTICAS
A. Lesiones combinadas endo-periodontales
VIII. CONDICIONES Y DEFORMIDADES ADQUIRIDAS DEL DESARROLLO
A. Factores relacionados con el diente que modifican o predisponen a enfermedad gingival inducida por placa
1. Factores dentales anatómicos
2. Aparatos y restauraciones dentales
3. Fracturas radiculares
4. Resorción radicular cervical y perlas del cemento
B. Condiciones y deformidades mucogingivales alrededor del diente
1. Recesión de tejido gingival blando
a. Superficies faciales o linguales
b. Interproximal (papilar)
2. Falta de encía queratinizada
3. Profundidad de vestíbulo disminuida
4. Posición aberrante de frenillo
5. Exceso gingival
a. Seudobolsas
b. Margen gingival inconstante
c. Exposición gingival excesiva
d. Agrandamiento gingival
6. Color anormal

C. Condiciones y deformidades mucogingivales e n rebordes edéntulos
1. Deficiencia de reborde vertical y/u horizontal
2. Falta de tejido gingival/queratinizado
3. Agrandamiento de tejido gingival/blando
4. Posición aberrante del frenillo
5. Profundidad de vestíbulo disminuida
6. Color anormal
D. Trauma oclusal
1. Trauma oclusal primario
2. Trauma oclusal secundario

Cuadro 3. Enfermedades y condiciones periodontales ³

3. Características de la enfermedad periodontal.

El principal signo de la enfermedad periodontal es la presencia de bolsa periodontal, la cual se define como un surco gingival profundizado de manera patológica¹

Existen dos tipos de bolsas periodontales:¹

- **Supraóseas (supracrestales o supraalveolares)** Donde el fondo de la bolsa es coronal al hueso alveolar subyacente
- **Intraóseas (infraóseas, subcrestales o intraalveolares).** El fondo de la bolsa se encuentra apical al nivel del hueso alveolar contiguo. En esta segunda clase, la pared lateral de la bolsa se localiza entre la superficie dentaria y el hueso alveolar.¹

Las bolsas pueden abarcar una, dos o más superficies del diente y pueden poseer diferentes profundidades y tipos sobre distintas caras del mismo diente y en más superficies vecinas de un mismo espacio interdental.¹

Las bolsas también pueden ser espirales, es decir, se originan en una superficie dentaria y rodean al diente para incluir una o más superficies, estos tipos de bolsas son más frecuentes en las zonas de la furca.¹

La presencia de enrojecimiento, aumento de volumen gingival y sangrado se presentan como resultado del proceso inflamatorio.¹

La destrucción ósea por extensión de la inflamación gingival y la inflamación crónica son la causa más frecuente de la destrucción ósea en la enfermedad periodontal, desde la encía marginal hasta los tejidos periodontales de soporte.¹

Esta destrucción ósea como resultado de la enfermedad periodontal se puede presentar en tres diferentes patrones o combinación de ellos¹

4. Patrones de destrucción ósea en la enfermedad periodontal.

La enfermedad periodontal altera las características morfológicas del hueso, además de reducir su altura ósea. Es fundamental comprender la naturaleza y patogenia de estas anomalías para determinar un diagnóstico y tratamiento eficaces. Por lo que se clasifican en¹: Fig. 7

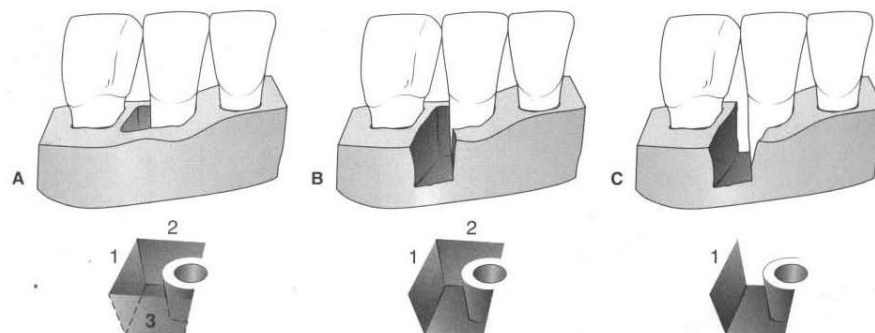


Fig. 7 patrones de destrucción ósea ¹



4.1 Pérdida ósea horizontal.

La pérdida ósea horizontal es la forma más común de pérdida ósea en la enfermedad periodontal. La altura del hueso se reduce, pero su margen permanece aproximadamente perpendicular a la superficie dentaria. Los tabiques interdenciales, las tablas vestibular y lingual se afectan, pero no necesariamente en igual grado alrededor del mismo diente ¹

4.2 Deformidades del hueso (defectos óseos).

La enfermedad periodontal puede generar diversos tipos de deformidades óseas. Por lo general se desarrollan en adultos y se identifican en cráneos humanos con denticiones primarias, las radiografías pueden sugerir su presencia, pero el sondeo cuidadoso y la exposición quirúrgica de las zonas son indispensables para establecer su conformación y dimensiones exactas.¹

4.3 Defectos verticales o angulares.

Son los que tienen dirección oblicua, para dejar en el hueso un surco socavado a lo largo de la raíz, la base del defecto es apical al hueso y en la mayor parte de los casos los defectos angulares poseen bolsas infraóseas concomitantes y éstas siempre tienen un defecto angular subyacente.¹

4.4 Defectos de furca.

Cuando la destrucción ósea es en dientes multirradiculares se genera un defecto entre las raíces, lo que se conoce como defecto en la furcación. ¹



El término defecto de furca se refiere a la destrucción de los tejidos de soporte de dientes multirradiculares, de manera que esta destrucción permite el acceso clínico o incluso la visualización del área interradicular de manera parcial o total. La destrucción de los tejidos de soporte se produce principalmente por el avance de la enfermedad periodontal; sin embargo, también se puede desarrollar como consecuencia de: ¹

- 1) caries dental
- 2) accidentes endodóncicos
- 3) adaptación inadecuada de los márgenes cervicales de restauraciones dispositivos protésicos
- 4) lesiones endoperiodontales
- 5) presencia de canales accesorios a nivel de la furca

De acuerdo a Hamp, Lindhe y Nyman, la afectación de la furca puede clasificarse en: ¹

- 1) Grado I, pérdida horizontal de soporte periodontal que no excede 1/3 del ancho total del diente
- 2) Grado II.- El compromiso de furcación sobrepasa 1/3 del ancho del diente, pero no abarca el ancho total en el área de la furcación
- 3) Grado III.- El compromiso de furcación implica una destrucción completa del soporte periodontal de "lado a lado" en el área de furcación.¹

Para poder determinar estos defectos es muy importante valernos de auxiliares del diagnóstico como el uso de radiografías convencionales en dos dimensiones o el uso de tomografía computarizada.



5. Estudio radiográfico intrabucal.

Consiste en un mínimo de 14 películas intrabucales, más 4 películas de aleta mordible de las zonas posteriores. Son, útiles para identificar anomalías del desarrollo, lesiones patológicas de los dientes y maxilares, así como fracturas, informa sobre la distribución y gravedad de la destrucción ósea en la enfermedad periodontal.¹

Las radiografías panorámicas son un método simple y conveniente de obtener un panorama general de los arcos dentarios y estructuras contiguas, sin embargo, en la actualidad podemos contar con estudios de tomografía computarizada los cuales nos brindan información más precisa sobre las estructuras óseas.



