



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO
EN LA TERAPIA PERIODONTAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ROSA ANGÉLICA HERNÁNDEZ VELÁZQUEZ

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ
ASESORA: Mtra. ANA PATRICIA VARGAS CASILLAS

MÉXICO, D.F.

2014



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 Martha Velázquez García por todo el amor y la dedicación que me ha entregado, porque me ha demostrado que todas las metas se pueden lograr cuando te lo propones, eres mi más grande ejemplo.

Gracias a ti no me doy por vencida.

A mis abuelos Arcadia García Ortiz y Amado Velázquez Arriaga por todos los cuidados, las enseñanzas y el esfuerzo que han realizado día a día para hacer de mí una mejor persona.

A Enrique Velázquez García por el apoyo incondicional que durante todo este tiempo me ha brindado, porque sin ti y sin ese apoyo no podría haber llegado hasta este punto.

A todos y cada uno de los integrantes de mi familia
Gracias por creer en mí.

A Ricardo Santana Anaya por formar parte de mi vida y por escucharme, pero sobre todo por el amor incondicional que me has ofrecido.

A la Mtra. Amalia Cruz Chávez y a la Mtra. Ana Patricia Vargas Casillas por su tiempo y dedicación para poder lograr este trabajo.

A la máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Odontología por permitir mi formación profesional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
3. ÁCIDO HIALURÓNICO.....	9
3.1 Glucosaminoglucanos.....	9
3.2 Generalidades.....	10
3.2.1 Definición y estructura química.....	10
3.2.2 Síntesis.....	12
3.2.3 Degradación.....	13
3.3 Historia.....	13
3.4 Propiedades.....	15
3.4.1 Higroscópico.....	15
3.4.2 Viscoelástico.....	15
3.4.3 Biocompatible.....	16
3.4.4 No inmunogénico.....	16
3.5 Funciones.....	16
3.6 Métodos de obtención.....	17
3.6.1 Fórmulas comerciales.....	20
3.7 Aplicaciones y presentaciones comerciales.....	22
3.7.1 Ácido Hialurónico lineal.....	22
3.7.2 Ácido Hialurónico reticulado.....	23
3.7.3 Ácido Hialurónico derivatizado.....	24
3.8 Efectos adversos.....	25

4. PERIODONTITIS CRÓNICA.....	26
4.1 Características clínicas y radiográficas.....	28
4.2 Clasificación.....	30
4.3 Etiología.....	31
4.3.1 Patógenos periodontales.....	31
4.3.2 Placa bacteriana.....	33
4.3.3 Factores de riesgo.....	35
4.3.4 Susceptibilidad del huésped.....	40
4.4 Patogenia.....	41
4.4.1 Lesión inicial.....	41
4.4.2 Lesión temprana.....	42
4.4.3 Lesión establecida.....	43
4.4.4 Lesión avanzada.....	44
4.5 Diagnóstico.....	45
4.6 Epidemiología.....	45
4.6.1 Prevalencia e Incidencia.....	46
 5. REGENERACIÓN PERIODONTAL.....	 47
5.1 Reparación.....	48
5.2 Regeneración.....	48
5.3 Defectos periodontales.....	49
5.3.1 Recesión gingival.....	49
5.3.2 Defectos óseos.....	50

5.4 Terapia regenerativa periodontal.....	50
5.4.1 Injerto de hueso.....	51
5.4.2 Regeneración tisular guiada.....	52
5.4.3 Matriz derivada del esmalte.....	53
5.4.4 Proteínas óseo morfogenéticas.....	54
5.4.5 Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.....	54
5.4.6 Plasma rico en plaquetas.....	55
 6. EFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA TERAPIA	
PERIODONTAL.....	56
6.1 Efectos del Ácido Hialurónico en el tratamiento de la gingivitis..	56
6.2 Efectos del Ácido Hialurónico al ser usado como un agente quimioterapéutico junto con el raspado y alisado radicular.....	57
6.3 Efectos del Ácido Hialurónico en la cicatrización de la herida periodontal.....	59
6.3.1 Fase de inflamación.....	60
6.3.2 Fase de granulación.....	61
6.3.3 Angiogénesis.....	61
6.4 Efecto bacteriostático del Ácido Hialurónico.....	62
6.5 Efectos del Ácido Hialurónico en la regeneración de los tejidos periodontales.....	63
6.5.1 Regeneración ósea.....	64
 7. CONCLUSIONES.....	68
 8. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	70



1. INTRODUCCIÓN

Debido al estilo de vida que se ha adoptado, hoy en día la estética es una prioridad en la mayoría de las personas, ya que por medio de ésta buscan mantener su belleza y juventud; por lo tanto los pacientes recurren a las últimas tendencias en cuanto a procedimientos quirúrgicos se refiere, con la finalidad de lograr su objetivo.

Actualmente los avances en Odontología, especialmente en el área de Periodoncia se han dado a partir de la necesidad de satisfacer la demanda de los pacientes por mantener sus órganos dentarios en la cavidad oral; y de ésta forma alcanzar sus expectativas estéticas.

Dentro de los avances para mantener los órganos dentarios en la cavidad oral, así como para mejorar las condiciones del periodonto, se encuentra la regeneración de los tejidos periodontales, la cual se basa en el proceso biológico mediante el cual la estructura y la función de un tejido perdido se restablece en la medida de lo posible, con la ayuda de diversos biomateriales.

Los biomateriales utilizados en la regeneración de los tejidos periodontales incluyen al Ácido Hialurónico, este biomaterial ha sido empleado debido a que acelera el proceso de cicatrización en dichos tejidos, a su biocompatibilidad, así como a sus propiedades higroscópicas, viscoelásticas, bacteriostáticas y no inmunogénicas. Las cuales lo convierten en un biopolímero actualmente sintetizado y estabilizado para prolongar su vida media dentro del organismo, y de ésta manera proveer sus efectos benéficos.



Finalmente el propósito de éste trabajo es conocer los avances relacionados con los efectos que tiene el Ácido Hialurónico cuando es empleado en la terapia periodontal.



2. OBJETIVOS

- Conocer las propiedades del Ácido Hialurónico.
- Describir los métodos y las fuentes de obtención del Ácido Hialurónico.
- Identificar las aplicaciones del Ácido Hialurónico en Periodoncia.
- Distinguir los efectos del Ácido Hialurónico en la terapia periodontal.



3. ÁCIDO HIALURÓNICO

3.1 Glucosaminoglucanos

Los glucosaminoglucanos (también conocidos como mucopolisacáridos) son carbohidratos complejos con carga negativa, que contienen azúcares amino y ácidos urónicos. Están asociados generalmente con una pequeña cantidad de proteína, formando los proteoglucanos.

El glucosaminoglucano (GAG) es un polisacárido no ramificado constituido por unidades de disacáridos repetidas, uno de los componentes del disacárido repetitivo siempre es un aminoazúcar, ya sea D-glucosamina o D-galactosamina; y el otro componente es un azúcar ácido (también conocido como ácido hurónico), ya sea ácido L-glucurónico o ácido L-idurónico.^{1, 2}

Existen seis clases de glucosaminoglucanos: sulfato de queratina I y II, 4-sulfato y 6-sulfato de condroitín, sulfato de dermatina, heparina, sulfato de heparina y Ácido Hialurónico (AH); se dividen según su composición monomérica, el tipo de enlaces y el grado y la localización de las unidades sulfato.^{3, 4}

Los glucosaminoglucanos tienen la capacidad de unir grandes cantidades de agua, y junto con componentes fibrosos como el colágeno, forman la matriz extracelular; la cual ocupa los espacios extracelulares, particularmente de los tejidos conjuntivos (por ejemplo el cartílago, la piel y las paredes de los vasos sanguíneos).^{5, 6}

La matriz extracelular desempeña funciones muy diversas: constituye la unión mecánica entre las células, forma estructuras con propiedades mecánicas especiales, forma sistemas de filtración, separa las células y los tejidos y forma canales de conducción por los cuales pueden orientarse las células que deben desplazarse.^{4, 6}

3.2 Generalidades

3.2.1 Definición y estructura química

El Ácido Hialurónico también conocido como Hialuronano o Hialuronato, es un glucosaminoglucano de alto peso molecular.⁷

Es un polisacárido lineal, formado por unidades de disacáridos en las que la N-acetilglucosamina y el ácido glucurónico se encuentran unidas por enlaces glucosídicos alternados $\beta 1, 3$ y $\beta 1, 4$ respectivamente.^{8, 9}

Debido a este tipo de enlaces las moléculas del Ácido Hialurónico pueden contener miles de disacáridos, que se unen en forma helicoidal. Cada unidad de disacárido tiene un grupo carboxilo, cuatro grupos hidroxilo y un grupo acetamido. Por cada 3 unidades de disacáridos se forma una vuelta de la hélice.³ (Fig. 1)

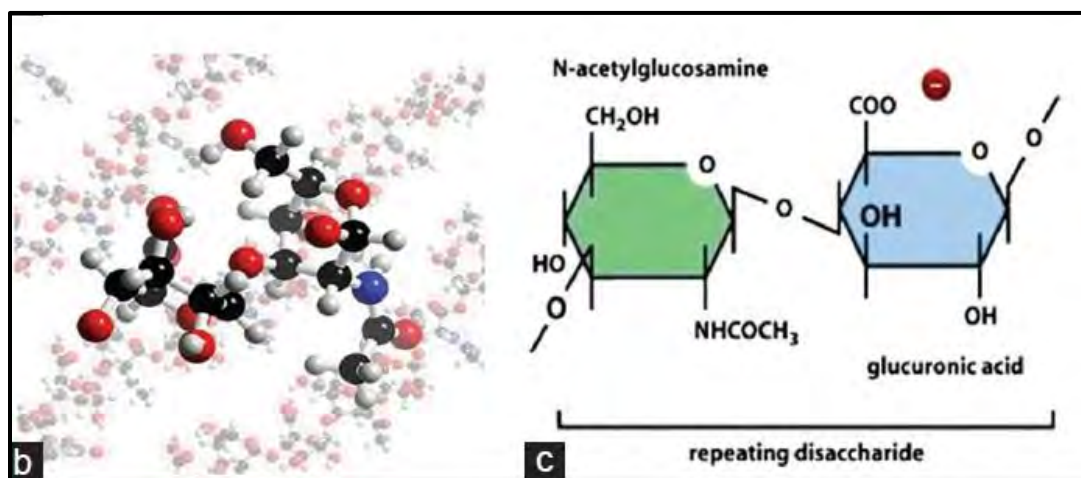


Fig. 1 Estructura química del Ácido Hialurónico.¹⁰

El número de unidades de disacáridos en una molécula de Ácido Hialurónico es aproximadamente de 10,000, pero han sido reportadas cadenas con hasta 25,000 unidades. Ya que el tamaño de los polímeros varía de acuerdo al tejido en el que se encuentra el Ácido Hialurónico.³

El Ácido Hialurónico es el único glucosaminoglucano que no contiene grupos sulfato y no está unido covalentemente a una proteína central.³ Está cargado negativamente porque la D-glucosamina está acetilada y el ácido D-glucurónico contienen grupos carboxilos.²

Se une a los proteoglucanos para proporcionarle integridad a los tejidos; es el más abundante en la matriz extracelular de los tejidos conectivos incluyendo: tejidos periodontales, la dermis y la epidermis (0.5 mg/g), cordón umbilical (4mg/mL), líquido sinovial (3-4 mg/mL), humor vítreo del ojo (0.1 mg/mL).⁸ (Fig. 2)



Fig. 2 Presencia de Ácido Hialurónico en diferentes partes del cuerpo.¹¹

En los tejidos periodontales se ha identificado Ácido Hialurónico, siendo más abundante en los tejidos no mineralizados (encía y ligamento) y en menor cantidad en los tejidos mineralizados (cemento y hueso alveolar).¹⁰

Algunas cantidades significativas de AH también se encuentran en pulmón, riñón, cerebro, tejidos musculares, en el suero sanguíneo y en las paredes arteriales.⁹



Se estima que en el cuerpo de una persona de 70 kg, se encuentran de 7 a 15 gramos de Ácido Hialurónico en diferentes tejidos. La piel es la que contiene más del 50% del total de AH en el cuerpo.³

Por otra parte el Ácido Hialurónico también se puede encontrar en las crestas de los gallos, en las algas, en los moluscos, en las aletas de tiburón y en las cápsulas que rodean a algunas bacterias como *Pasteurella multocida*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus zooepidermicus*.⁸

Ya que el polímero de Ácido Hialurónico es producido en los animales y en las bacterias mencionadas anteriormente es idéntico, la defensa inmune del huésped no se activa, por lo tanto es biocompatible.³

3.2.1 Síntesis

La síntesis celular del Ácido Hialurónico es un proceso único y altamente controlado; la cual se lleva a cabo en la membrana plasmática, por una clase de proteínas integrales de la membrana llamadas hialuronano sintasas de las cuales existen tres tipos: HAS1, HAS2 y HAS3.

