

UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Odontología



Uso el Ácido Hialurónico en Periodoncia: Revisión de la Literatura

Trabajo Profesional Final para optar por el título de Doctor en Odontología

Realizado por:

Jose Cabrera 17-0508

Kiara Vicente 21-0857

Asesorado por:

Dr. Gilberto Molina

Asesor especializado

Dra. Maria Teresa Thomas, DDS PhD

Asesor Metodológico

Santo Domingo, DN. República Dominicana

2026

Tabla de contenido	¡Error! Marcador no definido.
1. Introducción	3
2. Planteamiento del problema	6
3. Objetivos de la Investigación	10
Objetivo General	10
Objetivos Específicos	10
4. Marco Teórico	11
Enfermedad periodontal y relevancia clínica	¡Error! Marcador no definido.
Periodoncia y abordaje terapéutico actual	14
Ácido hialurónico: estructura y propiedades generales	14
Funciones biológicas del ácido hialurónico en reparación tisular	15
Mecanismos de acción del ácido hialurónico en periodoncia	17
Uso del ácido hialurónico en terapia periodontal no quirúrgica	18
Ácido hialurónico en terapia periodontal quirúrgica y defectos intraóseos	20
Evidencia reciente, revisiones sistemáticas e innovaciones	23
Limitaciones y controversias en el uso del ácido hialurónico en periodoncia	¡Error! Marcador no definido.
5. Aspectos Metodológicos	¡Error! Marcador no definido.
Tipo de estudio	¡Error! Marcador no definido.
Estrategia y criterios para la búsqueda de información	33
Criterios de Inclusión	¡Error! Marcador no definido.
Criterios de Exclusión	¡Error! Marcador no definido.
Procedimiento de selección y análisis	¡Error! Marcador no definido.
Referencias	46

INTRODUCCIÓN

En la odontología contemporánea, la búsqueda de alternativas terapéuticas que favorezcan la reparación tisular, reduzcan la inflamación y optimicen los resultados clínicos y estéticos ha impulsado el interés por el uso de biomateriales con propiedades regenerativas. Dentro de este contexto, el ácido hialurónico ha adquirido una relevancia creciente debido a su papel biológico en la matriz extracelular, su alta capacidad de retención hídrica y sus efectos antiinflamatorios, cicatrizantes, viscoelásticos y moduladores de la respuesta celular. Estas características lo convierten en un recurso prometedor para diversas aplicaciones clínicas en odontología, especialmente en el campo de la periodoncia.

La enfermedad periodontal constituye una de las patologías inflamatorias crónicas más prevalentes de la cavidad oral, afectando los tejidos de soporte del diente y comprometiendo progresivamente la integridad del periodonto. Su abordaje terapéutico no solo persigue el control de la infección y la inflamación, sino también la preservación, regeneración y estabilidad de los tejidos periodontales a largo plazo. En este sentido, la incorporación de agentes coadyuvantes que potencien los resultados del tratamiento periodontal convencional ha despertado un interés considerable en la investigación científica. Entre ellos, el ácido hialurónico ha sido estudiado como una alternativa complementaria capaz de mejorar la cicatrización, disminuir la inflamación gingival, favorecer la regeneración de tejidos blandos y duros, y contribuir al manejo de defectos periodontales y periimplantarios.

Diversos estudios clínicos, revisiones bibliográficas, series de casos y reportes experimentales han explorado el potencial del ácido hialurónico en múltiples escenarios terapéuticos, tales como la terapia periodontal no quirúrgica, el tratamiento de bolsas residuales, la regeneración tisular guiada, el manejo de defectos intraóseos, la reconstrucción de la papila interdental, la corrección de recesiones gingivales y la optimización estética de tejidos blandos. Asimismo, su aplicación se ha extendido a otras áreas de la odontología, como la cirugía oral, la implantología, la ortodoncia y la armonización de tejidos periorales, lo que evidencia su versatilidad clínica y su creciente proyección como biomaterial de uso odontológico.

No obstante, a pesar de los resultados alentadores reportados en la literatura, la evidencia científica disponible aún presenta limitaciones importantes relacionadas con la heterogeneidad metodológica de los estudios, la variabilidad en las concentraciones y formulaciones utilizadas, los diferentes protocolos de aplicación, los tamaños muestrales reducidos y la falta de seguimientos clínicos prolongados. Estas condiciones dificultan establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia, predictibilidad y verdadero alcance terapéutico dentro de los tratamientos periodontales. Por ello, resulta necesario realizar una revisión crítica y organizada de la literatura existente que permita analizar de manera integral los beneficios, indicaciones, limitaciones y perspectivas futuras del ácido hialurónico en periodoncia.

El presente trabajo de investigación tiene como propósito analizar el uso del ácido hialurónico como biomaterial coadyuvante en el tratamiento periodontal, considerando sus propiedades biológicas, sus principales aplicaciones clínicas y la evidencia científica disponible respecto a su efecto sobre la inflamación, la cicatrización y la regeneración periodontal. Asimismo, se busca identificar las fortalezas y debilidades de la literatura actual, con el fin de valorar su relevancia clínica y establecer una visión crítica sobre su papel dentro de la periodoncia actual. Su análisis resulta pertinente no solo por los beneficios que se le atribuyen en la actualidad, sino también por el potencial que posee como recurso terapéutico dentro de las nuevas tendencias de regeneración y rehabilitación periodontal.

2. PLANTEAMIENTO PROBLEMA

Las enfermedades periodontales siguen siendo una de las causas más frecuentes de pérdida dentaria en adultos, y aunque existen tratamientos bien establecidos, no siempre se obtiene la regeneración que uno esperaría en un escenario ideal. En consulta, es común observar pacientes que mejoran clínicamente después del raspado o de la cirugía periodontal, pero aun así mantienen bolsas residuales o zonas con poca estabilidad tisular. Esa brecha entre lo que logramos y lo que quisiéramos conseguir ha llevado a explorar materiales que puedan complementar la terapia tradicional. Entre ellos, el ácido hialurónico (AH) ha generado bastante interés, no solo por su biocompatibilidad, sino también por su papel en la modulación de la inflamación y en la organización de la matriz extracelular ¹.

Ahora bien, aunque el AH lleva años usándose en otras áreas médicas, en periodoncia su papel todavía parece estar definiéndose. La literatura describe resultados bastante prometedores en cuanto a reducción de la inflamación, cicatrización más rápida e, incluso, mejoras clínicas adicionales en comparación con la terapia convencional. Pero la realidad es que estos efectos no se observan de manera uniforme en todos los estudios. Algunas investigaciones reportan reducciones notables en sangrado al sondaje y profundidad periodontal, mientras que otras describen beneficios más modestos, casi marginales, lo que deja un espacio de duda razonable sobre qué tanto aporta realmente y en qué condiciones clínicas es más efectivo ².

En procedimientos quirúrgicos, por ejemplo, varios autores han documentado que la aplicación del AH después de levantar un colgajo periodontal puede disminuir el dolor

y la inflamación postoperatoria. Üstün y su equipo describieron que el uso de AH al 0.8% ayudó a los pacientes a recuperarse con mayor comodidad, algo que en la práctica siempre agradecemos porque influye en la adherencia al tratamiento y en la percepción general del paciente sobre la cirugía ³. Este tipo de hallazgo hace pensar que, más allá de parámetros clínicos estrictos, también podría haber un beneficio subjetivo real para quienes reciben el tratamiento.

En defectos intraóseos la situación es un poco distinta. Aquí, Shirakata y colaboradores reportaron mejoras en la ganancia de inserción y en el relleno óseo radiográfico cuando se integra AH a la cirugía periodontal. No es un resultado menor, pues la regeneración periodontal verdadera sigue siendo un reto técnico, incluso bajo condiciones controladas. Los autores atribuyen estos resultados a que el AH puede ayudar a estabilizar el coágulo y favorecer la angiogénesis, factores que cualquier clínico sabe que marcan una diferencia importante en cómo cicatriza un defecto vertical ⁴.

En cuanto al tratamiento no quirúrgico, los resultados también llaman la atención. Eick y su grupo observaron una mejora adicional cuando el AH se aplicaba después del raspado y alisado radicular, especialmente durante las primeras semanas de cicatrización. Es decir, parece que este biomaterial podría reforzar la fase inicial en la que la encía tiende a desinflamarse y reacomodarse alrededor del diente. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela porque no todos los estudios han reproducido exactamente la misma magnitud de beneficio ⁵.

Incluso en cirugía mucogingival, donde el control del sangrado, la estabilidad del injerto y la calidad de la cicatrización son aspectos muy delicados, algunos

investigadores han encontrado que el AH puede favorecer un entorno más favorable para el injerto y contribuir a la estabilidad inicial del margen gingival. Casale y colaboradores reportaron resultados interesantes, aunque aún preliminares, que sugieren un posible papel del AH en procedimientos estéticos periodontales ⁶.

Pero también es cierto que no toda la literatura va en la misma dirección. Johannsen y su equipo no encontraron diferencias significativas a largo plazo cuando aplicaron AH como complemento de la terapia periodontal no quirúrgica. Este tipo de resultados contradicen el entusiasmo inicial que se observa en otros estudios, y obliga a reflexionar sobre la necesidad de estandarizar protocolos, definir concentraciones óptimas, y precisar en qué tipo de paciente y bajo qué condiciones el AH realmente ofrece un valor añadido ⁷.

Visto este panorama, la sensación general es que el AH tiene potencial, pero aún falta consensuar su verdadero impacto clínico. Los estudios varían en diseño, concentración, técnica, tiempo de seguimiento y criterios de éxito; esta variabilidad dificulta sacar conclusiones sólidas. Por esta razón, se vuelve necesario revisar cuidadosamente la literatura, no solo para identificar los beneficios más consistentes, sino también para reconocer sus limitaciones, los vacíos de conocimiento y las áreas donde el AH todavía necesita más evidencia antes de incorporarse como parte estándar de la terapéutica periodontal ⁸.