CÁPITULO III. REGENERACIÓN TISULAR GUIADA

1. Definición de regeneración tisular guiada (GTR).

Uno de los principales objetivos de la terapia periodontal actualmente es regenerar los tejidos perdidos a causa de la enfermedad periodontal.

La regeneración periodontal se define como el procedimiento mediante el cual la arquitectura y función de los tejidos periodontales perdidos o dañados son completamente renovados, del tal modo que se forma una nueva inserción conectiva, nuevo cemento y hueso de soporte alveolar, incluye además lograr que el epitelio de unión se ubique en una posición más coronal que aquella previa al tratamiento.^{2,4,5}

2. Principio biológico de regeneración tisular guiada.

El principio de la regeneración tisular guiada (GTR) se basa en la colocación de una barrera en íntimo contacto con la superficie dentaria, de tal forma que cubra y proteja el defecto óseo, permitiendo la formación de un nuevo aparato de inserción periodontal en el espacio creado por debajo de la membrana.^{2,5}

En conjunto con la utilización de autoinjerto óseo, el cual brinda el mayor porcentaje de éxito; se utilizan además aloinjertos, siendo los menos utilizados los materiales aloplásticos como fosfato tricálcico beta (reabsorbible) y la hidroxiapatita (no reabsorbible)^{2,5}



3. Antecedentes de regeneración en periodoncia.

Las razones para usar injertos óseos o materiales aloplásticos es la suposición de que el material puede contener células óseas neoformadoras (osteogénesis) o servir como andamiaje para la neoformación ósea (osteoconducción) o también que la matriz de los injertos óseos contenga sustancias inductoras de hueso (osteoinducción) que podrían estimular tanto la neoformación de hueso alveolar como la formación de una nueva inserción.²

3.1 Regeneración con autoinjertos

Roos y Cohen en 1968 observaron la formación de hueso y cemento nuevos en un espécimen histológico humano proveniente de un defecto óseo recuperado 6 meses después del desbridamiento y la colocación de injertos óseos autógenos intrabucales.²

3.2 Regeneración con aloinjertos.

Strubs y cols. En 1970 evaluó el uso de fosfato tricálcico beta y los injertos de hueso alógeno congelado en 47 defectos óseos humanos. Se observó cierta neo formación ósea mostrándose mayor aposición ósea y reducción de bolsa con injertos alogénicos.²

Nabers y col. (1972) observaron que había nuevo cemento y fibras del ligamento periodontal funcionales a la mitad de un defecto óseo del que se tomó biopsia 57 meses después de su tratamiento con autoinjertos óseos bucales.²

Dragoo y Sullivan (1972) aportaron evidencias histológicas de la regeneración periodontal en seres humanos después de la utilización de



injertos de médula de la cresta iliaca, encontrando a los 8 meses de terapia un ligamento periodontal maduro en los sitios injertados y alrededor de 2 mm de nueva inserción supracrestal; de los 250 sitios injertados en 7 se observó reabsorción radicular.²

Sobre la eficacia del hueso desecado congelado (FDBA) Melloning (1991) en un estudio que incluyó 89 profesionales y halló en la cirugía de entrada que el 67% de los sitios tratados solo con FDBA sólo y el 78% de los sitios tratados con FDBA añadiendo injerto de hueso autólogo mostraban un relleno óseo completo o superior al 50 %.²

Estudios realizados en animales sugieren que la desmineralización de un aloinjerto (DFDBA) refuerza el potencial osteogénico ya que expone las BMP, lo cual induce las células del huésped para que se diferencien en osteoblastos. (Urist y Strates, 1970, Melloning y cols. 1981)²

Browers y cols. En 1989 comprobaron histológicamente la regeneración completa con cemento, ligamento periodontal y nuevo hueso en un 80% de la profundidad del defecto original de los sitios tratados con DFDBA siendo además mayor que la regeneración observada en los defectos tratados sólo con desbridamiento quirúrgico. ²

3.3 Regeneración con xenoinjertos.

Nielsen y cols. en 1981 trató 46 defectos óseos con hueso de buey desgrasado y desproteínizado y otros 46 defectos con injertos de hueso autógeno maxilar, tras la evaluación mediante el sondeo periodontal y radiográfico no encontró diferencias significativas entre el aumento clínico de inserción obtenido en las dos categorías de defectos. ²



3.4 Regeneración con injertos aloplásticos.

Froum y cols. En 1982 y Moscow y Lubarr en 1983 no lograron observar osteogénesis en zonas adyacentes a la hidroxiapatita utilizada como material de injerto en defectos óseos; en 1988 Minabe y cols. Evaluaron el uso de injertos de hidroxiapatita y sin injertos en defectos óseos encontrando que en el grupo que recibió el injerto de hidroxiapatita las partículas se encontraban rodeadas por tejido conectivo fibroso y en muy pocas ocasiones se encontró neo formación ósea, a pesar de esto no hay evidencias que demuestren que los injertos aloplásticos estimulen la formación de nuevo cemento y fibras de colágena. ²



CAPÍTULO IV. ÁCIDO HIALURÓNICO

1. Historia del ácido hialurónico (AH).

En 1934 Karl Meyery su colega John Palmer, doctores de la Universidad de Columbia en Nueva York, lograron aislar en el laboratorio de oftalmología de la universidad una sustancia hasta entonces desconocida a partir del cuerpo vítreo de los ojos de las vacas. Descubrieron que esta sustancia contenía dos macromoléculas de azúcar, y que una de ellas era ácido urónico.⁶

A raíz de esto tomaron la decisión de darle el nombre de ácido hialurónico a partir de las palabras “hyalos” que significa cristal en griego y ácido urónico. La sustancia, que ayudaba al ojo a conservar su forma, era sumamente viscosa, lo que hizo sospechar a Meyer que podría tener algún empleo terapéutico.⁶

El ácido hialurónico fue utilizado por primera vez con fines comerciales en 1942, cuando el científico húngaro Endre Balazs utilizó las técnicas de Meyer para sintetizar el ácido de las crestas de los gallos.⁷

2. Composición química.

El ácido hialurónico es el principal glucosaminoglucona de la matriz extracelular en el ser humano.⁸

Los glicosaminoglicanos (GAGs) son polisacáridos lineales formados a partir de repeticiones de una unidad de disacárido compuesto por un aminoazúcar y un residuo de ácido urónico.^{8,9}

Son de dos tipos principales:

- a) Sulfatados: como el queratan sulfato, heparan sulfato, heparina, sulfato de condroitina y dermatan sulfatos
- b) No sulfatados: ácido hialurónico.¹⁰

Por lo que el AH es un GAG no sulfatado de alto peso molecular (4000-20,000,000 Da), su estructura se compone de repeticiones del disacárido ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina conectados por enlaces alternados beta 1-3 y beta 1-4.^{8,10} Fig. 8

