

UNA COMPOSICIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA PERIODONTITIS Y LA REGENERACIÓN DE LA PAPILA INTERDENTAL

La presente invención se refiere a una composición activa en el tratamiento terapéutico y/o cosmético de la periodontitis y la regeneración de la papila interdental.

La periodontitis es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación de los tejidos periodontales. Es una de las enfermedades inflamatorias crónicas de mayor prevalencia en la población de países occidentales: en Italia, se estima que afecta, en su forma grave, aproximadamente del 10-15 % de los adultos, mientras que se estima que un porcentaje entre el 2 y el 30 % se afecta por una forma leve de la misma. La periodontitis es la principal causa de pérdida de elementos dentales; es responsable de un déficit funcional grave y al mismo tiempo puede afectar negativamente las relaciones, con un impacto significativo en el ámbito psicológico, que compromete la estética de la sonrisa. El signo característico de la periodontitis es la pérdida de unión de los dientes a los alvéolos, lo que resulta en la formación de bolsas periodontales, dientes flojos, encías sangrantes, abscesos y supuraciones, que terminan en la pérdida de uno o más dientes. Convencionalmente, el tratamiento de la periodontitis involucra en primer lugar controlar las bacterias y la inflamación, e inmediatamente después, la etapa posterior de regenerar los tejidos periodontales perdidos, duros y blandos se vuelve esencial, con el fin de restaurar la unión de los dientes y eliminar las bolsas gingivales y óseas.

La papila interdental es la porción libre de la encía que ocupa el espacio entre dos dientes adyacentes y provoca que el margen libre gingival se produzca en las arcadas dentales con un patrón festoneado. La papila, además de tener significación en la biología y el recubrimiento de la porción proximal de los dientes, tiene una significación estética importante especialmente en las regiones frontales. La atención explícita a la preservación de todos los tejidos interproximales con propósitos estéticos comenzó con el artículo de 1985 de Evian y colaboradores (Evian CI, Com H, Rosenberg ES. Retained interdental papilla procedure for maintaining anterior esthetics. *Compend Contin Educ Dent* 1985; 6(1):58-64), que describe un método quirúrgico con propósitos estéticos específicos, lo que lo define como un "procedimiento de papila interdental retenida".

La pérdida de esta porción de tejido gingival también es objeto de estudios, en particular con referencia a posibles técnicas de conservación y regeneración. La estética dental, de hecho, se ha vuelto cada vez más de máxima importancia, tanto para dentistas como para pacientes. La presencia de papilas interproximales entre los dientes maxilares anteriores es, de hecho, un componente estético clave. La recesión de la papila

interdental provoca un número de problemas funcionales, así como también problemas estéticos, tales como la formación del llamado triángulo negro ("síndrome del triángulo negro" (o "recesión de la papila interincisal").

En 1998, Nordland y Tarnow clasificaron la pérdida de altura papilar mediante el uso de una escala, que aún se usa ampliamente e identifica cuatro clases, que se denominan, Normal, Clase I, Clase II y Clase III (Nordland WP, Tarnow DP. A classification system for loss of papillary height. J Periodontol 1998; 69:1124-6). Las clases que se identifican por Nordland y Tarnow usan las siguientes referencias anatómicas:

- 1) punto de contacto interdental;
- 2) extensión apical/facial de la CEJ (unión esmalte-cemento);
- 3) extensión coronal/proximal de la CEJ.

Estas clases se describen brevemente más abajo:

- Normal: la papila llena el espacio interdental hasta el punto de contacto.
- Clase I: la punta de la papila se ubica entre el punto de contacto y la parte coronal de la CEJ (el espacio se encuentra presente pero la CEJ coronal/proximal no es visible).
- Clase II: la punta de la papila se ubica apical a la CEJ coronal/proximal, pero al nivel de la CEJ facial (CEJ coronal/proximal visible).
- Clase III: la punta de la papila se ubica apical a la CEJ facial.

Cuando ya se ha producido una pérdida del tejido interdental, se pueden implementar numerosas técnicas con propósitos reconstructivos. Los que se proponen en la literatura adecuados para solucionar esta deficiencia del tejido se pueden dividir, en conjunto, en técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas, aunque esta distinción es meramente descriptiva ya que, con frecuencia, las técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas se pueden combinar entre sí.