Luego de lo descrito, se formulan las siguiente preguntas de la investigación:

1. ¿En qué escenarios clínicos el ácido hialurónico ha demostrado beneficios como coadyuvante en el tratamiento periodontal?

2. ¿Qué efectos terapéuticos proporciona el ácido hialurónico en la inflamación, la cicatrización y la regeneración periodontal están respaldados por la literatura científica actual?
3. ¿Cuáles son las principales limitaciones, inconsistencias o vacíos de evidencia asociados al uso del ácido hialurónico en periodoncia?
4. ¿Qué innovaciones recientes en formulaciones, técnicas de aplicación o protocolos podrían modificar el papel del ácido hialurónico en el manejo periodontal?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Sintetizar y analizar críticamente la evidencia científica disponible sobre los usos, beneficios, limitaciones e innovaciones del ácido hialurónico en periodoncia mediante una revisión de la literatura actual.

3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar y describir los contextos clínicos en los que el ácido hialurónico ha mostrado resultados favorables dentro de la terapia periodontal, tanto quirúrgica como no quirúrgica.
2. Analizar los efectos biológicos y clínicos del ácido hialurónico relacionados con la modulación inflamatoria, la reparación tisular y los procesos regenerativos periodontales.
3. Evaluar las limitaciones, riesgos, variabilidad metodológica y falta de estandarización que puedan influir en la efectividad del ácido hialurónico en la práctica periodontal.
4. Examinar los avances y desarrollos recientes en el uso del ácido hialurónico, incluyendo nuevas presentaciones, técnicas y enfoques terapéuticos dentro del campo de la periodoncia.

4.MARCO TEÓRICO

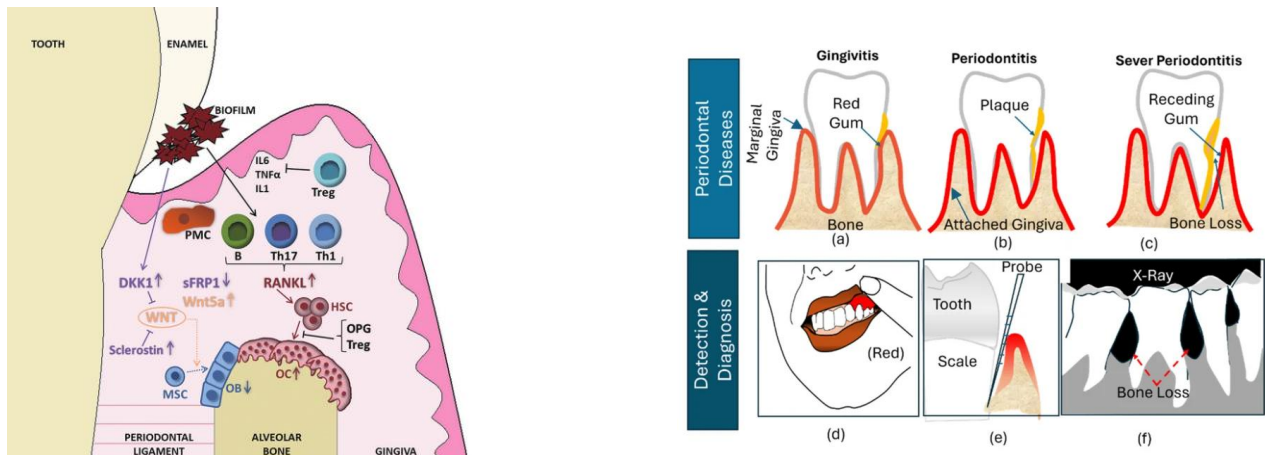
1.Enfermedad periodontal y relevancia clínica

La periodontitis se reconoce hoy como una enfermedad inflamatoria crónica, inducida por biofilm, que afecta los tejidos de soporte del diente y conduce progresivamente a pérdida de inserción y destrucción ósea si no se trata adecuadamente ⁹. El modelo actual subraya que no se trata solo de “placa acumulada”, sino de una interacción compleja entre microorganismos periodontopatógenos, respuesta inmune del huésped y factores modificadores como tabaquismo, diabetes y condiciones sistémicas diversas ^{10,11}.

En el taller mundial de 2017 se propuso una nueva clasificación de las enfermedades periodontales y periimplantarias, que reorganiza la periodontitis en estadios y grados, tomando en cuenta severidad, complejidad y riesgo de progresión ¹¹. Esta actualización no es solo semántica; ayuda a estandarizar el diagnóstico, estratificar el riesgo y planificar terapias más individualizadas, particularmente en pacientes con comorbilidades como diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares.

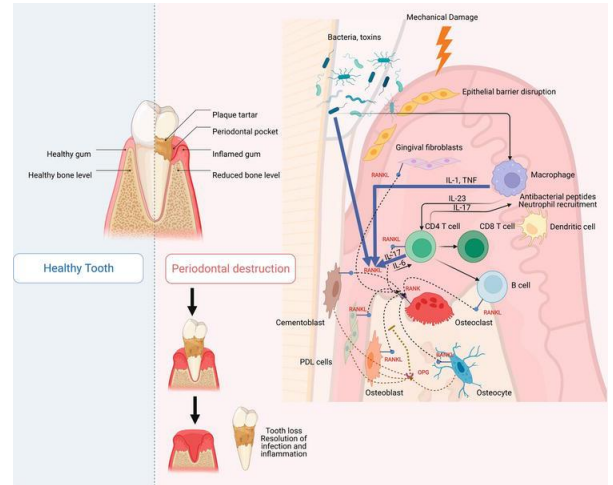
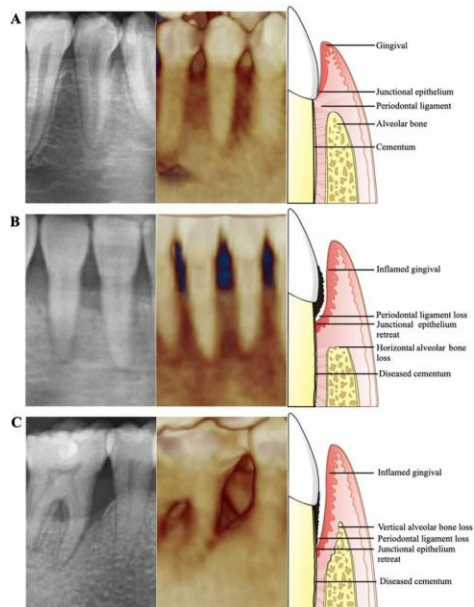
Desde la perspectiva de salud pública, la carga de enfermedad periodontal es considerable. Estudios globales basados en el Global Burden of Disease han estimado que más de mil millones de personas viven con algún tipo de enfermedad periodontal, con un incremento sostenido de los años de vida ajustados por discapacidad asociados a estas patologías ¹²⁻¹⁴. La prevalencia y el impacto son mayores en regiones con menor desarrollo socioeconómico, donde el acceso a atención odontológica y a programas preventivos es limitado ¹²⁻¹⁴.

Además, se ha fortalecido la evidencia que vincula la periodontitis con enfermedades sistémicas como diabetes, eventos cardiovasculares, complicaciones del embarazo y deterioro de la salud general, lo que ha llevado a considerar la salud periodontal como un componente clave del bienestar integral ⁹⁻¹². En este contexto, cualquier estrategia que mejore la resolución de la inflamación y la estabilidad a largo plazo de los tejidos periodontales, incluyendo el uso de biomateriales como el ácido hialurónico, adquiere un interés especial.



Könönen, E., Gursoy, M., & Gursoy, U. K. (2019). Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1135.

<https://doi.org/10.3390/jcm8081135>



Shi, Z., et al. (2023). Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound healing. *Frontiers in Physiology*, 14, 1284981.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>

2.Periodoncia y abordaje terapéutico actual

La periodoncia contemporánea combina procedimientos no quirúrgicos (control de placa, raspado y alisado radicular, terapia de soporte) con intervenciones quirúrgicas orientadas a reducir bolsas, corregir defectos óseos y mejorar la anatomía de los tejidos blandos ¹⁰⁻¹⁵. A pesar de que estas terapias han demostrado ser eficaces para controlar la infección y detener la progresión de la enfermedad, la regeneración periodontal completa se logra solo en un porcentaje limitado de casos, especialmente en defectos complejos o pacientes con factores de riesgo no controlados ^{15,16}.

Esta brecha entre control de enfermedad y regeneración completa ha impulsado la incorporación de injertos óseos, membranas de regeneración guiada, factores de crecimiento y diferentes biomateriales como coadyuvantes. Dentro de este grupo, el ácido hialurónico ha surgido como una alternativa interesante por combinar propiedades físico-químicas favorables con efectos biológicos relevantes para la cicatrización periodontal ^{17,18}.

3.Ácido hialurónico: estructura y propiedades generales

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido lineal de la familia de los glucosaminoglucanos, compuesto por repeticiones de disacáridos formados por ácido D-

glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos por enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ y $\beta(1\rightarrow3)$ ¹⁹⁻²¹. A diferencia de otros glucosaminoglucanos, el AH no está sulfatado ni se une de forma covalente a proteínas para formar proteoglucanos, lo que le confiere características particulares dentro de la matriz extracelular ²⁰.