Las enzimas hialuronano sintasas sintetizan grandes polímeros lineales de la repetida estructura de disacáridos de Ácido Hialurónico mediante la adición alternativa de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina a la cadena en crecimiento usando sus azúcares como sustratos.⁹

Sin embargo también es sintetizado por varias células de los tejidos periodontales, incluyendo fibroblastos y queratinocitos (en el ligamento periodontal), cementoblastos (en el cemento) y osteoblastos (en el hueso alveolar).¹⁰

3.2.3 Degradación

El Ácido Hialurónico tiene una vida media que oscila entre medio día a 2 o 3 días.⁷ Por ejemplo en la piel es de aproximadamente de 24 horas, en el ojo de 24 a 36 horas, en el cartílago de 1 a 3 semanas y 70 días en el humor vítreo.⁸

Es degradado a través de una familia de enzimas llamadas hialuronidasas, de las cuales existen tres tipos: hialuronidasa, β -D-glucuronidasa y β -N-acetilhexosaminidasa. A lo largo del cuerpo, estas enzimas se encuentran en diversas formas, intracelularmente y en el suero.

Por otra parte algunas bacterias como *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, producen hialuronidasa como un medio para aumentar la movilidad a través de los tejidos del cuerpo y como un disfraz antigénico que impide su reconocimiento por los fagocitos del sistema inmune.⁹

3.3 Historia

En 1880 un químico francés llamado Portes, observó por primera vez que la mucina del cuerpo vítreo (a la cual llamó hialomucina), se comportaba de diferente forma en comparación con otros mucoides presentes en la córnea y en el cartílago. Este descubrimiento se considera que es el primer informe vinculado con el Ácido Hialurónico.³

Cincuenta y cuatro años después en 1934, Meyer and Palmer (científicos de la Universidad de Columbia, Nueva York), describieron un procedimiento para aislar un glucosaminoglucano del cuerpo vítreo de los ojos de bovinos; Ellos propusieron el nombre de Ácido Hialurónico, ya que se deriva de la palabra griega *hyalos* (vidrio) y además porque contiene dos moléculas de azúcar una de las cuales era el ácido urónico.¹⁰



El Ácido Hialurónico fue utilizado comercialmente por primera vez en 1942 cuando Endre Balazs solicitó una patente para usarlo como un sustituto de clara de huevo en los productos de panadería.

En 1950 la estructura química del Ácido Hialurónico se resolvió esencialmente por Meyer y Palmer, pero para finales de la década de los 50s se realizó la primera aplicación médica del AH en humanos, mediante un reemplazo del cuerpo vítreo durante una cirugía ocular.⁹

A principio de los 70s, los procesos de extracción de los tejidos animales fueron optimizados para eliminar la proteína y para reducir la degradación del Ácido Hialurónico. Por otra parte, los primeros estudios sobre la producción de AH a través de la fermentación de bacterias y síntesis química eran iniciados.

En 1979 se obtuvo la primera patente de Ácido Hialurónico ultra puro aislado de las crestas de los gallos; este fue el comienzo de la producción industrial de AH de origen animal para aplicaciones humanas y en el año 1980, utilizando los métodos de Balasz Pharmacia (Suecia) fue introducido Healon, un producto utilizado en la cirugía de cataratas.³

Posteriormente el término "Ácido Hialurónico" se introdujo en 1986 para cumplir con la nomenclatura internacional de polisacáridos y se atribuye a Endre Balazs. Se inventó para abarcar las diferentes formas que puede tomar la molécula, por ejemplo, la forma de ácido, Ácido Hialurónico y las sales, tales como hialuronato de sodio.^{4, 9}

En 1993 De Angelis y col. aislaron de *Streptococcus pyogenes* el gen codificador para una sola enzima que polimeriza N-acetilglucosamina y ácido glucurónico en el Ácido Hialurónico.³



Finalmente el Ácido Hialurónico fue aislado de muchas otras fuentes y las propiedades físicoquímicas de la estructura y la función biológica de este polisacárido se estudiaron en numerosos laboratorios.⁹

3.4 Propiedades

El Ácido Hialurónico posee propiedades únicas, que lo hace útil en diferentes áreas médicas. Estas propiedades son funciones del peso molecular del polímero, la concentración y las condiciones del ambiente.^{8, 10}

3.4.1 Higroscópico

El Ácido Hialurónico es una de las moléculas más hidrofílicas en la naturaleza. Cuando el AH es incorporado en solución acuosa, se produce el enlace de hidrógeno entre el carboxilo adyacente y los grupos N-acetilo; esta característica le permite al Ácido Hialurónico mantener la rigidez conformacional y retener agua. Es decir puede aumentar hasta 1000 veces su volumen de agua. Por ejemplo un gramo de Ácido Hialurónico puede unir hasta 6 L de agua.^{5, 10}

3.4.2 Viscoelástico

La naturaleza viscoelástica se refiere al comportamiento del Ácido Hialurónico, debido a que exhibe la elasticidad de un gel en combinación con la viscosidad de un fluido. El Ácido Hialurónico tiene la propiedad de ser viscoelástico, porque cuando se comprime una disolución de Ácido Hialurónico, el agua contenida sale y fuerza al Ácido Hialurónico a ocupar un volumen más pequeño. Cuando se libera la compresión, el Ácido Hialurónico vuelve a su volumen original, hidratado, por la repulsión de sus cargas negativas.² La propiedad viscoelástica del Ácido Hialurónico, está controlada por la concentración y el peso molecular de las cadenas.⁴



3.4.3 Biocompatible

Al ser un componente natural de muchos tejidos humanos, el Ácido Hialurónico es altamente biocompatible, una propiedad que es esencial para la aplicación en biomedicina.

3.4.4 No Inmunogénico

Las moléculas de Ácido Hialurónico presentan la misma estructura en todas las especies y en todos los tejidos, por lo tanto es difícil que lo detecte el sistema inmunológico.^{8, 10}

3.5 Funciones

Las funciones del Ácido Hialurónico dependen del tamaño de la molécula:

- Alto peso molecular ($> 5 \times 10^5$ Da)
- Mediano peso molecular ($2 \times 10^4 - 10^5$ Da)
- Bajo peso molecular ($6 \times 10^3 - 2 \times 10^4$ Da).³

El AH ha sido estudiado y aplicado en diferentes ramas de la medicina como: Oftalmología, Ortopedia, Dermatología y Periodoncia; debido a que tiene una gran variedad de funciones en el cuerpo humano como:

- Lubricación de los ojos.
- Mantenimiento de las propiedades físicas de los tejidos.
- Sirve como complemento para la lubricación de las articulaciones.
- Mantiene la hidratación de la piel.
- Facilita la cicatrización y regeneración de las heridas quirúrgicas.
- Sirve para el llenado de espacios.
- En funciones celulares como mitosis, migración e inflamación.
- En la evolución de tumores y metástasis.^{7, 8, 9}



En los últimos años el Ácido Hialurónico se ha convertido en una palabra de moda como sinónimo de juventud, belleza, alivio del dolor y cicatrización acelerada. El cuerpo produce grandes cantidades de AH todos los días. Sin embargo, las células no siempre producen el suficiente Ácido Hialurónico, cuando disminuye su producción, se traduce en dolor de las articulaciones, rigidez miofacial, envejecimiento de la piel (sequedad y arrugas), así como cicatrización lenta de las heridas.⁴

3.6 Métodos de obtención

Actualmente existen dos métodos que compiten por la producción de Ácido Hialurónico industrial que son: la extracción a partir de tejidos animales, como los ojos de la especie bovina y crestas de gallo, la producción microbiana mediante el uso de fermentadores. Estas tecnologías producen Ácido Hialurónico de alto peso molecular para aplicaciones biomédicas y cosméticas.^{3, 8}

Ácido Hialurónico de origen animal

Es el método tradicional para la producción de Ácido Hialurónico, y se basa en la extracción de este glucosaminoglucano con un disolvente (cloruro de cetilpiridinio CPC) o con enzimas proteolíticas (papaína, pepsina, pronasa, y tripsina) a partir de extractos de tejidos animales. Pero este método, se ve obstaculizado por varias limitaciones técnicas. Un inconveniente en el proceso de extracción es la degradación inevitable, causada por la actividad endógena de la hialuronidasa en los tejidos animales.^{3, 8}

Como en cualquier proceso para la producción de compuestos terapéuticos de origen animal, existe un riesgo potencial de contaminación con proteínas, ácidos nucleicos y virus, pero esto puede ser minimizado mediante el uso de tejidos de animales sanos, la cromatografía, la ultrafiltración y la filtración estéril.³



Recientemente, se informó la extracción de Ácido Hialurónico a partir de los ojos de pescado como un recurso alternativo, sin embargo, las fuentes más accesibles para la producción de AH de alto peso molecular son: las crestas de gallo, el cuerpo vítreo de los ojos de ganado, el fluido sinovial bovino y los cordones umbilicales humanos.^{3, 8}

Por lo tanto los procedimientos de extracción y purificación, el consumo de tiempo y la mano de obra, hacen que la producción sea muy costosa. Debido a estos inconvenientes desde los 80's la producción microbiana está reemplazando gradualmente la extracción a partir de los tejidos animales.^{4, 8}

Pharmacia (Suecia), Pfizer (EE.UU.), Genzyme (EE.UU.), y Diosynth (Países Bajos) se encuentran entre las primeras empresas que producen Ácido Hialurónico a partir de residuos animales. Estas preparaciones de Ácido Hialurónico comercialmente disponibles tienen un alto peso molecular.³

Ácido Hialurónico de origen no animal (fermentación bacteriana)

El desarrollo de la producción de Ácido Hialurónico por fermentación bacteriana se inició en los años 60, cuando se reconoció que las fuentes de Ácido Hialurónico de origen animal pueden contener proteínas indeseadas, causando posibles respuestas inflamatorias alérgicas.³

Las industrias han recurrido a procesos de fermentación bacteriana con la esperanza de obtener un polímero comercialmente viable. En la fermentación bacteriana, el polisacárido extracelular se libera en el medio de crecimiento y el control de las características del polímero y los rendimientos del producto son factibles. La cantidad de biopolímero que puede ser producida por esta ruta es teóricamente ilimitado.⁴

Las bacterias capaces de sintetizar Ácido Hialurónico son el *Streptococcus equi* (un patógeno equino), *Streptococcus uberis* (un patógeno bovino), *Streptococcus equisimilis* (un patógeno para animales), *Streptococcus pyogenes* (un patógeno humano), *Pasteurella multocida* y *Streptococcus zooepidemicus*. Estas bacterias anaerobias presentan una capa traslúcida viscosa alrededor de las colonias de las bacterias, que se puede atribuir a la síntesis de Ácido Hialurónico (Fig. 3).⁸

Aunque para la producción de Ácido Hialurónico, las cepas más utilizadas son las de *Streptococcus equi* y la de *Streptococcus zooepidemicus* las cuales utilizan la glucosa, el almidón, la lactosa, la sacarosa y la dextrina como fuente de carbono.³

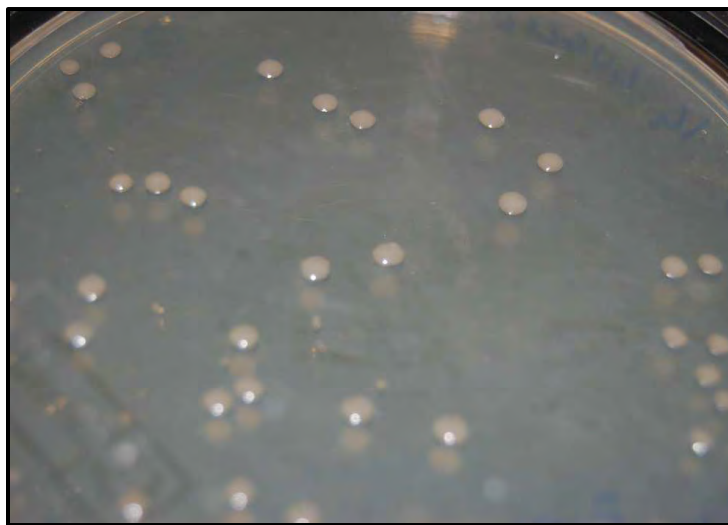


Fig. 3 Colonias de *Streptococcus zooepidemicus* productoras de Ácido Hialurónico.⁸

La extracción de Ácido Hialurónico a partir de la fermentación bacteriana es un proceso relativamente sencillo con altos rendimientos. Una ventaja es que las células microbianas pueden ser fisiológicamente y/o metabólicamente adaptadas para producir más Ácido Hialurónico de alto peso molecular, así como el uso de fuentes de carbono como el almidón y la lactosa que están disponibles a costos más bajos.^{3, 8}



La producción de Ácido Hialurónico por fermentación de las cepas de estreptococos es una tecnología madura, ofreciendo polímeros de alto peso molecular y altamente puros, adecuados para aplicaciones médicas, farmacéuticas y cosméticas.

Las compañías que producen toneladas anuales de Ácido Hialurónico por fermentación estreptocócica son, por ejemplo, Q-Med (Uppsala, Suecia), Lifecore Biomédica (Chaska, EE.UU.), y Genzyme (Cambridge, EE.UU.).³

3.6.1 Fórmulas comerciales

En algunos de los campos de aplicación, el Ácido Hialurónico es usado en su forma lineal natural. Sin embargo, para muchos fines, requiere modificaciones químicas.