Técnicas de reconstrucción quirúrgicas

En la literatura se han descrito numerosas estratagemas quirúrgicas con el propósito de corregir la deficiencia del tejido interdental. Sin embargo, el conocimiento que se cita a menudo se limita a estudios de casos.

En 1992, Beagle propuso un método quirúrgico, llamado técnica del colgajo pediculado, con el fin de recrear la papila interdental entre los incisivos centrales superiores (Beagle JR. Surgical reconstruction of the interdental papilla: case report. Int J Periodontics Restorative Dent 1992; 12(2):145-51). La aplicabilidad de esta técnica se limita a grandes áreas interdetales y posiblemente se facilita por biotipos gruesos debido a una mayor presencia de tejido conectivo.

En 1994, Aubert y colaboradores propusieron el método del colgajo de tejido conectivo de rotación profunda, lo que busca una mayor conservación del suministro nutricional a los tejidos que se involucran (Aubert H, Bertrand G, Orlando S, Benguigui F, Acocella G. Lembo connettivale profondo di rotazione per ricostruire la papilla interdentale. *Minerva Stomatologica* 1994; 43(7-8):351-357). Sin embargo, esta técnica tiene la desventaja de que se puede usar para una papila a la vez.

Aún en base a la intuición de la utilidad de un relleno de tejido conectivo, pero con el objetivo de simplificar el tecnicismo quirúrgico, en 1996 Han y Takei propusieron la técnica de papila semilunar reposicionada coronalmente (Han TJ, Takei HH. *Progress in gingival papilla reconstruction. Periodontol 2000* 1996; 11: 65-8). Este método se inspira por la fiabilidad que se consolida de la técnica bilaminar, que consiste en el uso de un injerto de tejido conectivo debajo de un colgajo grueso parcial. Una de las ventajas de esta técnica es el doble suministro sanguíneo tanto del tejido conectivo como del colgajo suprayacente, lo que favorece la supervivencia del injerto (Langer B, Langer L. Subepithelial connective tissue graft technique for root coverage. *J Periodontol* 1985; 56(12):715-20). A pesar de la intuición de que el uso de un tecnicismo bilaminar conduce a ventajas prácticas, en comparación con el método que se propone previamente por Aubert y otros, 1994, el desplazamiento coronal del complejo del tejido interdental, que se introduce por Han y Takei, aún representa una dificultad técnica actual.

En 1998, Azzi y otros propusieron la técnica del sobre, un enfoque similar al que se describe previamente, pero con algunos cambios que mejoran potencialmente su aplicabilidad (Azzi R, Etienne D, Carranza F. *Surgical reconstruction of the interdental papilla. Int J Periodontics Restorative Dent.* 1998; 18(5):466-73).

Finalmente, las dificultades terapéuticas que se asocian con una deficiencia de tejido significativa y la búsqueda de estabilidad a largo plazo condujeron a Azzi y otros a proponer, en 2001, el uso de un injerto óseo autólogo (Azzi R, Takei HH, Etienne D, Carranza FA. *Root coverage and papilla reconstruction using autogenous osseous and connective tissue grafts. Int J Periodontics Restorative Dent* 2001; 21(2):141-7).

En general, las terapias de reconstrucción quirúrgica que se mencionan anteriormente crean un compromiso estético-anatómico, lo que altera la relación fisiológica entre los tejidos periodontales blandos y duros. La consecuencia clínica es que se forma una bolsa periodontal o, en el mejor de los casos, un epitelio de unión largo entre los elementos dentales y el nuevo tejido interdental. Al mismo tiempo, la interrupción de la relación normal entre los tejidos conduce a una alta incertidumbre sobre el resultado a largo plazo.