Desde el punto de vista fisicoquímico, el AH es altamente hidrofílico y posee una notable capacidad para atraer y retener moléculas de agua, lo que contribuye a mantener volumen, turgencia y viscoelasticidad en tejidos como piel, cartílago, humor vítreo y membranas sinoviales ^{19,22}. Su peso molecular puede variar ampliamente, y esta variación no es un detalle menor: las formas de alto peso molecular suelen asociarse con funciones de protección y homeostasis, mientras que fragmentos de menor peso se relacionan más con señalización celular e incluso con procesos inflamatorios ^{21,23}.

El AH es sintetizado por enzimas de membrana denominadas hialuronan sintasas (HAS1, HAS2, HAS3), que van extruyendo la cadena hacia el espacio extracelular mientras añaden los monómeros correspondientes ¹⁹. Esta síntesis dinámica permite que el tejido adapte su contenido de AH según las necesidades de reparación, remodelación y respuesta a daño.

3.1 Funciones biológicas del ácido hialurónico en reparación tisular

Más allá de su papel como “relleno” estructural, el AH participa activamente en múltiples etapas de la cicatrización y la remodelación de tejidos. Se ha demostrado que interviene en la migración y proliferación celular, en la organización de la matriz extracelular, en la angiogénesis y en la modulación de la inflamación ^{22,24,25}.

En el contexto de heridas cutáneas, por ejemplo, se ha descrito que el AH de alto peso molecular ayuda a crear un microambiente hidratado y protector, mientras que fragmentos de menor tamaño pueden actuar como señales que reclutan células inflamatorias y favorecen la formación de nuevos vasos sanguíneos ^{14,16}. Este mismo principio puede extrapolarse, con las debidas reservas, a los tejidos periodontales, donde la cicatrización tras raspados, cirugías o manipulación de colgajos depende de un equilibrio delicado entre inflamación controlada y regeneración ordenada.

En revisiones recientes se ha destacado que el AH, por su biocompatibilidad y biodegradabilidad, resulta un candidato atractivo para el desarrollo de hidrogeles, láminas y otros sistemas de liberación en terapias regenerativas, tanto en medicina general como en odontología ^{14,18}.

3.2 Distribución y papel del ácido hialurónico en los tejidos periodontales

En los tejidos periodontales, el AH se encuentra principalmente en la lámina propia de la encía y en el ligamento periodontal, con concentraciones menores en tejidos mineralizados como el cemento y el hueso alveolar ^{17,27}. Esta distribución tiene sentido si se considera que el AH se asocia sobre todo a tejidos conectivos no mineralizados, donde contribuye a la hidratación, a la organización de fibras colágenas y al mantenimiento de la homeostasis tisular.

Se ha descrito que en condiciones inflamatorias, como la gingivitis y la periodontitis, los niveles y el metabolismo del AH se modifican, lo que podría influir en la dinámica de la respuesta inflamatoria y la reparación posterior ^{17,27}. Algunos autores han planteado que el AH podría actuar como una especie de “modulador” local, ayudando a equilibrar

la degradación de matriz con la formación de nuevo tejido durante la fase de resolución de la inflamación ^{27,28}.

3.3 Mecanismos de acción del ácido hialurónico en periodoncia

La utilidad potencial del AH en periodoncia no se reduce a su capacidad lubricante. A nivel celular, se ha observado que el AH puede favorecer la migración de fibroblastos y células epiteliales, estimular la síntesis de colágeno y contribuir a la organización de la matriz extracelular, elementos clave en la reparación de tejidos blandos gingivales ^{17,27,29}.

Además, el AH parece desempeñar un papel en la modulación de la respuesta inflamatoria, ayudando a limitar la actividad de mediadores proinflamatorios y favoreciendo un entorno más propicio para la resolución del proceso inflamatorio ^{17,30}. Algunos estudios también le atribuyen cierta actividad antimicrobiana o, al menos, un efecto indirecto al interferir con la adhesión bacteriana y la formación de biofilm sobre superficies tisulares ^{27,31}.

Por otro lado, investigaciones en modelos óseos sugieren que ciertas formulaciones de AH pueden influir en la diferenciación de células osteoblásticas y en la mineralización, lo que abre la puerta a su uso combinado en defectos intraóseos o en procedimientos de regeneración periodontal y ósea ^{31,32}.

3.4 Uso del ácido hialurónico en terapia periodontal no quirúrgica

Uno de los campos donde más se ha estudiado el AH es como coadyuvante en la terapia periodontal no quirúrgica, especialmente tras el raspado y alisado radicular. Eick y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado en el que aplicaron AH como complemento a la instrumentación mecánica, observando reducciones adicionales en la profundidad de sondaje y mejoras en el control microbiológico en comparación con la terapia convencional sola ³³. Resultados similares se describieron en otros estudios que aplicaron AH subgingival al 0,8 % en pacientes con periodontitis crónica, con mejorías en parámetros clínicos y en algunos indicadores microbiológicos ^{34,35}.

Meta-análisis recientes han intentado sintetizar estos hallazgos. Una revisión sistemática publicada en 2022 concluyó que la aplicación tópica de AH, como complemento de la terapia no quirúrgica y quirúrgica, puede generar beneficios clínicos adicionales, aunque la heterogeneidad de los estudios y el riesgo de sesgo limitan la solidez de las conclusiones ¹⁸. Más recientemente, López-Valverde y colaboradores reportaron que el uso adyuvante de AH en gingivitis y periodontitis leve–moderada se asocia a mejoras en profundidad de sondaje, sangrado al sondaje e índices gingivales a corto y mediano plazo ³⁶.

En poblaciones específicas, como pacientes con diabetes tipo 2, también se han publicado ensayos clínicos que sugieren beneficios adicionales cuando se combina AH con la terapia mecánica estándar, tanto en parámetros periodontales como en algunos marcadores metabólicos, aunque estos resultados deben interpretarse con cautela por el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento limitado ^{37,38}.

No obstante, no todos los ensayos han sido positivos. Algunos estudios más recientes, que evaluaron AH en combinación con técnicas de instrumentación mínimamente invasivas, no encontraron diferencias clínicamente relevantes frente al tratamiento sin AH, lo que pone de relieve que el tipo de protocolo, la formulación y el peso molecular del producto pueden condicionar fuertemente los resultados ³⁹.



Karakostas, P., Davidopoulou, S., & Kalfas, S. (2022). Use of hyaluronic acid in periodontal disease treatment: A systematic review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(3), 355–370. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3308>



Ostos-Aguilar, B. I., Pinheiro Furquim, C., Muniz, F. W. M. G., Faveri, M., & Meza-Mauricio, J. (2023). Clinical efficacy of hyaluronic acid in the treatment of periodontal intrabony defect: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 27(5), 1923–1935. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04855-6>

3.5 Ácido hialurónico en terapia periodontal quirúrgica y defectos intraóseos

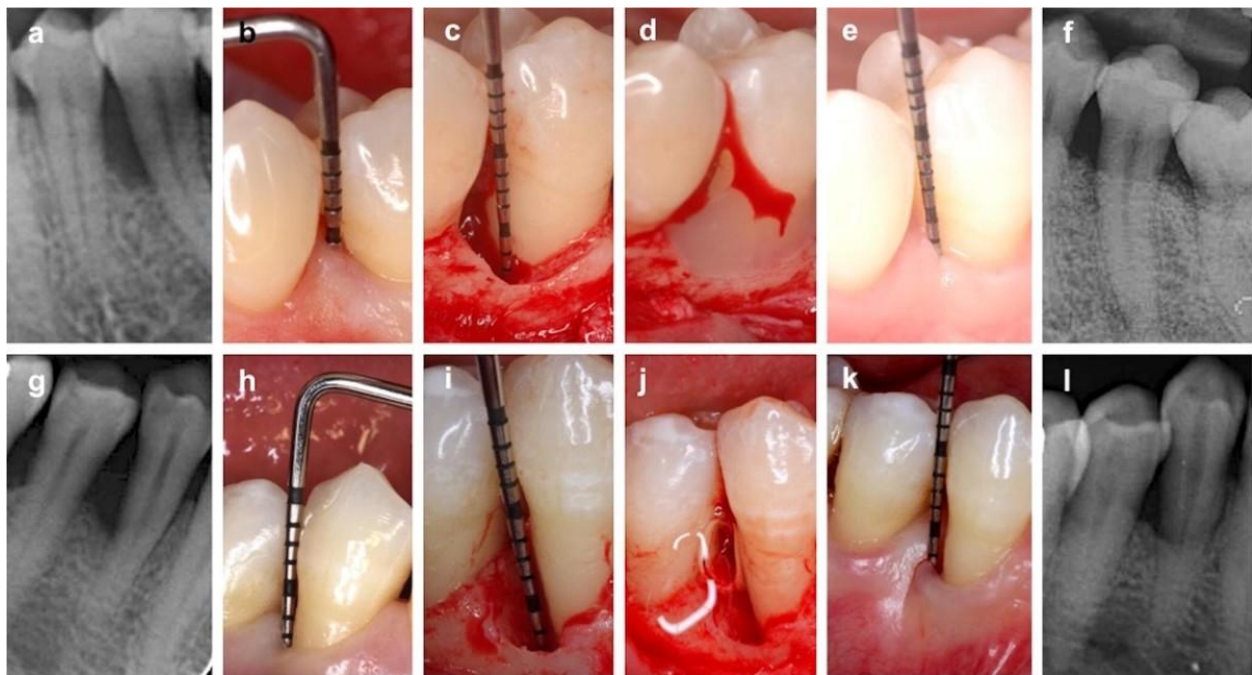
El interés por el AH se extiende también a la terapia quirúrgica. En defectos intraóseos periodontales, algunos estudios han evaluado el uso de AH (en ocasiones reticulado o combinado con otros biomateriales) como parte de protocolos regenerativos. Una revisión reciente sobre el tratamiento regenerativo de defectos infrabony reportó que el uso de AH puede asociarse a una ganancia adicional de inserción clínica y un mayor relleno óseo radiográfico frente a controles sin AH, aunque los estudios incluidos siguen siendo relativamente pocos y heterogéneos ⁴⁰.