Generalmente se somete a procesos de:

- Derivatización (modificación de la cadena lineal), incluye procesos de esterificación y sulfatación
- Reticulación (formación de enlaces covalentes entre las cadenas de Ácido Hialurónico, para formar redes tridimensionales de Ácido Hialurónico). (Fig. 4).

Por ejemplo el Ácido Hialurónico lineal es degradado rápidamente, antes de poder proporcionar sus efectos ventajosos, es decir muestra una menor persistencia *In vivo*. Por el contrario el Ácido Hialurónico modificado es menos susceptible a la hidrólisis química y enzimática, muestra una prolongada persistencia *In vivo*, debido a que la modificación proporciona una estructura rígida.^{8, 10}

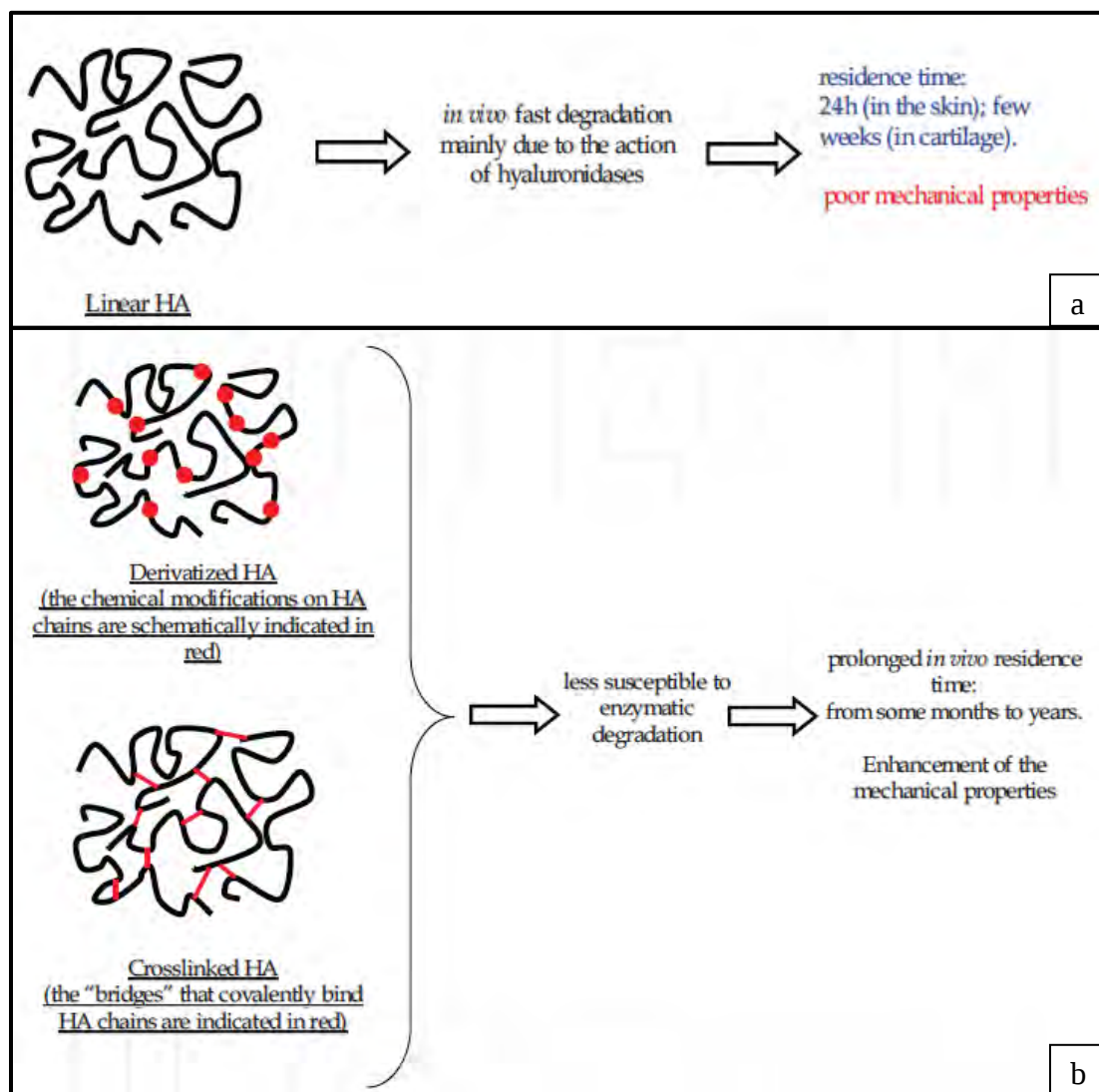


Fig. 4. Ácido Hialurónico a) lineal, b) derivatizado y reticulado respectivamente. ⁸

Los procesos de modificación se realizan en los grupos carboxilo e hidroxilo de los polímeros; como consecuencia, se reduce la solubilidad del polímero de Ácido Hialurónico en agua y hace que sea más estable en el ambiente fisiológico; estos procesos también mejoran las propiedades mecánicas específicas del material. ⁸



En varias fórmulas comerciales el Ácido Hialurónico (lineal o modificado químicamente) también se encuentra en combinación con otros polímeros (condroitín sulfato y carboximetilcelulosa).⁸

3.7 Aplicaciones y presentaciones comerciales

Se han desarrollado una variedad de preparaciones disponibles en el mercado de Ácido Hialurónico derivatizado y de materiales de Ácido Hialurónico reticulado, para la administración de fármacos; estos materiales se crean en diferentes formas como películas, microesferas, fibras, e hidrogeles.⁹

3.7.1 Ácido Hialurónico lineal

La aplicación de Ácido Hialurónico lineal se encuentra principalmente en productos cosméticos, en oftalmología y en la cicatrización de heridas.

En los cosméticos: se utiliza como un componente hidratante, casi todas las principales marcas de cosméticos presentan una línea de cremas basada en Ácido Hialurónico; debido a que se forma una capa que absorbe la humedad del aire, además estimula la migración de células epiteliales y permite que las sustancias activas contenidas en los cosméticos persistan en la zona de aplicación y, finalmente, penetren más fácilmente en la epidermis. Por lo tanto, estos cosméticos ayudan a hidratar la piel y a restaurar la elasticidad reduciendo la profundidad de las arrugas, también tienen la capacidad para proteger la piel contra la radiación UV.

En Oftalmología: se utiliza como el ingrediente activo de muchas formulaciones para el lavado de ojos. Por ejemplo Hyalistil® de Sify (Italia) es una solución de Ácido Hialurónico de sodio al 0.2% indicada para la estabilización de la película lagrimal y para la hidratación y la lubricación de la córnea.⁸



También es utilizado para aumentar la comodidad durante la aplicación de los lentes de contacto. Por ejemplo Blink Contacts® de AMO (USA) son gotas para los ojos que contienen Ácido Hialurónico al 0.15% indicadas para la prolongación de la comodidad de los lentes de contacto.

En la cicatrización de heridas: se utiliza para favorecer la curación en el tratamiento general de las irritaciones de la piel y lesiones. Por ejemplo Jaloplast cream® Fidia (Italia) es una preparación que contiene principalmente Ácido Hialurónico al 0.2% indicada para el revestimiento de las lesiones agudas y crónica (abrasiones, injertos de piel, incisiones posquirúrgicas, quemaduras de primer y segundo grado, úlceras). Este producto permite la cicatrización más rápida y la recuperación de las lesiones.⁸

Gengigel® Ricerfarma (Italia) es un gel para uso oral que contiene fracciones de Ácido Hialurónico de alto peso molecular es una concentración al 0.2%. Por sus efectos, es utilizado en el tratamiento de la gingivitis inducida por placa así como coadyuvante en el raspado y alisado radicular. Está disponible en diferentes presentaciones para ayudar a la eficacia del tratamiento y al cumplimiento del paciente a largo plazo; se presenta en tubos y aplicadores para su uso dentro de la cirugía, así como en enjuague bucal y en sprays orales para que los pacientes continúen el tratamiento en casa.¹²

3.7.2 Ácido Hialurónico reticulado

La aplicación de Ácido Hialurónico reticulado se encuentra especialmente en la medicina estética y en el tratamiento de la osteoartritis.

En la medicina estética: los rellenos dérmicos basados en Ácido Hialurónico se han convertido en la respuesta más acertada a la actual demanda masiva del aumento no quirúrgico de los tejidos blandos. Debido al gran impacto



clínico y comercial, casi cada compañía productora de dispositivos médicos ha lanzado un relleno dérmico basado en Ácido Hialurónico.

Por ejemplo Restylane® de Q-med (Suecia) en una concentración de 20 mg/mL y Hyalaform® también llamado Hyalan B gel de Genzyme (Boston) en una concentración de 5.5 mg/mL. Las inyecciones intradérmicas de rellenos de Ácido Hialurónico se utilizan para rellenar arrugas y para aumentar el volumen de los tejidos blandos como los labios y el busto.

En el tratamiento de la osteoartritis: es capaz de suprimir la degeneración del cartílago, protege las superficies del tejido blando de las articulaciones, normaliza las propiedades del líquido sinovial y reduce la percepción del dolor.

Por ejemplo Sinvisc® de Biomatrix, Hyalgan® de Fidia, Orthovisc® de Anika y Synovial® de IBSA son productos usados en el tratamiento de la osteoartritis.

3.7.3 Ácido Hialurónico derivatizado

Los ésteres de Ácido Hialurónico son los productos a base de Ácido Hialurónico derivatizado más utilizados. Su aplicación se encuentra especialmente en la ingeniería de tejidos. Uno de los materiales más dotados está representado por HYAFF® de Fidia Advanced Biopolymers (Italia), un éster bencílico de Ácido Hialurónico. En particular, HYAFF-11® se utiliza en muchas aplicaciones médicas, por ejemplo para la reparación de los tejidos, la liberación controlada de fármacos y la regeneración del nervio. También demostró ser eficaz como un andamio para la piel y la regeneración del cartílago. Está disponible en diferentes formas: películas, gasas, esponjas, tubos y microesferas.⁸



Laserskin® fue aplicado con éxito en el tratamiento de quemaduras y lesiones de la piel y Hyalograft C autoinjerto® es un andamio enriquecido con condrocitos autólogos aplicado para el tratamiento de defectos del cartílago.⁸

Hyaloss matrix® es un producto compuesto de un éster bencílico de Ácido Hialurónico en una concentración que oscila entre 20 a 60 mg/ml. Hyaloss matrix® es un producto manufacturado como un sólido en forma de fibras que cuando es hidratado forma un gel, y libera Ácido Hialurónico puro durante 10 días. Es un gel biodegradable y biocompatible, que puede adaptarse a la consistencia deseada mediante la regulación del volumen de sangre o solución salina.

3.8 Efectos adversos

Dentro de los efectos secundarios que presenta el Ácido Hialurónico aunque no son severos encontramos:

- Hematoma
- Edema
- Enrojecimiento
- Prurito
- Dolor y sensibilidad en el sitio de la inyección.¹²

4 PERIODONTITIS CRÓNICA

La periodontitis es una enfermedad infecciosa que ocasiona la destrucción de los tejidos de soporte del diente (Fig.5), el grado de destrucción difiere ampliamente entre las distintas formas de esta enfermedad.

La destrucción periodontal es un proceso episódico con estadios de destrucción activa, seguida de episodios de remisión, además de ser sitio específica.¹³

Es una de las principales causas de pérdida de dientes en el mundo.¹⁴

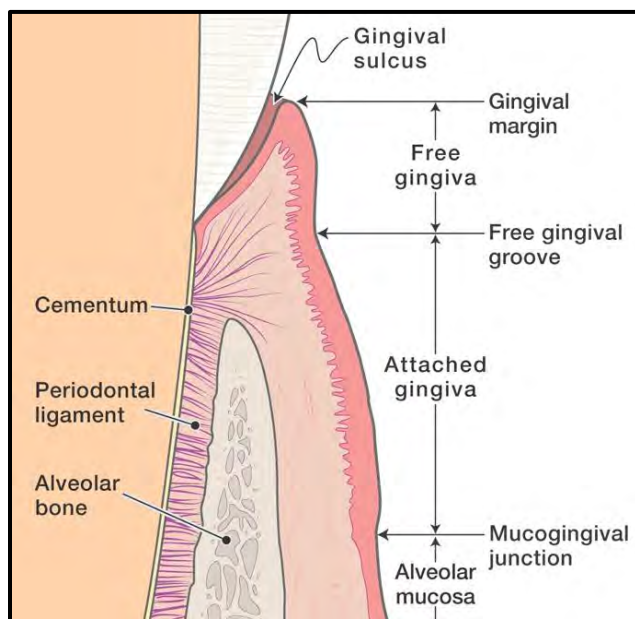


Fig. 5 Tejidos de soporte del diente.¹⁵

Actualmente se considera que existen tres formas principales de periodontitis: crónica, agresiva y como manifestación de enfermedades sistémicas.¹⁶ Cada una de ellas con sus respectivas características.