Técnicas de reconstrucción no quirúrgicas

Las técnicas de reconstrucción no quirúrgicas que se destinan básicamente a modificar determinantes anatómicos no gingivales en relación con la presencia de tejidos interdentes. Por lo tanto, su uso hace posible actuar sobre el espacio interdental y/o sobre la distancia entre el punto de contacto y la cresta ósea. Se sugieren tres tipos de enfoques para estas técnicas:

- Restaurador/protésico
- Ortodoncia
- Con raspado e inyección de fibroblastos

El potencial del tratamiento restaurador/protésico consiste en modificar la morfología coronal del diente; de ahí la posibilidad de crear más puntos de contacto apicales, inducir el cierre del diastema dental, o reducir los espacios interdentes (Prato GP, Rotundo R, Cortellini P, Tinti C, Azzi R. Interdental papilla management: a review and classification of the therapeutic approaches. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004; 24(3):246-55). La posibilidad de recrear determinantes anatómicos nuevos y más favorables, con el objetivo de inducir respuestas proliferativas de los tejidos blandos, también conduce al cierre estético de los llamados triángulos negros. De manera importante, la extensión de la modificación morfológica del diente se debe evaluar sobre la base de la respuesta que se espera de los tejidos blandos. Por lo tanto, no se considera una buena práctica corregir las áreas interdentes libres de papila con un cierre reconstructivo total del diente. La sobrecorrección resultante, de hecho, puede inducir reacciones del tejido que no se desean.

El tratamiento de ortodoncia también modifica los determinantes anatómicos, pero en este caso, esto se lleva a cabo con enfoques que son en conjunto más fisiológicos. La enfermedad periodontal, junto con problemas de reabsorción ósea y recesión de tejidos blandos, a menudo conduce al desplazamiento de los dientes, especialmente en el área anterior-superior. Cuando el tejido de apoyo se reduce e inflama, los elementos dentales responden a las fuerzas funcionales con movimientos de migración, inclinación y abocinamiento. Esto resulta en una acentuación de la pérdida del tejido interproximal debido a cambios en las relaciones entre los determinantes anatómicos. Después de una terapia periodontal apropiada, el tratamiento de ortodoncia puede, por lo tanto, ser útil para propósitos correctivos (Cardaropoli D, Re S, Corrente G, Abundo R. Reconstruction of the maxillary midline papilla following a combined orthodontic-periodontic treatment in adult periodontal patients. *J Clin Periodontol* 2004; 31(2):79-84; Cardaropoli D, Re S. Interdental papilla augmentation procedure following orthodontic

treatment in a periodontal patient. J Periodontol 2005; 76(4):655-61; Melsen B, Agerbaek N, Markenstam G. Intrusion of incisors in adult patients with marginal bone loss. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1989; 96(3):232-41). Sin embargo, incluso la terapia de ortodoncia tiene límites de aplicación. Independientemente de las posibles dificultades de anclaje, las limitaciones obvias, de hecho, se derivan de las relaciones interarcas. Por esta razón, la terapia de ortodoncia a menudo es asistida, en la etapa final, por correcciones conservadoras-protésicas.

En 1985, Shapiro describe un procedimiento de raspado periódico de tejidos papilares para estimular su nuevo crecimiento (Shapiro A. Regeneration of interdental papillae using periodic curettage. Int J Periodontics Restorative Dent 1985; 5(5):26-33). Esta simple maniobra, que se repite cada 15 días por 3 meses, ha demostrado ser capaz de inducir hiperplasia de tejidos blandos. Sin embargo, esta técnica puede ser una opción plausible solo en el caso de una enfermedad periodontal muy agresiva y, de cualquier forma, no se han obtenido resultados positivos en todos los casos que se tratan por el autor.

En 2007, se publicó la propuesta de inyección de fibroblastos en tejidos interdentes (McGuire MK, Scheyer ET. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of cultured and expanded autologous fibroblast injections for the treatment of interdental papillary insufficiency associated with the papilla priming procedure. J Periodontol 2007; 78(1):4-17). Los autores describieron un método no quirúrgico que se representa por la inyección de cantidades sucesivas de fibroblastos autólogos (FBL). La base de este tecnicismo radica en el papel trófico que se atribuye a estas células. Las FBL, mediante la producción de la matriz y las fibras de colágeno, desempeñan un papel importante en la curación y mantenimiento de la salud de las encías. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de que el nuevo crecimiento de la papila se podría promover mediante el uso de estas células. Sin embargo, la peculiaridad del tecnicismo que se propone limita su aplicabilidad de forma ambulatoria. Más recientemente, además de las terapias tradicionales, se propusieron tratamientos menos invasivos mediante la infiltración de ácido hialurónico en la encía. Los tratamientos se llevan a cabo al rellenar el tejido papilar faltante con rellenos. Este relleno se lleva a cabo mediante el uso de ácido hialurónico reticulado, que actúa como relleno, con el fin de crear un volumen y rellenar el área faltante de la papila (Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Can hyaluronan injections augment deficient papillae at implant-supported crowns in the anterior maxilla? A randomized controlled clinical trial with 6 months follow-up. Clin Oral Implants Res.