Ensayos controlados han explorado tanto abordajes quirúrgicos como no quirúrgicos de defectos intraóseos usando AH reticulado como coadyuvante, encontrando en algunos casos mejoras significativas en parámetros clínicos y radiográficos en comparación con el tratamiento estándar ^{30,41}. Sin embargo, la variabilidad en el diseño de los estudios, el tipo de defectos tratados y los criterios de éxito obliga a ser prudentes al extrapolar estos hallazgos a la práctica diaria.

En cirugía mucogingival, el AH se ha utilizado como complemento en técnicas de recubrimiento radicular y aumento de tejido queratinizado, con reportes de mejor estabilidad del margen gingival y una cicatrización de tejidos blandos más favorable en las primeras fases postoperatorias ^{17,42}. Aunque estos resultados son alentadores, todavía se requieren ensayos mejor diseñados y con muestras mayores para establecer recomendaciones firmes.



Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Mauriello, L., Salvi, G. E., Ramaglia, L., & Sculean, A. (2025). Non-surgical treatment of moderate periodontal intrabony defects with adjunctive cross-linked hyaluronic acid: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 52(2), 310–322. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14078>



Gundogdu Ezer, U., & Gunpinar, S. (2025). Local application of 0.8% hyaluronic acid gel as an adjunct to minimally invasive nonsurgical treatment of periodontal intrabony defects: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 60(3), 215–225. <https://doi.org/10.1111/jre.13331>

4.2 REVISIÓN DE LITERATURA

El ácido hialurónico (AH) ha despertado un interés creciente en la odontología contemporánea debido a sus propiedades biológicas y fisicoquímicas, entre las que destacan su capacidad higroscópica, viscoelástica, antiinflamatoria, antioxidante, cicatrizante y moduladora de la matriz extracelular. Estas características le confieren un valor potencial como biomaterial coadyuvante en distintas áreas odontológicas, particularmente en periodoncia, donde su aplicación ha sido explorada en el control de la inflamación, la reparación tisular, la regeneración periodontal y la corrección estética de defectos gingivales. La evolución de la literatura muestra una progresión desde trabajos de revisión y tesis con enfoque teórico hacia reportes clínicos, series de casos y, más recientemente, ensayos clínicos controlados, lo que evidencia una consolidación gradual del interés científico en torno a este compuesto. En los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas y narrativas que analizan en conjunto el papel del AH en periodoncia. Bhati y colaboradores resumieron la evidencia disponible y concluyeron que el AH muestra un potencial interesante en el control de la inflamación, la cicatrización de tejidos blandos y la posible regeneración periodontal, pero insistieron en la necesidad de estudios con mejor calidad metodológica ¹⁷. De forma similar, revisiones más recientes han señalado que, si bien los resultados globales son

prometedores, la heterogeneidad en protocolos, formulaciones y tiempos de evaluación sigue siendo un problema recurrente ¹⁸.

Por otra parte, han surgido trabajos que intentan responder si el AH es realmente un “avance regenerativo” o si parte de su popularidad se debe a expectativas sobredimensionadas. Algunas revisiones narrativas recientes en periodoncia plantean esta pregunta de forma explícita, tratando de separar los beneficios clínicamente relevantes de los efectos modestos o inciertos

Dentro de los antecedentes iniciales, Flores Palomino (2013), en su trabajo Aplicaciones del ácido hialurónico en periodoncia, desarrollado en la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), planteó una de las primeras aproximaciones académicas orientadas a sistematizar el uso del AH en el ámbito periodontal. Aunque se trata de una tesis de carácter eminentemente bibliográfico, su aporte resulta significativo por cuanto posiciona al AH como un biomaterial con potencial terapéutico en los procesos de mantenimiento, reparación y regeneración de los tejidos periodontales. En este sentido, el trabajo de Flores Palomino representa una base conceptual temprana que permite comprender el AH no solo como un agente bioactivo, sino como un recurso emergente en la práctica periodontal.

En continuidad con este enfoque, Hernández Velázquez (2014), también desde la Facultad de Odontología de la UNAM, en su tesis Efectos del ácido hialurónico en la terapia periodontal, profundizó en la discusión sobre el papel del AH dentro del tratamiento periodontal. Su análisis, igualmente sustentado en revisión documental, destaca que el AH podría ejercer efectos positivos sobre la terapia periodontal gracias a

su participación en procesos de hidratación tisular, regulación inflamatoria y cicatrización. Aunque este trabajo no aporta evidencia clínica cuantitativa robusta, fortalece el marco teórico que comenzaba a consolidarse en torno al AH, reafirmando la percepción de este compuesto como una alternativa terapéutica prometedora, aunque todavía en una etapa exploratoria de validación clínica.

Con el avance de la investigación, comenzaron a surgir aplicaciones clínicas más específicas, especialmente en el campo de la estética periodontal. En este contexto, Corte Sánchez, Yáñez Ocampo y Esquivel Chirino (2017), en el artículo Uso de ácido hialurónico como alternativa para la reconstrucción de la papila interdental, publicado en la Revista Odontológica Mexicana, documentaron un caso clínico en una paciente joven con pérdida de papila interdental asociada a gingivitis y técnica de cepillado deficiente. Mediante un protocolo de infiltración semanal de AH durante cuatro semanas, los autores observaron una reconstrucción clínica favorable de la papila interdental, concluyendo que el AH puede constituir una alternativa no quirúrgica viable para este tipo de defectos. No obstante, los autores reconocieron la necesidad de ampliar la evidencia mediante estudios con mayor número de pacientes y protocolos mejor estandarizados. Este trabajo es particularmente relevante porque traduce el sustento teórico previo en una aplicación clínica concreta, posicionando al AH como una herramienta conservadora para la rehabilitación de defectos estéticos gingivales.

Ese mismo año, Mancini, Grez y colaboradores (2017), en Aumento gingival en base a ácido hialurónico en defectos perimplantares y periodontales. Análisis de una serie de casos, publicado en la International Journal of Odontostomatology, ampliaron el espectro de uso del AH al evaluar su aplicación en defectos periodontales menores y defectos

periimplantarios. A través de una serie de cuatro casos tratados con AH al 0.2 %, los autores reportaron una mejoría estética evidente, estabilidad de los aumentos gingivales y recuperación favorable del contorno tisular. Su conclusión subraya que el AH constituye una técnica mínimamente invasiva y clínicamente prometedora para el manejo de defectos de tejidos blandos. A diferencia del caso reportado por Corte Sánchez et al. (2017), este estudio aporta una perspectiva más amplia al incluir no solo papila interdental, sino también alteraciones periimplantarias, lo que refuerza el papel del AH como recurso versátil en la optimización estética y funcional de los tejidos periodontales y periimplantarios.

Posteriormente, Mora y colaboradores (2019), en el artículo Usos del ácido hialurónico en odontología: revisión bibliográfica, publicado en Killkana Salud y Bienestar, ofrecieron una visión panorámica de las aplicaciones del AH en diversas áreas odontológicas. A partir de una revisión de literatura de artículos publicados desde 2005, los autores seleccionaron 27 estudios relevantes de un total de 50 inicialmente identificados. Los hallazgos revelaron que el AH se ha empleado en periodoncia, cirugía oral, disfunción temporomandibular, procedimientos estéticos faciales y corrección de triángulos negros. Además, señalaron que uno de los protocolos más comúnmente descritos en la literatura clínica correspondía al uso de AH al 0.2 %. Esta revisión resulta valiosa porque, aunque no se limita exclusivamente a la periodoncia, confirma que esta especialidad constituye uno de los campos de aplicación más consistentes del AH, especialmente por su potencial en el control de la inflamación, la cicatrización y el mejoramiento de la arquitectura gingival.

También en 2019, Iribarra-Leigh, Soto-Royo, Rubio-Muñoz, Torres-Castillo, Baldeig y Gómez-Morales (2019), en el artículo Remodelación de papila gingival interdental con ácido hialurónico. Una solución estética, publicado en la Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral, reportaron un caso clínico enfocado en el tratamiento de defectos tipo “triángulo negro” en un paciente periodontalmente tratado. En este caso, se administraron 0.15 ml de gel de AH distribuidos en tres sesiones, observándose a los 60 días un aumento clínico tanto del volumen vertical como horizontal de la papila gingival, acompañado de mejoría estética y ausencia de signos inflamatorios. Los autores concluyeron que el AH fue particularmente efectivo en defectos clase I según la clasificación de Norland y Tarnow, mientras que sus resultados fueron menos predecibles en defectos más avanzados. Este hallazgo añade un matiz clínico importante a la literatura, ya que sugiere que la respuesta terapéutica al AH puede estar condicionada por la severidad del defecto, lo que plantea la necesidad de criterios de selección más precisos para su indicación clínica.

Desde una perspectiva integradora y con especial interés en la interrelación entre periodoncia y ortodoncia, Telletxea Iraola y Alía García (2020), en su trabajo El ácido hialurónico como terapia del déficit de la papila interdental: un interés periodontal y ortodóncico, publicado en Ortodoncia Española, realizaron una revisión bibliográfica de 13 estudios publicados entre 2009 y 2019. Sus resultados indicaron que el uso de gel de AH se asoció con un agrandamiento tisular significativo en pacientes adultos con defectos papilares clase I y II, especialmente en aquellos con biotipo periodontal grueso. Asimismo, destacaron que los mejores resultados se observaron cuando la distancia entre la cresta ósea y el punto de contacto no superaba los 5 mm. Este trabajo aporta un

avance importante respecto de estudios previos, ya que no solo reafirma la utilidad del AH en la reconstrucción papilar, sino que además introduce variables anatómicas y periodontales que podrían actuar como predictores clínicos de éxito terapéutico, enriqueciendo así el criterio de indicación del biomaterial.