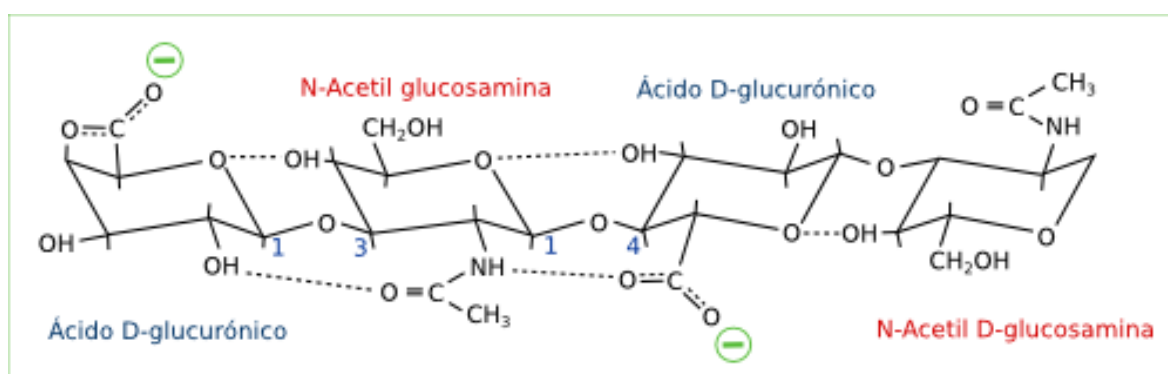


Fig. 8. Estructura molecular de ácido hialurónico. ([ácido D-glucurónico (1-β-3) N-acetil-D-glucosamina (1-β-4)] n)¹¹

Componente de la matriz extracelular del tejido conectivo, del líquido sinovial, mesénquima embrionario, humor vítreo, piel entre otros tejidos y órganos del cuerpo como pulmones, riñón, hígado y cerebro.^{9,10,11}

Es un biopolímero de amplio interés científico y aplicado ampliamente en diferentes campos de la biomedicina.¹⁰



A esta macromolécula frecuentemente se le llama hialuronano, esto debido a las diferentes formas que la molécula puede asumir en condiciones fisiológicas, es decir, la forma de ácido como tal del AH, y las sales, tales como el hialuronato de sodio. ^{11,12}

3. Propiedades físicas.

El ácido Hialurónico posee ciertas características que lo hacen una molécula muy importante en ingeniería tisular, como son: ¹²

3.1 Turgencia.

Al poseer una composición hidrofílica él AH atrae agua hacia la matriz extracelular, siendo una de las moléculas más higroscópicas que se conocen en la naturaleza, esto es debido a que al incorporarse a una solución acuosa se producen enlaces de hidrogeno entre el carboxilo adyacente y los grupos N-acetyl, esta característica permite al AH mantener su rigidez estructural y además poder retener agua, con lo cual es posible que un gramo de AH pueda unirse hasta a 6 litros de agua. ^{12,13}

3.2 Viscosidad.

Al volverse una molécula viscosa captando agua cumple con funciones dentro de los tejidos de protección al absorber y disipar la fuerza de los impactos, propiedades de lubricación tisular y distribución de espacio, además de ralentizar la penetración de los virus y bacterias, una característica de especial interés en el tratamiento de la enfermedad periodontal. ^{12,13}



4 Propiedades bioquímicas.

El AH interviene de forma significativa en los procesos de reparación tisular y cicatrización de heridas, modulando la respuesta inflamatoria, esto se puede explicar gracias a sus propiedades bioquímicas, ya que participa siendo: ^{11,13}

4.1 Receptor de superficie celular.

El AH se une a las células a través de tres clases principales de receptores de superficie celular: CD44, RHAMM y la ICAM-1. El CD44 se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo y es reconocido como el principal receptor de la superficie celular para la interacción hialuronano, ha sido implicado en una amplia variedad de eventos fisiológicos, incluyendo la adhesión célula-célula, célula-sustrato, la migración celular, proliferación y la activación celular. El receptor para hialuronano de media motilidad (RHAMN), se ha asociado con la locomoción celular, identificándose una amplia variedad de células móviles, incluyendo la migración de fibroblastos.¹⁴

4.2 Unión a componentes de la matriz extracelular.

Forma asociaciones con el colágeno, fibrina y otras moléculas de la matriz extracelular. La respuesta temprana de una lesión tisular incluye la formación de una matriz temporal rica en ácido hialurónico y fibrina que soporta la llegada de fibroblastos y células endoteliales hacia el sitio de la herida y de esta manera se forme el tejido de granulación. Ya sea que el AH está unido a las células o se encuentre de manera adicional a los componentes de la matriz celular¹⁵ la molécula de AH es capaz de estimular la migración celular, debido a sus propiedades higroscópicas haciendo que el coágulo sea más receptivo y por lo tanto más probable a someterse a la



colonización de células encargadas de la reconstrucción de un tejido dañado. Actuando además en la estimulación de la proliferación celular mediante procesos mitóticos de los fibroblastos.¹⁶

Mientras que la capacidad que posee de eliminar los radicales libres y la exclusión proteínica ofrecen protección a las células y las moléculas de la matriz extracelular contra daños de radicales y de enzimas proteolíticas.

De esta manera se explica cómo es que el AH puede mediar la curación de las lesiones (heridas) agudas y crónicas.¹⁶

5. Propiedades osteoconductoras y angiogénesis.

Posee propiedades osteoconductoras; acelerando la regeneración ósea por medio de la quimiotaxis, proliferación y diferenciación sucesiva de células mesenquimales, participando además como portador de otras moléculas, tales como BMP-2 utilizada en regeneración ósea.¹⁷

La capacidad de angiogénesis solo se ha visto en moléculas de bajo peso molecular, mientras que las de alto peso molecular tienen efecto contrario.^{17,}

Gracias a que es biodegradable y al no generar una respuesta inmune de rechazo en el organismo al AH. ha sido constantemente utilizado en ingeniería tisular.^{17,18}

Por lo cual al poseer un origen mesenquimatoso sus propiedades osteoinductivas, mediadoras de la respuesta inflamatoria, antiedematosas, anti inmunogenética, de señalización, diferenciación y proliferación celular, utilizado en procesos regenerativos de los tejidos de soporte perdidos o dañados como resultado de la enfermedad periodontal.¹⁸



6. Producción de ácido hialurónico.

Existen principalmente dos métodos que han competido para la producción de AH de manera industrial, el primero es la extracción de fuentes animales, tales como ojos bovinos y crestas de gallo el segundo es la producción microbiana mediante el uso de fermentadores a gran escala.¹⁹

Actualmente existe la posibilidad de utilizar la ingeniería genética mediante fábricas microbianas y un enfoque de síntesis quimio-enzimática.¹⁹

6.1 Extracción mediante fuentes animales.

El método tradicional para la producción de AH se basa en la extracción con disolvente a partir de extractos de tejidos animales utilizando un precipitado de cloruro de cetilpiridinio¹⁹

1. Corte mecánica de las crestas de gallo para obtener trozos pequeños
2. Mezcla de agua / cloroformo
3. Filtrado de los sólidos de la mezcla y la adición de NaCl, adicionando sucesivamente cloroformo
4. Proceso enzimático de la proteasa.
5. Extracción con cloroformo y centrifugación.
6. Purificación por cromatografía de epiclohidrina triethanolamine- (ECTEOLA-)
7. Filtración de esterilización,
8. Precipitación con CPC.
9. Presentación medica comercial.