Septiembre de 2017; 28(9):1054-1061(a)). El ácido hialurónico reticulado, que crea un efecto volumétrico en el tejido donde se infiltra, puede incluso persistir por muchos meses, ya que la degradación ocurre de forma muy lenta. De hecho, la molécula se protege de la degradación de la hialuronidasa como resultado del tratamiento de modificación química que se realiza por medio de la etapa de reticulación. Sin embargo, los resultados que se obtienen son contradictorios y no sin que ocurran reacciones adversas (Bertl K, Gotfredsen K, Jensen SS, Bruckmann C, Stavropoulos A. Adverse reaction after hyaluronan injection for minimally invasive papilla volume augmentation. A report on two cases. Clin Oral Implants Res. 2017 julio; 28(7):871-876)(b)).

La presente invención se basa en el conocimiento de que la administración conjunta de ácido hialurónico y polinucleótidos, preferentemente mediante vía tópica y/o infiltrativa, ejerce un efecto positivo tanto sobre la periodontitis como sobre la regeneración de la papila interdental, lo que muestra una sinergia entre los componentes que permite alcanzar resultados que son superiores a la administración de los componentes que se usan por separado.

Los presentes inventores encontraron que, en el contexto de periodontitis y enfermedades que se caracterizan por recesión de la papila interdental, tal como por ejemplo el síndrome del triángulo negro, la combinación de polinucleótidos y ácido hialurónico tiene efectos antiinflamatorios, tróficos y bioestimulantes en las áreas de infiltración. También se encontró que la composición para su uso de acuerdo con la presente invención, que comprende la combinación de polinucleótidos y ácido hialurónico, en donde el ácido hialurónico no se encuentra reticulado preferentemente, se reabsorbe rápidamente. Por lo tanto, en comparación con las infiltraciones de ácido hialurónico reticulado que se describen en la técnica anterior (ver, por ejemplo, el documento EP 1525011 y las publicaciones que se mencionan anteriormente de Bertl y otros, 2017), es esencial para conocer que, en este caso, este no es un mero tratamiento de relleno.

Gracias a las características bioquímicas de los polinucleótidos y del ácido hialurónico, de hecho, la presente invención permite alcanzar un efecto antiinflamatorio y una respuesta fisiológica de los tejidos, que es capaz de promover una regeneración notable y espontánea de la papila interdental y una mejora del trofismo del tejido.

Las ventajas adicionales son que la administración de la composición para su uso de acuerdo con la presente invención mediante vía tópica y de infiltración es bien tolerada y no demasiado desagradable para el paciente, incluso sin el uso de anestesia local; el tratamiento es rápido y no invasivo; el tratamiento es repetible y sin molestias para la

vida cotidiana del paciente, quien puede reanudar inmediatamente una vida social normal y una dieta normal, al contrario de lo que sucede en cambio después de la cirugía; no se reportaron efectos secundarios; el tratamiento es extremadamente efectivo y por tanto, los pacientes se encuentran altamente satisfechos.

Por lo tanto, el objeto de la invención es una composición con un efecto sinérgico, que comprende polinucleótidos y ácido hialurónico como ingredientes activos, y el uso de los mismos en las aplicaciones que se definen por las reivindicaciones adjuntas, que forman una parte integral de la descripción.

El ácido hialurónico (HA) es un polímero que no contiene azufre que pertenece a la familia de los glicosaminoglicanos. Es ubicuo en los tejidos de los mamíferos, tiene una estructura no ramificada y consiste en la repetición ordenada de un disacárido que se compone de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina.