En un enfoque complementario, aunque no estrictamente periodontal, el documento El ácido hialurónico y sus propiedades como adyuvantes para la terapia ortodóncica, alojado en el repositorio de la Universidad Cooperativa de Colombia, abordó el AH como coadyuvante en la mejora de tejidos blandos periorales durante o después de tratamientos ortodóncicos. El análisis bibliográfico señala que las propiedades viscoelásticas, hidratantes y regenerativas del AH podrían favorecer la apariencia de labios, contorno facial y perfil blando. Si bien esta evidencia proviene principalmente de literatura secundaria y carece de ensayos clínicos controlados propios, su relevancia radica en que amplía el entendimiento del AH como un biomaterial con impacto no solo periodontal, sino también estético-funcional, especialmente en el manejo integral de tejidos blandos.

Por otra parte, desde el punto de vista experimental, Muñoz y colaboradores (2021), en El efecto del ácido hialurónico sobre el periodonto en periodontitis espontánea en ratas, publicado en la International Journal of Morphology, exploraron el comportamiento del AH en un modelo animal de periodontitis espontánea. Aunque la información accesible públicamente no permite extraer con precisión los resultados histológicos y morfológicos, este tipo de estudio posee un valor científico importante al contribuir a la comprensión biológica del efecto del AH sobre el periodonto en condiciones inflamatorias. En contraste con los reportes clínicos, la investigación preclínica ofrece la posibilidad de estudiar

mecanismos tisulares y celulares con mayor control experimental; sin embargo, sus hallazgos deben interpretarse con cautela, dado que la extrapolación directa a humanos es limitada y requiere correlación con evidencia clínica.

En cuanto a la evidencia más reciente y metodológicamente más sólida, destaca el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo publicado en 2025, titulado Entrega local repetida de gel de ácido hialurónico como tratamiento adjunto de bolsas residuales en pacientes con periodontitis en cuidado periodontal de soporte. Este estudio evaluó el efecto del AH como complemento a la reinstrumentación subgingival en pacientes con periodontitis crónica en fase de mantenimiento periodontal, con seguimiento de 12 meses. Los resultados mostraron que el cierre de bolsas periodontales se alcanzó en el 56.8 % de los sitios tratados con AH, frente al 46.6 % del grupo control; aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística, sí se observaron hallazgos clínicamente relevantes a favor del grupo experimental, incluyendo una mejor distribución de profundidades de sondaje, menor necesidad de reinstrumentación a los tres meses y una tendencia a una menor persistencia de sitios periodontalmente comprometidos al cabo de un año. Este estudio representa un punto de inflexión en la literatura, ya que desplaza la discusión del AH desde escenarios predominantemente estéticos o anecdóticos hacia un contexto terapéutico periodontal más riguroso, centrado en bolsas residuales y mantenimiento periodontal, donde el AH comienza a mostrar beneficios clínicos adyuvantes plausibles, aunque todavía no definitivos.

De manera global, la revisión de la literatura evidencia que el desarrollo del conocimiento sobre el ácido hialurónico en periodoncia ha seguido una trayectoria progresiva y

relativamente coherente. Los trabajos iniciales de Flores Palomino (2013) y Hernández Velázquez (2014) aportaron el soporte conceptual que permitió posicionar al AH como un biomaterial con potencial periodontal. Posteriormente, los reportes clínicos y series de casos de Corte Sánchez et al. (2017), Mancini et al. (2017) e Iribarra-Leigh et al. (2019) demostraron su aplicabilidad en el manejo mínimamente invasivo de defectos gingivales y papilares, especialmente con fines estéticos. A su vez, revisiones como las de Mora et al. (2019) y Telletxea Iraola y Alía García (2020) consolidaron y organizaron la evidencia disponible, identificando tanto sus principales aplicaciones como los factores anatómicos y clínicos que podrían influir en el éxito terapéutico. Finalmente, el ensayo clínico de 2025 aporta un nivel superior de evidencia al evaluar su eficacia como terapia adjunta en bolsas periodontales residuales, sugiriendo que el AH podría ofrecer ventajas clínicas relevantes en el mantenimiento periodontal.

No obstante, pese al carácter prometedor de los hallazgos, la literatura aún presenta limitaciones importantes que impiden considerar al ácido hialurónico como un estándar terapéutico plenamente consolidado en periodoncia. Entre las principales debilidades se encuentran el predominio de revisiones narrativas, tesis académicas, reportes de caso y series clínicas con muestras reducidas; la heterogeneidad en las concentraciones, formulaciones, técnicas de aplicación y tiempos de seguimiento; así como la escasez de ensayos clínicos aleatorizados de gran escala. Asimismo, aunque los resultados en defectos papilares, recesiones menores y bolsas residuales son alentadores, todavía no existe suficiente uniformidad metodológica para establecer protocolos clínicos universalmente aceptados. En consecuencia, si bien la evidencia disponible permite afirmar que el ácido hialurónico es un biomaterial con alto potencial en el control de la

inflamación, la cicatrización, la mejora estética y el soporte de la terapia periodontal, su incorporación definitiva a la práctica clínica basada en evidencia requiere de investigaciones futuras más rigurosas, con diseños controlados, mayor tamaño muestral y criterios estandarizados que permitan definir con mayor precisión su verdadera eficacia y predictibilidad.

En síntesis, la literatura revisada permite reconocer al ácido hialurónico como un biomaterial de creciente relevancia en periodoncia, particularmente por su perfil biológico favorable y su versatilidad clínica en el manejo de tejidos blandos y como adyuvante terapéutico. Sin embargo, la solidez de la evidencia todavía es desigual, pues mientras algunos escenarios clínicos —como la reconstrucción de papila interdental y el manejo de defectos gingivales menores— muestran resultados consistentemente prometedores, otros contextos más complejos, como las bolsas periodontales residuales y la regeneración periodontal profunda, aún requieren confirmación mediante ensayos clínicos de mayor rigor. Por ello, el ácido hialurónico debe entenderse actualmente no como un sustituto de las terapias periodontales convencionales, sino como un complemento biológicamente plausible y clínicamente prometedor, cuya verdadera dimensión terapéutica continúa en proceso de consolidación científica.

5. ASPECTOS METODOLÓGICOS

5.1 Diseño de estudio

El estudio sigue un diseño no experimental, ya que no se modificarán de manera deliberada las variables independientes para evaluar su impacto en otras variables. Según Hernández Sampieri et al. (2015), en la investigación no experimental se limita a observar los fenómenos en su entorno natural y luego analizarlos en esa condición sin intervenir en ellos.

Además, este estudio se enmarca en la investigación documental, la cual se fundamenta en la recolección y análisis de datos provenientes de fuentes bibliográficas, hemerográficas o archivísticas. Siendo la primera centrada en la revisión de libros como principal fuente de información.

La segunda se basa en la revisión de artículos o ensayos publicados en revistas y periódicos. Por último, la investigación archivística se apoya en la consulta de documentos almacenados en archivos, tales como cartas, oficios, circulares y expedientes

5.2 Tipo de estudio

Este estudio se clasifica como exploratorio debido a su enfoque en un tema poco investigado, caracterizado por la presencia de incertidumbres o falta de exploración previa.

El estudio es exploratorio, ya que tiene como objetivo examinar un tema de investigación poco estudiado, del que se duda o no se ha abordado antes. La relevancia de estos estudios radica en su capacidad para comprender y familiarizarse con fenómenos poco conocidos.

5.3 Método de estudio

El método que se utilizará es el de Análisis y Síntesis, este consiste en la separación en partes de los datos para estudiarlas de manera individual y luego reunir los elementos dispersos para estudiar su totalidad.

5.4 Fuentes

Las Fuentes utilizadas en este estudio fueron principalmente secundarias. La información se obtuvo a través de un análisis exhaustivo de artículos encontrados Google académico, Pubmed, Scielo, revistas especializadas como el Journal of Endodontics, Journal of Laser y en libros e investigaciones previas realizadas sobre el tema.

5.5 Estrategia y criterios para la búsqueda de información

La búsqueda de información se llevó a cabo de manera estructurada, aunque manteniendo cierta flexibilidad para incluir artículos relevantes que pudieran surgir durante el proceso de lectura. Se consultaron bases de datos electrónicas ampliamente utilizadas en el ámbito biomédico:

PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO y Google Scholar.

Se emplearon términos en inglés y español, combinando descriptores MeSH y palabras clave relacionadas con el tema. Entre ellos se utilizaron:

- “hyaluronic acid”, “hyaluronic gel”, “hyaluronan”
- “periodontal therapy”, “periodontal surgery”, “scaling and root planing”, “gingival recession”

- “periodontitis”, “periodontal regeneration”, “soft tissue healing”
- “ácido hialurónico”, “periodoncia”, “terapia periodontal”, “regeneración periodontal”

Los términos fueron enlazados mediante operadores booleanos como AND y OR para ampliar o depurar los resultados. Cada combinación se revisó con la intención de no perder artículos pertinentes, evitando depender únicamente de ecuaciones rígidas.

Además de las bases de datos, se revisaron las listas de referencias de estudios seleccionados con el fin de identificar literatura adicional que no hubiera surgido en la búsqueda inicial, una estrategia especialmente útil en temas emergentes.

