



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA

**“EFICACIA CLÍNICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL
TRATAMIENTO DEL DEFECTO INTRAÓSEO PERIODONTAL:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”**

Tesis para optar el Título de:
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PERIODONCIA E IMPLANTES

Presentado por:
Bertha Inés Ostos Aguilar (0000-0002-4827-7389)

Asesor:
Edwin Jonathan Meza Mauricio (0000-0002-4878-9835)

Lima – Perú

2023



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA PROFESIONAL DE ESTOMATOLOGÍA

**“EFICACIA CLÍNICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL
TRATAMIENTO DEL DEFECTO INTRAÓSEO PERIODONTAL:
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”**

Tesis para optar el Título de:
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PERIODONCIA E IMPLANTES

Presentado por:
Bertha Inés Ostos Aguilar (0000-0002-4827-7389)

Asesor:
Edwin Jonathan Meza Mauricio (0000-0002-4878-9835)

Lima – Perú

2023

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 05 de mayo de 2023.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Dr. Gabriel Nima B.
Miembro: Mg. Esp. Pedro Luis Tinedo López
Miembro: Mg. Esp. Frank Michael Paredes Nomberto

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
EFICACIA CLÍNICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DEL DEFECTO INTRAÓSEO PERIODONTAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.

Presentada por el estudiante/bachiller:

- CD Bertha Inés Ostos Aguilar

Para optar el Título de especialista en Periodoncia e Implantes

Asesorada por: Dr. Esp. Edwin Jonathan Meza Mauricio

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño del estudiante de la Carrera de Estomatología en la sustentación, se concluyen de:

Manera unánime (X) Por mayoría ()

Calificar a:

Tesis: CD. Bertha Inés Ostos Aguilar			Nota (en letras): 19 (Diecinueve)
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente (X)	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Gabriel Nima B.
Presidente del Jurado
DNI. 41577969



Mg. Esp. Frank Michael Paredes Nomberto
Miembro 2
DNI. 43337586



Mg. Esp. Pedro Luis Tinedo López
Miembro 1
DNI. 45159119



Dr. Esp. Edwin Jonathan Meza Mauricio
Asesor
DNI. 46062420

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR
POSGRADO ESTOMATOLOGÍA
**INDICAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD O GRADO ACADÉMICO A OPTAR
DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS¹³**

Lima, 23 de Abril Del 2023

Señor:

Carlos Zavalaga Reyes

**Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur**

Presente.-

De nuestra consideración,

Yo **Bertha Inés Ostos Aguilar**, estudiante del Posgrado Estomatología de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor **Edwin Jonathan Meza Mauricio**, declaramos que este informe final de tesis titulado: **“EFICACIA CLÍNICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DEL DEFECTO INTRAÓSEO PERIODONTAL: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”**, sustentado para obtener el título de Segunda Especialidad en **Periodoncia e Implantes** Es original.

Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos¹⁴, que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,



Bertha Inés Ostos Aguilar

DNI:73185893



Edwin Jonathan Meza Mauricio

DNI:

¹³ En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-SUNEDU/CD

¹⁴ Los documentos están en: <https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/>

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. Eficacia clínica del ácido hialurónico en el tratamiento del defecto intraóseo periodontal: una revisión sistemática y meta-análisis

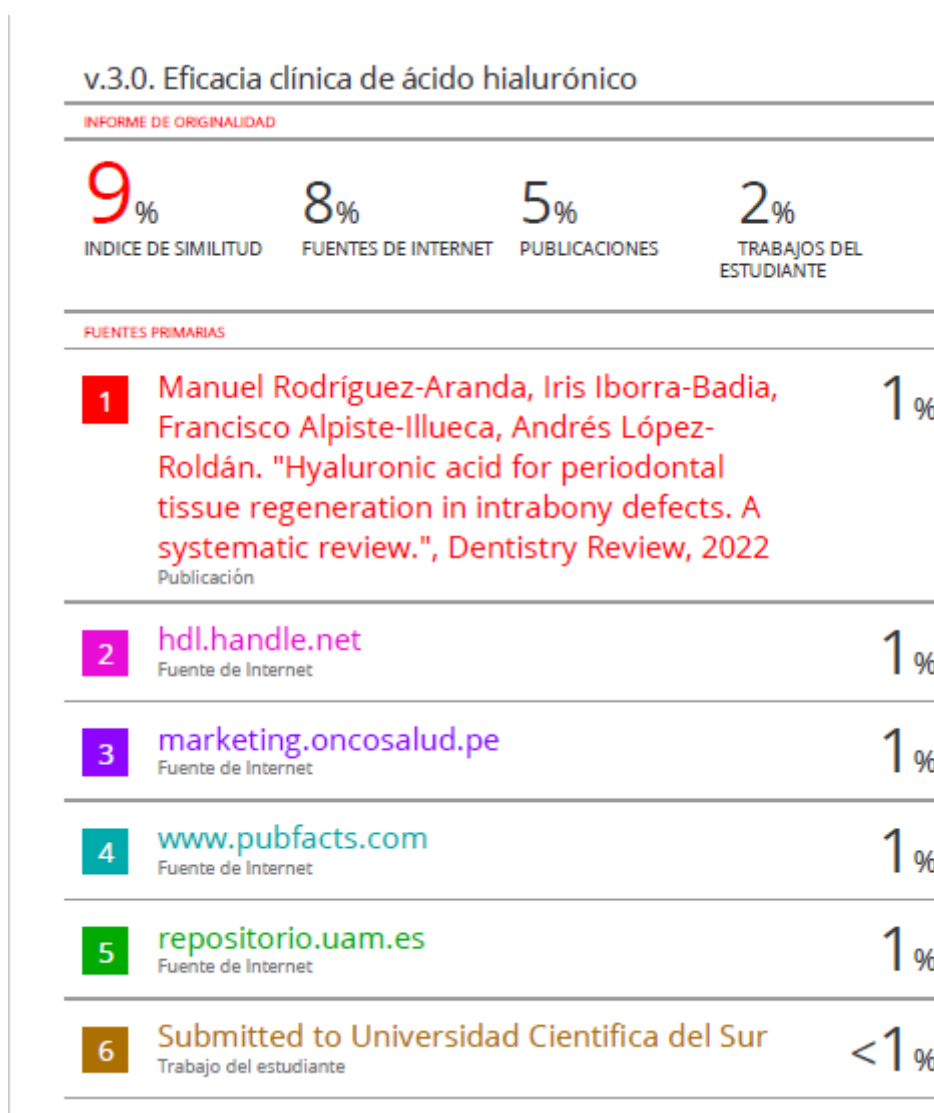
Autores. Bertha Ines Ostos Aguilar.

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2140132083).

Resultado de la evaluación. 9%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras, se excluyeron citas.



DEDICATORIA

A Dios Gracias, por cada oportunidad en la vida.

A mi madre Bertha Aguilar Alata, a quien le debo la vida y la persona -Profesional quien soy el día de hoy.

A mi hermano Conrado Alvaro Ostos Aguilar, quien es mi guía, ejemplo y mi segundo papa.

A mi padre Conrado Ostos Cervantes, que desde el cielo me ilumina para seguir adelante con mis sueños y proyectos.

Por último, pero no menos importante, a mi hijita Berenice, quien es mi mayor motivación en la vida para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de manera muy especial, a mi asesor, el Dr. Jonathan Meza Mauricio por ser un ejemplo no solo a nivel profesional sino también personal a través de su guía, enseñanza, compartir de conocimientos y ayuda incondicional en la realización de esta tesis. De igual manera agradecer a los doctores involucrados en la presente investigación por su participación y compromiso constante .

ÍNDICE

	Pág.
Título	1
Resumen	2
Abstract	4
Versión aprobada y publicada	6
Versión en español	45
Abreviaturas de versión original	78
Abreviaturas de versión traducida	79
Anexos	80

EFICACIA CLÍNICA DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DEL DEFECTO INTRAÓSEO PERIODONTAL: UNA REVISION SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.
CLINICAL EFFICACY OF HYALURONIC ACID IN THE TREATMENT OF PERIODONTAL INTRABONY DEFECT: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Bertha Inés Ostos-Aguilar¹, Jonathan Meza-Mauricio²

1. Estudiante de Posgrado, Segunda Especialidad Periodoncia e Implantes, Carrera de Estomatología, Universidad Científica del Sur, Lima Perú.

1. Student Post grade, Second Specialty Periodontology and Implants, School of Dentistry, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

2. Docente de Pregrado, Carrera de Estomatología, Universidad Científica del Sur, Lima Perú.

2. Pre grade teacher, School of Dentistry, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

Correspondencia: Jonathan Meza Mauricio

Dirección: Universidad Científica del Sur, Calle Cantuarias 398, 15048, Miraflores, Lima, Perú

Teléfono: +51 926 959 405

Correo: emezam@cientifica.edu.pe

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de interés.

Financiamiento: El presente estudio no recibió financiamiento de ningún tipo.

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar los efectos del ácido hialurónico (AH) solo o en combinación con cualquier sustituto óseo para el tratamiento de los defectos intraóseos (DIO).

Material y métodos: Se realizaron búsquedas en seis bases de datos hasta abril de 2022 para encontrar ensayos clínicos aleatorizados que compararán los efectos clínicos del desbridamiento con colgajo abierto (DCA)+AH frente al DCA solo (primer grupo) o DCA+AH + sustitutos óseos frente a DCA + sustitutos óseos (segundo grupo) en el tratamiento de los DIO con un seguimiento de al menos 3 meses. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios de diferencias medias para determinar la ganancia del nivel de inserción clínica (NIC), la reducción de la profundidad de sondaje (PS) y el relleno óseo radiográfico (ROR).

Resultados: De los 276 estudios identificados, 6 se incluyeron en la síntesis cualitativa y 5 en los metaanálisis. Los metaanálisis del primer grupo mostraron diferencias estadísticamente significativas en la ganancia del NIC (diferencia media [DM]: 1,00; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,65-1,35; n = 2) y la reducción de la PS (DM: 0,76; IC del 95%: 0,34-1,17; n = 2) a favor de AH+DCA a los 6 meses. Sin embargo, en el segundo grupo, los metaanálisis no demostraron un efecto adicional del AH en asociación con el sustituto óseo ni para la ganancia del NIC (DM: 0,57; IC del 95%: -0,30-1,43; n = 2) ni para la reducción de la PS (DM: 1,05; IC del 95%: -0,38-2,47; n = 2), pero sí mostraron diferencias significativas para el ROR (DM: 0,57; IC del 95%: 0,15-0,99; n = 2) a los 12 meses.

Conclusiones: En comparación con el DCA solo, la aplicación local de AH en el tratamiento de los DIO proporcionó una ganancia significativa del NIC y una reducción de la PS a los 6 meses. Sin embargo, su combinación con sustitutos óseos no mostró diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses.

Importancia clínica: El uso de DCA+AH mejora el NIC y la PS en el tratamiento de los DIO en comparación con DCA sólo tras 6 meses de seguimiento. Estos resultados no se mantienen a los 12 meses.

Palabras claves: Ácido hialurónico - Regeneración periodontal - Pérdida ósea periodontal y defecto periodontal intraóseo

ABSTRACT

Objective: This systematic review aimed to evaluate the effects of hyaluronic acid (HA) alone or in combination with any bone substitute for the treatment of intrabony defects (IBDs).

Material and methods: Six databases were searched up to April 2022 to find randomized clinical trials comparing the clinical effects of open flap debridement (OFD)+HA versus OFD alone (first group) or OFD+HA + bone substitutes versus OFD + bone substitutes (second group) in the treatment of IBDs with a follow-up of at least 3 months. Random effects models of mean differences were used to determine the clinical attachment level (CAL) gain, probing depth (PD) reduction and radiographic bone fill (RBF).

Results: Of the 276 studies identified, 6 were included in the qualitative synthesis, and 5 in the meta-analyses. The meta-analyses in the first group showed a statistically significant differences for CAL gain (mean difference [MD]:1.00; 95% confidence interval [CI]:0.65–1.35; n=2) and PD reduction (MD:0.76; 95%CI:0.34–1.17; n=2) favoring HA+OFD at 6 months. However, in the second group the meta-analyses did not show additional effect of HA in association with bone substitute was demonstrated for either CAL gain (MD:0.57; 95% CI: -0.30–1.43; n=2) or PD reduction (MD:1.05; 95%CI: -0.38–2.47; n=2) but did show significant differences for RBF (MD:0.57; 95%CI:0.15–0.99; n=2) at 12 months.

Conclusion: Compared with OFD alone local application of HA in the treatment of IBDs provided a significant CAL gain and PD reduction at 6 months. However, its combination with bone substitutes showed no statistically significant differences at 12 months.

Clinical relevance: The use of OFD+HA improves the CAL and PD in the treatment of IBDs compared to OFD only after 6-months of follow-up. These results are not maintained after 12-months.

Keywords: Hyaluronic acid · Periodontal regeneration · Periodontal bone loss and
intrabony periodontal defect

INTRODUCTION

Scaling and root planing (SRP) are an essential part of successful periodontal disease therapy [1]. However, residual deep pockets after periodontal treatment are often related to the presence of intrabony (angular) periodontal defects [2, 3]. These defects are an anatomical sequelae of periodontal disease progression and can be surrounded by one, two or three bony walls or a combination thereof [4]. In addition, the literature has demonstrated that the presence of these periodontal defects presents a worse long-term prognosis [5].

One of the goals of periodontal therapy is to completely restore the structure and function of the lost periodontal tissues [6]. Therefore, during the last years, several treatment approaches have been employed for the treatment of intrabony defects, including conservative, resectional and regenerative surgical techniques [7]. According the last clinical practice guideline is recommending the periodontal regenerative treatment of teeth with residual pockets associated with intrabony defects 3mm or deeper [8].

For the treatment of these intrabony defects, the same guideline recommending the use of either barrier membranes or enamel matrix derivative (EMD) with or without the addition of bone-derived grafts [8]. Some controlled clinical trials have demonstrated that the open flap debridement (OFD) approach and the use of bone substitutes (allografts and xenografts) usually result in greater clinical improvement, evidenced by a reduction in the probing depth (PD), gain in the clinical attachment level (CAL) and reduction of the intrabony defect [9–11]. On the other hand, a recent systematic review (SR) showed that EMD versus guide tissue regeneration (GTR) resulted in no statistically significant difference in CAL gain (1.27 mm; 0.79-1.74 mm and 1.43 mm; 0.76-2.22, respectively) [2].

A paradigm shift in periodontal research and advances in understanding the inflammatory mechanisms and wound healing processes associated with periodontal diseases have led researchers to search for new biomaterials able to enhance and accelerate the intrinsic healing potential and study the potential of numerous extracellular matrix components as promoters of periodontal healing and regeneration [12–14]. In this context, the use of hyaluronic acid (HA) has been proposed.

HA is a natural carbohydrate component of the extracellular matrix and can be found in some organs as the skin, the joints and the eyes, as well as other tissues including the periodontium [15, 16].

HA is a key molecule in the inflammation process and plays an important role in periodontal wound healing [17]. In vitro and pre-clinical studies have concluded that HA can initiate angiogenesis, stimulates clot formation, and augments bone formation [13, 18]. In addition, HA accelerates cell differentiation and migration during tissue formation and repair processes [19].

In recent years, HA has been used in surgical and non-surgical periodontal therapy [17, 20], root coverage procedure [21, 22] and peri-implantitis management [23]. To our knowledge, three SR has been published on the effects of HA applied as an adjuvant to non-surgical and surgical periodontal therapy [17, 20, 24]. The most recently published SR evaluated the effects of HA in the treatment of intrabony defects, but use of bone substitutes was not considered in this study [24]. Therefore, the aim of this SR and meta-analysis was to evaluate the effects of HA alone or in combination with any bone substitutes for the treatment of intrabony defects.