Al ser un procedimiento altamente elaborado, costoso y ante la creciente oposición de la sociedad al uso de biomoléculas de origen animal para aplicaciones farmacéuticas debido al riesgo de enfermedades virales por cruce de especies la obtención por medio de fermentación microbiana ha sido una buena alternativa para la producción a nivel industrial del ácido hialurónico.^{18,19}

6.2 Producción biotecnológica de ácido hialurónico mediante fermentación bacteriana.

Las bacterias capaces de sintetizar AH son los estreptococos de los grupos A y C, en particular las bacterias gram-positivas *Streptococcus equi*, un patógeno equino; el *Streptococcus equisimilis*, que agente infeccioso para diferentes especies de animales; *Streptococcus pyogenes*, un patógeno humano y *Streptococcus uberis*, un patógeno bovino.^{19,20}

Los estreptococos son nutricionalmente anaerobios exigentes, que producen ácido láctico como un subproducto de metabolismo de la glucosa. Forman ácido hialurónico como factor de biocompatibilidad, formado como una cápsula mucoide alrededor de la célula, que permite a las bacterias gram positivas evadir las defensas del huésped y por lo tanto representa su nivel característico de alta virulencia.²⁰

7. Formulaciones comerciales de ácido hialurónico.

De acuerdo a los fines con lo que se desee utilizar el AH se puede llegar a comercializarse de las siguientes maneras:²⁰Fig.9

1. Lineal. Es la forma natural y de rápida degradación del AH.
2. Derivado. En el proceso de derivación se realizan modificaciones de la cadena lineal
3. Reticulado. Durante el proceso de reticulado se forman enlaces covalentes entre tres cadenas de AH

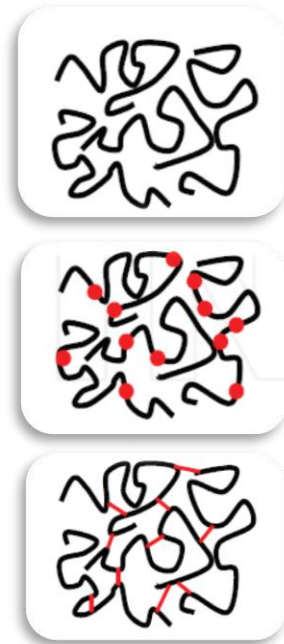


Fig. 9. Estructuras del ácido hialurónico²¹

7.1 Presentación comercial en México

El ácido hialurónico preparado en México, proviene de Phentapharm Suiza, donde se produce por ingeniería genética de bacterias (*Streptococcus*), y el cual llega a la Universidad Autónoma de México en polvo, en los laboratorios de química se les da la preparación final para hacerlo en gel e integrarlo en presentación de jeringas o frascos con diferentes miligramos y diferentes concentraciones, bajo estricto control de calidad y manejo para evitar contaminaciones del producto.²²

Este ácido hialurónico se prepara con un alto peso molecular, con un PH de 6-7. Se hidrata con agua destilada y estéril de marca Pisa.²²



Se estabiliza su PH por medio de buffer de fosfatos de marca Baker en campana de flujo laminar, después es envasado y esterilizado en autoclave de acuerdo a los estándares de FDA, durando estéril 1 año²²

8. Aplicaciones del ácido hialurónico.

Él AH tiene una amplia gama de aplicaciones biomédicas debido a la combinación única de propiedades, tales como:²³

1. Alta higroscopicidad; en presencia de agua, las moléculas AH pueden expandir su volumen hasta 1000 veces y formar matrices hidratadas
2. Naturaleza viscoelástica; su comportamiento reológico que le permite la elasticidad de un gel en combinación con la viscosidad de un fluido.
3. Biocompatibilidad; al ser un componente natural de muchos tejidos humanos él AH es altamente biocompatible, una propiedad que es esencial para la aplicación en biomedicina
4. No inmunogenicidad; las moléculas de AH presentan la misma estructura en todas las especies y todos los tejidos y por lo tanto el sistema inmune no es alertado
5. Capacidad para degradarse en productos seguros.

8.1 Aplicaciones del ácido hialurónico lineal.

En cosmética se utiliza como un componente hidratante debido a su naturaleza hidrófila. Casi todas las principales marcas de cosméticos presentan una línea de cremas a base de ácido hialurónico.^{23,24}

En el suministro tópico de fármacos. Solaraze (Pharma Derm, US), por ejemplo, es una formulación que consta de 3% de diclofenaco en 2.5% de



AH en gel. Está indicado para el tratamiento local de las queratosis actínicas demostrando mejorar significativamente la penetración de diclofenaco ^{23,24}

Favorece la curación en el tratamiento general de irritaciones de la piel y lesiones. “Jaloplast Cream” (Fidia, Italia), por ejemplo, es una preparación que contiene AH como el componente principal (0,2% de hialuronato de sodio) destinados para el revestimiento de las heridas agudas y crónicas (abrasiones, áreas de injertos de piel, incisiones post-quirúrgicas, quemaduras de primer y segundo grado, metabólicas y úlceras vasculares y úlceras de decúbito). El producto permite la cicatrización más rápida y la recuperación de las lesiones^{23,24}

En cirugía plástica “bio-revitalización” es un tratamiento de administración intradérmica de la AH pretende contrarrestar y prevenir el proceso de envejecimiento de la piel suavizando las líneas y arrugas faciales. El AH se inyecta en la piel en pequeñas dosis para ayudar a, restaurar y conservar su elasticidad y apariencia saludable. ²⁵

En la cirugía oftalmológica, soluciones fisiológicas lineales de AH se utilizan para proteger el delicados tejidos del ojo y para proporcionar espacio durante las manipulaciones quirúrgicas ²⁶

En oftalmología, AH lineal también se utiliza como el ingrediente activo de muchas formulaciones de lavado de ojos. Hyalistil por Sifi (Italia) es, por ejemplo, un 0,2% de solución de hialuronato indicado en la estabilización de la película lagrimal y para la hidratación y la lubricación de la córnea. ²⁷

Es útil en el aumento de la comodidad durante la aplicación de lentes de contacto. ²⁷



8.2 Aplicaciones del ácido hialurónico reticulado.

Derivados reticulados del AH son utilizados en medicina estética, en el tratamiento de la osteoartritis y en la ingeniería de tejidos, los rellenos dérmicos a base de AH se han convertido en la respuesta más satisfactoria a la demanda masiva actual de aumento de tejidos blandos no quirúrgico.²⁷

Inyecciones intradérmicas de rellenos de AH se realizan para rellenar arrugas y para aumentar el volumen de los tejidos blandos, tales como los labios y de mama.²⁸ A menudo, también contienen lineal AH no reticulado para facilitar la capacidad de inyección^{29,30}

En el tratamiento de la artritis se encontró que las inyecciones intraarticulares de AH reticulado y lineal son capaces de suprimir la degeneración del cartílago, para proteger las superficies de los tejidos blandos de las articulaciones normalizando así las propiedades reológicas del líquido sinovial y para reducir la percepción del dolor.³¹

8.3 Aplicaciones del ácido hialurónico derivado.

Los ésteres de AH son los productos a base de AH derivatizados más utilizados, por ejemplo, HYAFF es un éster bencílico de hialuronano.³²

En particular, HYAFF-11 (un derivado de ácido hialurónico completamente esterificado tiene muchas aplicaciones médicas.³³

1. reparación de tejidos
2. liberación controlada de fármacos
3. regeneración nerviosa
4. vendaje de heridas
5. andamio epitelial



6. regeneración de cartílago.

Está disponible en varias formas:

- 1) películas
- 2) gasas
- 3) esponjas
- 4) tubos
- 5) microesferas.