DISCUSION

El análisis de la literatura científica revisada permite sostener que el ácido hialurónico (AH) ha adquirido una relevancia creciente como biomaterial coadyuvante en periodoncia, particularmente por su capacidad para modular la respuesta inflamatoria, favorecer la cicatrización de los tejidos periodontales y potenciar ciertos procesos regenerativos. No obstante, aunque la evidencia disponible entre 2010 y 2025 muestra resultados prometedores, también revela heterogeneidad metodológica y vacíos de conocimiento que obligan a interpretar sus beneficios con cautela. En este sentido, la discusión se estructura de acuerdo con las cuatro preguntas de investigación planteadas. En relación con la primera pregunta de investigación, sobre los escenarios clínicos en los que el ácido hialurónico ha demostrado beneficios como coadyuvante en el tratamiento periodontal, la literatura coincide en señalar que el AH ha mostrado mayores beneficios cuando se emplea como coadyuvante, y no como tratamiento independiente, dentro de distintos escenarios clínicos periodontales. Esta coincidencia se observa tanto en revisiones científicas como en ensayos clínicos recientes. Por ejemplo, Bhati et al. (2022) y Karakostas et al. (2022) coinciden en que el AH ofrece mejores resultados cuando se incorpora a la terapia periodontal convencional, especialmente asociado al raspado y alisado radicular (SRP), al reportar mejoras en parámetros clínicos como la profundidad de sondaje, el nivel de inserción clínica y la reducción del sangrado al sondaje. La analogía entre ambos estudios radica en que ambos sitúan al AH dentro de la terapia no quirúrgica como un potenciador del entorno biológico de cicatrización; sin embargo, la diferencia principal es que Bhati et al. (2022) lo abordan desde una revisión general del uso terapéutico, mientras que Karakostas et al. (2022) ofrecen una

perspectiva más robusta al tratarse de una revisión sistemática, lo que aporta mayor consistencia metodológica.

De igual modo, Niemczyk et al. (2025) y López-Valverde et al. (2025) refuerzan esta línea al concluir que el AH muestra efectos favorables en la terapia periodontal no quirúrgica y en casos de gingivitis y periodontitis. Ambos autores coinciden en que los beneficios clínicos son visibles sobre todo en los parámetros inflamatorios y en la mejoría inicial del tejido periodontal; sin embargo, difieren en el grado de certeza con el que presentan la evidencia. Mientras Niemczyk et al. (2025), desde una umbrella review, reconocen que la evidencia es favorable pero heterogénea, López-Valverde et al. (2025), mediante un meta-análisis, sugieren un nivel de evidencia más alto para la mejoría clínica. Esta diferencia es importante porque evidencia que, aunque la dirección de los resultados es semejante, la interpretación de la fortaleza de la evidencia aún no es completamente uniforme.

En escenarios más específicos, los estudios clínicos también respaldan el uso del AH en bolsas periodontales residuales y en fases de mantenimiento periodontal. En este sentido, Pilloni et al. (2019) reportaron reducción de la inflamación y menor necesidad de reinstrumentación, mientras que Bertl et al. (2024) observaron mejoría en la profundidad de sondaje en bolsas residuales. La analogía entre ambos hallazgos radica en que los dos estudios ubican al AH como una herramienta útil cuando el tratamiento convencional no ha resuelto completamente la inflamación residual. La diferencia es que Pilloni et al. (2019) enfatizan el control clínico y la reducción de la necesidad de nuevas

intervenciones, mientras Bertl et al. (2024) destacan un beneficio más focalizado en parámetros periodontales específicos durante el mantenimiento.

Asimismo, la literatura también sitúa al AH en escenarios quirúrgicos y regenerativos. Iorio-Siciliano et al. (2023) y Aldahlawi (2023) coinciden en describir beneficios del AH en defectos intraóseos, particularmente en términos de ganancia de inserción clínica y potencial regeneración ósea. De forma análoga, Li et al. (2022), desde un estudio experimental, respaldan esta posibilidad al señalar que el AH favorece la regeneración ósea. No obstante, existe una diferencia importante entre estos trabajos: mientras Iorio-Siciliano et al. (2023) aportan evidencia clínica aplicada en pacientes, Li et al. (2022) explican el fenómeno desde una base experimental, y Aldahlawi (2023) lo sintetiza desde una revisión sistemática. En conjunto, estos estudios sugieren que el AH no solo es útil en el control inflamatorio inicial, sino también en contextos de mayor complejidad regenerativa.

Por otra parte, en el ámbito de la cirugía periodontal y mucogingival, Meng et al. (2021) y Gündoğdu y Gunpinar (2025) coinciden en que el AH puede mejorar la cicatrización postoperatoria y optimizar la respuesta periodontal en procedimientos mínimamente invasivos. La analogía aquí es que ambos estudios destacan el AH como modulador del postoperatorio; la diferencia es que Meng et al. (2021) lo abordan desde una revisión en cirugía mucogingival, mientras que Gündoğdu y Gunpinar (2025) lo proyectan hacia enfoques más innovadores y menos invasivos, lo cual sugiere una evolución en los protocolos clínicos contemporáneos.

Finalmente, en pacientes con compromiso sistémico, particularmente con diabetes y periodontitis, Madkour et al. (2018) y Olszewska-Czyż et al. (2024) coinciden en que el AH puede contribuir a mejorar la inflamación y la cicatrización periodontal. Ambos estudios son análogos en cuanto a que consideran que el AH podría ser especialmente útil en contextos biológicos donde la reparación tisular suele estar comprometida. La diferencia radica en que Madkour et al. (2018) introducen tempranamente esta aplicación en pacientes sistémicos, mientras que Olszewska-Czyż et al. (2024) aportan evidencia clínica más reciente que fortalece esta línea de investigación.

En síntesis, la respuesta a la primera pregunta indica que el AH ha demostrado beneficios clínicos principalmente en terapia periodontal no quirúrgica asociada a SRP, manejo de bolsas residuales, terapia de mantenimiento, cirugía periodontal y mucogingival, defectos intraóseos y en pacientes sistémicamente comprometidos, especialmente como coadyuvante en fases tempranas de cicatrización y control inflamatorio.

Respecto a la segunda pregunta, la evidencia revisada muestra que los efectos terapéuticos del AH se sustentan en tres grandes ejes biológicos y clínicos: modulación de la inflamación, favorecimiento de la cicatrización y potencial regenerativo periodontal. En primer lugar, sobre el control de la inflamación, Bhati et al. (2022), Roman et al. (2023) y Olszewska-Czyż et al. (2024) coinciden en señalar que el AH contribuye a reducir la respuesta inflamatoria local, expresada clínicamente en menor sangrado al sondaje, reducción del índice gingival y mejor control periodontal general. La analogía entre estos autores es clara: todos reconocen un efecto antiinflamatorio consistente. Sin embargo,

existe una diferencia en el enfoque. Bhati et al. (2022) presentan el AH como una base terapéutica general; Roman et al. (2023) profundizan en su impacto sobre la respuesta inflamatoria dentro del contexto de periodontitis; y Olszewska-Czyż et al. (2024) aportan evidencia clínica directa, observando cambios medibles en pacientes tratados. Esta progresión entre revisión, revisión clínica y ensayo clínico fortalece la plausibilidad del efecto antiinflamatorio.

En segundo lugar, en cuanto a la cicatrización periodontal, los hallazgos de Graça et al. (2020), Chylińska et al. (2025) y Meng et al. (2021) son convergentes al describir que el AH acelera o mejora la reparación tisular. La analogía entre estos trabajos radica en que todos atribuyen este efecto a la capacidad del AH de retener agua, mantener un microambiente tisular favorable y facilitar la migración y proliferación celular. Sin embargo, las diferencias aparecen en el nivel de análisis: Graça et al. (2020) y Chylińska et al. (2025) abordan la cicatrización desde revisiones centradas en reparación tisular y curación de heridas, mientras que Meng et al. (2021) vinculan este beneficio a aplicaciones clínicas concretas en cirugía mucogingival. En otras palabras, mientras algunos autores explican el fenómeno desde el fundamento biológico, otros lo traducen a utilidad clínica postoperatoria.

En tercer lugar, sobre el potencial regenerativo, la literatura es favorable, aunque más prudente. Lierova et al. (2022) y Dicker et al. (2014) coinciden en que el AH participa activamente en procesos como proliferación celular, migración celular, angiogénesis y organización de la matriz extracelular. La analogía entre ambos estudios es que ambos

construyen la base fisiopatológica que justifica el uso del AH en regeneración periodontal. La diferencia es temporal y conceptual: Dicker et al. (2014) ofrecen una explicación más clásica sobre el papel del AH en la matriz extracelular, mientras que Lierova et al. (2022) actualizan esa visión desde un enfoque molecular más específico.

De forma complementaria, Iorio-Siciliano et al. (2023), Li et al. (2022) y Aldahlawi (2023) coinciden en que el AH podría favorecer la regeneración de tejidos duros y blandos, especialmente en defectos intraóseos. La analogía es que los tres reconocen beneficios regenerativos, como relleno óseo, estabilidad del coágulo y mejoría de la inserción clínica. No obstante, la diferencia más relevante es que la regeneración observada aún no puede considerarse concluyente en todos los escenarios: Li et al. (2022) aportan respaldo experimental, Iorio-Siciliano et al. (2023) muestran utilidad clínica en defectos intraóseos, y Aldahlawi (2023) sintetiza estos beneficios desde una revisión sistemática, aunque sin eliminar por completo las dudas derivadas de la heterogeneidad metodológica.

En conjunto, la literatura actual respalda que el AH actúa como un modulador biológico del microambiente periodontal, con efectos más sólidos en disminución de la inflamación y mejoría de la cicatrización, mientras que su papel en la regeneración periodontal es prometedor y biológicamente plausible, pero aún requiere mayor confirmación clínica estandarizada.