El tamaño del HA varía, pero excede el millón de Dalton, lo que oscila entre 3 y 9 millones de Dalton en algunos tejidos. Inicialmente, el HA se aisló en 1934 por Mayer a partir de la sustancia hialoide del cuerpo vítreo, de ahí el nombre, y por años el HA se ha considerado una sustancia de relleno y estructural con una capacidad hidrófila extraordinaria, sin ningún papel biológico particular. Solo en la última década, la atención se ha centrado en el papel biológico de este polímero, especialmente después del descubrimiento de receptores de tejido para HA, tal como CD44 y RHAMM. Por lo tanto, se ha ampliado el conocimiento del papel del HA como una sustancia activa en procesos más complejos que conciernen la regeneración y reparación de tejidos. Por lo tanto, el HA ya no se considera una molécula inerte, sino una molécula que se involucra activamente en procesos biológicos importantes, tales como la migración y duplicación celular, la angiogénesis, y el crecimiento y maduración de los tejidos.

Dentro del alcance de la presente invención, el ácido hialurónico se puede usar como tal o salificarse de varias formas, por ejemplo con sodio.

Típicamente, el ácido hialurónico o una sal de sodio del mismo se usa con un peso molecular de entre 500 y 3000 kDalton, preferentemente entre 600 y 1600 kDalton. Los pesos moleculares adicionales de ácido hialurónico que se usan dentro del alcance de la presente invención son 700 kDaltons, 800 kDaltons, 900 kDaltons, 1000 kDaltons, 1200 kDaltons, 1400 kDaltons, 1600 kDaltons, 1800 kDaltons, 2000 kDaltons, 2200 kDaltons, 2400 kDaltons, 2600 kDaltons, 2800 kDaltons.

Se usa preferentemente ácido hialurónico no reticulado.

El término "polinucleótidos" pretende indicar una fracción de cadenas de polímero de ácido nucleico, preferentemente ADN, que tiene una distribución de peso molecular

preferentemente en el intervalo entre 0,5 kDaltons y 3000 kDaltons, con mayor preferencia entre 30 kDaltons y 2000 kDaltons, con un promedio numérico de peso molecular, por ejemplo, de aproximadamente 250 kDaltons. Dicha fracción de cadenas de polímero de ADN se obtiene preferentemente por extracción de fuentes naturales de animales o plantas, tal como esperma de pescado o plantas, por medio de un proceso que comprende preferentemente una etapa de fragmentación parcial de las cadenas de ADN, con el fin de reducir los pesos moleculares del mismo, y una etapa de depurinación parcial del ADN, para eliminar la capacidad informativa del mismo.

El porcentaje preferido de depurinación de ADN se encuentra preferentemente en el intervalo de 1 % a 5 % de bases de purina que se eliminan (es decir, sitios apurínicos) del total de bases de purina originalmente presentes. Un porcentaje de depurinación preferido se encuentra entre el 2 % y el 2,5 %. Los porcentajes de depurinación adicionales de polinucleótidos que se usan dentro del alcance de la presente invención son 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 %.

De lo anterior, es obvio que las características de los PN son significativamente diferentes de aquellas de los polinucleótidos convencionales que no se han sometido a:

- depurinación parcial,
- técnicas de esterilización de virus y priones,
- procedimientos para purificación del producto que, cuando se encuentra seco, excede el 98 % de pureza con cantidades de proteínas más abajo de 0,5 % y un intervalo de peso molecular que varía entre 0,2 y 3000 kDaltons.

Se conoce y se documenta que los PN tienen la capacidad de inducir mitosis en fibroblastos, células endoteliales y otras células. Se han usado para estimular la reparación de tejidos y en muchos modelos experimentales han mostrado una capacidad notable para promover la síntesis *ex novo* de moléculas de la matriz extracelular.

En todos los procesos de cicatrización de heridas, la literatura científica confirma que los PN tienen un efecto positivo en la reparación de daños. Los PN también tienen una notable capacidad para modular la acción de muchos factores inflamatorios e interactuar con factores de crecimiento fisiológicos, lo que hace que estas moléculas sean muy importantes y biológicamente muy activas en el crecimiento de diferentes líneas celulares y la actividad secretora de las mismas.

Los polinucleótidos que se usan en la presente invención tienen una distribución de peso molecular preferentemente en el intervalo entre 0,2 kDaltons y 3000 kDaltons, con mayor preferencia entre 30 kDaltons y 2000 kDaltons, con un peso molecular promedio numérico de aproximadamente 250 kDaltons, por ejemplo. La distribución de peso molecular de los polinucleótidos que se usan en el alcance de la presente invención también se puede incluir dentro de los siguientes intervalos: 5-2500 kDaltons; 50-1500 kDaltons; 100-1000 kDaltons.