Laserskin y Hyalograft C autoinjerto son ejemplos de materiales comercializados basados Hyaff. Laserskin consiste en hojas de HYAFF-11 con micro perforaciones de 40-500µm de diámetro, se aplicó con éxito en el tratamiento de quemaduras y lesiones de la piel.

Hyalograft C autoinjerto es un andamio comercial 3D de HYAFF-11 enriquecida con condrocitos autólogos aplicado con éxito para el tratamiento de defectos del cartílago desde 1999.³⁴

9. Aplicación clínica del ácido hialurónico en odontología.

En base a sus propiedades y al papel que desempeña el ácido hialurónico en los procesos de cicatrización en general se espera que sea igual en los procesos reparativos de las lesiones del periodonto a causa de la gingivitis y la enfermedad periodontal³⁵

9.1 Ácido hialurónico en gingivitis.

Nadiger en 2011 evaluó la eficacia de GENGIVEL en un estudio simple ciego tratando 112 cuadrantes en 28 pacientes con gingivitis asociada a placa en los cuales se aplicaron diferentes técnicas: raspado radicular, raspado y aplicación tópica de gel de ácido hialurónico, solo aplicación tópica de gel, aplicación tópica de gel más aplicación intrasulcular del gel.³⁵

Cuadro 4

Marca	Contenido	Producción	Características
GENGIVEL	0.2% de hialuronato de sodio (derivado), xilitol, excipientes	Proceso biotecnológico no animal patentado	Insípido, inodoro e incoloro, fácil de aplicar, no se inactiva por laurilsulfato de sodio

Cuadro 4. Características del producto "GENGIVEL"³⁵

Con lo cual se revela que el tratamiento con raspado radicular más la aplicación tópica del gel demostró una reducción máxima en todos los parámetros clínicos (58%, 59% y 73% para PI, GI, y GBI, respectivamente), seguido los sitios donde solo se aplicó raspado radicular (47%, 48% y 69%, para PI, GI, y GBI, respectivamente)³⁵ Cuadro 5

	EC	EC+TG	TG	TG+IG
	Reducción media %	Reducción media %	Reducción media %	Reducción media %
Índice de placa	47	58	33	41
Índice gingival	48			
Sangrado gingival	69	73	52	62

Cuadro 5. Resultados clínicos de un estudio simple ciego realizado por Nadiger en 2011³⁵

EC (eliminación de cálculo), TG (aplicación tópica de gel), IG (aplicación Intrasulcular del gel)

Todos los grupos mostraron una reducción significativa en los parámetros clínicos en comparación con el grupo donde solamente se utilizó el gel de manera tópica.³⁵

Se estudió además histológicamente el proceso inflamatorio y la actividad proliferativa mediante la evaluación de regiones organizadoras nucleolares argirófilas (AgNORs)³⁵

Tratamiento	No. De sitios con infiltrado inflamatorio intenso y moderado.		
	Inicial	21 días después	% de reducción
EC	18	10	44
EC + TG	18	9	50
TG	18	15	16.67
TG + IG	18	12	33.34

Cuadro 6. Resultados del porcentaje de reducción de 18 sitios que mostraban infiltrado inflamatorio de moderado a intenso.³⁵ EC (eliminación de cálculo), TG (aplicación tópica de gel), IG (aplicación Intrasulcular del gel)

De igual manera el grupo con tratamiento de raspado radicular más aplicación tópica del gel con AH mostró mayor mejoría a solamente el raspado radicular. Esto se acompañó con una reducción del sangrado.³⁵

El índice de proliferación (recuento AgNOR), el grupo raspado radicular + aplicación tópica de AH mostró una reducción máxima AgNOR recuento en comparación con los otros grupos experimentales (33%)³⁵

9.2 Ácido hialurónico en periodontitis.

Gauri Gontiya, Sushama R. Galgali en 2012 evaluó la eficacia del gel de ácido hialurónico (GENGIGEL 0.2%) aplicándolo junto a la terapia de raspado y alisado radicular en pacientes con periodontitis crónica.³⁶ Fig. 10

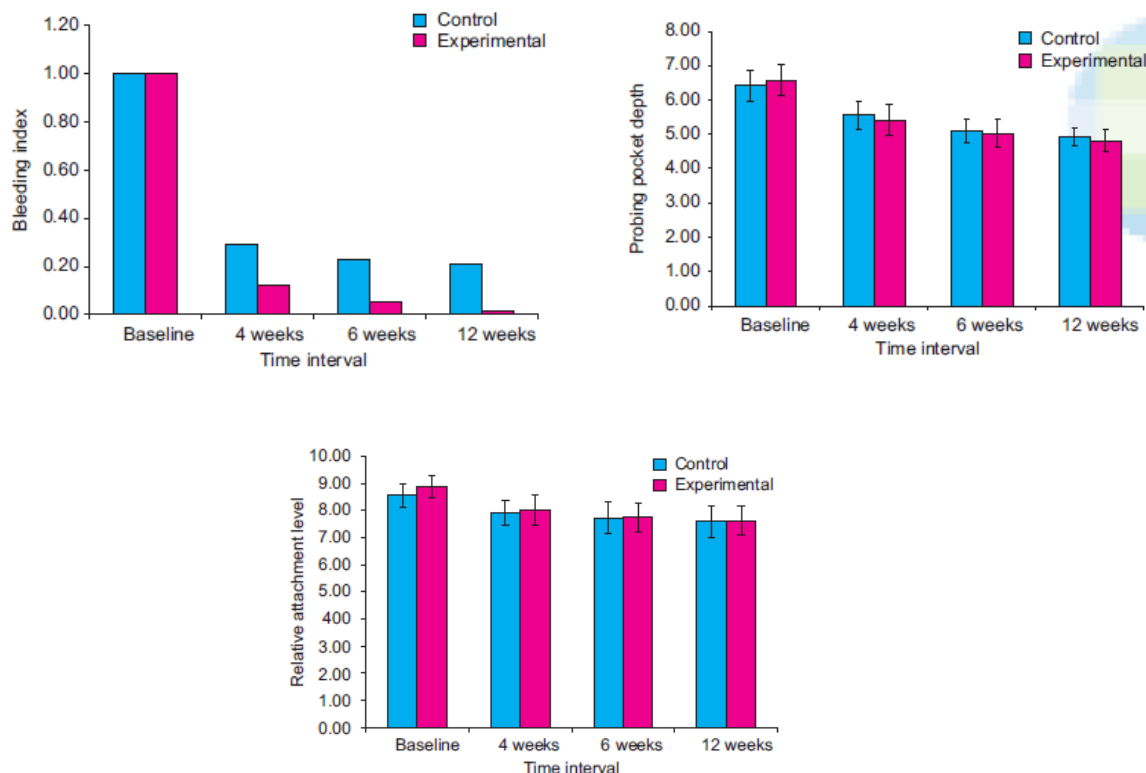


Fig. 10. Comparación de los resultados en la evaluación clínica.³⁶

En comparación con los sitios de control (SRP solo), sitios experimentales (Gengigel junto con SRP) mostraron una mejoría significativa en los parámetros gingivales, como el índice gingival e índice de sangrado.³⁶

Sin embargo, los parámetros periodontales, como el sondeo de la profundidad de bolsa y el nivel de inserción relativa, no fueron significativamente mejorados. Aunque el infiltrado inflamatorio se redujo, no hubo gran diferencia.³⁶

Fawzy El-Sayed en 2011 mostró en un ensayo aleatorio la eficacia de GENGIGEL al 0.8 % aplicado en pacientes que presentaban periodontitis crónica en conjunto con desbridamiento por colgajo de widman modificado.³⁷

Se demostró una reducción de la recesión gingival y una mejora significativa en el nivel de inserción.³⁷ Cuadro 7

Tratamiento	CAL (mm)		
	Inicial	3 meses	6meses
Control	5.50	3.50	3.00
Experimental	5.50	3.00	2.00

Tratamiento	GR (mm)		
	Inicial	3 meses	6meses
Control	0.00	1.00	0.00
Experimental	0.00	0.00	0.00

Tratamiento	PD (mm)		
	Inicial	3 meses	6meses
Control	5.00	3.00	3.00
Experimental	5.00	2.50	2.00

Cuadro 7. Resultados a los 3 y 6 meses después del tratamiento (CAL:nivel de inserción, GR: recesión gingival, PD: profundidad al sondeo.)³⁷

9.3 Ácido hialurónico en úlceras orales.