La clasificación de las enfermedades y lesiones que afectan los tejidos del periodonto, se presentaron y analizaron en el International Workshop for the Classification of the Periodontal Disease de 1999, organizado por la American Academy of Periodontology (AAP).¹⁶ Dentro de esta clasificación se encuentra el término “Periodontitis Crónica”.

La periodontitis crónica es la más común de las formas de periodontitis, tiene su expresión significativa en la edad adulta, para su desarrollo se requiere de una gingivitis precursora, aunque no todas las gingivitis progresan a periodontitis.¹³

La periodontitis crónica se ha definido como una enfermedad infecciosa que causa inflamación dentro de los tejidos de soporte dental, pérdida progresiva de la inserción y pérdida ósea (Fig. 6).¹⁶



Fig. 6 Periodontitis crónica.¹⁶

4.1 Características clínicas y radiográficas

La mayoría de los pacientes con periodontitis presentan la forma crónica y en la mayoría de los casos la enfermedad progresa lentamente; aunque pueden presentarse episodios cortos de pérdida rápida de inserción.¹⁷

Las características clínicas en los pacientes con periodontitis crónica (Fig. 7) pueden incluir:

- Acumulación de placa supragingival y subgingival
- Inflamación gingival
- Formación de cálculos supragingivales y subgingivales
- Formación de bolsas periodontales (pueden variar las profundidades)
- Pérdida de la inserción periodontal
- Pérdida de hueso alveolar
- Movilidad dental
- Supuración ocasional.¹⁶



Fig. 7 Características clínicas de la periodontitis crónica.¹⁷

La inflamación gingival puede detectarse sólo como hemorragia, ya sea espontánea o como respuesta a un estímulo, también se pueden encontrar exudados de líquido crevicular.

Dentro de los cambios que se presentan en la encía encontramos: tumefacción de ligera a moderada, alteraciones en el color (desde un color rojo pálido hasta un color magenta). Así como la pérdida del puntilleo gingival y cambios en la topografía de la superficie que pueden incluir márgenes gingivales enrollados o romos y papilas aplanadas o en forma de cráter.

Dentro de las manifestaciones que pueden ser observadas mediante radiografías, encontramos una pérdida ósea horizontal y vertical.¹⁶ (Fig. 8)



Fig. 8 Pérdida ósea horizontal y vertical.¹⁸



4.2 Clasificación

La periodontitis crónica puede clasificarse de acuerdo a su extensión como:

- Una enfermedad localizada, debido a que menos del 30% de los sitios evaluados muestran pérdida ósea y de inserción
- Una enfermedad generalizada, ya que más del 30% de los sitios se ven afectados.

La extensión se calcula por el número de sitios afectados.

También se puede describir la enfermedad de acuerdo a su severidad como:

- Leve de 1 a 2 mm
- Moderada de 3 a 4 mm
- Severa ≥ 5 mm

Con base a la cantidad de pérdida de la inserción clínica por sitio afectado. ¹⁶

Los estudios epidemiológicos demuestran que el progreso de la enfermedad es generalmente lento y continuo, y la severidad se relaciona directamente con la presencia de placa bacteriana y el cálculo dental. ¹³

4.3 Etiología

La etiología de la Periodontitis Crónica es multifactorial, de tal forma, que en su desencadenamiento participan algunas de las especies bacterianas que se encuentran en la cavidad bucal, factores de riesgo y la respuesta del huésped.^{14, 19} La acumulación de placa bacteriana en los dientes se considera el agente de inicio en la etiología de la periodontitis crónica. Aunque la periodontitis crónica puede presentarse de manera localizada o generalizada, las dos formas son idénticas en cuanto a su etiología y patogenia.¹⁶

4.3.1 Patógenos periodontales

Se han detectado más de 700 especies en la cavidad oral, pero por otra parte, diferentes estudios han observado similitudes en los patógenos periodontales (Fig. 9), al encontrar que en los pacientes con periodontitis crónica están presentes y en forma conjunta la mayoría de los siguientes microorganismos:

- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- *Porphyromona gingivalis*
- *Treponema denticola*
- *Prevotella intermedia*
- *Prevotella nigrescens*
- *Tannerella forsythia*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Peptostreptococcus micros*
- *Campylobacter rectus*.¹⁸

Además de los ya mencionados, Ardila y Guzmán analizaron a 76 pacientes con periodontitis crónica, de los cuales en 20 del total de los pacientes encontraron e identificaron microorganismos inusuales que incluyen bacilos entéricos gramnegativos y levaduras.²⁰

Por otra parte Berezow y Darveau mencionaron que investigaciones recientes han propuesto dos especies diferentes de herpes, el virus de Epstein-Barr y el Citomegalovirus humano, los cuales actúan de forma sinérgica con las bacterias en la patogénesis de la periodontitis.¹⁴

La característica que comparten los microorganismos inusuales es la de ser patógenos oportunistas, ya que se consideran parte de la microbiota normal en determinados sitios anatómicos, pero aprovechan las condiciones de inmunosupresión para originar o agravar una enfermedad.

Sin embargo, algunas investigaciones han demostrado que la frecuencia relativa de cada microorganismo varía entre poblaciones de diferentes orígenes geográficos, concluyendo que la prevalencia de patógenos periodontales específicos cambia entre individuos del mismo ambiente y entre distintas etnias y países.²⁰

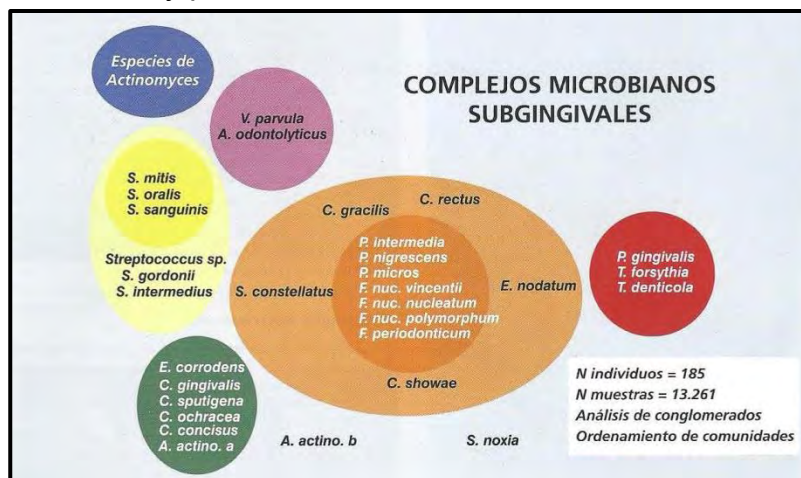


Figura 9. Patógenos periodontales.¹⁸



4.3.2 Placa bacteriana

La placa bacteriana se define clínicamente como una sustancia estructurada, resistente, de color amarillo-grisáceo que se adhiere vigorosamente a las superficies de los dientes, incluidas las restauraciones removibles y fijas. La placa está integrada principalmente por bacterias en una matriz de glucoproteínas salivales y polisacáridos extracelulares. Por lo tanto es considerada una biopelícula.

El número de bacterias en la placa supragingival en una sola superficie dental llega a exceder un billón (10^9) de bacterias, en un surco sano puede haber desde mil (10^3) y en una bolsa periodontal profunda más de cien millones (10^8) de bacterias.¹⁶

La placa bacteriana se clasifica de acuerdo con su posición en la superficie dental hacia el margen gingival en:

- Placa supragingival se encuentra en la corona clínica del diente; cuando está en contacto directo con el margen gingival, se le denomina placa marginal.
- Placa subgingival se encuentra debajo del margen gingival, entre el diente y el epitelio de la bolsa gingival.

El proceso de formación de la placa se divide en tres fases: (1) la formación de la película sobre la superficie dental, (2) la adhesión inicial y la fijación de las bacterias, y (3) la colonización y maduración de la placa.¹⁸

En la fase uno, la superficie dental está cubierta por una capa delgada derivada de la saliva, llamada película adquirida, la cual está constituida de



glucoproteínas (mucinas), prolina, fosofoproteínas, proteínas ricas en histidina, enzimas y otras moléculas que funcionan como sitios de adhesión para las bacterias. Las bacterias sólo colonizan la superficie dental cuando esta película permanece en su sitio por algunas horas.

En la fase dos, las bacterias se transportan hacia la superficie dental, posteriormente existe una adhesión inicial entre las bacterias y la superficie, para establecer un anclaje firme, el cual está mediado por componentes proteínicos extracelulares específicos del organismo. Dentro de estos colonizadores iniciales de la superficie encontramos al *Streptococo sanguis* y al *Actinomyces viscosus* (pertenecen al complejo amarillo y al morado respectivamente).¹⁸

Por último en la fase tres, empiezan a crecer los microorganismos fijos y de igual forma permanecen fijas las agrupaciones bacterianas recién formadas, dando origen a una biopelícula, debido a que pueden darse conexiones intrabacterianas (coagregación).

Los estreptococos y los actinomicetos, considerados colonizadores primarios preparan un ambiente favorable para los colonizadores secundarios, dentro de los cuales encontramos a la *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* (complejo anaranjado) y *Porphyromona gingivalis* (complejo rojo), con las cuales en etapas posteriores de la formación de la placa se coagrega el *Treponema denticola* (complejo rojo).

Los colonizadores secundarios, se encuentran dentro de los complejos verde, anaranjado o rojo, el complejo rojo está relacionado con la hemorragia al sondeo, que es un parámetro clínico de las enfermedades periodontales destructivas.^{16, 18}

4.3.3 Factores de riesgo

Un factor de riesgo se refiere a un aspecto del estilo de vida, a una exposición ambiental o a una característica innata. Los factores de riesgo pueden ser parte de la cadena causal de una enfermedad o pueden predisponer al huésped. Un individuo que presenta un factor de riesgo, o más, posee mayores probabilidades de contraer la enfermedad o de que la enfermedad empeore.¹⁸

La periodontitis crónica en general, se considera una enfermedad de lento progreso. Sin embargo, en presencia de factores de riesgo que modifican la respuesta del huésped, el progreso de la enfermedad puede volverse más agresivo.¹⁶

- **Retenedores de placa**

La acumulación de placa dentobacteriana es el principal agente de inicio de la destrucción periodontal, los factores que retienen la placa son importantes en el desarrollo y progreso de la periodontitis crónica, porque retienen microorganismos cerca de los tejidos periodontales.

El cálculo se considera un factor retentivo de placa dentobacteriana debido a su capacidad de albergar bacterias en su superficie áspera.

Por otra parte los márgenes subgingivales y desbordantes de las restauraciones, las lesiones cariosas que se extienden subgingivalmente, las furcaciones expuestas, los dientes apiñados o en mal posición y los surcos radiculares, también son considerados factores retenedores de placa dentobacteriana; debido a que dificultan la eliminación de la misma.¹⁶



- **Gingivitis**

Los estudios epidemiológicos indican que la inflamación gingival es un componente de la periodontitis crónica y que la gingivitis precede al comienzo de la periodontitis y puede ser considerada un factor de riesgo.¹⁸

- **Factores sistémicos**

El índice de progreso de la periodontitis crónica por lo general se considera lento. Sin embargo, cuando se da en un paciente que también tiene una enfermedad sistémica que tiene influencia sobre la efectividad de la respuesta del huésped, el índice de destrucción periodontal puede aumentar de forma significativa.

Tal es el caso de la Diabetes Mellitus, que puede llevar a una mayor destrucción periodontal, que puede ser difícil de manejar con técnicas estándar sin un control de la enfermedad sistémica, debido al efecto sinérgico de la acumulación de placa y la modulación de la respuesta efectiva del huésped.¹⁶

La Diabetes Mellitus es un grupo de desórdenes metabólicos caracterizada por la hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas debido a la deficiencia en la secreción de la insulina, reducción de la acción de la insulina o ambas.²¹

En la encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la Diabetes Mellitus se encuentra entre las primeras causas de muerte en México; alrededor de 6.4 millones de personas refirieron haber sido diagnosticadas con Diabetes



Mellitus. Los estados con las prevalencias más altas son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí.²²

La relación entre la Diabetes Mellitus y la enfermedad periodontal es bidireccional. Existen datos experimentales que demuestran que la Diabetes Mellitus es un factor de riesgo; porque fomenta el incremento de la prevalencia, severidad y progresión de la periodontitis, debido a que las personas que padecen dicha enfermedad tienen un mayor riesgo de presentar infecciones.

Diversas investigaciones han respaldado la relación de la Diabetes Mellitus con el metabolismo anormal de colágeno como un posible mecanismo involucrado en el desarrollo y la progresión de la periodontitis; ya que se ve disminuida la cantidad de colágeno en los tejidos periodontales mediante la reducción de la síntesis de colágeno y el aumento de la degradación del mismo.

Investigaciones in vitro han indicado que los AGEs (productos finales de glucosilación avanzada) están implicados en la supresión de producción de colágeno por los fibroblastos del ligamento periodontal y gingival.