En cuanto a la tercera pregunta de investigación, aunque los hallazgos son favorables, la literatura revisada muestra una coincidencia importante en señalar que la evidencia sobre el AH en periodoncia todavía presenta limitaciones metodológicas, inconsistencias clínicas y vacíos de investigación.

Una de las limitaciones más reiteradas es la heterogeneidad de los protocolos clínicos. Bhati et al. (2022), Niemczyk et al. (2025) y Sahu et al. (2025) coinciden en que los estudios utilizan diferentes concentraciones de AH, distintas formas farmacéuticas, frecuencias de aplicación variables y múltiples tiempos de seguimiento. La analogía entre estos autores es que todos identifican esta variabilidad como un obstáculo para comparar resultados y establecer recomendaciones clínicas universales. La diferencia es que Bhati et al. (2022) lo mencionan como una limitación general de la evidencia, Niemczyk et al. (2025) lo reconocen dentro de una síntesis de alto nivel como la principal fuente de heterogeneidad, y Sahu et al. (2025) adoptan una postura más cautelosa al considerar que la evidencia es prometedora, pero todavía limitada para extraer conclusiones definitivas.

Otra inconsistencia importante es la variabilidad en las formulaciones del AH, particularmente en relación con el peso molecular, concentración y estabilidad del producto. López-Valverde et al. (2025) y Sahu et al. (2025) coinciden en que estas diferencias pueden influir directamente en los resultados terapéuticos. La analogía aquí es que ambos reconocen que no todos los preparados de AH deben asumirse como equivalentes clínicamente. La diferencia es que López-Valverde et al. (2025), desde una

síntesis cuantitativa, sugieren que aun con esta variabilidad se observan mejoras clínicas globales, mientras que Sahu et al. (2025) enfatizan que precisamente esa diversidad limita la reproducibilidad y comparabilidad entre estudios.

También se observa como limitación la presencia de muestras pequeñas y seguimientos a corto plazo. Piloni et al. (2019), Olszewska-Czyż et al. (2024) y varios ensayos clínicos recientes coinciden en que muchos estudios reportan resultados positivos en fases tempranas, pero con tamaños muestrales reducidos y sin seguimiento prolongado. La analogía entre estos trabajos es que permiten detectar beneficios iniciales; sin embargo, la diferencia es que no todos tienen la potencia suficiente para demostrar estabilidad clínica a largo plazo. Este punto es especialmente importante porque, en periodoncia, no basta con observar mejorías tempranas: también es esencial demostrar mantenimiento de resultados en el tiempo.

Otro vacío relevante es la falta de estandarización en los desenlaces evaluados. Algunos estudios priorizan profundidad de sondaje y nivel de inserción clínica; otros, sangrado al sondaje, inflamación postoperatoria, dolor, relleno óseo radiográfico o necesidad de reinstrumentación. Esta diversidad metodológica hace que dos estudios puedan coincidir en que el AH “funciona”, pero refiriéndose a beneficios distintos. Por tanto, aunque existe analogía en la dirección general de los resultados, la diferencia en los criterios de evaluación dificulta construir una conclusión uniforme y comparativa.

En síntesis, la literatura científica actual reconoce que el AH posee un perfil terapéutico prometedor, pero la evidencia aún está condicionada por heterogeneidad metodológica, diversidad de formulaciones, protocolos clínicos no uniformes, muestras pequeñas, seguimientos cortos y desenlaces variables. Por ello, el principal vacío no es la ausencia de resultados positivos, sino la falta de estandarización suficiente para definir con precisión en qué condiciones, con qué formulación y bajo qué protocolo el AH ofrece el mayor beneficio periodontal.

En respuesta a la cuarta pregunta, la literatura más reciente sugiere que el papel del AH en periodoncia podría ampliarse en los próximos años gracias al desarrollo de nuevas formulaciones, combinaciones con biomateriales y estrategias de liberación más controlada.

En primer lugar, López-Valverde et al. (2025) destacan que las nuevas formulaciones de AH buscan mejorar la estabilidad molecular y prolongar la permanencia del compuesto en los tejidos periodontales. Esta innovación es análoga a los planteamientos de Bhati et al. (2022), quienes ya señalaban la utilidad del AH dentro de protocolos combinados; sin embargo, la diferencia es que López-Valverde et al. (2025) muestran una evolución del enfoque: ya no se trata solo de “agregar AH” a la terapia, sino de optimizar su forma farmacéutica para potenciar su acción biológica y clínica.

En segundo lugar, la literatura reciente también sugiere una tendencia hacia el uso del AH en protocolos regenerativos combinados. Aldahlawi (2023), Iorio-Siciliano et al. (2023) y Li et al. (2022) coinciden en que el AH podría actuar de manera más eficaz

cuando se integra con otros biomateriales o estrategias regenerativas en defectos intraóseos. La analogía entre estos autores es que todos visualizan al AH como un componente de un entorno regenerativo más complejo, más que como un agente aislado. La diferencia es que Li et al. (2022) sustentan esta idea desde un plano experimental, Iorio-Siciliano et al. (2023) desde la aplicación clínica en defectos intraóseos, y Aldahlawi (2023) desde una visión sistematizada de la evidencia disponible.

En tercer lugar, las investigaciones más recientes apuntan a técnicas de aplicación más precisas y mínimamente invasivas. Gündoğdu y Gunpinar (2025) representan una línea innovadora al asociar el AH con terapias mínimamente invasivas, mientras que Al-Abbadí et al. (2025) muestran que su aplicación en terapia no quirúrgica puede seguir perfeccionándose dentro de protocolos clínicos más estandarizados. La analogía entre ambos estudios es que proponen al AH dentro de una odontología periodontal más conservadora y biológicamente dirigida. La diferencia es que Gündoğdu y Gunpinar (2025) enfatizan la innovación técnica, mientras Al-Abbadí et al. (2025) se centran más en la consolidación de su uso clínico no quirúrgico.

Finalmente, otro aspecto innovador se relaciona con la posible incorporación del AH en sistemas de liberación controlada y materiales con propiedades fisicoquímicas mejoradas, aunque esta línea aún se encuentra más respaldada por razonamientos teóricos y reportes emergentes que por grandes ensayos clínicos consolidados. En este punto, la literatura converge en que el futuro del AH probablemente dependerá menos

de demostrar si “funciona” y más de definir qué formulación, qué vía de aplicación y qué combinación terapéutica produce los mejores resultados en cada escenario periodontal. En conjunto, las innovaciones recientes sugieren que el AH podría pasar de ser un simple coadyuvante complementario a convertirse en un biomaterial más estratégicamente diseñado, especialmente en contextos de regeneración periodontal, cirugía mínimamente invasiva y protocolos personalizados.

De manera global, la literatura científica revisada permite concluir que el ácido hialurónico ha demostrado un papel clínicamente útil como coadyuvante en periodoncia, especialmente en la terapia periodontal no quirúrgica, el manejo de bolsas residuales, los procedimientos quirúrgicos periodontales, los defectos intraóseos y en pacientes con condiciones sistémicas como diabetes. Los hallazgos de Bhati et al. (2022), Karakostas et al. (2022), López-Valverde et al. (2025) y Niemczyk et al. (2025) son análogos en reconocer beneficios clínicos en inflamación y cicatrización; sin embargo, difieren en la fuerza con que interpretan la evidencia, lo que refleja que aún no existe consenso absoluto sobre la magnitud real del beneficio.

Asimismo, los efectos terapéuticos más consistentemente respaldados por la literatura corresponden a la disminución de la inflamación y la mejoría de la cicatrización, mientras que la regeneración periodontal aparece como un efecto prometedor, biológicamente plausible y apoyado por estudios clínicos y experimentales, pero todavía condicionado por limitaciones metodológicas. Las principales debilidades de la evidencia se relacionan con la heterogeneidad de protocolos, formulaciones y tiempos de seguimiento, además del tamaño muestral limitado de varios ensayos, lo que coincide con lo señalado por

Sahu et al. (2025) y Niemczyk et al. (2025). Finalmente, las innovaciones recientes en formulaciones más estables, protocolos combinados y técnicas mínimamente invasivas sugieren que el papel del AH en periodoncia aún está en evolución y podría fortalecerse a medida que se desarrollen estudios clínicos más estandarizados y de largo plazo.

CONCLUSIÓN

En respuesta a la primera pregunta de investigación, se concluye que el ácido hialurónico ha demostrado beneficios como coadyuvante en diversos escenarios clínicos del tratamiento periodontal, especialmente cuando se utiliza en combinación con terapias

convencionales y no como tratamiento aislado. La evidencia revisada muestra que su uso resulta particularmente favorable en la terapia periodontal no quirúrgica asociada al raspado y alisado radicular, en el manejo de bolsas periodontales residuales, en procedimientos quirúrgicos periodontales y mucogingivales, así como en defectos intraóseos con fines regenerativos. Asimismo, algunos estudios sugieren beneficios en pacientes con condiciones sistémicas, como la diabetes, donde el control inflamatorio y la cicatrización suelen verse comprometidos. En conjunto, esto permite afirmar que el ácido hialurónico tiene mayor utilidad clínica cuando se incorpora como un biomaterial complementario dentro de protocolos periodontales ya establecidos.

En relación con la segunda pregunta de investigación, la literatura científica actual respalda que el ácido hialurónico proporciona efectos terapéuticos relevantes sobre la inflamación, la cicatrización y la regeneración periodontal. Los hallazgos más consistentes se observan en su capacidad para disminuir la respuesta inflamatoria local, reflejada en la reducción del sangrado al sondaje, del índice gingival y de otros signos clínicos inflamatorios. De igual forma, se reconoce su papel en la mejora de la cicatrización de los tejidos periodontales, debido a su capacidad para favorecer la hidratación del microambiente extracelular, la migración celular, la proliferación fibroblástica y la angiogénesis. En cuanto a la regeneración periodontal, la evidencia sugiere un potencial favorable, particularmente en defectos intraóseos y en procedimientos regenerativos, aunque este efecto aún requiere mayor confirmación clínica. Por tanto, puede concluirse que el ácido hialurónico actúa como un modulador biológico que optimiza la reparación tisular y mejora los resultados clínicos de las terapias periodontales convencionales.