METHODS

Protocol and registration

This SR was conducted in accordance with the Transparent Reporting of Systematic

Reviews and Meta-Analysis – PRISMA Statement [25]. The protocol for this SR was registered at PROSPERO with number CRD42022322155

Focused question

Two focused questions were proposed as follow:

- 1) In adult patients with intrabony defects, does the surgical periodontal treatment with the use of OFD +HA promote additional periodontal clinical benefits compared to OFD alone or OFD + placebo?
- 2) In adult patients with intrabony defects, does the surgical periodontal treatment with the use of OFD + HA + bone substitutes promote additional periodontal clinical benefits compared to OFD + bone substitutes or OFD + placebo + bone substitutes?

Eligibility criteria

The inclusion criteria were based on the PICOS strategy [26]. Only studies meeting the following criteria were included :

Inclusion criteria (PICOS)

Population: Adults patients (at least 18 years old) submitted to surgical regenerative procedures. At least 10 periodontal intrabony defects in each group (test and control) was imposed. There was no restriction regarding ethnicity or gender.

Intervention: Surgical treatment of intrabony defects with the use of HA alone or in combination with any bone substitutes with a follow-up period of at least 3 months.

Comparison: OFD + HA vs OFD alone or OFD + HA+ bone substitutes vs OFD + bone substitutes

Outcome: Change in CAL (primary outcome variable), reduction of PD and radiographic bone fill (RBF) (secondary variable).

Study design: Randomized clinical trials (RCT).

Exclusion criteria

- i. Studies with insufficient information related to the study design.
- ii. Duplicated studies.
- iii. Studies that include individuals with systemic diseases or conditions that might compromise wound healing (e.g., diabetes or smoking).

Search strategy

The MEDLINE (PubMed), Bireme, Livivo, Embase, Scopus, Cochrane Library (CENTRAL) and Web of Science databases were searched up to April 2022 by two independent reviewers (J.M.M. and C.P.F.). The search was without restrictions on dates or language and included those conducted in human subjects. The search strategy was applied as follows: PubMed: (("Biolon"[All Fields] OR "hyaluronic acid"[All Fields] OR "Acid Hyaluronic"[All Fields]) AND ("Bone graft"[All Fields] OR "Bone substitute"[All Fields] AND ("osseous defects"[All Fields] OR "intrabony defects"[All Fields] OR "furcation defects"[All Fields] OR "furcation"[All Fields] OR "infra-bone defects"[All Fields] OR "Periodontal defects"[All Fields] OR "intra-bony defects"[All Fields] OR "infrabony defects"[All Fields] OR "Periodontal regeneration"[All Fields])). In addition, the grey literature in the System for Information on Grey Literature in Europe (<http://www.opengrey.eu>) and The New York Academy of Medicine Grey Literature Report (<http://www.greylit.org>) were screened electronically, as recommended by the high standards for systematic reviews (AMSTAR guideline) [27]. Furthermore, a manual search of relevant primary sources related to the topic was made in *Journal of Dental Research*, *Journal of Clinical Periodontology*, *Journal of Periodontology*, *Journal of Periodontal Research* and *Clinical Oral Investigations*. Finally, the references of studies included were explored to capture any potential additional records, as suggested by

Greenhalgh and Peacock [28].

Data collection, extraction and management

Screening and selection of papers

Two calibrated experienced authors (J.M.M. and B.I.O.A.), tested by Cohen's kappa test [29], independently screened titles and abstracts for inclusion in the databases using Rayyan Systems Inc. (<https://www.rayyan.ai/>). After identifying potentially relevant studies, full-text articles were obtained. Any disagreement was solved by discussion with a third reviewer (M.F).

Search outcomes and evaluation

The studies that fulfilled the eligibility criteria were processed for data extraction conducted by two independent researchers (J.M.M. and B.I.O.A.), using predefined spreadsheets. Disagreements were resolved by discussion with a third reviewer (F.W.M.G.M.). In the event of missing data, a request was sent to the authors. For each study selected, the following variables were collected: name of author(s), year of publication, country of publication, study design, diagnosis, number of patients, number of sites in each experimental group, intervention type, clinical parameters evaluated, follow-up period and main findings.

Risk of bias in individual studies

Two reviewers (J.M.M. and C.P.F.) assessed the risk of bias in the studies selected, using the Cochrane risk-of-bias tool, RoB 2 (version 2, available at: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>). The authors of this SR decided to assess the result related to “assignment to intervention (the intention to treat effect)” and five domains were examined: (i) bias arising from the process of randomization and allocation concealment, (ii) bias due to deviations from intended interventions that involved masking of participants and the team of researchers, (iii) bias

due to missing outcome data, (iv) bias in the measurement of the outcome, and (v) bias in selection of the result reported [30]. Based on the responses to the signaling questions and algorithms of this tool, each domain was judged to have “low risk of bias”, “some concerns relating to the risk of bias,” or “high risk of bias”. Studies were categorized as being at low risk of bias (all domains were at low risk of bias), high risk of bias (one or more domains were at high risk of bias), some concerns (if one or more domains had some concerns) [30]. Disagreements were resolved by discussion, consulting a third reviewer (M.F).

Data synthesis and synthesis of the results

One author (F.W.M.G.M.) was responsible for statistical data collection and analysis. Seven meta-analyses were performed considering the mean difference (MD) between baseline and two different follow-ups (6 and 12 months) for each outcome (CAL, PD and RBF).

The RevMan software (version 5.3 for Windows) was used to perform both meta-analyses. Heterogeneity was assessed with the Q test and quantified by I^2 . As the methodological characteristics differed among the studies included, both analyses were performed using a random-effect model.

Certainty of the evidence

The certainty of the evidence was evaluated by the GRADE approach [31, 32]. This evaluation was performed for each meta-analysis. Overall, the risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, and other aspects were considered to determine the certainty of the evidence. Independent analyses of both outcomes were performed (CAL, PD and RBF at 6 and 12 months of follow-up), and a summary of the findings was prepared.

RESULTS

Study Selection

The electronic search strategy identified 276 articles. After screening titles and reading abstracts, 268 studies were excluded, and eight full-text publications were comprehensively evaluated. Two studies were excluded because they did not fulfill the eligibility criteria [12, 33]. One of them was excluded because used a biologic hydrogel of recombinant human Fibroblast Growth Factor type 2 [12], the other because used a bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) [33] and one study was excluded from the meta-analysis because did not have data of common follow-up among studies [34]. Therefore, six articles were finally included in the SR, and five in the meta-analysis (Fig 1). Inter-reviewer agreement of the full-text analysis was >90.0% (kappa =0.85).

Characteristics of the studies included

The studies included were six RCTs (three [34–36] with a parallel design and three [13, 37, 38] with a split-mouth design) conducted between 2012 and 2021. The main methodological characteristics of the studies included are presented in Table 1. Three clinical studies were conducted in India [13, 34, 38] and the others were carried out in Italy [35], Egypt [37] and Turkey [36]. A total of 118 individuals with 141 intrabony defects (test group) and 138 intrabony defects (control group) within the age range of 25–68 was included in this SR. All the clinical studies compared the use of HA in the treatment of intrabony defects with different control groups. The delivery of HA was local after OFD, and four studies mentioned the concentration of HA (0.8%) [13, 34, 37, 38]. Three studies compared OFD + HA vs. OFD alone [13, 35, 37], while three other studies compared OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes [34, 36, 38]. None of the studies included described adverse effects when HA was used in the treatment of intrabony defects.

Risk of bias in individual studies

An adequate method of sequence generation was reported in all the studies included in this SR; however, two studies [34, 36] did not report participant allocation. Regarding deviations from intended interventions, 60 % of the studies were classified as having a “low” risk of bias because they clearly demonstrated that both participants and people delivering the intervention were masked. All studies described data outcomes for all participants included in the analysis. Finally, two studies did not report a pre-specified analysis plan before initiation of the study [34, 36]. In general, only three studies were considered to have a low overall risk of bias. A summary of bias results is shown in Figure 2.

Qualitative results – Clinical attachment level

When OFD + HA vs. OFD were compared, two studies found significant differences for the OFD + HA group in terms of CAL gain at 6 [13, 37] and 12 months [13]. However, another clinical study, comparing OFD + HA vs. OFD, did not find significant differences in CAL gain at 12 months ($p < 0.05$) [35]. When OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes were compared, two studies did not detect significant differences in terms of CAL gain at 6 [34] and 12 months [36]. However, one clinical study found significant differences at 12 months [38].

Qualitative results – Periodontal probing depth

When comparing OFD + HA vs. OFD, one study found significant differences for the OFD + HA group in terms of reduction in PD at 6 months [13] ($p < 0.05$). However, other two clinical studies that compared OFD + HA vs. OFD detected no significant difference in PD reduction at 6 [37] and 12 months [35]. On the other hand, when OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes were compared, two studies found no significant differences in terms of PD reduction at 6 [34] and 12 months [36]. However,

one clinical study found significant differences at 12 months [38].

Qualitative results – Residual pocket depth

Only two studies in the group OFD + HA vs. OFD evaluated residual pocket depth at 6 [37] and 12 months [13]. One study showed that the test and the control groups presented residual pocket depth ≤ 4 mm in 90% of the sites. When it was evaluated residual pocket depth > 4 mm, the OFD + HA and OFD groups showed 0 (0%) and 2 (10%) sites, respectively, at 12 months [13]. On the other hand, another study showed that the OFD + HA group presented one site (7%) and the OFD group showed three sites (22%) of residual PD of ≥ 4 mm at 6 months [37].

Qualitative results – Radiographic bone fill

Only one study in the group OFD + HA vs. OFD evaluated the radiographic changes of intrabony defects (cementoenamel junction – base of bone defect). At baseline, the mean of radiographic bone defect in the OFD + HA group was 12.66 ± 1.95 mm, and 12.85 ± 2.67 mm in the OFD group [13]. At 12 months, the change in intrabony defects in the OFD + HA and OFD groups was 6.99 ± 1.63 mm and 8.46 ± 1.68 mm, respectively ($p < 0.05$) [13]. On the other hand, when OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes were compared, two studies found no significant differences in radiographic changes at 6 [34] and 12 months [36]. However, one clinical study found significant differences at 12 months ($p < 0.05$) [38].

Synthesis of meta-analysis results

In the meta-analysis, data of common follow-up time points among studies within each comparison were extracted. For the OFD + HA vs. OFD groups the 6- and 12-month follow-up data were described [13, 35, 37]. On the other hand, the 12-month follow-up data were used for the OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes group, due to the lack of 6-month data in these studies [36, 38].

Gain in CAL

Regarding OFD + HA vs. OFD two studies were evaluated at 6 months of follow-up, the meta-analysis showed a significant gain in CAL favoring the OFD + HA group (MD: 1.00; 95%CI: 0.65–1.35), presenting low heterogeneity ($I^2=0\%$, $p=0.69$) (Figure 3). However, after 12 months of follow-up, no statistically significant differences were detected between groups (MD: 0.29; 95%CI: -1.57–2.15; $n=2$), showing high heterogeneity ($I^2=92\%$, $p<0.01$) (Figure 4).

On the other hand, regarding OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes two studies were evaluated after 12 months of follow-up, the meta-analysis showed no statistically significant differences between groups (MD: 0.57; 95%CI: -0.30–1.43), showing moderate heterogeneity ($I^2=65\%$, $p=0.09$) (Figure 5).

Reduction in PD

Figure 6 shows the forest plot that included two studies on the comparison of reduction in PD between OFD + HA and OFD at 6 months of follow-up. A significantly higher reduction in PD was demonstrated favoring OFD + HA (MD: 0.76; 95%CI: 0.34–1.17), showing low heterogeneity ($I^2=0\%$, $p=0.58$) (Figure 6). However, after 12 months of follow-up, no statistically significant differences were detected between groups (MD: 0.82; 95%CI: -0.16–1.80; $n=2$), showing high heterogeneity ($I^2=81\%$, $p=0.02$) (Figure 7).

On the other hand, regarding OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes two studies were evaluated after 12 months of follow-up, the meta-analysis showed no statistically significant differences between groups (MD: 1.05; 95%CI: -0.37–2.47), showing high heterogeneity ($I^2 = 87\%$, $p<0.01$) (Figure 8).

Radiographic bone fill

Regarding OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes, two studies were

evaluated at 12 months of follow-up, the meta-analysis showed a significant higher RBF favoring the OFD + HA + bone substitutes (MD: 0.57; 95%CI: 0.15–0.99), presenting moderate heterogeneity ($I^2 = 47\%$, $p=0.17$) (Figure 9).

Certainty of the evidence

Table 2 shows the GRADE assessment for all the meta-analyses performed in the present study. Overall, a low certainty of evidence was detected in both 6-month meta-analyses, while the 12-month meta-analyses demonstrated a very low certainty of evidence.

DISCUSSION

The purpose of this SR was to evaluate the effects of HA in association with OFD or OFD + bone substitutes compared with OFD alone or OFD + bone substitutes for the treatment intrabony defects. The results of the meta-analyses showed that OFD combined with the application of HA significantly improved the CAL and decreased the PD compared with OFD alone at 6 months of follow-up.

This result could be explained by the increased osteoblast activity induced by HA, stimulating differentiation and migration of mesenchymal cells [39]. *In vivo*, HA application enhanced extraction socket healing with an increased expression of osteogenic proteins in rats [40, 41]. Moreover, a recent pre-clinical study in dogs showed that the application of HA promoted periodontal regeneration in two-wall intrabony defects. The HA group (2.43 ± 1.25 mm) yielded statistically significantly greater formation of new attachment (*i.e.*, linear length of new cementum adjacent to newly formed bone, with inserting collagen fibers) compared with the OFD (0.55 ± 0.99 mm) group ($p<0.05$) [42].

One meta-analysis has evaluated the effect of HA in the treatment of intrabony defects [17]. That study only compared OFD + HA with OFD alone and included a total of two

studies up to 2019. The authors showed that OFD + HA showed a greater improvement in PD reduction of 0.89 mm (95%CI: 1.42–0.36 mm), and CAL gain of 0.85 mm (95%CI: 0.08–1.62 mm) [17]. The authors also reported that OFD + HA is more effective than OFD alone, which is in concordance with our results at 6 months. However, the meta-analysis in the above mentioned study included two clinical studies with different follow-up times [17], while we included studies with the same follow-up times of 6 and 12 months.

A recent SR showed that EMD versus GTR resulted in no statistically significant difference in CAL gain (1.27 mm; 0.79-1.74 mm and 1.43 mm; 0.76-2.22, respectively) [2]. According the last clinical practice guideline, both approaches are effective in the treatment of intrabony defects [8]. To our knowledge, only one clinical study compared the use of EMD and AH for the treatment of intrabony defects [43]. The authors showed that the CAL gain in the EMD group was 3.12 mm \pm 1.20 mm, while in the HA it group was 2.43 mm \pm 1.23 mm, and no statistically significant difference was detected (P=0.083) at 12 months. However, for PD reduction, it was found statistically significant differences between the groups. The reduction in the EMD and HA groups were 4.25 mm \pm 1.06 mm and 3.12 mm \pm 1.02 mm, respectively [43].

HA also has been used as an adjunct in non-surgical periodontal treatment. One SR showed that the application of HA had a positive effect in terms of bleeding on probing and PD reduction compared to controls [20]. Besides, the authors concluded that the application of HA generally appeared to be safe, since no adverse effects were observed [20]. This result is in concordance with our SR, as none of the studies included described adverse effects when HA was used in the treatment of intrabony defects.