Lee et al. En 2007 evaluó la eficacia del AH en 17 pacientes con enfermedad de Behcet y 16 pacientes con recurrencia de ulceraciones aftosas³⁸

Los pacientes fueron tratados con AH gel 0,2% dos veces al día durante 2 semanas³⁸

- Valoración subjetiva: número de úlceras, VAS período y la curación.
- Valoración objetiva: número y tamaño máximo de la úlcera



Una reducción subjetiva en el número de úlceras fue informada por el 72,7% de los pacientes.³⁸

Una disminución en el período de cicatrización de la úlcera se informó por 72,7% de los pacientes; 75,8% de los pacientes experimentaron mejora en la EAV para el dolor.³⁸

En la inspección Objetivo de las úlceras mostró una reducción de los números en 57,6% de los pacientes, y 78,8% de las úlceras mostraron una disminución de la superficie.³⁸

Entre los signos inflamatorios, hinchazón y calor local mejoraron significativamente después del tratamiento³⁸

Nolan et al. En 2008 estudio en un grupo experimental la aplicación de AH 0.2% en el tratamiento de úlceras recurrentes en 60 pacientes y un grupo control con 56 pacientes³⁹

Los pacientes en el grupo experimental fueron tratados con AH gel 0,2% mientras que los pacientes en el control grupo con placebo (2-3 veces al día durante los próximos 7 días)³⁹

Los parámetros subjetivos de los pacientes, que consiste en el número de úlceras, el período y el nivel de dolor de curación se evaluaron al inicio y después del tratamiento.³⁹

El nivel de dolor se evaluó con la escala visual analógica (EVA). El parámetro de signos inflamatorios se puntuó en una escala de 0 a 3 (0, negativo; 1, leve; 2, moderado; y 3, grave)³⁹



Los pacientes de ambos grupos informaron de una reducción rápida en sus puntuaciones molestias derivadas por sus úlceras. Este nivel de reducción se mantuvo en ambos grupos de tratamiento durante aproximadamente 30 minutos. Después de eso puntajes empezaron a regresar a los niveles basales.³⁹

Hubo un ligero descenso en el número de úlceras, con independencia de tratamientos más el de 7 días. ³⁹

El día 5, los pacientes en el grupo AH tuvieron significativamente menos úlceras que los tratados con placebo. En tanto el tratamiento grupos, se produjeron nuevas úlceras durante todo el período de investigación, pero en el día 4 la incidencia de nueva aparición de la úlcera fue significativamente menor en el grupo AH.³⁹



CAPITULO V. EL ÁCIDO HIALURÓNICO EN REGENERACIÓN TISULAR GUIADA.

Como se mencionó anteriormente la regeneración tisular guiada (RTG) se basa en la colocación de una barrera en íntimo contacto con la superficie dentaria, de tal forma que cubra y proteja el defecto óseo, permitiendo la formación de un nuevo aparato de inserción periodontal en el espacio creado por debajo de la membrana.²

El AH al ser una molécula que inicia la quimiotaxis, proliferación y diferenciación sucesiva de las células mesenquimales, además de formar parte en la inducción de moléculas osteogénicas como la proteína morfogenética ósea y osteopontina puede ser un principal aliado para obtener mejores resultados en el principio de regeneración tisular guiada.⁵

1. Eficacia del ácido hialurónico en regeneración tisular guiada.

De manera cronológica Engstrom en 2001 estudia el efecto anti-inflamatorio y la eficacia del ácido hialurónico sobre la regeneración tisular guiada. Estableció la prueba en dos grupos, uno quirúrgico y otro no quirúrgico.⁴⁰

Resulta muy útil este enfoque de experimentación ya que se pretende determinar bajo qué circunstancias el organismo es capaz de aprovechar mejor las propiedades del AH.⁴⁰

En el grupo quirúrgico se utilizó una membrana bioabsorbible de ácido poliglicólico para ambos sitios de prueba y de control; el ácido hialurónico se colocó en el defecto óseo en los sitios de prueba.⁴⁰

En el grupo no quirúrgico, se realizó raspado y alisado radicular de las bolsas periodontales y el ácido hialurónico se administró 3 veces con un intervalo de 1 semana en las bolsas periodontales de prueba.⁴⁰

La altura del hueso alveolar y los patrones de curación del hueso se analizaron mediante radiografías intraorales digitales y las mediciones de la altura ósea se realizaron en las radiografías blanco y negro digital originales para obtener datos cuantitativos sobre la ganancia o pérdida ósea; el patrón de regeneración ósea fue estudiado en las radiografías con código de color, utilizando un software especialmente diseñado con combinaciones posteriores de las radiografías.⁴⁰

Para evaluar el efecto anti-inflamatorio del ácido hialurónico se tomaron en cuenta los siguientes factores: la inmunoglobulina gingival del fluido crevicular (Ig) G, C3, la prostaglandina E2 (PGE2); la profundidad de sondeo; el sangrado al sondeo y la presencia de placa. Los datos se obtuvieron al inicio del estudio antes del tratamiento, y a las 2 semanas y 1, 3, 6, y 12 meses después del tratamiento.⁴⁰

Dentro de los resultados para los tratamientos quirúrgicos se encontró una ganancia en la altura del hueso en el grupo de ensayo tratado con hialuronano de aproximadamente 0.5 mm a los 12 meses (valor medio 2,2%)⁴⁰ Cuadro 8

Grupo	Meses			
	1	3	6	12
Tratamiento quirúrgico				
Sitios prueba	-1.1%	3.2%	1.6%	2.2%
Sitios de control	0.1%	-0.1%	0.1%	-1.8%
Tratamiento no quirúrgico				
Sitios de prueba	0.9%	0.3%	-1.7%	-1.1%
Sitio control	0.5%	-1.1%	-2.9%	-3.3%

Cuadro 8. se muestra la ganancia de hueso en 1,3,5 y 12 meses.⁴⁰



En cambio, en el grupo de control se observó una reducción en el hueso de aproximadamente -0.4mm (valor medio $-1,8$) ($P < 0,05$) después de 12 meses.⁴⁰

Así que, aunque existió ganancia en el sitio experimental con AH de 0.5 mm , es considerablemente mínima aun considerando que en los sitios de control ocurrió una reducción del hueso de 0.4 mm ⁴⁰