Respecto a la tercera pregunta de investigación, las principales limitaciones, inconsistencias y vacíos de evidencia asociados al uso del ácido hialurónico en periodoncia se relacionan con la heterogeneidad metodológica de los estudios disponibles. La revisión realizada permitió identificar variabilidad en las concentraciones empleadas, en las formulaciones comerciales, en el peso molecular del producto, en la frecuencia y técnica de aplicación, así como en los tiempos de seguimiento clínico. A ello se suman muestras pequeñas en varios ensayos clínicos y una predominancia de evaluaciones a corto plazo, lo que dificulta establecer con certeza la estabilidad de los beneficios observados a largo plazo. También se evidenció que los estudios no siempre utilizan los mismos parámetros clínicos o radiográficos, lo cual limita la comparación directa entre investigaciones. En consecuencia, aunque los resultados actuales son prometedores, aún persiste la necesidad de estudios clínicos controlados, estandarizados y con seguimientos prolongados que permitan definir con mayor precisión el verdadero alcance terapéutico del ácido hialurónico en periodoncia.

Finalmente, en respuesta a la cuarta pregunta de investigación, se concluye que las innovaciones recientes en formulaciones, técnicas de aplicación y protocolos terapéuticos podrían modificar de manera importante el papel del ácido hialurónico en el manejo periodontal. Las investigaciones más recientes destacan el desarrollo de nuevas formulaciones con mayor estabilidad molecular y mayor permanencia en los tejidos, lo que podría prolongar su efecto biológico y optimizar sus resultados clínicos. Del mismo modo, se observa un creciente interés en su uso combinado con otros biomateriales regenerativos, como colágeno o factores de crecimiento, así como en sistemas de liberación controlada que permitan mantener concentraciones terapéuticas por más

tiempo en el sitio tratado. Además, su incorporación en protocolos mínimamente invasivos y en terapias regenerativas más avanzadas sugiere que su aplicación clínica podría evolucionar en los próximos años. Por ello, el ácido hialurónico no solo representa una alternativa complementaria actual, sino también un biomaterial con proyección futura dentro de la periodoncia basada en la regeneración y la optimización biológica de la cicatrización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Abbadi, R., Shemais, N., Nawwar, A., & Fawzy El-Sayed, K. M. (2025). Non-surgical periodontal therapy with and without hyaluronic acid gel in type 2 diabetic stage-II periodontitis patients: A randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, 25(1), 1166. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06485-2>
2. Aldahlawi, S. A. (2023). Clinical and radiological benefits of hyaluronic acid in periodontal infrabony defects: A systematic review and meta-analysis. *The Open*

Dentistry Journal, 17, e187421062304120. <https://doi.org/10.2174/18742106-v17-230619-2022-115>

3. Avantaggiato, A., Zucchinelli, E., Marino, L. A., & Palmieri, A. (2022). Interaction between human fibroblasts and hyaluronic acid: Output in the extracellular matrix. *Journal of Orthopedics*, 14(1), 16–22. https://doi.org/10.69149/orthopedics/2022v14iss1_5
4. Bhati, A., Fageeh, H., Ibraheem, W., Fageeh, H., Chopra, H., & Panda, S. (2022). Role of hyaluronic acid in periodontal therapy (Review). *Biomedical Reports*, 17(5), 91. <https://doi.org/10.3892/br.2022.1574>
5. Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid in the treatment of gingival recessions. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(2), 341–346.
6. Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., Van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S74–S84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
7. Chylińska, N., & Maciejczyk, M. (2025). Hyaluronic acid and skin: Its role in aging and wound-healing processes. *Gels*, 11(4), 281. <https://doi.org/10.3390/gels11040281>

8. Dahiya, P., & Kamal, R. (2013). Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(5), 309–315.
<https://doi.org/10.4103/1947-2714.112473>
9. Dicker, K. T., Gurski, L. A., Pradhan-Bhatt, S., Witt, R. L., Farach-Carson, M. C., & Jia, X. (2014). Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. *Journal of Biological Chemistry*, 289(18), 12842–12849.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R114.548602>
10. Eick, S., Renatus, A., Heinicke, M., Pfister, W., Stratul, S. I., & Jentsch, H. (2013). Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(9), 955–962.
11. Gontiya, G., & Galgali, S. R. (2012). Effect of hyaluronic acid on periodontal disease: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(2), 184–192.
12. Graça, M. F. P., Miguel, S. P., Cabral, C. S. D., & Correia, I. J. (2020). Hyaluronic acid-based wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers*, 241, 116364.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>
13. Gundogdu Ezer, U., & Gunpinar, S. (2025). Local application of 0.8% hyaluronic acid gel as an adjunct to minimally invasive nonsurgical treatment of periodontal intrabony defects: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontal Research*, 60(3), 215–225. <https://doi.org/10.1111/jre.13331>
14. Hashim, N. T., Babiker, R., Padmanabhan, V., et al. (2025). The global burden of periodontal disease: A narrative review on unveiling socioeconomic and health challenges. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 22(4), 624. <https://doi.org/10.3390/ijerph22040624>

15. Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Mauriello, L., Salvi, G. E., Ramaglia, L., & Sculean, A. (2025). Non-surgical treatment of moderate periodontal intrabony defects with adjunctive cross-linked hyaluronic acid: A single-blinded randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 52(2), 310–322.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.14078>
16. Johannsen, A., Tellefsen, M., & Johannsen, G. (2014). Adjunctive effect of hyaluronic acid to nonsurgical periodontal therapy: A clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 41(9), 891–898.
17. Karakostas, P., Davidopoulou, S., & Kalfas, S. (2022). Use of hyaluronic acid in periodontal disease treatment: A systematic review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 23(3), 355–370. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3308>
18. Könönen, E., Gursoy, M., & Gursoy, U. K. (2019). Periodontitis: A multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *Journal of Clinical Medicine*, 8(8), 1135.
<https://doi.org/10.3390/jcm8081135>
19. Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89(Suppl. 1), S9–S16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
20. Lierova, A., Kasparova, J., Filipova, A., Celer, V., Filep, R., Hampl, A., Mraz, J., Oltova, J., Rimpelova, S., & Kral, V. (2022). Hyaluronic acid: Known for almost a century, but still in vogue. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3218. <https://doi.org/10.3390/ijms23073218>
21. Merck Millipore. (2020). Glycosaminoglycans and proteoglycans – Technical article.

22. NHS England. (2021). Chapter 5: Periodontal diseases. In *Delivering better oral health: An evidence-based toolkit for prevention*.
23. Niemczyk, W., Matys, J., Wiench, R., Żurek, J., & Dominiak, M. (2025). The use of hyaluronic acid in the non-surgical treatment of periodontitis: An umbrella review. *Biomedicines*, 13(4), 998. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13040998>
24. Ostos-Aguilar, B. I., Pinheiro Furquim, C., Muniz, F. W. M. G., Faveri, M., & Meza-Mauricio, J. (2023). Clinical efficacy of hyaluronic acid in the treatment of periodontal intrabony defect: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 27(5), 1923–1935. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04855-6>
25. Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. V., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S., Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(Suppl. 20), S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>
26. Pilloni, A., Pompa, G., Rojas, M. A., & De Nardo, R. (2019). Use of hyaluronic acid in periodontal surgery: A systematic review. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 33(6 Suppl. 1), 147–156.
27. Pilloni, A., Zeza, B., Kuis, D., Vražić, D., Domić, T., Olszewska-Czyż, I., Popova, C., Kotsilkov, K., Firkova, E., Dermendzhieva, Y., Tankova, A., Ormenisan, A., & Prpić, J. (2021). Treatment of residual periodontal pockets using a hyaluronic acid-based gel: A 12 month multicenter randomized triple-blinded clinical trial. *Antibiotics*, 10(8), 924. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080924>

28. Rajan, P., Varghese, S. S., & Mohan, A. (2020). Efficacy of hyaluronic acid in periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 10(4), 415–424.
29. Sahu, P. P., Nayak, S., & Uppoor, A. (2025). Investigating the efficacy of hyaluronic acid in minimizing black triangles: A comprehensive analysis. *F1000Research*, 13, 1481. <https://doi.org/10.12688/f1000research.158667.2>
30. Shi, Z., et al. (2023). Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound healing. *Frontiers in Physiology*, 14, 1284981. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>
31. Üstün, K., Sönmez, Ş., & Sari, Z. (2010). Clinical evaluation of hyaluronic acid as an adjunct to periodontal surgery. *Journal of Periodontology*, 81(12), 1714–1720.
32. Vela, O.-C., Boariu, M., Rusu, D., Iorio-Siciliano, V., Sculean, A., & Stratul, S.-I. (2024). Clinical and radiographic evaluation of intrabony periodontal defects treated with hyaluronic acid or enamel matrix proteins: A 6-month prospective study. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 22, 257–270. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b5569745>
33. Vela, O. C., Boariu, M., Rusu, D., Iorio-Siciliano, V., Ramaglia, L., Boia, S., Radulescu, V., Ilyes, I., & Stratul, S.-I. (2024). Healing of periodontal suprabony defects following treatment with open flap debridement with or without hyaluronic acid (HA) application. *Medicina*, 60(5), 829. <https://doi.org/10.3390/medicina60050829>