La inflamación puede promover la resistencia a la insulina y la desregulación de la glucemia, por lo tanto existe la hipótesis de que el tratamiento de las infecciones periodontales y la inflamación asociada puede resultar en un mejor control glucémico; aunque se necesitan más ensayos clínicos que demuestren esta teoría.²¹



- **Tabaquismo**

En México 122 personas entre 12 y 65 años de edad mueren a diario por causas que se vinculan con el tabaquismo. En el 2008, se publicó un estudio efectuado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la Ciudad de México, donde se demostró que existe una relación dosis-respuesta entre cigarrillos fumados por día y la probabilidad de experimentar enfermedad periodontal, estableciendo que en sujetos que fuman menos de 10 cigarrillos por día tienen de 2.7 veces mayor probabilidad, mientras que aquellos que fuman más de 31 cigarrillos al día tienen 6 veces más probabilidad de presentar enfermedad periodontal.²³

Cuando el tabaquismo se combina con la periodontitis crónica, se puede observar un aumento tanto en su desarrollo como en su severidad.¹⁶

Koushyar y Hernández, establecieron mediante la revisión de la literatura que el hábito de fumar puede incrementar los niveles de ciertos patógenos periodontales como *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus micros*, *Fusobacterium nucleatum* y *Campylobacter rectus*. El aumento del riesgo a desarrollar periodontitis crónica puede no ser dependiente en un perfil microbiano alterado, sino más bien por cambios en la respuesta del huésped a estos patógenos periodontales.

La respuesta del huésped se ve alterada al fumar, y esto se contempla a través de dos mecanismos: la reducción de la habilidad de la respuesta del huésped para neutralizar la infección y las alteraciones en la respuesta del huésped, las cuales resultan en la destrucción de los tejidos periodontales.



El tabaco ejerce efectos durante la cicatrización, debido a que el tejido experimenta hipoxia durante un lapso de 30 a 50 minutos diarios. El grado de hipoxia encontrado en pacientes fumadores ha sido asociado con una cicatrización pobre.

Dentro de los efectos que causa el tabaco en los tejidos periodontales encontramos: vasoconstricción, la cual ejerce un efecto enmascarado, dando por resultado disminución de los signos de la inflamación presentes en la encía, como el sangrado, el aumento de volumen y el enrojecimiento. De igual forma menor reducción en la profundidad al sondeo, menor ganancia en los niveles de inserción y menor ganancia en altura ósea en comparación con los no fumadores. Así como el doble de posibilidades de perder órganos dentarios.²³

- **Estrés**

Se ha comprobado que las tensiones de la vida diaria y las emociones negativas regulan varios sistemas fisiológicos, incluidos el endócrino y el inmunitario y ello introduce cambios en la salud.¹⁸

Científicos brasileños analizaron varios estudios llevados a cabo entre 1990 y 2006 para determinar si los eventos negativos en la vida y los factores psicológicos podrían contribuir al incremento de susceptibilidad a la enfermedad periodontal. Descubrieron que en el 57 % de los estudios revisados, se encontró una relación entre estrés, preocupación, ansiedad, depresión y soledad con la enfermedad periodontal.²⁴

El incremento en los niveles de cortisona (hormona que produce el cuerpo en niveles altos cuando hay estrés) podría ser un factor que contribuye en la



disminución de la inmunidad del cuerpo, haciéndolo más susceptible a la enfermedad periodontal.

También observaron que los individuos con mucho estrés son más propensos a ocuparse en hábitos que promueven la enfermedad periodontal como: fumar, no comer una dieta balanceada, no preocuparse por el estado de salud de su boca o aplazar sus visitas dentales.²⁴

4.3.4.- Susceptibilidad del huésped

Cuando se analiza la patogénesis de la periodontitis, queda claro que la modulación del huésped debe jugar un papel en el tratamiento de esta enfermedad multifactorial, junto con un método antimicrobiano y la reducción del riesgo.¹⁶

La placa dentobacteriana es un factor crucial en la inflamación de los tejidos periodontales pero la transformación de la gingivitis en periodontitis está gobernada en gran medida por factores de riesgo del huésped.¹⁸

Entre los factores del huésped destacan los genéticos, que se han puesto en evidencia dadas las diferencias interindividuales en la respuesta inmune a la infección periodontal;¹⁹ es decir, se altera el balance normal entre la placa microbiana y la respuesta de huésped, esta alteración puede darse a través de cambios en la composición de la placa.¹⁶

Además con frecuencia se observa entre miembros de una familia y entre diferentes generaciones dentro de una familia. Es probable que la periodontitis crónica abarque muchos genes cuya composición varíe según



los individuos y las razas; lo que sugiere una base genética para la susceptibilidad a la enfermedad periodontal.¹⁸

La respuesta excesiva del huésped en pacientes susceptibles lleva a un desequilibrio en los mediadores proinflamatorios destructivos contra los mediadores antiinflamatorios o protectores.¹⁶

4.4.- Patogenia

En 1976 Page y Schroeder dividieron la lesión progresiva en los tejidos periodontales en cuatro fases: inicial, temprana, establecida y avanzada.¹⁸

4.4.1.- Lesión inicial

El proceso inflamatorio se desarrolla tan pronto se permite la formación de placa dentobacteriana en el tercio gingival de la superficie del diente. Durante las primeras 24 horas ocurren cambios en el plexo dentogingival, ya que existe un aumento del aporte sanguíneo al área. La presión hidrostática en la microcirculación se incrementa, provocando un aumento de la permeabilidad y como consecuencia las proteínas y luego el líquido puede fluir hacia los tejidos.

El flujo del fluido crevicular gingival (formado por proteínas defensivas como anticuerpos, complemento, inhibidores de las proteasas) se incrementa. Las sustancias nocivas liberadas por la biopelícula se diluyen dentro del tejido gingival como en el surco. Además se produce un barrido de las bacterias y sus productos, desde el surco hacia la saliva.



En la fase inicial de la respuesta del huésped la migración de los PMN se encuentra facilitada por la presencia de varias moléculas de adhesión; las cuales contribuyen a la unión de los PMN a las vénulas y posteriormente ayudan a las células a salir del vaso sanguíneo. Los PMN migran hacia el surco gingival.

Es probable que después de 2 a 4 días la respuesta celular se encuentra bien establecida y se mantiene por la acción de sustancias quimiotácticas originadas en la microbiota de la placa así como en las células del huésped y sus secreciones.

4.4.2 Lesión temprana

Después de varios días de acumulación de placa dentobacteriana, los vasos de plexo dentogingival continúan dilatados pero su número aumenta por la apertura de otros lechos capilares. El aumento del número y tamaño de los vasos se refleja en un mayor enrojecimiento del margen gingival, que es un síntoma característico de esta fase.

En este estadio de la gingivitis predominan los linfocitos y los PMN en el infiltrado inflamatorio, dentro de la lesión varios fibroblastos muestran signos de degeneración y desaparecen las fibras colágenas, para permitir una mayor acumulación de infiltrado leucocítico.¹⁸

El organismo intenta mejorar la barrera de protección contra las bacterias de la placa y sus productos a través de la proliferación de las células basales del epitelio de unión y del epitelio del surco.



Las alteraciones tisulares que se producen durante esta fase implican la pérdida de la porción coronaria del epitelio de unión, permitiendo la formación de la placa dentobacteriana subgingival, al establecerse un nicho entre el esmalte y el epitelio. Esta lesión puede persistir por largos periodos y la variabilidad del tiempo requerido para que se produzca la lesión establecida puede reflejar una diferencia en la susceptibilidad del huésped.

4.4.3 Lesión establecida

La exposición continua a la placa dentobacteriana aumenta el proceso inflamatorio de la encía, así como el flujo de líquido gingival. El tejido conjuntivo y el epitelio de unión se encuentran infiltrados por un gran número de leucocitos.

La pérdida de colágeno continúa, generando espacios (para ser ocupados por el infiltrado inflamatorio y la acumulación de leucocitos) que se extienden hacia la profundidad de los tejidos.

Durante este período el epitelio dentogingival continúa proliferando y sus crestas se extienden hacia el interior del tejido conjuntivo con el fin de mantener su integridad y su función como barrera frente a la penetración bacteriana.¹⁸

El epitelio de unión es sustituido por el epitelio de la bolsa que no se encuentra unido a la superficie dentaria y esto permite la migración de la placa dentobacteriana en dirección más apical. El epitelio de la bolsa alberga leucocitos y es más permeable al paso de sustancias hacia adentro y hacia afuera del tejido conjuntivo; dicho epitelio se encuentra ulcerado.



Existen dos tipos de lesiones establecidas:

- Una que permanece estable y no progresa a través de los meses y años (gingivitis).
- Y otra que puede tornarse más activa y convertirse rápidamente en una lesión avanzada progresiva y destructiva (periodontitis).

4.4.4 Lesión avanzada

La placa dentobacteriana continúa su migración hacia apical a medida que la bolsa se profundiza. El epitelio de la bolsa también migra en dirección apical respecto a la línea amelocementaria y hay manifestaciones generalizadas de inflamación.

La lesión ya no se localiza en los tejidos gingivales; el infiltrado inflamatorio se extiende en dirección apical pero también en dirección lateral en el tejido conjuntivo del periodonto, el daño de las fibras colágenas es extenso y predominan las células plasmáticas.

La lesión avanzada tiene muchas características en común con la lesión establecida pero difiere principalmente en la pérdida de inserción y de hueso alveolar.

Es decir, en la progresión de la salud a la gingivitis y luego a la periodontitis hay muchos factores relacionados con los tiempos de evolución; además de la variabilidad entre sujetos y sitios respecto de los factores que exacerban el proceso y la susceptibilidad. ¹⁸



4.5 Diagnóstico

El diagnóstico periodontal es una importante etiqueta que los profesionales colocan ante un proceso o enfermedad periodontal de un paciente. En la práctica habitual de la Periodoncia, el diagnóstico se deriva en primer lugar de la información obtenida mediante la historia clínica y dental en combinación con los resultados del examen oral.

La periodontitis crónica se diagnostica clínicamente por medio de la detección de cambios inflamatorios crónicos en la encía marginal, la presencia de bolsas periodontales y la pérdida de inserción clínica.

El diagnóstico clínico del estado periodontal de un paciente incluye la evaluación clínica de la inflamación crónica de los tejidos periodontales, el registro de la profundidad de sondeo (es decir la presencia de bolsas periodontales), el nivel clínico de inserción (es la distancia entre la línea amelocementaria y el fondo del surco) y la evaluación radiográfica del hueso alveolar de sostén.¹⁷

Las medidas son obtenidas por medio de sondas periodontales calibradas, delgadas, milimetradas con un diámetro de 0.5 mm en la punta.¹³

4.6 Epidemiología

La epidemiología periodontal debe cumplir la tarea de suministrar datos sobre la prevalencia de las enfermedades periodontales en diferentes poblaciones, es decir sobre la frecuencia con la que se producen esas enfermedades.¹⁸

4.6.1 Prevalencia e Incidencia

La periodontitis crónica se manifiesta en los adultos.¹³ Sin embargo los datos epidemiológicos muestran claramente que la enfermedad también puede afectar a niños y adolescentes. Por lo tanto, se ha descartado el rango de edad de mayores de 35 años que se designaba para esta enfermedad.¹⁷

En otras palabras, la edad del individuo no causa un aumento en la prevalencia de la enfermedad, sino el tiempo durante el cual los tejidos periodontales, son agredidos por la acumulación crónica de la placa.¹⁶

En México en el 2008 del total de la población diagnosticada con Gingivitis y enfermedades periodontales, las mujeres contribuyeron con la mayor proporción (62%) y 317 214 casos nuevos, con una incidencia de 585 por cada 100 habitantes; en lo que corresponde a los hombres contribuyeron con una proporción de (38%) y 196 242 casos nuevos y una incidencia de 374. (Fig. 10)²⁵

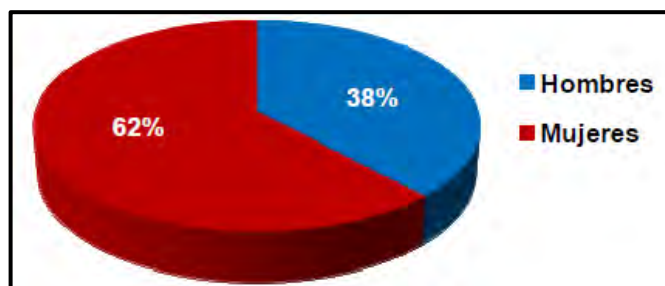


Fig. 10. Porcentaje de distribución de Gingivitis y enfermedades periodontales por sexo Población General México 2008.²⁵



5. REGENERACIÓN PERIODONTAL

El ser humano tiene la posibilidad de reparar sus tejidos que han sido lesionados mediante un proceso de sustitución de ellos. Sin esta capacidad de autorreparación, la lesión estaría expuesta permanentemente al exterior, lo cual sería incompatible con la vida. Existe una serie biológica programada compleja de eventos involucrados en la reparación del daño tisular.²⁶

La respuesta del periodonto al daño, ya sea por incisión quirúrgica o agresión microbiana, tiene muchas características en común con la cicatrización de otros tejidos del cuerpo; después de cualquier herida, el cuerpo utiliza mecanismos para detener la hemorragia, protegerse contra la invasión microbiana, proporcionar un relleno temporal, facilitar el movimiento de fagocitos y células de reparación al sitio de la herida e iniciar el reemplazo controlado del tejido dañado.