Para los tratamientos no quirúrgicos, la altura del hueso se redujo en un valor medio de $-1,1\%$ (correspondiente a una disminución promedio de aproximadamente $-0,25\text{ mm}$) en el grupo de ensayo tratado con AH y $-3,3\%$ (correspondiente a una disminución media de aproximadamente $-0,75\text{ mm}$) en el grupo de control después de 12 meses.⁴⁰

De acuerdo con las radiografías digitales codificados por colores, los sitios de prueba en la cirugía y los grupos no quirúrgicos mostraron aposición de minerales en los huesos.⁴⁰

La media de las profundidades del sondeo periodontal mostró una reducción de entre $2,5\text{ mm}$ y $4,1\text{ mm}$ en los grupos quirúrgicos y no quirúrgicos.⁴⁰

La diferencia observada en la altura del hueso entre los sitios de ensayo y de control en el grupo quirúrgico después de 12 meses fue de menos de 1 mm , que sólo fue detectable en las radiografías.⁴⁰

No se encontró diferencia estadística en las radiografías en el grupo no quirúrgico, donde se mostró una disminución de la altura ósea para ambos grupos después del raspado y alisado.⁴⁰



De igual manera en 2015 Bhumika Sehdev realizó un estudio en el cual utilizando una malla de e-PTFE evaluó la eficacia del AH, tomó en cuenta parámetros clínicos como la reducción de la profundidad al sondeo, el nivel de inserción y el margen gingival, además de llevar un control radiográfico en 24 defectos óseos de 20 pacientes.⁴¹

El estudio se llevó a cabo en dos grupos, uno control donde solamente se utilizaría la malla de e-PTFE y un grupo experimental, donde además se colocó AH, y se evaluaron los resultados a los 6 meses del tratamiento quirúrgico.⁴¹

En el control radiográfico llevado a cabo en radiografías periapicales tomadas antes y a los 6 meses después del tratamiento se midió el porcentaje de crecimiento óseo y el crecimiento lineal de hueso.⁴¹

Dentro de los resultados a los 6 meses, se observó una reducción de la profundidad al sondeo, siendo de 4.53 mm en el grupo de prueba y de 2.07 en el grupo control. Se observó además una mayor ganancia en el nivel de inserción clínica en el grupo de prueba, siendo 2,20 mm en comparación al grupo de prueba en comparación con el grupo control⁴¹

Radiográficamente hubo mayor reducción de la profundidad de los defectos óseos en el grupo de prueba.⁴¹

En este caso después de evaluar todos los parámetros clínicamente viables se observó una ventaja en los sitios en los cuales se utilizó además de la membrana de e-PTFE al ácido hialurónico.⁴¹

Ahora veamos cuales son los resultados al utilizar otros materiales de relleno en regeneración tisular guiada.

2. Regeneración tisular guiada con proteínas derivadas del esmalte.

En el 2004 Mariano Sanz estudió en setenta y cinco pacientes que presentan periodontitis crónica que presentaron al menos un defecto óseo de una profundidad ≥ 3 mm ⁴²

Se tomaron en cuenta los parámetros de nivel de inserción clínica (NIC), las profundidades de sondeo (PD), la recesión (REC). ⁴²

En 1 año, los defectos tratados con EMD ganaron $3,1 \pm 1,8$ mm de nivel de inserción, frente a $2,5 \pm 1,9$ mm para los defectos donde se realizó GTR; la reducción de profundidad al sondeo fue de $3,8 \pm 1,5$ mm en los sitios con EMD y de $3,3 \pm 1,5$ mm en los sitios tratados con RTG. respectivamente. ⁴²
Cuadro 9.

Reducción de PB	Al año	
	EMD	3.8 mm
	RTG	3.30 mm
Ganancia NIC	Al año	
	EMD	3.1 mm
	RTG	2.50 mm

Cuadro 9 Resultados de ganancia de Nivel de Inserción Clínico y Profundidad de bolsa⁴²
(PB: profundidad de bolsa; NIC: Nivel de inserción clínica; EMD: Proteínas derivadas del esmalte; RTG: regeneración tisular guiada)

3. Regeneración tisular guiada con plasma rico en plaquetas.

Camargo P y col. 2009 Evaluó los beneficios que tiene la incorporación del PRP en el protocolo regenerativo que incluye hueso bovino poroso y RTG en el tratamiento de defectos óseos. ⁴³

Fue un ensayo clínico, controlado, aleatorio y ciego en 23 pares de defectos de dos y tres paredes con profundidad de sondaje de 6 mm o más después de la terapia inicial y 3mm de profundidad en la exposición quirúrgica. Los parámetros clínicos evaluados fueron: PB, Ganancia de IC, llenado del defecto óseo a través de reentrada quirúrgica y se realizó la evaluación antes del tratamiento y a los 6 meses de la cirugía, demostrando que ambas modalidades de tratamiento fueron efectivas en la disminución de la PB, en la ganancia de IC y en el sellado de los defectos óseos. ⁴³

Diferencias postoperatorias fueron observadas entre los dos grupos en la disminución de la PB sitios de control de $0,72 \pm 0,36$ mm y en sitios prueba de $0,90 \pm 0,32$ y en el llenado del defecto óseo de $0,85 \pm 0,36$ en el grupo control y de $0,94 \pm 0,42$ en el grupo prueba, favoreciendo al grupo experimental sin embargo no existieron diferencias estadísticamente significativas.⁴³ Cuadro 10

Signo	Profundidad de Bolsa Reducción Media (mm)
	Final
Control	0.72
Experimental	0.90

Signo	Llenado del defecto óseo Media (mm)
	Final
Control	0.85
Experimental	0.94

Cuadro 10 Ganancia media en mm de Profundidad de bolsa y Llenado óseo⁴³



4.Regeneración tisular guiada en defectos de furca grado II, utilizando ácido hialurónico y una membrana de amnios bioactiva.

Harveen en 2015 evaluó radiográficamente la capacidad regenerativa de AH en RTG utilizando una membrana bioactiva de amnios, en un paciente que presentaba un defecto de furca grado II en el primer molar inferior derecho de una paciente de 29 años.⁴⁴

Después haberse realizado la fase I habitual, es decir, del control de placa, medidas de higiene (uso de hilo dental y técnica de cepillado), raspado y alisado radicular se continuó con la fase II o quirúrgica, se decidió colocar AH junto a una membrana bioactiva de amnios en el área de bifurcación.⁴⁴

La base biológica para la colocación de la membrana del amnios está en proveer una gran cantidad de células madres que puedan favorecer la regeneración de los tejidos periodontales, acelerar la cicatrización, disminuir la inflamación postoperatoria; de tal manera mejorar aún más el resultado regenerador utilizando al AH como material de relleno debido a sus propiedades de quimiotaxis, proliferación y diferenciación sucesiva de las células mesenquimales. Además de la inducción de moléculas osteogénicas como la proteína morfogenética ósea y osteopontina.⁴⁴

Se realizó únicamente una evaluación radiográfica con la ayuda de una malla milimetrada, en donde se observó una zona radiolúcida de 3 mm de manera vertical, por debajo de la furca del primer molar inferior.