On the other hand, our meta-analysis did not show significantly differences when comparing OFD + HA+ bone substitutes vs. OFD + bone substitutes. This result is in

concordance with a pre-clinical study in rats, in which critical size calvarial defects were created and were filled with bone substitutes + HA vs. bone substitutes alone; this study did not show significant differences in bone formation and defect closure [44]. These results could be explained in that the use of substitute bone graft alone already achieves good clinical results in comparison with another modalities of treatment, and it seems that the use of adjuvants together the bone substitutes did not improve the clinical outcomes [45, 46].

The results of the present SR must be interpreted with caution. The readers should take into account that in this meta-analysis, the outcomes of intrabony defects surgery were performed in defects with different types of morphology. Only two studies mentioned the types of morphology of bone defects (two wall [35] and two or three wall [34]), combining different types of bone substitutes (xenograft [36] and synthetic bone graft [38]) and surgical techniques. On the other hand, the lack of standardization of the clinical studies included in this work may have contributed to the high heterogeneity of the results. Some limitations of this SR should be taken into account. Three of the studies included showed a moderate (“some concerns”) risk of bias. Additionally, two studies [34, 36] did not describe participant allocation, thereby increasing the risk of bias. Another limitation could be the few randomized clinical studies available in the literature and the very low to low certainty of the evidence detected in all outcomes assessed. In our search, we found one case series [47] and two case reports [48, 49] evaluating the use of HA in the treatment of intrabony defects. Within these limitations, this is the first SR to evaluate the use of HA in association with bone substitutes. Some observations on the applicability of the results obtained can be formulated. The application of HA seems to provide additional benefits in terms of CAL gain and PD reduction when applied together with OFD in comparison with OFD alone. However, the application of HA does not develop any

additional benefit in association with bone substitutes. More well-designed randomized clinical trials using HA are needed to confirm these results.

The present study endeavored to summarize the best evidence available but not always the least biased. The limitations of evidence were comprehensively summarized in a transparent manner using the GRADE approach, according to the most recent recommendations stated in the Cochrane and Non-Cochrane systematic reviews [50]. Further studies are warranted to increase the body of evidence accumulated, considering the above-mentioned limitations.

Conclusion

Within the limitations of this study, the collective evidence emerging from this SR may support the local application of HA in the treatment of intrabony defects in comparison with OFD alone, providing a significant gain in CAL and reduction in PD at 6 months. However, their effect with the association of bone substitutes did not show statistically significant differences at 12 months.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: This article does not contain any studies conducted with human participants or animals by any of the authors.

Informed consent: Formal consent is not required for this type of study

Funding: This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001. All other funding was self-supported by the authors' institutions.

Author contribution: JMM conception. BIOA, CPF; FWMGM, MF and JMM design of the manuscript; critically review for relevant intellectual content, writing-review & editing, and final approval of the version to published. BIOA and JMM prepared figures.

All authors reviewed the manuscript.

References

1. Meza-Mauricio J, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Oltra D, Montiel-Company JM, Peruzzo DC (2018) Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 22: 2413–2430. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2507-x>
2. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F (2020) Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 47(Suppl 22) :320–351. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13237>
3. Graziani F, Gennai S, Cei S, Cairo F, Baggiani A, Miccoli M et al (2012) Clinical performance of access flap surgery in the treatment of the intrabony defect. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Periodontol 39:145–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01815.x>
4. Nibali L, Sultan D, Arena C, Pelekos G, Lin GH, Tonetti M (2021) Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. J Clin Periodontol 48:100–113. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13381>
5. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A (2015) Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. Periodontol 2000 68:182–216. <https://doi.org/10.1111/prd.12086>
6. Rattanasuwan K, Lertsukprasert K, Rassameemasmaung S, Komoltri C (2017) Long-term outcome following regenerative periodontal treatment of intrabony

- defects. *Odontology* 105:191–201. <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0250-9>
7. Cortellini P, Tonetti MS (2015) Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol* 2000 68:282–307. <https://doi.org/10.1111/prd.12048>
 8. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al (2020) Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 47 Suppl 22:4–60. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13290>
 9. Crea A, Deli G, Littarru C, Lajolo C, Oregas GV, Tatakis DN (2014) Intrabony defects, open-flap debridement, and decortication: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 85:34–42. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120753>
 10. Fileto Mazzone AL, Casarin RCV, Santamaria MP, Andere N, Araújo C F, Videira Lima da Silva R et al (2021) Clinical, radiographic, and patient-centered outcomes after use of enamel matrix proteins for the treatment of intrabony defects in patients with aggressive periodontitis: A 12-month multicenter clinical trial. *J Periodontol* 92:995–1006. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0493>
 11. Saini AK, Tewari S, Narula SC, Sharma R K, Tanwar N, Sangwan A (2020) Comparative clinical and radiographic evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft with and without decortication in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized controlled clinical study. *Quintessence Int* 51:822–837. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a44921>
 12. De Santana RB, De Santana CMM (2015) Human intrabony defect regeneration with rhFGF-2 and hyaluronic acid - a randomized controlled clinical trial . *J Clin Periodontol* 42:658–665. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12406>
 13. Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mamajiwala BS (2021) Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap

- debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 25:5257–5271. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03834-7>
14. Liang Y, Luan X, Liu X (2020) Recent advances in periodontal regeneration: A biomaterial perspective. *Bioact Mater* 5:297–308. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2020.02.012>
 15. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG (1997) Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 242:27–33. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00170.x>
 - 16.. Ijuin C, Ohno S, Tanimoto K, Honda K., Tanne K (2001) Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma. *Arch Oral Biol* 46:767–772. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(01\)00032-2](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(01)00032-2)
 17. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. (2019) Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 23:3423–3435. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
 18. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B et al (2016) Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 29:572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
 19. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A., Bernard GW (1999) Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* 70:370–374. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.4.370>
 20. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A

- (2015) Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *J Clin Periodontol* 42:236–246. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>
21. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA (2019) Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 23:1133–1141. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2537-4>
 22. Lanzrein C, Guldener K, Imber JC, Katsaros C, Stähli A, Sculean A (2020) Treatment of multiple adjacent recessions with the modified coronally advanced tunnel or laterally closed tunnel in conjunction with cross-linked hyaluronic acid and subepithelial connective tissue graft: a report of 15 cases. *Quintessence Int* 5:710–719. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a44808>
 23. Sánchez-Fernández E, Magán-Fernández A, O’Valle F, Bravo M., Mesa F (2021) Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1 β concentrations in peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci* 51:63–74. <https://doi.org/10.5051/jpis.1903660183>
 24. Onisor F, Bran S, Mester A, Voina-Tonea A (2022) Efficiency of Hyaluronic Acid in Infrabony Defects: A Systematic Review of Human Clinical Trials. *Medicina* 58:580. <https://doi.org/10.3390/medicina58050580>
 25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62:1006–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
 - 26.. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P (2007) Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 7:16. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16>
 27. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al (2009)

- AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>
28. Greenhalgh T, Peacock R (2005) Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: Audit of primary sources. *Br. Med. J.* 331:1064–1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.38636.593461.68>
 29. De Raadt A, Warrens MJ, Bosker RJ, Kiers HAL (2019) Kappa Coefficients for Missing Data. *Educ Psychol Meas* 79:558–576. <https://doi.org/10.1177/0013164418823249>
 30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al (2019) RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366: 1-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
 31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R., Vist G, Brozek J et al (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
 32. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA. et al (2013) GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 66:173–183. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>
 33. Sehdev B, Bhongade ML, Ganji KK (2016) Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for the treatment of infrabony defects in humans: A clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 20:50–56. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.170809> .

34. Selvaprakash K, Ramachandran L, Parthasarathy H, et al (2021) Efficacy of a Combination of b- Tricalcium Phosphate with Hyaluronic Acid in the Management of Infrabony Periodontal Defects: A Prospective Clinical Study. *J Clin Diagnostic Res* 15:34–38. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/51879.15791>
35. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G (2013) Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int* 44: 231–240. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a29054>
36. Otçuoğlu D (2015) Clinical and radiographical evaluation of hyaluronic acid and bovine derived xenograft combination versus bovine derived xenograft alone in intrabony defects, university of Yeditepe.
37. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS (2012) Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig* 16:1229–1236. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0630-z>
38. Bhowmik E, Rao DPC (2021) Clinicoradiographic evaluation of hyaluronan-nano hydroxyapatite composite graft in the management of periodontal infrabony defects. *J Indian Soc Periodontol* 25:220–227. https://doi.org/10.4103/JISP.JISP_453_20
39. Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS (2011) Influences of hyaluronic acid on the anticandidal activities of lysozyme and the peroxidase system. *Oral Dis* 17:577–583. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01807.x>
40. Mendes RM, Silva GAB, Caliarri M V, Silva EE, Ladeira LO, Ferreira AJ (2010) Effects of single wall carbon nanotubes and its functionalization with sodium hyaluronate on bone repair. *Life Sci* 87:215–222.

- <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2010.06.010>
41. Mendes RM, Silva GAB, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP, Alves JB et al (2008) Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. Arch Oral Biol 53:1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.07.001>
 42. Shirakata Y, Imafuji T, Nakamura T, Kawakami Y, Shinohara Y, Noguchi K. et al (2021) Periodontal wound healing/regeneration of two-wall intrabony defects following reconstructive surgery with cross-linked hyaluronic acid-gel with or without a collagen matrix: a preclinical study in dogs. Quintessence Int 0:308–316. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b937003>
 43. Pilloni A, Rojas MA, Marini L, et al (2021) Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig 25:5095–5107. <https://doi.org/10.1007/S00784-021-03822-X>
 44. Diker N, Gulsever S, Koroglu T, Yilmaz Akcay E, Oguz Y (2018) Effects of Hyaluronic Acid and Hydroxyapatite/Beta-tricalcium Phosphate in Combination on Bone Regeneration of a Critical-size Defect in an Experimental Model. J Craniofac Surg 29:1087–1093. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004338>
 45. Troiano G, Laino L, Zhurakivska K, Ciccì M., Lo Muzio L, Lo Russo L (2017) Addition of enamel matrix derivatives to bone substitutes for the treatment of intrabony defects: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. J Clin Periodontol 44:729–738. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12742>
 46. Naqvi A, Gopalakrishnan D, Bhasin MT, Sharma N, Haider K, Martande S (2017) Comparative Evaluation of Bioactive Glass Putty and Platelet Rich Fibrin in the Treatment of Human Periodontal Intrabony Defects: A Randomized Control Trial.

- J Clin Diagn Res 11:9-13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23831.10149>
47. Vanden Bogaerde L (2019) Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent* 29:315-323.
 48. Pilloni A, Nardo F, Rojas MA (2019) Surgical Treatment of a Cemental Tear-Associated Bony Defect Using Hyaluronic Acid and a Resorbable Collagen Membrane: A 2-Year Follow-Up. *Clin Adv periodontics* 9:64–69. <https://doi.org/10.1002/cap.10053>
 49. Kalra SH, Monga C, Kalra KH, Kalra SH (2015) A roentgenographic assessment of regenerative efficacy of bioactive Gengigel(®) in conjunction with amnion membrane in grade II furcation defect. *Contemp Clin Dent* 6:277–280. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.156068>
 50. Castellini G, Bruschettoni M, Gianola S, Gluud C, Moja L (2018) Assessing imprecision in Cochrane systematic reviews: A comparison of GRADE and Trial Sequential Analysis. *Syst Rev* 7:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0770-1>

TABLES AND FIGURES

Table 1. Main characteristic and results of the studies included.

Author, year (Country)	Study design	Periodontal diagnosis	Participants Control/test Sites	M/F age	Interventions	Characteristics of HA	Clinical parameters	Follow-up (Months)	Main findings
Fawzy El-Sayed et al.2012 (Egypt)	split-mouth RCT	PD >5 mm and radiographic IBD \geq 3 mm (premolars - molars)	14 14/14	NR/NR NR/NR	MWF+ 0.8% HA gel (test) MWF+ placebo gel (control)	Hyaluronan gel ,0.5ml (Gengigel® Ricerfarma, Milan, Italy)	CAL and PD	6	HA gel application in conjunction with periodontal surgery seems to significantly favor periodontal surgical outcomes in terms of a gain in CAL.
Briguglio et al.2013 (Italy)	parallel RCT	Two -wall IBD interproximal with IBD \geq 5 mm PD \geq 7mm, CAL \geq 7mm	40 20/20	18/22 38-68	OFD+ HA (test) OFD (control)	An ester of HA fiber (Hyaloss® matrix, Italy)	CAL and PD	24	This study concludes that the use of HA could offer additional benefits in terms of CAL gain and PD reduction compared to OFD.

Otçuoğlu D et al.2015 (Turkey)	Parallel RCT	PD \geq 5 mm and radiographic at least one IBD \geq 3 mm	20 55/54	6/14 NR- NR	Flap + HA + xenograft (Test) Flap + xenograft (control)	An ester of HA fiber (Hyaloss® matrix, Italy)	PD, R-CAL and R-BL	12	This study described that no statistically significant differences were observed between the groups in any of the parameters investigated.
Mamajiwala et al.2021 (India)	split-mouth RCT	Patients with at least two contralateral IBD \geq 3 mm (multirooted teeth) and PD \geq 5 mm.	20 20/20	11/9 30-58	OFD +0.8% HA gel (Test) OFD + placebo (Control)	Hyaluronan gel ,0.5ml (Gengigel® Ricerfarma, Milan, Italy)	CAL, PD and IBD evaluated by CBCT	12	This study reported that the application of HA gel combined with OFD resulted in enhanced clinical and radiographic outcomes compared to OFD alone.
Bhowmik et al.2021	split-mouth	Patients with contralateral	8 14/18	2/6 30-55	HBG + 0.8% HA	Hyaluronan gel ,0.5ml (Gengigel®	CAL, PD and IBD	12	This study described that HBG + HA showed

(India)	RCT	intrabony pockets ≥6 mm; radiographic			(Test) HBG alone (Control)	Ricerfarma, Milan, Italy)	evaluated by periapical Rx		significant improvement in clinical and radiographic parameters.
SelvapraKaSh et al.2021 (India)	parallel RCT	Two or three - wall IBD Interproximal in the posterior teeth with PD ≥5 mm..	16 15/15	7/9 25-55	Kirkland flap + 0.8% HA+ and β -TCP (Test) Kirkland flap + β -TCP (Control)	Hyaluronan gel ,0.2ml (Gengigel@ Ricerfarma, Milan, Italy)	CAL, PD and IBD evaluated by periapical Rx	6	This study was unable to demonstrate improved effects using HA as an adjuvant to b- TCP in test sites despite both tests and control sites having significant bone radiographic IBD reduction compared and CAL gain compared to baseline.

BPD bone probing depth, *β -TCP* β-Tricalcium phosphate, *CAL* clinical attachment level, *CBCT* cone beam computed tomography, *GTR* Guided Tissue Regeneration, *HA* hyaluronic acid, *HBG* hydroxyapatite bone graft, *IBD* intrabony defect, *M/F* male female, *MWF* modified Widman flap, *N.R* Not registered, *OFD* Open Flap Debridement, *PD* probing depth, *R-BL* Relative Bone level, *R-CAL* relative-clinical attachment level, *RCT* randomized clinical trial, *RX* radiographic, *SFA* single flap approach.

Table 2. Summary of findings of all the meta-analyses performed in the present study.