La composición de acuerdo con la invención comprende:

- ácido hialurónico como se describe anteriormente
- polinucleótidos (PN) como se describe anteriormente.

Para formulaciones líquidas (por ejemplo formulaciones adecuadas para inyecciones o aplicaciones tópica), por ejemplo, se usan polioles con el fin de obtener una osmolaridad adecuada. Un poliol preferido es el manitol en concentraciones de 0 mg/mL a 50 mg/mL. Para asegurar un pH aproximadamente neutro (7,0 +/- 1,0) se usa un sistema tampón, preferentemente tampón de fosfato.

El manitol que se usa puede ser estéril, libre de pirógenos, de calidad farmacéutica, para su uso inyectable de acuerdo con la Farmacopea Europea.

El tampón de fosfato que se usa puede ser de calidad farmacéutica, inyectable, estéril, libre de pirógenos.

Además de las formulaciones líquidas, la combinación PN + HA para su uso de acuerdo con la presente invención también se puede usar en forma de formulaciones de gel conocidas por sí mismas y disponibles comercialmente, por ejemplo, como Nucliaskin® Oral care de Mastelli S.r.l.

Las composiciones que se usan típicamente comprenden:

- polinucleótidos de 1 mg/mL a 20 mg/mL, preferentemente de 5 mg/mL a 12 mg/mL,
- ácido hialurónico de 1 mg/mL a 20 mg/mL, preferentemente de 5 mg/mL a 12 mg/mL, con relaciones en peso de polinucleótido/ácido hialurónico en el intervalo de 0,2:1 a 2:1.

Ejemplo 1

Manitol:	40 mg/mL
tampón de fosfato:	1,3 mg/mL
ácido hialurónico:	7,5 mg/mL
PN:	7,5 mg/mL
Agua:	943,7 mg/mL

Ejemplo 2

Manitol:	40 mg/mL
tampón de fosfato:	1,3 mg/mL
ácido hialurónico:	10 mg/mL
PN	10 mg/mL
Agua:	938,7 mg/mL

Ejemplo 3

Manitol:	40 mg/mL
tampón de fosfato:	1,3 mg/mL
ácido hialurónico:	3,5 mg/mL
PN	3,5 mg/mL
Agua:	951,7 mg/mL

Ejemplo 4

Manitol:	40 mg/mL
tampón de fosfato:	1,3 mg/mL
ácido hialurónico:	5 mg/mL
polinucleótidos:	15 mg/mL
Agua:	938,7 mg/mL

Ejemplo 5

Manitol:	40 mg/mL
tampón de fosfato:	1,3 mg/mL
ácido hialurónico:	3 mg/mL
PN (respectivamente):	7,5, 11, 16 mg/mL
Agua:	948,2; 944,7; 939,7 mg/mL

Ejemplo 6

Manitol:	40 mg/mL
Tampón de fosfato:	1,3 mg/mL
Ácido hialurónico:	17 mg/mL
Polinucleótidos:	3 mg/mL

Agua:

938,7 mg/mL

La efectividad de las composiciones que se describen anteriormente en el tratamiento de la periodontitis se ha determinado mediante ensayos clínicos en pacientes que padecen de periodontitis aguda o crónica. En estos ensayos clínicos, que se describen en detalle en la siguiente sección experimental, se administró a los pacientes una composición comercial que cae dentro del alcance de la presente invención (20 mg/mL, dispositivo médico de clase III Newest, CE 0373) en las bolsas periodontales y a través de infiltración local en el vestíbulo. Los resultados que se obtienen muestran que la composición que se administra es capaz de reducir la profundidad de la bolsa periodontal en el 94 % de los casos que se tratan. También se observó una mejora significativa en parámetros subjetivos, tales como ardor, dolor, molestias, sangrado, hinchazón y enrojecimiento.