Posteriormente a los 4 meses se observó una reducción de 1.5 mm y a los 6 meses una reducción de 2.5 mm por lo que el defecto al finalizar los 12 meses media solo 0.5 mm después de la operación.⁴⁴ Cuadro 11

Grupo	Meses			
	Inicial	4	6	12
Reducción de la zona radiolúcida	0	50%	83%	83%

Cuadro 11. Llenado del defecto de furca grado II.⁴⁴



CONCLUSIONES

Se puede concluir que la aplicación de AH como complemento del tratamiento periodontal no quirúrgico y quirúrgico es seguro, sin embargo, no se pudo asegurar su eficiencia ya que los productos basados en AH utilizados y modos de aplicación son diferentes y los sesgos son altos.

La aplicación del gel del ácido hialurónico en enfermedad periodontal como complemento de la fase I muestra buenos resultados gracias a sus propiedades antiinflamatorias, mejorando las condiciones en poco tiempo.

Al utilizar el ácido hialurónico en regeneración tisular guiada se demostró una mejoría en 6 meses al reducir en un 50% la profundidad al sondeo en los sitios de prueba, en contraste al utilizar proteínas derivadas del esmalte se observó una ganancia de 87% en la neo formación ósea, quien no demostró al menos en este estudio mejorar los valores clínicos fue el plasma rico en plaquetas; en los defectos de furca grado II se observó un llenado óseo de hasta un 83% desde los 6 meses posteriores a la cirugía con ácido hialurónico.

Se propone estandarizar los ensayos clínicos en regeneración tisular guiada con ácido hialurónico para obtener así resultados confiables.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carranza F.A. Newman M. G. Takei. H.H. Klokkevold. P.R. Periodontología clínica. 10a. ed. México: Editorial McGraw Hill Interamericana, 2010. Pp. 45, 56-58
2. Lindhe J. Lang. N.P. Karring T. Periodontología clínica e implantología odontológicas. 5ª. ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2009. Pp. 19-67
3. Vargas A. P. Yañes B.R. Monteagudo A. Periodontología e Implantología. 1a. ed. México, Editorial Panamericana, 2016. Pp 5,6,8,15,16,22
4. Gómez M. E. Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería tisular bucodental. 3a ed. Madrid España: Editorial Panamericana. 2009. Pp. 7-19 36-57
5. Romanelli H. Schinini E. A. 1001 tips en periodoncia, del fundamento biológico a la práctica clínica. Editorial AMOLCA. 2012. Pp. 235,312
6. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic Acid: A boon in periodontal therapy, North American J. of M.S. 2013; 5: 309-315
7. Gontiya G, Galgali S.R. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2012;16 : 184-192
8. Zhao N. Wang. X. Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry. Society for biomaterials. 2016; 104: 1560-1569
9. Casale M. Moppa A. Vella P. Hyaluronic acid: perspectives in dentistry. A systematic review. International J. of Immunopathology and farmacology. 2016: 1-11
10. Gatner P. L. Texto Atlas de Histología, 3a ed. Editorial Mc Graw Hill, 2012. Pp. 215-353



11. Escudero M. Ácido Hialurónico. Hallado en: <http://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/2hialuronico.php>.
12. Nelson D.L. Principios de Bioquímica, 4a ed. Editorial Omega, 2012. Pp. 124-130, 240-245
13. Ballini A. Cantore. S. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in surgical correction of the infra bone defects. International J. of Medical Sciences. 209;6: 65-77
14. Mendes R.M. Silva G.A. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. Archives of oral biology. 2008;53:1155-1162
15. Chen W. Y. J. Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. The wound healing society 1999;7: 79-89
16. Jueris A. Ondrus S. ChronOs Inject in children with benign bone lesions-does it increase the healing rate?. Eur. J. of pediatry surg. 2010; 20: 24-28
17. Baldini A. Zaffare D. Bone-defects healing by high molecular hyaluronic acid: preliminary results. Annali di stomatologia, 2010;1:2-7
18. Kim J.J. Song H.Y. Hyaluronic acid improves bone formation in extraction sockets with chronic pathology: a pilot study in dogs. J. O. P. 2016; 87: 790-795
19. Saranraj P. Naidu M.A. Hyaluronic acid production and application : A Review, , 2013, 853-85
20. Aya K. L. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. Department of basic biomedical sciences. 2013; 22: 579-593
21. Bogaerde L. V. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: Clinical reported of 19 consecutive lesions. Private practice. 2009; 29: 315-317
22. Sukumar S. Drizhal I. Hyaluronic acid and periodontitis. Medical Act. 2007; 50: 225-228



23. Raines A. L. Sunwoo M. Hyaluronic acid stimulates neovascularization during the regeneration of bone marrow after ablation. Nih Public access. 2011; 96: 575-583
24. Santana R. B. Human intrabony defect regeneration with rhFGF-2 and hyaluronic acid- a randomized controlled clinical trial. Journal of Clinical periodontal. 2015; 42: 658-665
25. Cardaropoli G. Enamel matrix proteins in the treatment of deep intrabony defects. Department of periodontology. 2002; 73: 501-504
26. Miron R. J. Twenty years of enamel matrix derivative: the past, the present and the future. Journal of clinical Periodontology. 2016;43: 668-683
27. Sadler T. W. Embriologia Medica. 12a edición, Editorial Woloters Kluwer, 2015, 75-83
28. Aya K. Stern K.R. Hyaluronan in wound healing : Rediscovering a major player. 2014: 579-593.
29. Bansal S. Anad K. S. Hyaluronic acid : A promising mediator for periodontal regeneration Clinical Applications in Periodontics. 2016:14-16
30. Bruckmann B. K. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy : a systematic review.2015:236-246
31. Dahaba E. K. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery : a randomized controlled trial. 2012:1229-1236
32. Krasiński R. T. Hyaluronan-mediated regulation of infl ammation. 2009:683-689
33. Mesa F. Cabrera A. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel . Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. 2002:747-753
34. Komosińska-vassev P. O. Hyaluronan : Structure , metabolism , functions , and role in wound healing.2008:651-659



35. Vandana S. N. Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. Journal of Investigative and Clinical Dentistry. 2011; 2: 162-170
36. Gontiya G, Galgali S.R. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2012; 16 : 184-192
37. Fawzy K.M. Sayed E. E. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized control trial. Clin Oral Invest. 2012; 16: 1229-1236
38. Lee J. H. Jung J. Y. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behcet's disease. Department of dermatology and cutaneous biology research institute. 2008; 22: 590-595
39. Zucchelli G. Bernardi F. Enamel matrix proteins and guided tissue regeneration with titanium-reinforced expanded polytetrafluoroethylene membranes in the treatment of infrabony defects: a comparative controlled clinical trial. Department of periodontology. 2002; 73: 3-12
40. Engstrom P.E. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. Division of Clinical Immunology. 2001; 72: 1192-1200
41. Sehdev B. Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for treatment of infrabony defcets in humans: a clinical and radiographic study. Department of odontology. 2016; 3: 50-56
42. Jepsn K. Jepsen S. Tratment of gingival recession defects with a coronally advanced flap and xenogenic collagen matrix: a multicenter randomized clinical trial. Journal of clinical Periodontology. 2013; 40: 82-89



43. Camargo C. J. H. Histological evaluation of 4 cases of root coverage following a connective tissue graft combined with an enamel matrix derivative preparation. *Journal of periodontology*. 2002; 73: 1534-1543
44. Harveen K.S. Monga C. A roetgenographic assessment of regenerative efficacy of bioactive Gengigel in conjunction with amnion membrane in grade II furcation defect. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2015; 6: 277-280