Certainty assessment							Number of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hyaluronic acid	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Gain of clinical attachment level at 6 months of follow-up (no bone substitute)												
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	34	34	-	MD 1.00 mm higher (0.65 higher to 1.35 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Gain of clinical attachment level at 12 months of follow-up (no bone substitute)

Nº of studies	Study design	Certainty assessment					Number of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hyaluronic acid	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomized trials	serious ^b	very serious ^c	not serious	very serious ^d	none	40	40	-	MD 0.29 mm higher (1.57 lower to 2.15 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Gain of clinical attachment level at 12 months of follow-up (bone substitute)

2	randomized trials	serious ^e	serious ^f	not serious	very serious ^d	none	72	69	-	MD 0.57 mm higher (0.30 lower to 1.43 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	----	----	---	---	------------------	----------

Reduction of probing depth at 6 months of follow-up (no bone substitute)

Nº of studies	Study design	Certainty assessment					Number of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hyaluronic acid	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomized trials	not serious	not serious	not serious	very serious ^a	none	34	34	-	MD 0.76 mm higher (0.34 higher to 1.17 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Reduction of probing depth at 12 months of follow- up (no bone substitute)

2	randomized trials	serious ^g	very serious ^h	not serious	very serious ^d	none	40	40	-	MD 0.82 mm higher (0.16 lower to 1.80 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	---------------------------	-------------	---------------------------	------	----	----	---	---	------------------	----------

Reduction of probing depth at 12 months of follow-up (bone substitute)

Certainty assessment							Number of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Hyaluronic acid	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomized trials	serious ⁱ	very serious ^j	not serious	very serious ^d	none	72	69	-	MD 1.05 mm higher (0.37 lower to 2.47 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Radiographic bone fill at 12 months of follow-up (bone substitute)												
2	randomized trials	serious ^k	serious ^l	not serious	very serious ^a	none	72	69	-	MD 0.57 mm higher (0.15 lower to 0.99 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Explanations. a. A very low number of individuals were included.

b. Some concerns of risk of bias were detected in one of the studies included, representing 48% of the total analysis.

c. High heterogeneity was detected ($I^2=92\%$).

d. No statistically significant differences were detected between groups. A very low number of individuals were included.

e. Some concerns of risk of bias were detected in one of the studies included, representing 63.2% of the total analysis.

- f. Moderate heterogeneity was detected ($I^2=65\%$).
- g. Some concerns of risk of bias were detected in one of the studies included, representing 48.3% of the total analysis.
- h. High heterogeneity was detected ($I^2=81\%$).
- i. Some concerns of risk of bias were detected in one of the studies included, representing 54.8% of the total analysis.
- j. High heterogeneity was detected ($I^2=87\%$).
- k. Some concerns of risk of bias were detected in one of the studies included, representing 49.7% of the total analysis.
- l. Moderate heterogeneity was detected ($I^2=47\%$).

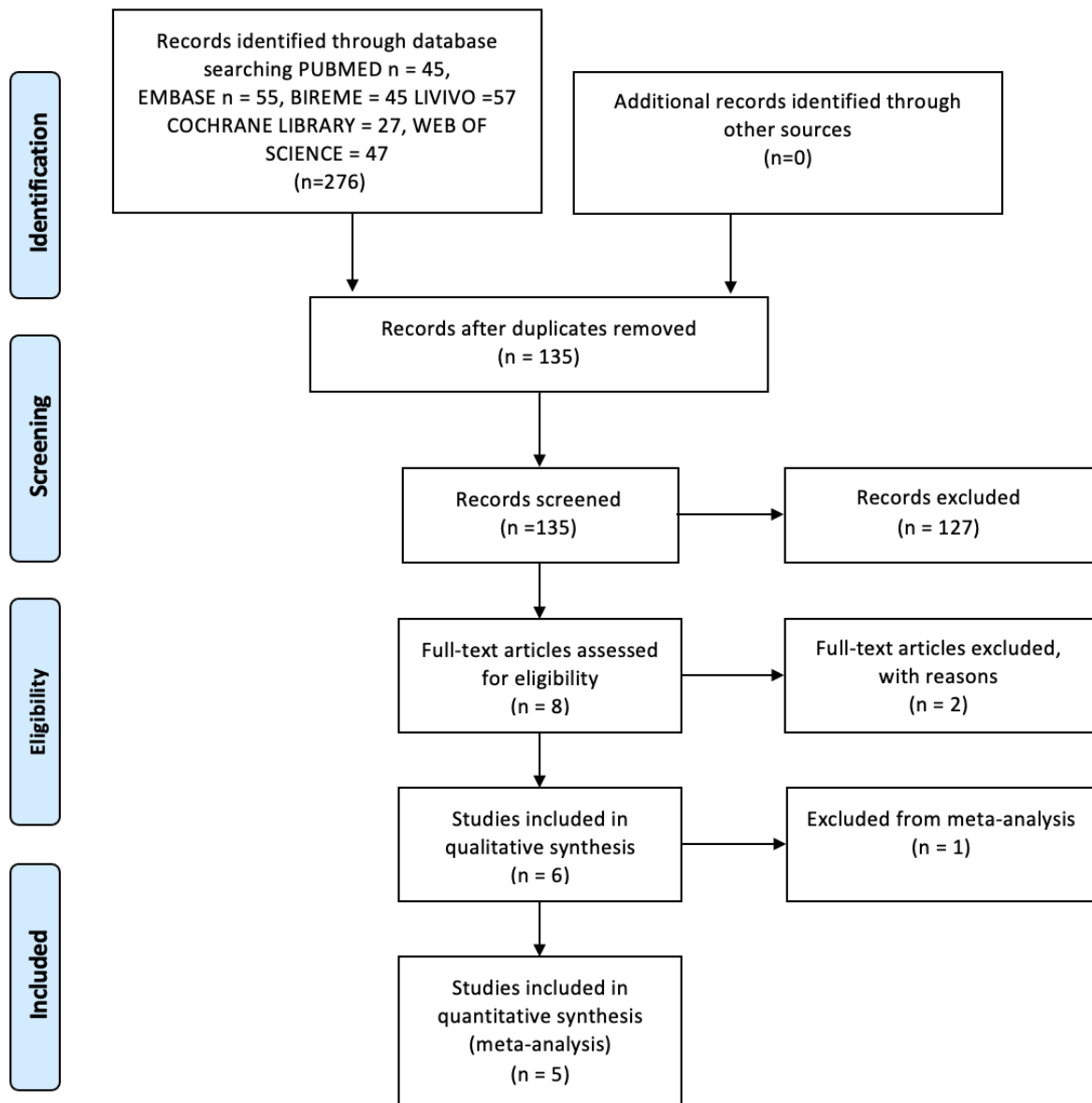


Figure 1. PRISMA flowchart of manuscripts screened through the review process.

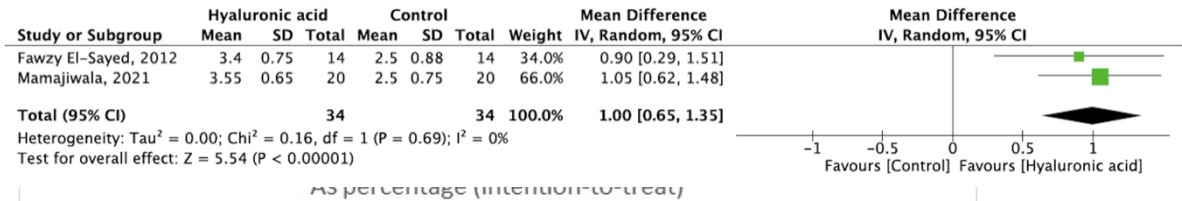
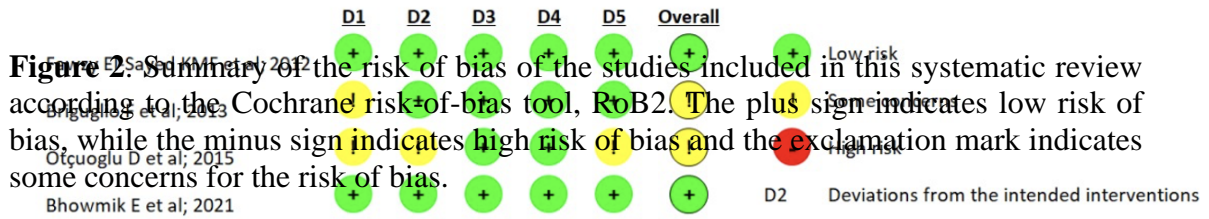


Figure 3. Comparison of the gain in clinical attachment level with OFD + HA vs. OFD at 6 months of follow-up.

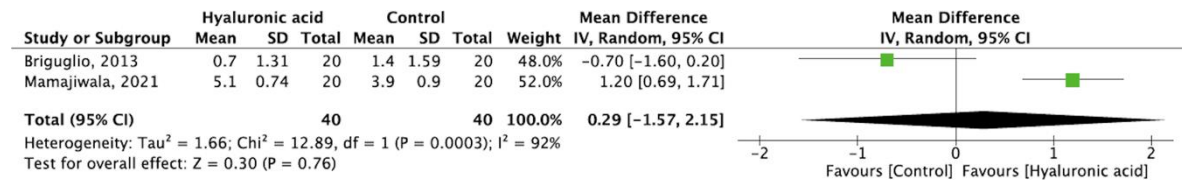


Figure 4. Comparison of the gain in clinical attachment level with OFD + HA vs. OFD at 12 months of follow-up.

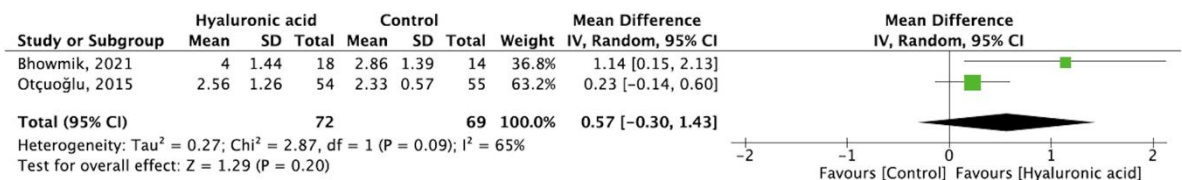


Figure 5. Comparison of the gain in clinical attachment level with OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes at 12 months of follow-up.

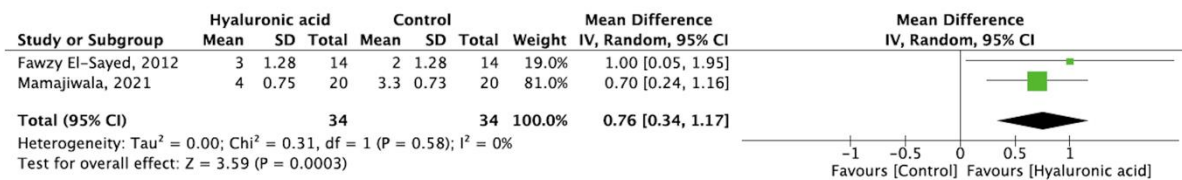


Figure 6. Comparison of the reduction in probing depth of OFD + HA vs. OFD at 6 months of follow-up.

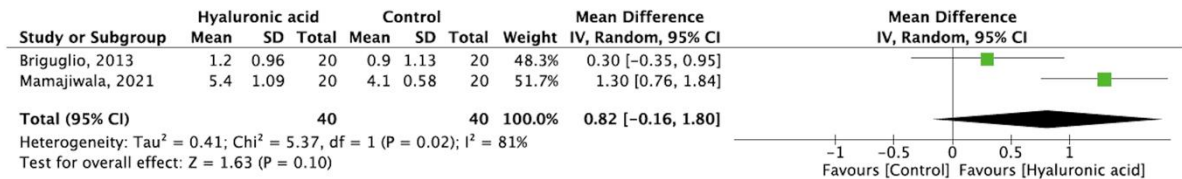


Figure 7. Comparison of the reduction in probing depth of OFD + HA vs. OFD at 12 months of follow-up.

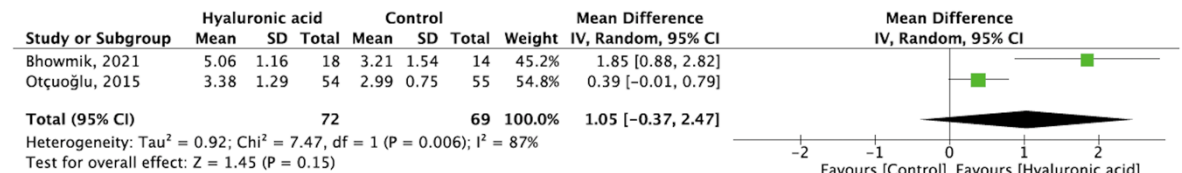


Figure 8. Comparison of the reduction in probing depth of OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes at 12 months of follow-up.

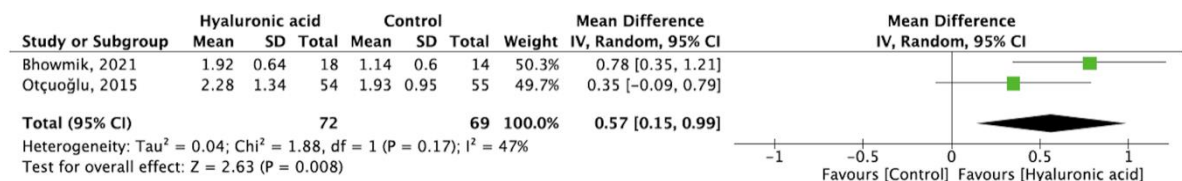


Figure 9. Comparison of radiographic bone fill with OFD + HA + bone substitutes vs. OFD + bone substitutes at 12 months of follow-up.

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar los efectos del ácido hialurónico (AH) solo o en combinación con cualquier sustituto óseo para el tratamiento de los defectos intraóseos (DIO).

Material y métodos: Se realizaron búsquedas en seis bases de datos hasta abril de 2022 para encontrar ensayos clínicos aleatorizados que compararán los efectos clínicos del desbridamiento con colgajo abierto (DCA)+AH frente al DCA solo (primer grupo) o DCA+AH + sustitutos óseos frente a DCA + sustitutos óseos (segundo grupo) en el tratamiento de los DIO con un seguimiento de al menos 3 meses. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios de diferencias medias para determinar la ganancia del nivel de inserción clínica (NIC), la reducción de la profundidad de sondaje (PS) y el relleno óseo radiográfico (ROR).

Resultados: De los 276 estudios identificados, 6 se incluyeron en la síntesis cualitativa y 5 en los metaanálisis. Los metaanálisis del primer grupo mostraron diferencias estadísticamente significativas en la ganancia del NIC (diferencia media [DM]: 1,00; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,65-1,35; n = 2) y la reducción de la PS (DM: 0,76; IC del 95%: 0,34-1,17; n = 2) a favor de AH+DCA a los 6 meses. Sin embargo, en el segundo grupo, los metaanálisis no demostraron un efecto adicional del AH en asociación con el sustituto óseo ni para la ganancia del NIC (DM: 0,57; IC del 95%: -0,30-1,43; n = 2) ni para la reducción de la PS (DM: 1,05; IC del 95%: -0,38-2,47; n = 2), pero sí mostraron diferencias significativas para el ROR (DM: 0,57; IC del 95%: 0,15-0,99; n = 2) a los 12 meses.

Conclusiones: En comparación con el DCA solo, la aplicación local de AH en el

tratamiento de los DIO proporcionó una ganancia significativa del NIC y una reducción de la PS a los 6 meses. Sin embargo, su combinación con sustitutos óseos no mostró diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses.

Importancia clínica: El uso del DCA+AH mejora el NIC y la PS en el tratamiento de los DIO en comparación con el DCA sólo tras 6 meses de seguimiento. Estos resultados no se mantienen a los 12 meses.

Palabras claves: Ácido hialurónico - Regeneración periodontal - Pérdida ósea periodontal y defecto periodontal intraóseo

INTRODUCCIÓN

El raspado y alisado radicular (RAR) son una parte esencial en el éxito del tratamiento de la enfermedad periodontal [1]. Sin embargo, las bolsas profundas residuales tras el tratamiento periodontal suelen estar relacionadas con la presencia de defectos periodontales intraóseos (angulares) [2, 3]. Estos defectos son una secuela anatómica de la progresión de la enfermedad periodontal y pueden estar rodeados por una, dos o tres paredes óseas o una combinación de ellas [4]. Además, la literatura ha demostrado que la presencia de estos defectos periodontales presenta un peor pronóstico a largo plazo [5].