La efectividad de las composiciones que se describen anteriormente en la regeneración de la papila interdental se determinó mediante ensayos clínicos en pacientes quienes exhibieron al menos un sitio con pérdida de papila en el área estética, un defecto papilar comúnmente denominado como "síndrome del triángulo negro". En estos ensayos clínicos, que se describen en detalle en la siguiente sección experimental, se administró a los pacientes una composición comercial que cae dentro del alcance de la presente invención (20 mg/mL, dispositivo médico de clase III Newest, CE 0373) a través de la infiltración en la papila y el área circundante (vestíbulo). Los resultados que se obtienen muestran que la composición que se administra es capaz de inducir una mejora en el cuadro clínico de la papila en el 100 % de los casos que se tratan. Además, como es mostrado por un estudio clínico extendido, la administración mediante infiltración de la composición comercial que se menciona anteriormente no provoca los efectos secundarios o adversos que se describen en el estado de la técnica (en particular en Bertl K. y otros, Clin Oral Implants Res. 2017 Sep; 28(9):1054-1061(a) y Bertl K. y otros, Clin Oral Implants Res. Julio de 2017; 28(7):871-876(b)), presumiblemente gracias a la combinación de ácido hialurónico con polinucleótidos.

El efecto sinérgico de las composiciones que comprenden PN y HA se determinó mediante pruebas *in vitro*, que se describen en detalle en la siguiente sección experimental, que se destinan a determinar el efecto sobre el crecimiento de las células de fibroblastos gingivales humanas y sobre la deposición de la matriz proteica. Los resultados que se obtienen muestran que, mientras que el efecto de HA solo es modesto, su combinación con PN resulta en un aumento de la efectividad de esta última.

Por tanto, se puede concluir que mediante la combinación de HA y PN se obtiene un efecto sinérgico en los fibroblastos gingivales en términos tanto de regeneración celular como de deposición de la matriz proteica. Esto, en particular, puede explicar la especial efectividad de la combinación HA y PN en el tratamiento del síndrome del triángulo negro y en las terapias periodontales.

Por último, se llevaron a cabo estudios para evaluar la inflamación local y la presencia de metaloproteinasas en las bolsas periodontales (que se evalúan a través de la cosecha de líquido crevicular y la medición de marcadores alfa-2-macroglobulina y MMP-9 que se analizan por el método ELISA), con el fin de verificar la acción de modulación del producto sobre las citocinas inflamatorias, así como también la tolerabilidad local de una composición que comprende la combinación de PN y HA.

En el estudio, se evaluaron 25 pacientes que padecen de la enfermedad periodontal con al menos 2 bolsas periodontales. Todos los pacientes se trataron con una terapia estándar de higiene y profilaxis normal, y además, se usó la prueba MD en una de las dos bolsas, de forma aleatorizada, a través de una única aplicación en la bolsa periodontal.

Los resultados muestran que, en el caso de la alfa-2-macroglobulina, el 100 % de las bolsas periodontales que se trataron con la prueba MD exhibieron una mejora, es decir, una mejora del 68 %, mientras que, en el grupo sin tratar, 1 bolsa empeoró, y el promedio de la mejora fue 63 %.

En cuanto al parámetro MMP-9, los resultados muestran que las bolsas periodontales que se tratan con la prueba MD exhibieron una mejora del 69 %, mientras que 6 bolsas sin tratar empeoraron (24 %) y la mejora promedio en las bolsas sin tratar fue significativamente inferior, es decir 49 %. Estos resultados son particularmente significativos también porque cada paciente sirve como autocontrol, es decir, el paciente tiene tanto una bolsa que se trata como una bolsa sin tratar, lo que elimina por tanto cualquier posibilidad de interferencia debido a la variabilidad individual.

En el laboratorio, por lo tanto, con parámetros objetivos y ciegos, también parece que el tratamiento con polinucleótidos + ácido hialurónico supone una mejora en comparación con la terapia estándar de higiene y profilaxis, en particular mediante la modulación y la reducción de parámetros que se relacionan con la inflamación y mediante la reducción de la actividad de MMP9. También se destaca la alta tolerabilidad y biocompatibilidad del dispositivo.

Sección experimental

1. Terapia periodontal - Estudio clínico

En el estudio se trataron 15 pacientes de entre 30 y 83 años, que incluyen 2 hombres y 13 mujeres que padecen de periodontitis aguda (3 pacientes) o periodontitis crónica (12 pacientes). La periodontitis se define como la inflamación del tejido periodontal, que provoca la pérdida de la unión de los dientes a los alvéolos, lo que resulta en la formación de bolsas periodontales, dientes flojos, encías sangrantes, abscesos y supuraciones, que terminan en la pérdida de uno o más dientes. 12/15 pacientes tenían familiaridad con la enfermedad cuando entraron al estudio, 6/15 fueron fumadores. Cada paciente se somete a higiene y profilaxis de acuerdo con las pautas y se trató después con un gel de polinucleótido y ácido hialurónico (20 mg/mL, dispositivo médico de clase III Newest, CE 0373).