Dentro de los mecanismos utilizados por el periodonto se encuentran:

- Proceso inflamatorio
- Migración del epitelio
- Angiogénesis
- Elaboración fibroblástica, cementoblástica y osteoblástica de tejido conectivo
- Remodelación.

La cicatrización de los tejidos periodontales incluye interrelaciones estructurales y funcionales de cemento, ligamento periodontal y hueso; la unión del epitelio con la superficie dental; y el medio microbiano al que está expuesto constantemente.



La mayor parte de los tratamientos periodontales causan agresión al epitelio y al tejido conectivo; estos tejidos cicatrizan mediante dos procesos: reparación y regeneración.²⁷

5.1 Reparación

También conocida como fibrosis, se define como el restablecimiento de la continuidad en la zona de la herida o el defecto, sin restablecimiento del tejido originalmente presente en su forma y función.^{28, 29} La reparación inicia en las 24 horas siguientes a la lesión,²⁶ e implica dos procesos:

- La formación del tejido de granulación. El término tejido de granulación, se debe a la apariencia granular y rosada del tejido. Cada gránulo corresponde con la proliferación de nuevos vasos sanguíneos pequeños, los cuales están cubiertos por una capa delgada de fibroblastos y colágena.
- La contracción de las heridas. Las heridas comienzan a contraerse luego de 2 a 3 días y el proceso se completa hacia el día 14. Durante este periodo, la herida se reduce un 80% de su tamaño original. La herida contraída ayuda a la rápida curación, ya que la superficie del tejido dañado que se debe reemplazar es menor.²⁸

5.2 Regeneración

El término de regeneración se define como la reconstrucción de los tejidos perdidos o dañados por causas fisiológicas o patológicas por células de la misma clase; de tal manera que la estructura original y su función se restauran completamente.²⁶



Para ello, participan factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de plaquetas, el factor de crecimiento endotelial y el factor de crecimiento transformador- β .²⁸

La regeneración del periodonto significa que la inserción del diente se regeneró sobre la superficie radicular, existe formación de cemento nuevo con inserción de fibras colágenas sobre la superficie radicular y también el crecimiento de nuevo hueso alveolar.^{30, 31}

5.3 Defectos periodontales

5.3.1 Recesión gingival

La recesión gingival es la pérdida de encía sobre la superficie radicular; resulta del movimiento apical del margen gingival y es frecuente después del tratamiento periodontal.²⁷

La recesión gingival localizada y la exposición radicular están relacionadas con problemas de hipersensibilidad, estética, y retención de alimentos. En estos casos está indicado efectuar el tratamiento periodontal regenerador para cubrir las raíces a fin de mejorar la estética y reducir la hipersensibilidad radicular.^{18, 27}

El recubrimiento radicular exitoso implica la regeneración del aparato de inserción sobre la superficie radicular expuesta que incluye cemento con fibras colágenas insertadas así como una restauración estética aceptable de la anatomía.¹⁸



5.3.2 Defectos óseos

Los defectos óseos ocasionados por la enfermedad periodontal se clasifican en defectos supraóseos, intraóseos, de furcación y sus combinaciones.

La naturaleza del defecto óseo periodontal está relacionada con la cantidad y forma de la encía remanente, la morfología del hueso alveolar y del ligamento periodontal, así como la particular anatomía del diente involucrado.³²

La configuración del defecto parece ser un factor importante para predecir el resultado de la cicatrización después de la cirugía regenerativa.³⁰ Desde un punto de vista clínico los defectos intraóseos profundos y estrechos son considerados como los ideales para la cirugía periodontal regenerativa.³²

5.4 Terapia regenerativa periodontal

Desde la década de 1970, varios procedimientos se han investigado en un intento por restablecer los tejidos perdidos.³¹

Los procedimientos dirigidos a restaurar los tejidos periodontales perdidos favorecen la creación de la nueva inserción, incluyendo la formación de un nuevo ligamento periodontal con fibras, insertándose en el cemento y hueso alveolar recién formados.³⁰

Las células madre responsables de la regeneración de los tejidos periodontales residen dentro del ligamento periodontal. Estas células de ligamento periodontal tienen la capacidad de regenerar la inserción periodontal, mientras que el hueso alveolar y el tejido conjuntivo gingival no poseen esta capacidad.³²



El término reinsertión se limita a describir la nueva unión entre los tejidos blandos circundantes y una superficie radicular que conserva el tejido de su ligamento periodontal (normalmente en las regiones más profundas de la bolsa periodontal). Mientras que el término nueva inserción se usa para describir la formación de nuevo cemento con inserción de fibras colágenas sobre la superficie radicular desprovista de su ligamento periodontal, ya sea por enfermedad periodontal o por medios mecánicos.¹⁸

La terapia regenerativa periodontal utiliza técnicas específicas diseñadas para restaurar aquellas partes de las estructuras que soportan al diente que se han perdido como resultado de la periodontitis o del trauma gingival.^{33, 34}

Diversos materiales se han utilizado con el fin de lograr la regeneración periodontal. (Fig. 11)³³

5.4.1 Injerto de hueso

El hueso o los sustitutos óseos (autoinjertos óseos, aloinjertos, xenoinjertos y materiales aloplásticos) se han colocado en los defectos periodontales para promover la regeneración.³⁰

Los resultados de los injertos óseos colocados en los defectos intraóseos han demostrado mayor ganancia en el nivel de inserción clínica y mayor reducción en la profundidad al sondeo, comparados con la simple desbridación convencional a colgajo abierto.³³

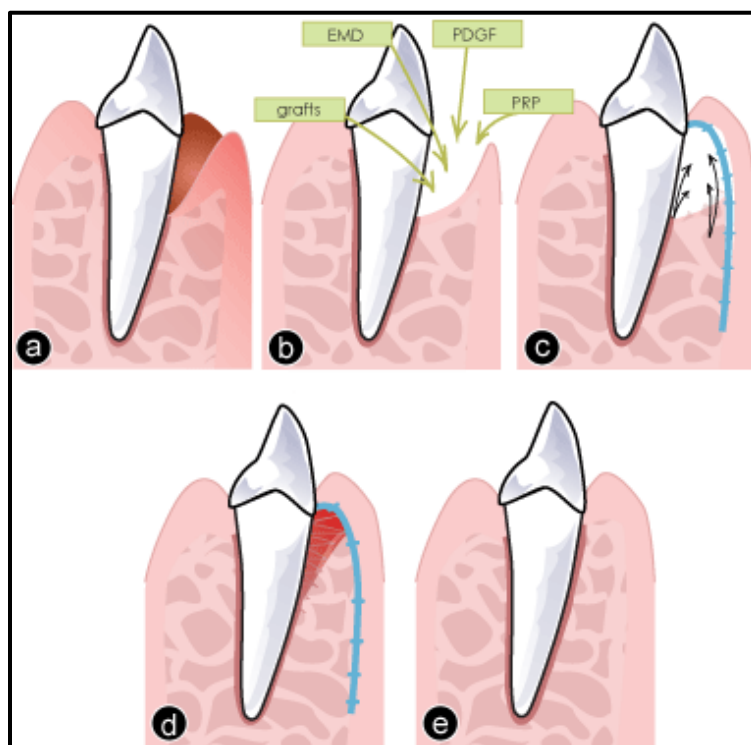


Figura 11. Procedimientos actuales utilizados para regenerar los defectos periodontales. a) Diente con defecto periodontal. b) Opciones terapéuticas, tal como injertos óseos, matriz derivada del esmalte (EMD siglas en inglés), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF siglas en inglés) o plasma rico en plaquetas (PRP) que pueden colocarse en el defecto periodontal. c) La membrana (dibujada en azul) es colocada para la regeneración tisular guiada. d) Integración de los materiales injertados y la cicatrización, (el defecto original ahora esta recolonizado por células formando un nuevo ligamento periodontal. e) Resultado final después de la cicatrización.³³

5.4.2 Regeneración tisular guiada

En la regeneración tisular guiada (RTG), se utiliza una barrera en forma de membrana para promover la repoblación selectiva en el defecto periodontal por células provenientes del ligamento periodontal.^{33, 34}



Las membranas no reabsorbibles tienden a la exposición y la infección y requieren de un segundo procedimiento quirúrgico para removerlas.³³ Las membranas absorbibles no requieren de este segundo procedimiento quirúrgico,³⁰ por lo general se utilizan en combinación con los injertos óseos ya que no poseen una estructura que las sostenga.³³

La regeneración tisular guiada ofrece importantes beneficios en el manejo de los defectos intraóseos y de furcación clase II,³⁰ pero la literatura no los apoya en el tratamiento de las furcaciones clase III. No se ha reportado en la literatura que alguna membrana sea mejor que otra para el tratamiento de los defectos intraóseos y de los defectos de furcación.

5.4.3 Matriz derivada del esmalte

La matriz derivada del esmalte (MDE) es un agente bioactivo comercialmente disponible. Proviene de los dientes del cerdo no erupcionados y está compuesto de proteínas de la matriz de esmalte llamadas amelogeninas y enzimas.

La matriz derivada del esmalte reproduce los mecanismos que intervienen en el desarrollo del ligamento periodontal en los cuales las proteínas de la matriz del esmalte juegan un papel crítico en la estimulación de la cementogénesis.

La MDE aumenta la inserción y reduce la profundidad al sondeo. No se ha obtenido ninguna ventaja combinando matriz derivada del esmalte con la regeneración tisular guiada. Se han mantenido resultados favorables por 10 años después del uso de matriz derivada del esmalte sola o en combinación con la regeneración tisular guiada.³³



5.4.4 Proteínas óseo morfogenéticas

Las proteínas óseo morfogenéticas (BMPs por sus siglas en inglés) forman una familia única pertenecientes a las proteínas del factor de crecimiento de transformación β (FCT- β).³⁴ Debido a que inducen la formación de hueso, tienen un papel esencial en la regulación de la formación, mantenimiento y reparación ósea. La BMP-2 y la BMP-7 son las más estudiadas en la cavidad oral.

Los estudios en humanos han demostrado que la proteína óseo morfogenética-2 es segura para la preservación del reborde y el aumento del piso del seno maxilar. Los estudios preclínicos en defectos periodontales con proteína óseo morfogenética-2 muestran una formación importante de hueso y cemento, pero no de un ligamento funcionalmente orientado.

5.4.5 Factor de crecimiento derivado de las plaquetas

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP) se ha utilizado para la regeneración periodontal en pruebas clínicas.³³ Usado en combinación con los injertos óseos en el tratamiento de los defectos de furcación clase II y en defectos intraóseos.³⁰

Se ha demostrado que el factor de crecimiento derivado de las plaquetas induce una ganancia sustancial de inserción clínica y una reducción en la profundidad al sondeo. La combinación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas con el material aloplástico fosfato Beta-tricálcico, se ha utilizado con buenos resultados por 24 meses.³³



5.4.6 Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un concentrado plaquetario que contiene una gran cantidad de factores de crecimiento, incluyendo factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP), fosfato tricálcico beta (FCT- β) y factor de crecimiento insulínico (FCI),³⁴ los cuales han demostrado tener efectos positivos en la reparación de la herida periodontal.

El uso de plasma rico en plaquetas combinado con varios tipos de injertos para el tratamiento de los defectos intraóseos ha tenido resultados contradictorios variando desde una importante mejoría en el nivel de inserción clínica hasta ningún efecto. Esta discrepancia en los resultados clínicos puede deberse en cierto modo a los diferentes métodos utilizados para obtener las preparaciones del PRP, lo cual pudiera afectar el contenido de las plaquetas y citocinas inflamatorias o permitir la mezcla de las plaquetas con leucocitos y eritrocitos.

El PRP no ocasiona efectos adversos en la cicatrización después de una cirugía y algunos reportes sugieren que el plasma rico en plaquetas puede ocasionar una rápida cicatrización, menor dolor posoperatorio y menor exposición de la membrana.³³



6. EFECTOS DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA TERAPIA PERIODONTAL

En el campo de la odontología, el Ácido Hialurónico ha demostrado efectos anti-inflamatorios, anti-edematosos y anti-bacterianos para el tratamiento de la gingivitis y la periodontitis. Debido a su papel potencial en la modulación de la cicatrización de las heridas, su aplicación en los sitios de la herida periodontal podría lograr efectos benéficos en la regeneración del tejido periodontal y en el tratamiento de la enfermedad periodontal.¹²

La cicatrización de la herida periodontal incluye una serie de eventos biológicos controlados como: inflamación, formación de tejido de granulación, formación de epitelio y remodelación de los tejidos; que comienzan con quimiotaxis de las células y desbridación del tejido lesionado, del material extraño y de las células microbianas. Estos eventos terminan con la formación y maduración de una nueva matriz extracelular que restaura el tejido.