Uno de los objetivos de la terapia periodontal es restaurar completamente la estructura y función de los tejidos periodontales perdidos [6]. Por lo tanto, durante los últimos años, se han empleado varios enfoques terapéuticos para el tratamiento de los defectos intraóseos, incluyendo técnicas quirúrgicas conservadoras, resectivas y regenerativas [7]. Según la última guía de práctica clínica, se recomienda el tratamiento periodontal regenerativo de los dientes con bolsas residuales asociadas a defectos intraóseos de 3 mm o más [8].

Para el tratamiento de estos defectos intraóseos, la misma guía recomienda el uso de membranas de barrera o derivados de la matriz del esmalte (DME) con o sin la adición de injertos óseos [8]. Algunos ensayos clínicos controlados han demostrado que el abordaje de desbridamiento con colgajo abierto (DCA) y el uso de sustitutos óseos (aloinjertos y xenoinjertos) suelen producir una mayor mejoría clínica, evidenciada por una reducción de la profundidad de sondaje (PS), ganancia del nivel de inserción clínica

(NIC) y reducción del defecto intraóseo [9-11]. Por otra parte, una reciente revisión sistemática (RS) demostró que el DME en comparación a la regeneración tisular guiada (RTG) no produjo diferencias estadísticamente significativas en la ganancia del NIC (1,27 mm; 0,79-1,74 mm y 1,43 mm; 0,76-2,22, respectivamente) [2].

El cambio de paradigma en la investigación periodontal y los avances en la comprensión de los mecanismos inflamatorios y los procesos de cicatrización asociados a las enfermedades periodontales han llevado a los investigadores a buscar nuevos biomateriales capaces de mejorar y acelerar el potencial de cicatrización intrínseco y a estudiar el potencial de numerosos componentes de la matriz extracelular como promotores de la cicatrización y regeneración periodontal [12-14]. En este contexto, se ha propuesto el uso del ácido hialurónico (AH).

El AH es un componente carbohidratado natural de la matriz extracelular y puede encontrarse en algunos órganos como la piel, las articulaciones y los ojos, así como en otros tejidos como el periodonto [15, 16].

El AH es una molécula clave en el proceso inflamatorio y desempeña un papel importante en la cicatrización de las heridas periodontales [17]. Estudios *in vitro* y preclínicos han concluido que el AH puede iniciar la angiogénesis, estimular la formación de coágulos y aumentar la formación ósea [13, 18]. Además, el AH acelera la diferenciación y migración celular durante los procesos de formación y reparación de tejidos [19].

En los últimos años, el AH se ha utilizado en el tratamiento periodontal quirúrgico y no quirúrgico [17, 20], en el procedimiento de cobertura radicular [21, 22] y en el tratamiento de la periimplantitis [23]. Hasta donde sabemos, se han publicado tres RS sobre los efectos del AH aplicado como coadyuvante en el tratamiento periodontal quirúrgico y no quirúrgico [17, 20, 24]. La RS publicada más recientemente evaluó los efectos del AH en

el tratamiento de defectos intraóseos, pero en ese estudio no se tuvo en cuenta el uso de sustitutos óseos [24]. Por lo tanto, el objetivo de esta RS y metaanálisis fue evaluar los efectos del AH solo o en combinación con cualquier sustituto óseo para el tratamiento de los defectos intraóseos.

MÉTODOS

Protocolo y registro

Esta RS se realizó de acuerdo con la Declaración PRISMA (*Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis*) [25]. El protocolo de esta RS se registró en PROSPERO con el número CRD42022322155.

Preguntas enfocadas

Dos preguntas enfocadas fueron propuestas de la siguiente manera:

- 1) En pacientes adultos con defectos intraóseos, ¿el tratamiento periodontal quirúrgico con el uso de DCA + AH promueve beneficios clínicos periodontales adicionales en comparación con el DCA solo u el DCA + placebo?
- 2) En pacientes adultos con defectos intraóseos, ¿el tratamiento periodontal quirúrgico con el uso de DCA + AH + sustitutos óseos promueve beneficios clínicos periodontales adicionales en comparación con el DCA + sustitutos óseos u el DCA + placebo + sustitutos óseos?

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se basaron en la estrategia PICOS [26]. Se tomó los siguientes criterios:

Criterios de inclusión (PICOS)

Población: Pacientes adultos (al menos 18 años) sometidos a procedimientos quirúrgicos regenerativos. Se impusieron al menos 10 defectos periodontales intraóseos en cada grupo (prueba y control). No hubo restricciones en cuanto a etnia o sexo.

Intervención: Tratamiento quirúrgico de defectos intraóseos con el uso de AH solo o en combinación con cualquier sustituto óseo con un periodo de seguimiento de al menos 3 meses.

Comparación: DCA + AH frente a DCA solo u DCA + AH+ sustitutos óseos frente a DCA + sustitutos óseos.

Resultados: Cambio en el NIC (variable de resultado primaria), reducción de PS y relleno óseo radiográfico (ROR) (variable secundaria).

Diseño del estudio: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Criterios de exclusión

- i. Estudios con información insuficiente relacionada con el diseño del estudio.
- ii. Estudios duplicados.

- iii. Estudios que incluyan individuos con enfermedades sistémicas o afecciones que puedan comprometer la cicatrización (por ejemplo, diabetes o tabaquismo).

Estrategia de búsqueda

Dos revisores independientes (J.M.M. y C.P.F.) realizaron búsquedas en las bases de datos *MEDLINE (PubMed)*, *Bireme*, *Livivo*, *Embase*, *Scopus*, *Cochrane Library (CENTRAL)* y *Web of Science* hasta abril de 2022. La búsqueda se realizó sin restricciones de fechas ni de idioma e incluyó las realizadas en seres humanos. La estrategia de búsqueda se aplicó de la siguiente manera: *PubMed: ("Biolon"[Todos los Campos] OR "hyaluronic acid"[Todos los Campos] OR "Acid Hyaluronic"[Todos los Campos]) AND ("Bone graft"[Todos los Campos] OR "Bone substitute"[Todos los Campos] AND ("osseous defects"[Todos los Campos] OR "intrabony defects"[Todos los Campos] OR "furcation defects"[Todos los Campos] OR "furcation"[Todos los Campos] OR "infra-bone defects"[All Fields] OR "Periodontal defects"[All Fields] OR "intra-bony defects"[All Fields] OR "infrabony defects"[All Fields] OR "Periodontal regeneration"[All Fields])*. Además, se realizó una revisión electrónica de la literatura gris en el *System for Information on Grey Literature in Europe* (<http://www.opengrey.eu>) y en *The New York Academy of Medicine Grey Literature Report* (<http://www.greylit.org>), tal y como recomiendan las normas exigentes para las revisiones sistemáticas (directriz *AMSTAR*) [27]. Además, se realizó una búsqueda manual de fuentes primarias relevantes relacionadas con el tema en *Journal of Dental Research*, *Journal of Clinical Periodontology*, *Journal of Periodontology*, *Journal of Periodontal Research* y *Clinical Oral Investigations*. Por último, se exploraron las referencias de los estudios incluidos para captar cualquier posible registro adicional, como sugieren

Greenhalgh y Peacock [28].

Recopilación, extracción y manejo de datos

Revisión y selección de artículos

Dos autores calibrados y experimentados (J.M.M. y B.I.O.A.), evaluados mediante la prueba *kappa de Cohen* [29], examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes para su inclusión en las bases de datos mediante *Rayyan Systems Inc.* (<https://www.rayyan.ai>). Tras identificar los estudios potencialmente pertinentes, se obtuvieron los artículos a texto completo. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión con un tercer revisor (M.F).

Resultados de la búsqueda y evaluación

Dos investigadores independientes (J.M.M. y B.I.O.A.) extrajeron los datos de aquellos estudios elegibles en una hoja de cálculo. Todo desacuerdo fue resuelto por consenso, con la participación de un tercer revisor (F.W.M.G.M.). Además, se escribió a los autores de aquellos artículos en los hacía falta algún dato. Por cada artículo seleccionado se tomaron las siguientes variables: año y país de publicación, nombre de los autores, diseño de estudio, tamaño de la muestra, número de sitios en cada grupo experimental, tipo de intervención parámetros clínicos evaluados, periodo de seguimiento y resultados principales.

Riesgo de sesgo en estudios individuales

El riesgo de sesgo fue determinado por dos revisores mediante la herramienta *Cochrane* diseñada para tal fin (*Rob 2 v. 2.0*; disponible en: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>).

Síntesis de los datos y síntesis de los resultados

Un autor (F.W.M.G.M.) se encargó de la recopilación y el análisis estadístico de los datos. Se realizaron siete metaanálisis considerando la diferencia de medias (DM) entre el valor inicial y dos seguimientos diferentes (6 y 12 meses) para cada resultado (NIC, PS y ROR). Se utilizó el programa informático *RevMan* (versión 5.3 para *Windows*) para realizar ambos metaanálisis. La heterogeneidad se evaluó con la prueba Q y se cuantificó mediante I². Dado que las características metodológicas diferían entre los estudios incluidos, ambos análisis se realizaron mediante un modelo de efectos aleatorios.

Certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque *GRADE* [31, 32]. Esta evaluación se realizó para cada metaanálisis. En general, se consideraron el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la indirecta, la imprecisión y otros aspectos para determinar la certeza de la evidencia. Se realizaron análisis independientes de ambos resultados (NIC, PS y ROR a los 6 y 12 meses de seguimiento) y se elaboró un resumen de los hallazgos.

RESULTADOS

Selección de estudios

La estrategia de búsqueda electrónica identificó 276 artículos. Tras revisar los títulos y leer los resúmenes, se excluyeron 268 estudios y se evaluaron exhaustivamente ocho publicaciones a texto completo. Se excluyeron dos estudios porque no cumplían los criterios de elegibilidad [12, 33]. Uno de ellos se excluyó porque utilizaba un hidrogel biológico de factor de crecimiento de fibroblastos humano recombinante de tipo 2 [12], el otro porque utilizaba una membrana biodegradable (ácido poli láctico-ácido poli glicólico) [33] y un estudio se excluyó del metaanálisis porque no disponía de datos de

seguimiento comunes entre los estudios [34]. Por lo tanto, finalmente se incluyeron seis artículos en la RS y cinco en el metaanálisis (Fig. 1). La concordancia entre revisores para el análisis del texto completo fue >90,0% ($\kappa = 0,85$).

Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos fueron seis ECA (tres [34-36] con un diseño paralelo y tres [13, 37, 38] con un diseño de boca dividida) realizados entre 2012 y 2021. Las principales características metodológicas de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1. Tres estudios clínicos se realizaron en la India [13, 34, 38] y los demás en Italia [35], Egipto [37] y Turquía [36]. En esta RS se incluyó a un total de 118 individuos con 141 defectos intraóseos (grupo de prueba) y 138 defectos intraóseos (grupo de control) con edades comprendidas entre los 25 y los 68 años. Todos los estudios clínicos compararon el uso de AH en el tratamiento de defectos intraóseos con diferentes grupos de control. La aplicación del AH fue local después del DCA, y cuatro estudios mencionaron la concentración del AH (0,8%) [13, 34, 37, 38]. Tres estudios compararon el DCA + AH frente al DCA solo [13, 35, 37], mientras que otros tres estudios compararon el DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA + sustitutos óseos [34, 36, 38]. Ninguno de los estudios incluidos describió efectos adversos cuando se utilizó AH en el tratamiento de defectos intraóseos.

Riesgo de sesgo en estudios individuales

Se informó un método adecuado de generación de secuencias en todos los estudios incluidos en esta RS; sin embargo, dos estudios [34, 36] no informaron la asignación de los participantes. En cuanto a las desviaciones de las intervenciones previstas, el 60% de los estudios se clasificaron con un riesgo "bajo" de sesgo porque demostraron claramente que tanto los participantes como las personas que administraban la intervención estaban

enmascarados. Todos los estudios describieron los resultados de los datos de todos los participantes incluidos en el análisis. Por último, dos estudios no informaron de un plan de análisis preespecificado antes del inicio del estudio [34, 36]. En general, se consideró que sólo tres estudios tenían un riesgo global de sesgo bajo. En la figura 2 se muestra un resumen de los resultados del sesgo.

Resultados cualitativos - Nivel de inserción clínica

Cuando se comparó el DCA+ AH frente al DCA, dos estudios encontraron diferencias significativas para el grupo DCA + AH en cuanto a la ganancia del NIC a los 6 [13, 37] y 12 meses [13]. Sin embargo, otro estudio clínico, en el que se comparó el DCA + AH frente al DCA, no encontró diferencias significativas en la ganancia del NIC a los 12 meses ($p < 0,05$) [35]. Cuando se comparó el DCA + AH+ sustitutos óseos frente al DCA+ sustitutos óseos, dos estudios no detectaron diferencias significativas en cuanto a la ganancia del NIC a los 6 [34] y 12 meses [36]. Sin embargo, un estudio clínico encontró diferencias significativas a los 12 meses [38].

Resultados cualitativos - Profundidad de sondaje periodontal

Al comparar el DCA+ AH frente al DCA, un estudio encontró diferencias significativas para el grupo DCA + AH en cuanto a la reducción de la PS a los 6 meses [13] ($p < 0,05$). Sin embargo, otros dos estudios clínicos que compararon DCA + AH frente al DCA no detectaron diferencias significativas en la reducción de la PS a los 6 [37] y 12 meses [35]. Por otro lado, cuando se comparó el DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA+ sustitutos óseos, dos estudios no encontraron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la PS a los 6 [34] y 12 meses [36]. Sin embargo, un estudio clínico halló diferencias significativas a los 12 meses [38].

Resultados cualitativos - Profundidad de bolsa residual

Sólo dos estudios del grupo DCA + AH frente al DCA evaluaron la profundidad de bolsa residual a los 6 [37] y 12 meses [13]. Un estudio mostró que el grupo de experimental y control presentaron una profundidad de bolsa residual ≤ 4 mm en el 90% de los sitios. Cuando se evaluó la profundidad de bolsa residual > 4 mm, los grupos DCA + AH y DCA mostraron 0 (0%) y 2 (10%) sitios, respectivamente, a los 12 meses [13]. Por otro lado, otro estudio mostró que el grupo DCA+ AH presentó un sitio (7%) y el grupo DCA mostró tres sitios (22%) de PS residual de ≥ 4 mm a los 6 meses [37].

Resultados cualitativos - Relleno óseo radiográfico

Sólo un estudio del grupo DCA + AH frente al DCA evaluó los cambios radiográficos de los defectos intraóseos (unión cemento-esmalte - base del defecto óseo). Al inicio del estudio, la media del defecto óseo radiográfico en el grupo DCA + AH era de $12,66 \pm 1,95$ mm, y de $12,85 \pm 2,67$ mm en el grupo DCA [13]. A los 12 meses, el cambio en los defectos intraóseos en los grupos DCA + AH y DCA fue de $6,99 \pm 1,63$ mm y $8,46 \pm 1,68$ mm, respectivamente ($p < 0,05$) [13]. Por otra parte, cuando se comparó DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA + sustitutos óseos, dos estudios no encontraron diferencias significativas en los cambios radiográficos a los 6 [34] y 12 meses [36]. Sin embargo, un estudio clínico encontró diferencias significativas a los 12 meses ($p < 0,05$) [38].

Síntesis de los resultados del metaanálisis

En el metaanálisis, los datos de los tiempos de seguimiento comunes entre los estudios dentro de cada comparación fueron extraídos. Para los grupos DCA + AH frente al DCA se describieron los datos de seguimiento a 6 y 12 meses [13, 35, 37]. En cambio, para el grupo DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA+ sustitutos óseos se utilizaron los

datos de seguimiento a los 12 meses, debido a la falta de datos a los 6 meses en estos estudios [36, 38].

Ganancia en NIC

Respecto al DCA+ AH vs. DCA se evaluaron dos estudios a los 6 meses de seguimiento, el metaanálisis mostró una ganancia significativa del NIC favoreciendo al grupo DCA + AH (DM: 1,00; IC 95%: 0,65-1,35), presentando baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $p=0,69$) (Figura 3). Sin embargo, tras 12 meses de seguimiento, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (DM: 0,29; IC95%: -1,57-2,15; $n=2$), presentando alta heterogeneidad ($I^2=92\%$, $p<0,01$) (Figura 4).

Por otro lado, respecto al DCA + AH + sustitutos óseos vs. el DCA + sustitutos óseos se evaluaron dos estudios tras 12 meses de seguimiento, el metaanálisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos (DM: 0,57; IC 95%: -0,30-1,43), mostrando una heterogeneidad moderada ($I^2=65\%$, $p=0,09$) (Figura 5).

Reducción en PS

La figura 6 muestra el diagrama de flujo que incluyó dos estudios sobre la comparación de la reducción de la PS entre el DCA+ AH y el DCA a los 6 meses de seguimiento. Se demostró una reducción significativamente mayor de la PS a favor del DCA + AH (DM: 0,76; IC 95%: 0,34-1,17), mostrando una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $p=0,58$) (Figura 6). Sin embargo, tras 12 meses de seguimiento, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (DM: 0,82; IC 95%: -0,16-1,80; $n=2$), mostrando una alta heterogeneidad ($I^2=81\%$, $p=0,02$) (Figura 7).

Por otro lado, respecto al DCA + AH + sustitutos óseos vs. el DCA + sustitutos óseos se evaluaron dos estudios tras 12 meses de seguimiento, el metaanálisis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre grupos (DM: 1,05; IC95%: -0,37-2,47), mostrando alta heterogeneidad ($I^2=87\%$, $p<0,01$) (Figura 8).

Relleno óseo radiográfico

En cuanto al DCA + AH + sustitutos óseos vs. el DCA+ sustitutos óseos, se evaluaron dos estudios a los 12 meses de seguimiento, el metaanálisis mostró un ROR significativamente mayor favoreciendo al DCA+ AH+ sustitutos óseos (DM: 0,57; IC 95%: 0,15-0,99), presentando una heterogeneidad moderada ($I^2 = 47\%$, $p=0,17$) (Figura 9).

Certeza de la evidencia

La tabla 2 muestra la evaluación *GRADE* de todos los metaanálisis realizados en el presente estudio. En general, se detectó una certeza de evidencia baja en ambos metaanálisis de 6 meses, mientras que los metaanálisis de 12 meses demostraron una certeza de evidencia muy baja.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta RS fue evaluar los efectos del AH en asociación con el DCA u el DCA + sustitutos óseos en comparación con el DCA solo u el DCA+ sustitutos óseos para el tratamiento de defectos intraóseos. Los resultados de los metaanálisis mostraron que el DCA en asociación con el AH mejoró significativamente el NIC y disminuyó la PS en comparación con el DCA solo a los 6 meses de seguimiento.

Este resultado podría explicarse por la mayor actividad osteoblástica inducida por el AH, que estimula la diferenciación y migración de las células mesenquimales [39]. *In vivo*, la aplicación de AH mejoró la cicatrización del alveolo con un aumento de la expresión de proteínas osteogénicas en ratas [40, 41]. Además, un reciente estudio preclínico en perros demostró que la aplicación de AH promovía la regeneración periodontal en defectos intraóseos de dos paredes. El grupo de AH ($2,43 \pm 1,25$ mm) produjo una formación estadísticamente significativa mayor de nueva inserción (es decir, longitud lineal de

nuevo cemento adyacente al hueso recién formado, con inserción de fibras de colágeno) en comparación con el grupo de DCA ($0,55 \pm 0,99$ mm) ($p < 0,05$) [42].

Un metaanálisis evaluó el efecto del AH en el tratamiento de defectos intraóseos [17]. Ese estudio sólo comparó el DCA + AH con el DCA solo e incluyó un total de dos estudios hasta 2019. Los autores mostraron que el DCA + AH mostró una mayor mejora en la reducción de la PS de 0,89 mm (IC 95%: 1,42-0,36 mm), y una ganancia del NIC de 0,85 mm (IC 95%: 0,08-1,62 mm) [17]. Los autores también informaron de que el DCA + AH es más eficaz que el DCA solo, lo que concuerda con nuestros resultados a los 6 meses. Sin embargo, el meta-análisis del estudio mencionado incluyó dos estudios clínicos con diferentes tiempos de seguimiento [17], mientras que nosotros incluimos estudios con los mismos tiempos de seguimiento de 6 y 12 meses.

Una RS reciente demostró que el DME frente a la RTG no produjo diferencias estadísticamente significativas en la ganancia del NIC (1,27 mm; 0,79-1,74 mm y 1,43 mm; 0,76-2,22, respectivamente) [2]. Según la última guía de práctica clínica, ambos enfoques son eficaces en el tratamiento de los defectos intraóseos [8]. Hasta donde sabemos, sólo un estudio clínico comparó el uso del DME y AH para el tratamiento de defectos intraóseos [43]. Los autores demostraron que la ganancia del NIC en el grupo de DME fue de $3,12 \text{ mm} \pm 1,20 \text{ mm}$, mientras que en el grupo de AH fue de $2,43 \text{ mm} \pm 1,23 \text{ mm}$, y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($P = 0,083$) a los 12 meses. Sin embargo, para la reducción de la PS, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La reducción en los grupos de DME y AH fue de $4,25 \text{ mm} \pm 1,06 \text{ mm}$ y $3,12 \text{ mm} \pm 1,02 \text{ mm}$, respectivamente [43].

El AH también se ha utilizado como coadyuvante en el tratamiento periodontal no quirúrgico. Una RS demostró que la aplicación de AH presentó un efecto positivo en

cuanto a la reducción del sangrado al sondaje y de la PS en comparación con los controles [20]. Además, los autores concluyeron que, en general, la aplicación de AH parecía ser segura, ya que no se observaron efectos adversos [20]. Este resultado concuerda con nuestra RS, ya que ninguno de los estudios incluidos describió efectos adversos cuando se utilizó AH en el tratamiento de defectos intraóseos.

Por otra parte, nuestro meta-análisis no mostró diferencias significativas al comparar el DCA+AH +sustitutos óseos frente al DCA + sustitutos óseos. Este resultado concuerda con un estudio preclínico realizado en ratas, en el que se crearon defectos de tamaño crítico en las calvarias y se rellenaron con sustitutos óseos + AH frente a sustitutos óseos solos; este estudio no mostró diferencias significativas en la formación ósea y el cierre del defecto [44]. Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que el uso de injerto óseo sustitutos solo ya consigue buenos resultados clínicos en comparación con otras modalidades de tratamiento, y parece que el uso de adyuvantes junto con los sustitutos óseos no mejora los resultados clínicos [45, 46].

Los resultados de la presente RS deben interpretarse con cautela. Los lectores deben tener en cuenta que, en este metanálisis, los resultados de la cirugía de defectos intraóseos se realizaron en defectos con diferentes tipos de morfología. Sólo dos estudios mencionaron los tipos de morfología de los defectos óseos (de dos paredes [35] y de dos o tres paredes [34]), combinando diferentes tipos de sustitutos óseos (xenoinjerto [36] e injerto óseo sintético [38]) y técnicas quirúrgicas. Por otro lado, la falta de estandarización de los estudios clínicos incluidos en este trabajo puede haber contribuido a la elevada heterogeneidad de los resultados.

Deben tenerse en cuenta algunas limitaciones de esta RS. Tres de los estudios incluidos mostraron un riesgo de sesgo moderado ("algunas preocupaciones"). Además, dos estudios [34, 36] no describieron la asignación de los participantes, lo que aumentó el

riesgo de sesgo. Otra limitación podría ser la escasez de estudios clínicos aleatorizados disponibles en la literatura y la muy baja a baja certeza de las pruebas detectadas en todos los resultados evaluados. En nuestra búsqueda, encontramos una serie de casos [47] y dos informes de casos [48, 49] que evaluaban el uso de AH en el tratamiento de defectos intraóseos. Dentro de estas limitaciones, ésta es la primera RS que evalúa el uso de AH en asociación con sustitutos óseos. Pueden formularse algunas observaciones sobre la aplicabilidad de los resultados obtenidos. La aplicación de AH parece proporcionar beneficios adicionales en términos de ganancia del NIC y reducción de la PS cuando se aplica junto con el DCA en comparación con el DCA solo. Sin embargo, la aplicación de AH no desarrolla ningún beneficio adicional en asociación con sustitutos óseos. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados que utilicen AH para confirmar estos resultados.

El presente estudio se esforzó por resumir las mejores pruebas disponibles, aunque no siempre las menos sesgadas. Las limitaciones de las pruebas se resumieron de forma exhaustiva y transparente mediante el enfoque *GRADE*, de acuerdo con las recomendaciones más recientes establecidas en las revisiones sistemáticas *Cochrane* y no *Cochrane* [50]. Se justifica la realización de más estudios para aumentar el conjunto de pruebas acumuladas, teniendo en cuenta las limitaciones mencionadas.

CONCLUSION

Dentro de las limitaciones de este estudio, la evidencia colectiva que emerge de esta RS puede apoyar la aplicación local del AH en el tratamiento de defectos intraóseos en comparación con el DCA solo, proporcionando una ganancia significativa en el NIC y reducción en la PS a los 6 meses. Sin embargo, su efecto con la asociación de sustitutos óseos no mostró diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses.

Cumplimiento de las normas éticas

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Aprobación ética: Este artículo no contiene ningún estudio realizado con participantes humanos o animales por ninguno de los autores.

Consentimiento informado: El consentimiento formal no es necesario para este tipo de estudio

Financiación: Este estudio fue financiado en parte por la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiación 001. El resto de la financiación fue autofinanciada por las instituciones de los autores.

Contribución de los autores: JMM concepción. BIOA, CPF; FWMGM, MF y JMM diseño del manuscrito; revisión crítica del contenido intelectual relevante, redacción-revisión y edición, y aprobación final de la versión a publicar. BIOA y JMM prepararon las figuras. Todos los autores revisaron el manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meza-Mauricio J, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Oltra D, Montiel-Company JM, Peruzzo DC (2018) Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 22: 2413–2430. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2507-x>
2. Nibali L, Koidou VP, Nieri M, Barbato L, Pagliaro U, Cairo F (2020) Regenerative

- surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 47(Suppl 22) :320–351. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13237>
3. Graziani F, Gennai S, Cei S, Cairo F, Baggiani A, Miccoli M et al (2012) Clinical performance of access flap surgery in the treatment of the intrabony defect. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol* 39:145–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2011.01815.x>
 4. Nibali L, Sultan D, Arena C, Pelekos G, Lin GH, Tonetti M (2021) Periodontal infrabony defects: Systematic review of healing by defect morphology following regenerative surgery. *J Clin Periodontol* 48:100–113. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13381>
 5. Sculean A, Nikolidakis D, Nikou G, Ivanovic A, Chapple IL, Stavropoulos A (2015) Biomaterials for promoting periodontal regeneration in human intrabony defects: a systematic review. *Periodontol* 2000 68:182–216. <https://doi.org/10.1111/prd.12086>
 6. Rattanasuwan K, Lertsukprasert K, Rassameemasmaung S, Komoltri C (2017) Long-term outcome following regenerative periodontal treatment of intrabony defects. *Odontology* 105:191–201. <https://doi.org/10.1007/s10266-016-0250-9>
 7. Cortellini P, Tonetti MS (2015) Clinical concepts for regenerative therapy in intrabony defects. *Periodontol* 2000 68:282–307. <https://doi.org/10.1111/prd.12048>
 8. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, et al (2020) Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 47 Suppl 22:4–60. <https://doi.org/10.1111/JCPE.13290>
 9. Crea A, Deli G, Littarru C, Lajolo C, Oregas GV, Tatakis DN (2014) Intrabony

- defects, open-flap debridement, and decortication: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 85:34–42. <https://doi.org/10.1902/jop.2013.120753>
10. Fileto Mazzone AL, Casarin RCV, Santamaria MP, Andere N, Araújo C F, Videira Clima da Silva R et al (2021) Clinical, radiographic, and patient-centered outcomes after use of enamel matrix proteins for the treatment of intrabony defects in patients with aggressive periodontitis: A 12-month multicenter clinical trial. *J Periodontol* 92:995–1006. <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0493>
 11. Saini AK, Tewari S, Narula SC, Sharma R K, Tanwar N, Sangwan A (2020) Comparative clinical and radiographic evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft with and without decortication in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized controlled clinical study. *Quintessence Int* 51:822–837. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a44921>
 12. De Santana RB, De Santana CMM (2015) Human intrabony defect regeneration with rhFGF-2 and hyaluronic acid - a randomized controlled clinical trial . *J Clin Periodontol* 42:658–665. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12406>
 13. Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mamajiwala BS (2021) Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 25:5257–5271. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03834-7>
 14. Liang Y, Luan X, Liu X (2020) Recent advances in periodontal regeneration: A biomaterial perspective. *Bioact Mater* 5:297–308. <https://doi.org/10.1016/J.BIOACTMAT.2020.02.012>
 15. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG (1997) Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 242:27–33. <https://doi.org/10.1046/j.1365->

[2796.1997.00170.x](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(01)00032-2)

- 16.. Ijuin C, Ohno S, Tanimoto K, Honda K., Tanne K (2001) Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma. Arch Oral Biol 46:767–772. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(01\)00032-2](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(01)00032-2)
17. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. (2019) Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 23:3423–3435. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
18. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B et al (2016) Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. Int J Immunopathol Pharmacol 29:572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
19. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A., Bernard GW (1999) Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. J Periodontol 70:370–374. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.4.370>
20. Bertl K, Bruckmann C, Isberg PE, Klinge B, Gotfredsen K, Stavropoulos A (2015) Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. J Clin Periodontol 42:236–246. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>
21. Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, Sculean A, Rojas MA (2019) Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig 23:1133–1141. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2537-4>
22. Lanzrein C, Guldener K, Imber JC, Katsaros C, Stähli A, Sculean A (2020) Treatment of multiple adjacent recessions with the modified coronally advanced

- tunnel or laterally closed tunnel in conjunction with cross-linked hyaluronic acid and subepithelial connective tissue graft: a report of 15 cases. *Quintessence Int* 5:710–719. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a44808>
23. Sánchez-Fernández E, Magán-Fernández A, O’Valle F, Bravo M., Mesa F (2021) Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1 β concentrations in peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Implant Sci* 51:63–74. <https://doi.org/10.5051/jpis.1903660183>
 24. Onisor F, Bran S, Mester A, Voina-Tonea A (2022) Efficiency of Hyaluronic Acid in Infrabony Defects: A Systematic Review of Human Clinical Trials. *Medicina* 58:580. <https://doi.org/10.3390/medicina58050580>
 25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62:1006–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
 - 26.. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P (2007) Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 7:16. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16>
 27. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 62(10):1013–1020. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>
 28. Greenhalgh T, Peacock R (2005) Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: Audit of primary sources. *Br. Med. J.* 331:1064–1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.38636.593461.68>
 29. De Raadt A, Warrens MJ, Bosker RJ, Kiers HAL (2019) Kappa Coefficients for Missing Data. *Educ Psychol Meas* 79:558–576.