6.1 Efectos del Ácido Hialurónico en el tratamiento de la gingivitis

Recientemente el AH al 0.2% se ha introducido como un agente antiinflamatorio para su aplicación tópica en el tratamiento de la gingivitis, y se ha observado que puede ser efectivo en el control de la inflamación y en el sangrado gingival.

Jain en el 2013 realizó un estudio, en 50 pacientes diagnosticados con gingivitis inducida por placa, con el propósito de evaluar la eficacia del tratamiento de la gingivitis con el gel de AH al 0.2% (Gengigel®). Los parámetros clínicos fueron el índice gingival, el índice de placa y el índice de



sangrado papilar, y se registraron durante un periodo de 4 semanas. Los resultados obtenidos fueron: una reducción constante en el índice de placa, en el índice gingival y en el índice de sangrado papilar en diferentes intervalos de tiempo. No se observaron efectos adversos. ³⁵

6.2 Efectos del Ácido Hialurónico al ser usado como un agente quimioterapéutico junto con el raspado y alisado radicular

Actualmente se sabe que junto con el raspado y alisado radicular, el uso de agentes quimioterapéuticos proporciona un mejor resultado. Los agentes quimioterapéuticos más comunes son antimicrobianos y fármacos anti-inflamatorios. Se administran de forma sistémica o tópica, a las superficies de los dientes expuestas y en la encía, a través de dentífricos, geles, enjuagues bucales e irrigantes supragingivales. Los agentes antimicrobianos tópicos para el tratamiento de enfermedades periodontales incluyen clorhexidina, tetraciclinas y metronidazol. El AH es una adición reciente a los agentes quimioterapéuticos locales. ¹⁰

Johannsen et al. en el año 2009, llevaron a cabo un estudio en 22 pacientes, para evaluar el efecto de la aplicación local de un gel de Ácido Hialurónico al 0.8% como coadyuvante al raspado y alisado radicular en el tratamiento de la periodontitis crónica. Ellos encontraron que en el grupo de personas a las cuales se les realizó raspado y alisado radicular más la aplicación del gel, presentaron una reducción significativa en el sangrado al sondeo, así como una disminución en la profundidad de las bolsas periodontales. Aunque este estudio no demostró ningún efecto en la formación de placa dental. ³⁶



Pilloni et al. en el 2012, en un estudio piloto clínico controlado aleatorizado realizado en 19 pacientes, evaluaron la eficacia de un gel de Ácido Hialurónico esterificado después de un raspado y alisado radicular en bolsas periodontales poco profundas. En este trabajo después del tratamiento convencional les proporcionaron a los pacientes el gel y les dieron instrucciones sobre su aplicación; además se les pidió que regresaran a los 7, 14 y 21 días para su revisión. Los parámetros clínicos periodontales fueron el índice de placa, el sangrado al sondeo, la profundidad de la bolsa, el índice gingival y el nivel de inserción.

Al final del estudio, concluyeron que se presentaba un efecto en la reducción de la inflamación gingival cuando se usaba el gel, como un coadyuvante en el control de la placa en el hogar y que podría ser utilizado con éxito para mejorar los índices clínicos periodontales. Además la hipersensibilidad disminuyó en las zonas tratadas y el sabor del producto fue agradable para todos los pacientes al final de la investigación.³⁷

En otros estudios, Gontiya et al. en el 2012, investigaron los resultados clínicos e histológicos de la aplicación subgingival local de un gel de Ácido Hialurónico al 0.2% (Gengigel®) como un coadyuvante del raspado y alisado radicular en 26 pacientes con periodontitis crónica. Los parámetros clínicos como el índice gingival, el índice de sangrado, la profundidad de la bolsa, y el nivel de inserción, se registraron al inicio del estudio (0 días), a las 4, a las 6, y a las 12 semanas.

Finalmente, llegaron a la conclusión de que la colocación subgingival del gel junto con el raspado y alisado radicular proporcionan una mejoría significativa en los parámetros gingivales. Histológicamente, los sitios

experimentales mostraron una reducción de infiltrado inflamatorio, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. (Fig. 12) ³⁸

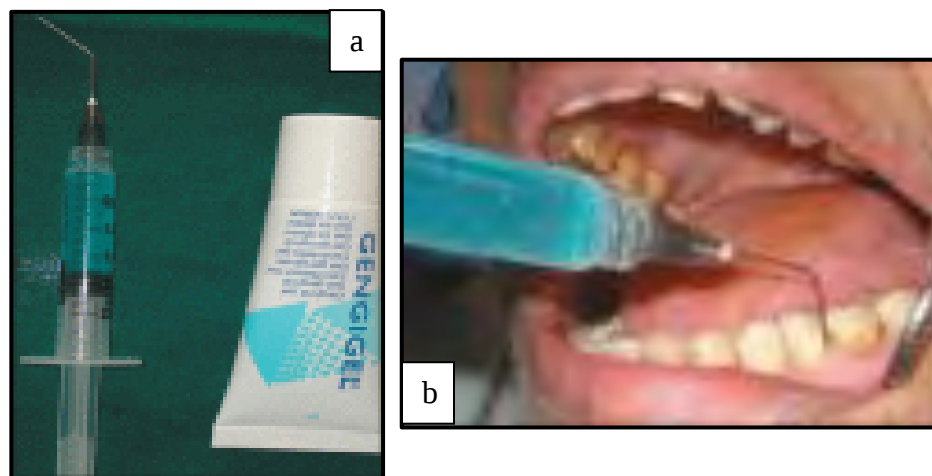


Fig. 12. a) Gel de Ácido Hialurónico (Gengigel®) b) Aplicación subgingival del Gengigel® ³⁸

6.3 Efecto del Ácido Hialurónico en la cicatrización de la herida periodontal

El Ácido Hialurónico está relacionado con muchas funciones celulares como adhesión, migración y diferenciación, que contribuyen a la cicatrización de los tejidos, las cuales están mediadas por proteínas de unión y por receptores de la superficie celular como el CD44. La administración de AH en los sitios de la herida periodontal puede lograr efectos benéficos en la regeneración del tejido y en el tratamiento de la enfermedad, debido a la aceleración del proceso de cicatrización, a su biocompatibilidad y a su no inmunogenicidad. ^{7, 10}



6.3.1 Fase de Inflamación

El Ácido Hialurónico tiene numerosas funciones en las etapas iniciales inflamatorias como:

- La provisión de un marco estructural por la interacción de éste con el coágulo de fibrina. También hace que el coágulo sea más receptivo ante la colonización de las células implicadas con la reconstrucción del tejido dañado.^{10, 12}
- La modulación de la infiltración de células de la matriz extracelular del huésped en el sitio inflamado.

Se ha observado la función del AH en la activación de las células inflamatorias como leucocitos polimorfonucleares y de macrófagos, incluyendo su migración y la adhesión en el sitio de la inflamación, así como la fagocitosis y la destrucción de los microbios invasores; con el fin de contrarrestar la colonización y proliferación de bacterias patógenas.

El AH también induce la producción de citocinas proinflamatorias por los fibroblastos, los queratinocitos, los cementoblastos y los osteoblastos; que promueven la respuesta inflamatoria.³⁸

Sin embargo, en un papel contradictorio, éste posee un efecto anti-inflamatorio que puede ser debido a la acción depuradora de las células inflamatorias derivadas de radicales libres, así como a la eliminación de las enzimas degradantes (metaloproteínas) y de las prostaglandinas de los tejidos. Este efecto puede contribuir a la estabilización de la matriz del tejido de granulación.^{12, 38}

6.3.2 Fase de granulación

Durante la fase de granulación el Ácido Hialurónico promueve la proliferación y la migración de células hacia la matriz del tejido de granulación, así como la organización y estabilización de dicho tejido. Además, puede actuar indirectamente en la moderación de la inflamación y estabilizar el tejido de granulación mediante la prevención de las enzimas derivadas de las células inflamatorias (serina proteinasas) que degradan las proteínas de la matriz extracelular.

6.3.3 Angiogénesis

En la etapa posterior a la fase de granulación, el Ácido Hialurónico es despolimerizado por las hialuronidasas, dando como resultado la formación de moléculas de AH de bajo peso molecular. Estas moléculas promueven la formación de vasos sanguíneos dentro de la herida, aunque el mecanismo de acción es desconocido.^{10, 38}

6.4 Efecto bacteriostático del Ácido Hialurónico

Los tejidos periodontales constituyen un sistema único, tanto los tejidos mineralizados y los no mineralizados existen en armonía. Esta integridad es esencial para proporcionar una barrera eficaz contra la invasión microbiana y la prevención de la destrucción de los tejidos periodontales por las toxinas bacterianas y las enzimas. La integridad, sin embargo, se pierde durante la inflamación crónica asociada con la enfermedad periodontal.³⁸



El Ácido Hialurónico posee propiedades viscoelásticas que pueden retardar la penetración de los virus y las bacterias, una característica de particular interés en el tratamiento de enfermedades periodontales.

Estudios recientes a cerca de los procedimientos quirúrgicos regenerativos indican que la reducción de la carga bacteriana en el sitio de la herida puede mejorar el resultado clínico de la terapia regenerativa.

Pirnazar et al. en 1999 realizaron un estudio con cepas de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* y *Staphylococcus aureus* que son encontradas comúnmente en lesiones gingivales orales y en heridas periodontales; el objetivo de su estudio fue determinar la presencia de cualquier efecto bacteriostático o bactericida de varias presentaciones de Ácido Hialurónico, independientemente de la concentración o del peso molecular.

Los resultados del estudio, determinaron que no se observaron efectos bactericidas por parte del AH en las cepas bacterianas estudiadas, independientemente de la concentración y del peso molecular. Pero por otra parte se encontraron efectos bacteriostáticos (inhibición del crecimiento) en todas las cepas bacterianas estudiadas, dependiendo de la concentración y el peso molecular. Por lo tanto concluyeron que la alta concentración de AH de bajo y mediano peso molecular tiene mayor efecto bacteriostático, particularmente sobre *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* y *Staphylococcus aureus*. Y debido a su efecto bacteriostático, los resultados de este estudio sugieren que la aplicación clínica de membranas, geles, o esponjas de Ácido Hialurónico durante la terapia quirúrgica regenerativa, puede reducir la contaminación bacteriana de la zona de la



herida quirúrgica, disminuyendo así el riesgo de infección posquirúrgica y promoviendo la regeneración.³⁹

6.5 Efectos del Ácido Hialurónico en la regeneración de los tejidos periodontales

El Ácido Hialurónico es una sustancia viscoelástica, utilizada en los procedimientos regenerativos periodontales para el mantenimiento de los espacios y protección de las superficies. Como consecuencia de estas funciones, hay avances en el desarrollo y aplicación de biomateriales a base de éste.¹⁰

La aplicación de Ácido Hialurónico exógeno y de estos biomateriales ha tenido éxito en la manipulación y aceleración del proceso de cicatrización periodontal. Debido a que la biodegradación de estos materiales puede ser manipulada mediante el proceso de reticulación (esterificación), puede ser benéfico, como un injerto reabsorbible en los procedimientos quirúrgicos regenerativos.^{7, 12}

6.5.1 Regeneración ósea

El Ácido Hialurónico acelera la regeneración ósea por medio de quimiotaxis, proliferación y diferenciación de células mesenquimales; particularmente el de alto peso molecular ha demostrado estimular la osteoinducción con sustancias osteogénicas como la BMP-2 y la osteopontina; debido a la protección de la BMP-2 en la degradación enzimática.¹⁰



También puede actuar como un acarreador y un andamio para otras moléculas, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y la BMP-2, que se utilizan en las técnicas de regeneración ósea guiada y en la investigación de la ingeniería de tejidos.¹²

Otro estudio sugiere que la aplicación tópica de Ácido Hialurónico en defectos óseos alveolares acelera la cicatrización de las heridas periodontales. Ya que se ha observado histológicamente una nueva formación de hueso alveolar en los defectos óseos en animales de experimentación.⁷

En el 2009, se realizó una investigación relacionada con la eficacia clínica del Ácido Hialurónico esterificado en forma de fibras, en el tratamiento de defectos periodontales intraóseos (se seleccionaron 18 defectos intraóseos y un defecto de furcación para el estudio) y se concluyó que la aplicación de éste parece ser un método prometedor para el tratamiento de estos defectos, ya que un año después del tratamiento se observó una reducción significativa en la profundidad de la bolsa periodontal y la estimulación del aumento de la inserción clínica.^{10, 12}

Por otra parte, el Ácido Hialurónico de bajo peso molecular ha mostrado propiedades osteogénicas cuando es probado in vitro con células óseas, a través de las vías intramembranosa y endocondral de la osteogénesis, ya que supuestamente el AH proporciona diferenciación de células madre o progenitoras antes de fijarse a una superficie.