- <https://doi.org/10.1177/0013164418823249>
30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al (2019) RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366: 1-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
 31. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R., Vist G, Brozek J et al (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
 32. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA. et al (2013) GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles-continuous outcomes. *J Clin Epidemiol* 66:173–183. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.08.001>
 33. Sehdev B, Bhongade ML, Ganji KK (2016) Evaluation of effectiveness of hyaluronic acid in combination with bioresorbable membrane (poly lactic acid-poly glycolic acid) for the treatment of infrabony defects in humans: A clinical and radiographic study. *J Indian Soc Periodontol* 20:50–56. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.17080934>.
 34. Selvaprakash K, Ramachandran L, Parthasarathy H, et al (2021) Efficacy of a Combination of b- Tricalcium Phosphate with Hyaluronic Acid in the Management of Intrabony Periodontal Defects: A Prospective Clinical Study. *J Clin Diagnostic Res* 15:34–38. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2021/51879.15791>
 35. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G (2013) Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int* 44: 231–240. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a29054>

36. Otçuoğlu D (2015) Clinical and radiographical evaluation of hyaluronic acid and bovine derived xenograft combination versus bovine derived xenograft alone in intrabony defects, university of Yeditepe.
37. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS (2012) Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. Clin Oral Investig 16:1229–1236. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0630-z>
38. Bhowmik E, Rao DPC (2021) Clinicoradiographic evaluation of hyaluronan-nano hydroxyapatite composite graft in the management of periodontal infrabony defects. J Indian Soc Periodontol 25:220–227. https://doi.org/10.4103/JISP.JISP_453_20
39. Kang JH, Kim YY, Chang JY, Kho HS (2011) Influences of hyaluronic acid on the anticandidal activities of lysozyme and the peroxidase system. Oral Dis 17:577–583. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01807.x>
40. Mendes RM, Silva GAB, Caliarri M V, Silva EE, Ladeira LO, Ferreira AJ (2010) Effects of single wall carbon nanotubes and its functionalization with sodium hyaluronate on bone repair. Life Sci 87:215–222. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2010.06.010>
41. Mendes RM, Silva GAB, Lima MF, Calliari MV, Almeida AP, Alves JB et al (2008) Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. Arch Oral Biol 53:1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.07.001>
42. Shirakata Y, Imafuji T, Nakamura T, Kawakami Y, Shinohara Y, Noguchi K. et al (2021) Periodontal wound healing/regeneration of two-wall intrabony defects following reconstructive surgery with cross-linked hyaluronic acid-gel with or without a collagen matrix: a preclinical study in dogs. Quintessence Int 0:308–316.

- <https://doi.org/10.3290/j.qi.b937003>
43. Pilloni A, Rojas MA, Marini L, et al (2021) Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative: a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 25:5095–5107. <https://doi.org/10.1007/S00784-021-03822-X>
 44. Diker N, Gulsever S, Koroglu T, Yilmaz Akcay E, Oguz Y (2018) Effects of Hyaluronic Acid and Hydroxyapatite/Beta-tricalcium Phosphate in Combination on Bone Regeneration of a Critical-size Defect in an Experimental Model. *J Craniofac Surg* 29:1087–1093. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004338>
 45. Troiano G, Laino L, Zhurakivska K, Cicciù M., Lo Muzio L, Lo Russo L (2017) Addition of enamel matrix derivatives to bone substitutes for the treatment of intrabony defects: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Periodontol* 44:729–738. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12742>
 46. Naqvi A, Gopalakrishnan D, Bhasin MT, Sharma N, Haider K, Martande S (2017) Comparative Evaluation of Bioactive Glass Putty and Platelet Rich Fibrin in the Treatment of Human Periodontal Intrabony Defects: A Randomized Control Trial. *J Clin Diagn Res* 11:9-13. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23831.10149>
 47. Vanden Bogaerde L (2019) Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent* 29:315-323.
 48. Pilloni A, Nardo F, Rojas MA (2019) Surgical Treatment of a Cemental Tear-Associated Bony Defect Using Hyaluronic Acid and a Resorbable Collagen Membrane: A 2-Year Follow-Up. *Clin Adv periodontics* 9:64–69. <https://doi.org/10.1002/cap.10053>

49. Kalra SH, Monga C, Kalra KH, Kalra SH (2015) A roentgenographic assessment of regenerative efficacy of bioactive Gengigel(®) in conjunction with amnion membrane in grade II furcation defect. *Contemp Clin Dent* 6:277–280. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.156068>
50. Castellini G, Bruschetti M, Gianola S, Gluud C, Moja L (2018) Assessing imprecision in Cochrane systematic reviews: A comparison of GRADE and Trial Sequential Analysis. *Syst Rev* 7:1–10. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0770-1>

Autor, Año (País)	Diseño de estudio	Diagnostico Periodontal	Participantes Control/sitios de prueba	M/F Edad	Intervención	Características del AH	Parámetros Clínicos	Seguimiento (Meses)	Conclusiones principales
Fawzy El-Sayed y col.2012 (Egipto)	ECA Boca dividida	PS >5 mm y radiográficamente DIO \geq 3 mm (premolares - molares)	14 14/14		CMW+ 0.8% AH gel (prueba) CMW+ placebo gel (control)	Gel hialurónico ,0.5ml (Gengigel® Ricerfarma, Milano, Italia)	NIC y PS	6	La aplicación de gel de AH junto con la cirugía periodontal parece favorecer significativamente los resultados quirúrgicos periodontales en términos de ganancia del NIC.
Briguglio y col.2013 (Italia)	ECA Paralelo	DIO interproximal 2 paredes con DIO \geq 5 mm PS \geq 7mm,	40 20/20	18/22 38-68	DCA+ AH (Prueba) DCA (control)	Una fibra de éster de AH (matriz Hyaloss®, Italia)	NIC y PS	24	Este estudio concluye que el uso de AH podría ofrecer beneficios adicionales en

NIC \geq 7mm

términos de ganancia del NIC y reducción de la PS en comparación con el DCA.

Otçuoğlu D y col.2015 (Turquía)	ECA Paralelo	PS \geq 5 mm y radiográficamente al menos un DIO \geq 3 mm.	20 55/54	6/14 NR- NR	Colgajo + AH + xenoinjerto (Prueba) Colgajo + xenoinjerto (control)	Una fibra de éster de AH (matriz Hyaloss®, Italia)	PS, NIC-R y NO-R	12	Este estudio describió que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguno de los parámetros investigados.
Mamajiwala y col.2021 (India)	ECA Boca dividida	Pacientes con al menos dos DIO contralaterales \geq 3 mm (dientes	20 20/20	11/9 30-58	DCA +AH gel 0.8% (Prueba) DCA+	Gel hialurónico ,0.5ml (Gengigel® Ricerfarma,	NIC, PS and DIO evaluados mediante	12	Este estudio informó de que la aplicación de gel de AH combinado con el

		multirradiculares) y PS \geq 5 mm.			placebo (Control)	Milano, Italia)	TCHC		DCA produjo mejores resultados clínicos y radiográficos en comparación con el DCA solo.
Bhowmik y col .2021 (India)	ECA Boca dividida	Pacientes con bolsas intraóseas contralaterales \geq 6 mm; radiográfica	8 14/18	2/6 30-55	IOH+ AH 0.8% (Prueba) IOH solo (Control)	Gel hialurónico ,0.5ml (Gengigel@ Ricerfarma, Milano, Italia)	NIC, PS y DIO evaluados mediante Rx periapical	12	Este estudio describió que el IOH + AH mostraron una mejora significativa en los parámetros clínicos y radiográficos.
SelvapraKaSh y col .2021 (India)	ECA Paralelo	DIO de dos o tres paredes Interproximal en los dientes posteriores con PS \geq 5 mm.	16 15/15	7/9 25-55	Colgajo Kirkland + AH 0.8% + y β -FTC (Prueba) Colgajo Kirkland + β	Gel hialurónico ,0.2ml (Gengigel@ Ricerfarma, Milano, Italia)	NIC, PS y DIO evaluados mediante Rx periapical	6	Este estudio no demostró efectos positivos utilizando AH como adyuvante de b-FTC en los sitios de prueba a pesar de que tanto los

-FTC
 (Control)

sitios de prueba como los de control tuvieron una reducción radiográfica ósea significativa de DIO y una ganancia del NIC en comparación con el inicio.

ACU Abordaje de colgajo único, *AH* Acido Hialuronico, *β-FTC* β-fosfato tricálcico, *CMW* Colgajo Modificado de Widman, *DCA* desbridamiento con colgajo abierto, *DIO* Defecto Intraoseo, *IOH* Injerto óseo de hidroxiapatita, *M/F* masculino femenino, *NIC* Nivel de inserción clínica, *NIC-R* Nivel de inserción clínica -Relativo, *NO-R* Nivel Oseo - Relativo, *N.R* No registrable, *PS* Porfundidad al sondaje, *PSO* profundidad de sondeo óseo, *RTG* Regeneración Tisular guiado, *Rx* Radiografia, *TCHC* Tomografía de cónico de haz cónico.

Tabla 2. Resumen de los resultados de todos los meta-análisis realizados en el presente estudio.

Evaluación de la certeza							Numero de Pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Ácido Hialuronico	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ganancia del nivel de inserción clínica a los 6 meses de seguimiento (sin sustituto óseo)												
2	Ensayos aleatorios	No serio	No serio	No serio	Muy serio ^a	Ninguna	34	34	-	DM superior 1,00 mm (superior 0,65 a superior 1,35)	⊕⊕○○ BAJO	CRÍTICA
Ganancia del nivel de inserción clínica a los 12 meses de seguimiento (sin sustituto óseo)												
2	Ensayos aleatorios	serio ^b	Muy serios ^c	Muy serio	Muy serio ^d	Ninguno	40	40	-	DM superior 0,29 mm (inferior 1,57 a superior 2,15)	⊕○○○ MUY BAJO	CRÍTICA
Ganancia del nivel de inserción clínica a los 12 meses de seguimiento (sustituto óseo)												
2	Ensayos aleatorios	serio ^e	serio ^f	No serio	Muy serio ^d	Ninguno	72	69	-	DM superior 0.57 mm (inferior 0.30 a superior 1.43)	⊕○○○ MUY BAJO	CRÍTICA
Reducción de la profundidad de sondaje a los 6 meses de seguimiento (sin sustituto óseo)												

Evaluación de la certeza							Numero de Pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirección	Imprecisión	Otras consideraciones	Ácido Hialuronico	Control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	Ensayos aleatorios	No serio	No serio	No serio	Muy serio ^a	Ninguno	34	34	-	DM superior 0.76 mm (superior 0.34 a superior 1.17)	⊕⊕○○ BAJO	CRÍTICA

Reducción de la profundidad de sondaje a los 12 meses de seguimiento (sin sustituto óseo)

2	Ensayos aleatorios	serio ^g	Muy serio ^h	No serio	Muy serio ^d	Ninguno	40	40	-	DM superior 0.82 mm (inferior 0.16 a superior 1.80)	⊕○○○ MUY BAJO	CRÍTICA
---	--------------------	--------------------	------------------------	----------	------------------------	---------	----	----	---	--	------------------	---------

Reducción de la profundidad de sondaje a los 12 meses de seguimiento (sustituto óseo)

2	Ensayos aleatorios	serio ⁱ	muy serio ^j	No serio	Muy serio ^d	Ninguno	72	69	-	DM superior 1.05 mm (inferior 0.37 a superior 2.47)	⊕○○○ MUY BAJO	CRÍTICA
---	--------------------	--------------------	------------------------	----------	------------------------	---------	----	----	---	--	------------------	---------

Relleno óseo radiográfico a los 12 meses de seguimiento (sustituto óseo)

2	Ensayos aleatorios	Serio ^k	Serio ^l	No Serio	Muy serio ^a	Ninguno	72	69	-	DM superior 0.57 mm (inferior 0.15 a superior 0.99)	⊕○○○ MUY BAJO	CRÍTICA
---	--------------------	--------------------	--------------------	----------	------------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

IC: Intervalo de confianza; **DM:** Diferencia de medias

Explicaciones

- a. Se incluyó un número muy bajo de individuos.
- b. Se detectaron algunos problemas de riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos, que representaba el 48% del análisis total.
- c. Se detectó una alta heterogeneidad ($I^2=92\%$).
- d. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Se incluyó un número muy bajo de individuos.
- e. Se detectó cierta preocupación por el riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos, que representaba el 63,2% del total del análisis.
- f. Se detectó una heterogeneidad moderada ($I^2=65\%$).
- g. Se detectaron algunas preocupaciones de riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos, lo que representa el 48,3% del análisis total.
- h. Se detectó una heterogeneidad alta ($I^2=81\%$).
- i. Se detectaron algunos problemas de riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos, lo que representa el 54,8% del análisis total.
- j. Se detectó una alta heterogeneidad ($I^2=87\%$).
- k. Se detectaron algunas preocupaciones de riesgo de sesgo en uno de los estudios incluidos, lo que representa el 49,7% del análisis total.
- l. Se detectó una heterogeneidad moderada ($I^2=47\%$).

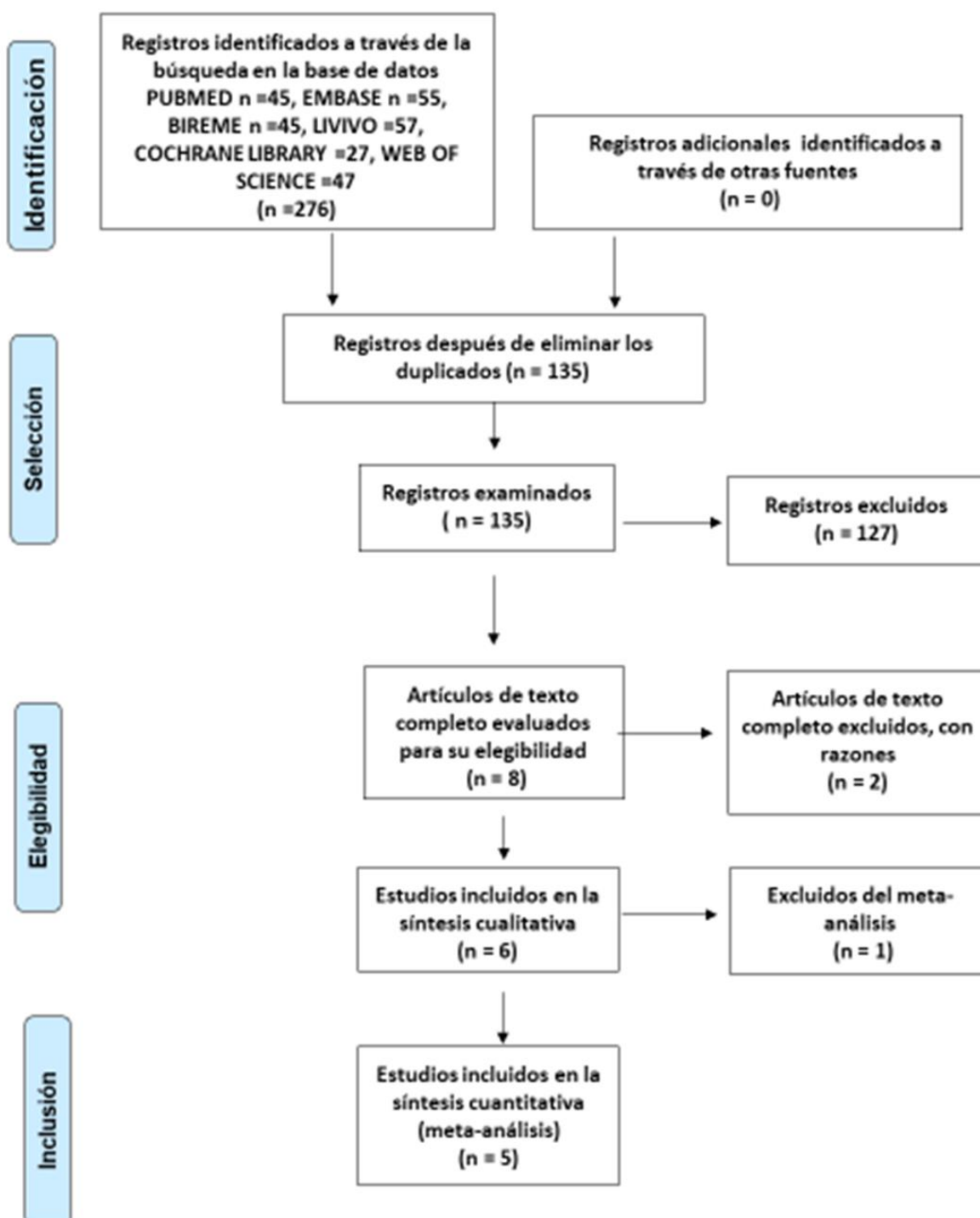


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de los manuscritos examinados en el proceso de revisión.

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Fawzy El-Sayed KMF et al; 2012	+	+	+	+	+	+	Low risk
Briguglio F et al; 2013	!	+	+	+	+	!	Some concerns
Otçuoğlu D et al; 2015	!	!	+	+	!	!	High risk
Bhowmik E et al; 2021	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Mamajiwala A S et al; 2021	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Selvaprakash K et al; 2021	!	!	+	+	!	!	D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

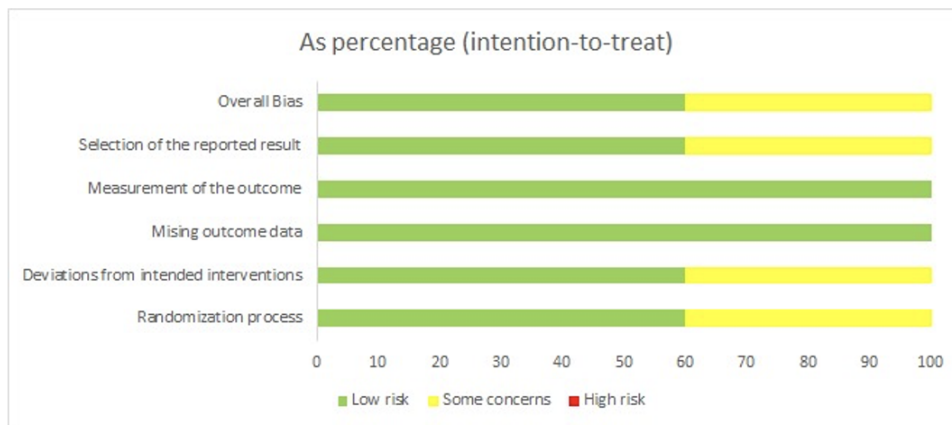


Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión sistemática según la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, RoB2. El signo más indica bajo riesgo de sesgo, mientras que el signo menos indica alto riesgo de sesgo y el signo de exclamación indica cierta preocupación por el riesgo de sesgo.

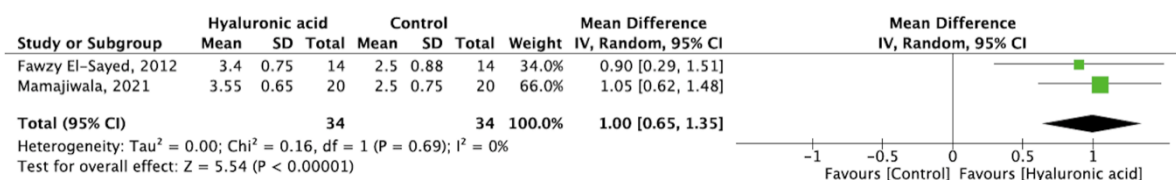


Figura 3. Comparación de la ganancia en el nivel de inserción clínica con el DCA + AH frente al DCA a los 6 meses de seguimiento.

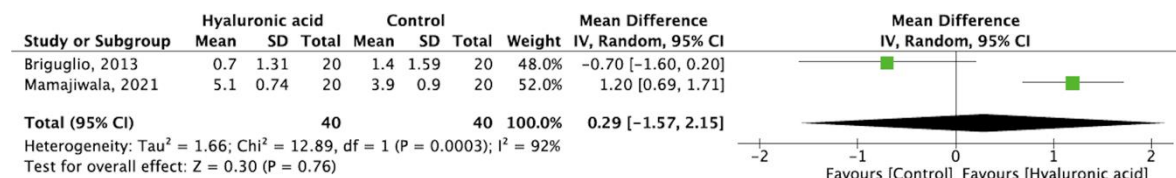


Figura 4. Comparación de la ganancia en el nivel de inserción clínica con el DCA + AH frente al DCA a los 12 meses de seguimiento.

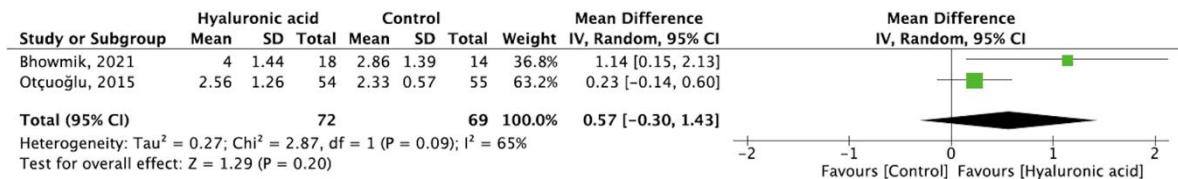


Figura 5. Comparación de la ganancia en el nivel de inserción clínica con el DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA + sustitutos óseos a los 12 meses de seguimiento.

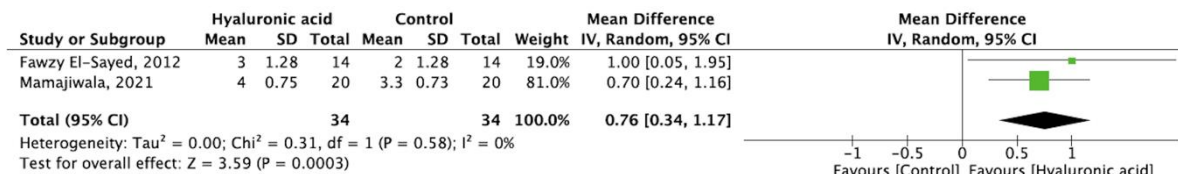


Figura 6. Comparación de la reducción de la profundidad de sondaje del DCA + AH frente al DCA a los 6 meses de seguimiento.

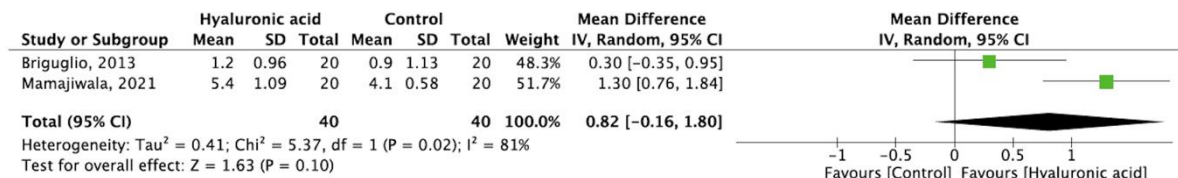


Figura 7. Comparación de la reducción de la profundidad de sondaje del DCA + AH frente al DCA a los 12 meses de seguimiento.

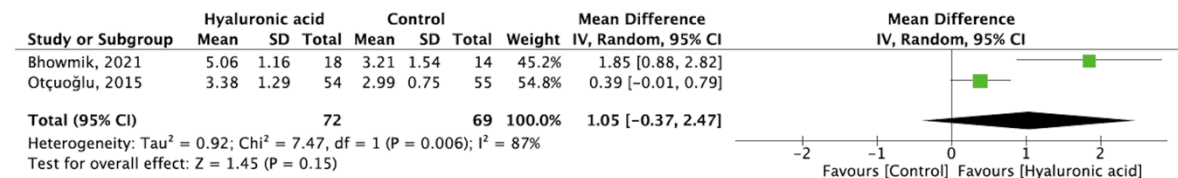


Figura 8. Comparación de la reducción de la profundidad de sondaje del DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA + sustitutos óseos a los 12 meses de seguimiento. 124

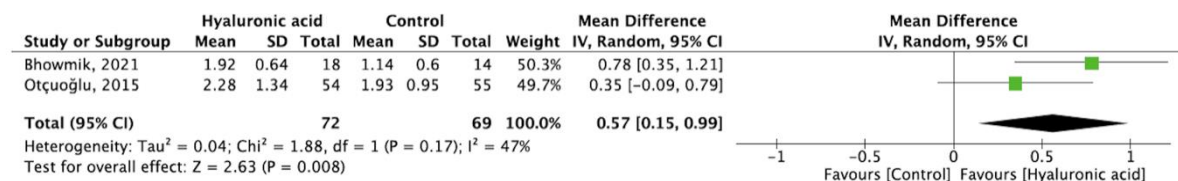


Figura 9. Comparación del relleno óseo radiográfico con el DCA + AH + sustitutos óseos frente al DCA + sustitutos óseos a los 12 meses de seguimiento.

ABBREVIATIONS OF THE ORIGINAL VERSION

CAL Clinical Attachment Level

EMD Enamel Matrix Derivative

GTR Guide Tissue Regeneration

HA Hyaluronic Acid

IBD Intrabony Defects

MD Mean Difference

OFD Open Flap Debridement

PD Probing Depth

RBF Radiographic Bone Fill

RCT Randomized Clinical Trials

SR Systematic Review

SRP Scaling And Root Planing

ABREVIATURAS DE VERSION TRADUCIDA

AH	Ácido Hialurónico
DCA	Desbridamiento Con Colgajo Abierto
DIO	Defectos Intraóseos
DM	Diferencia Media
DME	Derivado de la Matriz del Esmalte
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados
NIC	Nivel De Inserción Clínica
PS	Profundidad De Sondaje
RAR	Raspado y Alisado Radicular
ROR	Relleno Óseo Radiográfico
RS	Revisión Sistemática
RTG	Regeneración Tisular Guiada



Clinical efficacy of hyaluronic acid in the treatment of periodontal intrabony defect: a systematic review and meta-analysis

Bertha Inés Ostos-Aguilar¹ · Camila Pinheiro Furquim² · Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz³ · Marcelo Favari² · Jonathan Meza-Mauricio¹

Received: 14 July 2022 / Accepted: 28 December 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023

Abstract

Objective This systematic review aimed to evaluate the effects of hyaluronic acid (HA) alone or in combination with any bone substitute for the treatment of intrabony defects (IBDs).

Material and methods Six databases were searched up to April 2022 to find randomized clinical trials comparing the clinical effects of open flap debridement (OFD)+HA versus OFD alone (first group) or OFD+HA + bone substitutes versus OFD + bone substitutes (second group) in the treatment of IBDs with a follow-up of at least 3 months. Random effects models of mean differences were used to determine the clinical attachment level (CAL) gain, probing depth (PD) reduction, and radiographic bone fill (RBF).

Results Of the 276 studies identified, 6 were included in the qualitative synthesis, and 5 in the meta-analyses. The meta-analyses in the first group showed a statistically significant differences for CAL gain (mean difference [MD]:1.00; 95% confidence interval [CI]:0.65 – 1.35; $n=2$) and PD reduction (MD: 0.76; 95%CI: 0.34 – 1.17; $n=2$) favoring HA + OFD at 6 months. However, in the second group, the meta-analyses did not show additional effect of HA in association with bone substitute was demonstrated for either CAL gain (MD: 0.57; 95%CI: –0.30 – 1.43; $n=2$) or PD reduction (MD: 1.05; 95%CI: –0.38 – 2.47; $n=2$) but did show significant differences for RBF (MD: 0.57; 95%CI: 0.15 – 0.99; $n=2$) at 12 months.

Conclusion Compared with OFD alone, local application of HA in the treatment of IBDs provided a significant CAL gain and PD reduction at 6 months. However, its combination with bone substitutes showed no statistically significant differences at 12 months.

Clinical relevance The use of OFD + HA improves the CAL and PD in the treatment of IBDs compared to OFD only after 6 months of follow-up. These results are not maintained after 12 months.

Keywords Hyaluronic acid · Periodontal regeneration · Periodontal bone loss and intrabony periodontal defect

Introduction

Scaling and root planing (SRP) are an essential part of successful periodontal disease therapy [1]. However, residual deep pockets after periodontal treatment

are often related to the presence of intrabony (angular) periodontal defects [2, 3]. These defects are anatomical sequelae of periodontal disease progression and can be surrounded by one, two, or three bony walls or a combination thereof [4]. In addition, the literature has demonstrated that the presence of these periodontal defects presents a worse long-term prognosis [5].

One of the goals of periodontal therapy is to completely restore the structure and function of the lost periodontal tissues [6]. Therefore, during the last years, several treatment approaches have been employed for the treatment of intrabony defects, including conservative, resectional, and regenerative surgical techniques [7]. The last clinical practice guideline is recommending the periodontal regenerative treatment of teeth with residual pockets associated with intrabony defects 3 mm or deeper [8].

✉ Jonathan Meza-Mauricio
emezam@cientifica.edu.pe

¹ Department of Periodontology, School of Dentistry, Universidad Científica del Sur, Calle Cantuarias 398, 15048, Miraflores, Lima, Peru

² Department of Periodontology and Oral Implantology, Dental Research Division, University of Guarulhos, Guarulhos, SP, Brazil

³ Department of Periodontology, School of Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande Do Sul, Brazil



**RESOLUCIÓN DIRECTORAL DE ACEPTACIÓN DEL PROYECTO DE TESIS
Y NOMBRAMIENTO DEL ASESOR**

**RESOLUCIÓN DIRECTORAL DE LA CARRERA DE ESTOMATOLOGÍA
N° 029- POSG-DACE-DAFCS-U. CIENTÍFICA-2022**

Lima, 24 de agosto del 2022

VISTO:

La solicitud de el/la tesista, asesor/a y la evaluación del Responsable de Investigación de la Carrera de Estomatología y de acuerdo a la RESOLUCIÓN DIRECTORAL No. 012-DGIDI-CIENTIFICA-2021 sobre Normas de precisiones de exoneración del Comité de Ética. Se aprueba el registro N° POS-99-2022-00023 del proyecto de Tesis Titulado: **“EFICACIA CLÍNICA DEL USO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS INTRAÓSEOS PERIODONTALES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”** presentado por **OSTOS AGUILAR, BERTHA INÉS**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y los reglamentos de posgrado para obtener el Título Profesional de **SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PERIODONCIA E IMPLANTES** en la Carrera de Estomatología de la Universidad Científica del Sur, se debe desarrollar un trabajo de investigación.

Que, de acuerdo con la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1º: APROBAR E INSCRIBIR el Proyecto de Tesis titulado: **“EFICACIA CLÍNICA DEL USO DEL ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS INTRAÓSEOS PERIODONTALES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA”** de la **CD. OSTOS AGUILAR, BERTHA INÉS** con registro: N° **POS-99-2022-00023** y establecer la vigencia de aprobación de este documento de dieciocho (18) meses (hasta el 24 de febrero del 2024), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto de investigación.

ART. 2º: NOMBRAR Asesor/a del trabajo de tesis señalado, al **Mg. CD. Esp. MEZA MAURICIO, EDWIN JHONATAN**.

Regístrese, comuníquese y archívese.




Dr. Claudio Peña Soto
Director Académico de la Carrera de Estomatología

T // (51) 610 6738
informes@cientificadupes
cientificadupes