En el 2009, Ballini et al. realizaron otro estudio, (en 9 pacientes con defectos periodontales) con el objetivo de observar el potencial osteoinductivo del Ácido Hialurónico esterificado (Hyaloss matrix®) en combinación con hueso

autólogo, para tratar defectos intraóseos sin la ayuda de una membrana. En los resultados obtenidos, gracias al efecto bacteriostático no se observó contaminación bacteriana en el sitio quirúrgico. Después de 24 meses la revaloración clínica y radiográfica mostró un relleno satisfactorio de los defectos óseos. (Fig. 13)⁴⁰

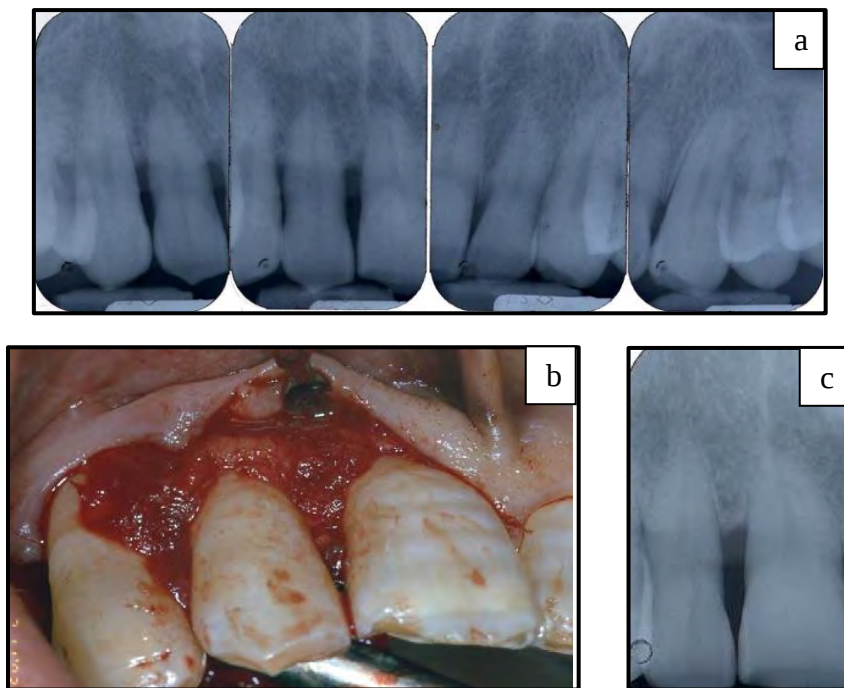


Fig. 13 a) Radiografía preoperatoria, b) Injerto de hueso autólogo mezclado con Hyaloss matrix® c) Radiografía de seguimiento, 24 meses después de la cirugía.⁴⁰

Cantore et al. realizaron otro estudio en el 2010 (en 10 pacientes con defectos periodontales) para evaluar la eficacia del polímero derivado de Ácido Hialurónico esterificado (Hyaloss matrix®) en combinación con hueso autólogo obtenido de un sitio intraoral en el tratamiento de defectos intraóseos sin la ayuda de una membrana. Los resultados obtenidos fueron: menor inflamación de los tejidos cuando se removieron las suturas y después



de 24 meses la revaloración clínica y radiográfica mostró un relleno satisfactorio de los defectos periodontales.

En conclusión las fibras de Ácido Hialurónico esterificado actúan como una guía y un apoyo para los factores de crecimiento y para las células de los tejidos periodontales, que permiten la recreación de un microambiente ideal para la regeneración de los tejidos y por lo tanto pueden fomentar la reparación y el proceso de cicatrización.⁴¹

Posteriormente, Baldini et al. en el 2010, realizaron un estudio (en 10 pacientes que necesitaban extracciones dentales debido a problemas periodontales o endodóncicos) para evaluar la capacidad de Hyaloss matrix® en la prevención o reducción de la reabsorción ósea después de la extracción del diente, el cual fue mezclado con hueso autólogo. Dentro de los resultados obtenidos se encontró que la mezcla Hyaloss matrix® con el hueso autólogo y mezclado con la sangre de los pacientes se convierte en una sustancia similar a un gel, que es fácil de colocar en el defecto. Durante la remoción de las suturas no se encontró inflamación, ni contaminación bacteriana en el sitio quirúrgico y en las radiografías posoperatorias se observó un relleno satisfactorio de los defectos post-extracción. (Fig. 14)⁴²

Finalmente parece ser que Hyaloss matrix® tiene una doble función: por un lado, cuando entra en contacto con la sangre del paciente o con una solución salina se convierte en una sustancia similar a un gel, que facilita la aplicación del injerto óseo en el sitio dañado y, por otro lado, crea un ambiente con un rico contenido de Ácido Hialurónico.^{40, 41}



Fig. 14 Hueso autólogo mezclado con Ácido Hialurónico
listo para ser insertado en el alveolo. ⁴²



7. CONCLUSIONES

El Ácido Hialurónico puede ser sintetizado a partir de animales o bacterias, pero es sometido a procesos de derivatización o reticulación para poder lograr su estabilización, y así prolongar su vida media en el organismo, que puede ir de varias semanas a meses.

Debido a que el Ácido Hialurónico posee la capacidad de acelerar la cicatrización de heridas, se convierte en un biopolímero empleado en diversas especialidades médicas como: Oftalmología, Ortopedia Dermatología y Periodoncia.

En Periodoncia puede tener efectos anti-inflamatorios, anti-edematosos y anti-bacterianos en el tratamiento de la gingivitis y la periodontitis. En el caso de la gingivitis, el Ácido Hialurónico es aplicado para el control de la inflamación y del sangrado gingival. Pero por otra parte, cuando es utilizado como un agente quimioterapéutico junto con el raspado y alisado radicular, se observa disminución en el sangrado al sondeo.

El Ácido Hialurónico posee propiedades viscoelásticas únicas, y cuando es administrado en los sitios de la herida periodontal retarda la penetración de virus y bacterias. Aunque se habla de sus propiedades bacteriostáticas ante las cepas de *Aggregatibacter actinomycentecomitans*, *Prevotella oris* y *Staphylococcus aureus*, aunque solo se encontró un estudio donde se demuestra esta propiedad.



La propiedad viscoelástica del Ácido Hialurónico lo convierte en un biomaterial que cuando es combinado con un injerto óseo, facilita la manipulación y la inserción de la mencionada combinación en los defectos periodontales.

En diversas áreas médicas el Ácido Hialurónico se encuentra disponible en diferentes formas como películas, microesferas, fibras e hidrogeles. Pero en el área odontológica, especialmente en Periodoncia se recomiendan más trabajos de investigación ya que su uso todavía es limitado.



8. FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Murray R, Bender D, Botham K, Kenelly P, Rodwell V, Weil A. Harper. Bioquímica ilustrada. 28^a ed. McGraw-Hill, 2010. Pp. 119, 533-535
2. Champe P, Harvey R, Ferier D. Bioquímica. 4^a ed. Barcelona: Lippincot Williams & Wilkins, 2008. Pp. 157-159, 162,163, 171
3. Boeriu C, Springer Jan, Kooy FK, Van de Broek L, Eggink G. Production methods for hyaluronan review article. International Journal of Carbohydrate Chemistry. Publicación periódica en línea, 2013, January, hallado en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/624967>
4. Saranraj P, Naidu MA. Hyaluronic acid production and its applications a review. International Journal of pharmaceutical & biological archives 2013; 4 (5): 853-859
5. Koolman J, Röhm KH. Bioquímica texto y atlas. 3^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004. Pp. 44, 45, 346 y 347
6. Ercilla MG. Informe de bioseguridad inmunológica de bioimplantes: ácido hialuronico. Revista medicina estética de la sociedad española de medicina estética. Publicación periódica en línea, 2010, Julio-Septiembre, hallado en: http://www.seme.org/area_soc/revista.php?num=c24
7. Sukumar S, Drizhal I. Hyaluronic acid and periodontitis. Acta Medica (Hradec Králové) 2007; 50 (4): 225-228



8. Schiraldi C, La Gatta A, De Rosa M. Biotechnological production and application of hyaluronan. Elnashar M. editor. Biopolymers. INTECH, 2010. Pp. 387- 406. Hallado en <http://www.intechopen.com/books/biopolymers/biotechnological-production-characterization-and-application-of-hyaluronan>
9. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. Veterinarni Medicina 2008; 53 (8): 397- 411
10. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. North American Journal of Medical Sciences 2013 May; 5 (5): 309- 315
11. Hyaluronic acid: history, chemical structure, and its benefits for the body. Natural Healing. Hallado en <http://www.naturalhealingtools.com/faq-hyaluronic-acid.aspx>
12. Bansal J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. Indian Journal of Dental Research 2010; 21 (4): 575-578
13. Rojo NR, Flores A, Arcos M. Prevalencia, severidad y extensión de periodontitis crónica. Revista Odontológica Mexicana 2011 Enero-Marzo; 15 (1): 31-39
14. Berezow A, Darveau R. Microbial Shift and Periodontitis. Periodontol 2000. 2011 February; 55(1): 36-47
15. Boyd ML. Periodontium. Hallado en <http://dhonline.chattanoogastate.edu/modules/perio/periodontium.htm>



16. Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Periodontología Clínica. 10^a ed: McGraw-Hill, 2010. Pp. 100-109, 134-144, 160- 162, 494-499
17. Armitage GC. Diagnóstico y clasificación de las enfermedades periodontales. Periodontology 2000 (Ed. Esp) 2005 9: 9-21
18. Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológica. 5^a. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2009. Vol. 1 Pp. 129, 184- 203, 231-233, 285-293, 420-426, 541, 542, 551
19. Vargas G. La periodontitis y su genética. Revista Odontológica Mexicana 2012 Octubre-Diciembre; 16 (4): 236
20. Ardila C, Guzmán I. Microorganismos inusuales en placa subgingival de pacientes con periodontitis crónica. Archivo Médico de Camagüey 2012 Marzo-Abril; 16 (2): 153-161
21. Castillo G, López R, Tineo M, Villarreal L, Alarcón M. Diabetes Mellitus y enfermedad periodontal: revisión bibliográfica de la situación actual. Rev. Estomatol Herediana 2012; 22 (3): 183-188
22. Diabetes en números. Federación Mexicana de Diabetes, A. C. Hallado en: http://www.fmdiabetes.org/fmd/pag/diabetes_numeros.php
23. Koushyar KJ, Hernández A. Tabaquismo: factor de riesgo para enfermedad periodontal. Revista ADM 2010 Mayo-Junio ; 67 (3): 101-13



24. Evidencia relaciona el estrés y la enfermedad periodontal. Colgate Centro de Información de cuidado bucal y dental. Hallado en <http://www.colgate.com.ve/app/CP/VE/OC/Information/Articles/ADA/2007/article/ADA-11-Evidence-Stress-Periodontal-Disease.cvsp>
25. Ojeda MC. Gingivitis y enfermedades periodontales. Secretaria de salud Hallado en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2010/sem10.pdf>
26. Leyva ER, Gaitán LA. Patología general e inmunología. México: Trillas, 2008. Pp. 188, 191
27. Genco RJ, Goldman H, Cohen W. Periodoncia. México: Interamericana McGraw-Hill, 1993. Pp. 403, 404, 412
28. Mohan H. Patología. 6^aed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2012. Pp. 165-167
29. Wolf H. Periodoncia. 3^a. ed. Barcelona: Masson, 2005. Pp. 201-207
30. Ramseier CA, Rasperini G, Batia Salvatore, Giannobile WV. Advanced regenerative technologies for periodontal tissue repair. Periodontol 2000 2012 June; 59 (1): 185–202
31. Polimeni G, Xiropaidis AV, Wikesjö UME. Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. Periodontology 2000 2006; 41: 30-47



32. Sculean A. Periodontal regenerative therapy. Quintessence 2010. Pp. 26-27
33. Nguyen TT, Mui B, Mehrabzadeh M, Chea Y, Chaudhry Z, Chaudhry K, Tran SD. Regeneration of tissues of the oral complex: current clinical trends and research advances. J Can Dent Assoc. 2013; 79: 1-9
34. Pandit N, Malik R, Philips D. Tissue engineering: A new vista in periodontal regeneration. Journal of Indian Society of Periodontology 2011Oct-Dec; 5 (4): 328-337
35. Jain Y. Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis. Medical Journal of Dr. Patil University 2013 October-December; 6 (4): 416-420
36. Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of Hyaluronan as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of chronic periodontitis. J Periodontol September 2009; 80 (9): 1493-1497
37. Pilloni A, Annibali S, Dominici F, Di Paolo C, Cassini MA, Polimeni A. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid- based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. Ann Stomatol 2011 Mar-Jun; 2 (3-4): 3-9
38. Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: a clinical and histological study. J Indian Soc Periodontol 2012 Apr-Jun; 16 (2): 184-192



39. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. J Periodontol 1999 April; 70 (4): 370-374
40. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified Hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. International Journal of Medical Sciences 2009; 6 (2): 65-71
41. Cantore S, Ballini A, Nardi GM, Tete S, Mantrangelo F, Perillo L. Use of Hyaluronic acid in periodontal disease. Journal of Orthopedics 2010; 1 (3): 1-8
42. Baldini A, Zaffe D, Nicolini G. Bone-defects healing by high-molecular hyaluronic acid: preliminary results. Annali di Stomatologia 2010; I (1): 2-7