Tabla 1. Pacientes: datos generales

Número total de pacientes	15
edad	mínimo 30-máximo 83
M/F	2 M/13 F
periodontitis aguda	3 (de 15)
periodontitis crónica	12 (de 15)
fumadores	6 (de 15)
familiaridad	12 (de 15)

Materiales y Métodos:

Cada paciente se sometió a un programa terapéutico específico que consiste en 3 fases principales. Se programó una visita para cada fase, para un total de 3 visitas. El programa se describe en detalle más abajo:

1) Fase de tratamiento previo: se programan y realizan sesiones de higiene y profilaxis (por ejemplo, terapia manual y ultrasónica, que se destinan a disminuir la presencia de placa, sarro y por lo tanto de bacterias).

Se llevaron a cabo un promedio de 2-3 sesiones mensuales de higiene y profilaxis de 20-30 minutos para cada paciente. Cada paciente se sometió a la primera visita (V1) durante esta fase.

En la V1, los pacientes se evaluaron clínicamente para registrar parámetros subjetivos (síntomas que se reportan por el paciente) y parámetros objetivos (signos que se detectan por el médico).

2) Fase de tratamiento con el dispositivo médico de prueba: una vez limpios, a los pacientes se les administró mediante vía tópica e infiltración el gel de polinucleótido y ácido hialurónico (20 mg/mL Newest); esta fase se dividió en varias sesiones:

- La primera sesión involucra la aplicación tópica en las bolsas periodontales e infiltraciones locales en el vestíbulo.
- Las sesiones posteriores, que se llevan a cabo mensualmente, solo involucraron infiltraciones locales en el vestíbulo.

Cada paciente se sometió a la segunda visita (V2) durante esta fase. En la V2, se evaluaron nuevamente los parámetros subjetivos y objetivos.

3) Fase de mantenimiento: se lleva a cabo una sesión de higiene e infiltraciones locales en el vestíbulo con un gel de polinucleótido y ácido hialurónico (20 mg/mL Newest) cada 3-6 meses.

Cada paciente se sometió a la última visita (V3) del estudio durante esta fase. En la V3, se evaluaron nuevamente los parámetros subjetivos y objetivos, con el fin de evaluar el curso clínico de la enfermedad en comparación con la situación inicial (basal).

La aplicación en las bolsas periodontales se llevó a cabo mediante el uso un aplicador de punta roma.

Las infiltraciones locales en el vestíbulo se llevaron a cabo con una aguja de 30 G, a una distancia de 0,5-1 cm, después de la apropiada desinfección local.

Resultados:

Al final del estudio, el 27 % de los casos que se trataron exhibieron una reducción de la profundidad de la bolsa de 2 mm, mientras que el 67 % de los casos exhibieron una reducción de 1 mm. Solo en el 6 % de los casos la profundidad de la bolsa se mantuvo sin cambios.

El ardor, dolor, molestias, sangrado, hinchazón y enrojecimiento fueron los parámetros subjetivos que se evaluaron durante el estudio en la V1 (fase de tratamiento previo), V2 (fase de tratamiento) y V3 (fase de mantenimiento). Todos los parámetros que se probaron mostraron una mejora en las condiciones de inicio. En detalle:

La reducción del dolor, que se evalúa mediante el uso de una escala EVA con una puntuación de 0-10, promedió el 67,3 %. De hecho, el valor promedio osciló de 3,7 en la V1 a 1,2 en la V3, con una reducción promedio de 2,5 puntos.

El gráfico de la Figura 1 muestra la reducción de la sensación de dolor que se percibe por cada paciente de la visita V1 a la visita V3.

La reducción en el ardor, que se evalúa mediante el uso de una escala EVA con una puntuación de 0-10, promedió el 64,4 %. De hecho, el valor promedio osciló de 3,9 en la V1 a 1,4 en la V3, con una reducción promedio de 2,5 puntos.

El gráfico de la Figura 2 muestra la reducción en la sensación de ardor que se percibe por cada paciente de la visita V1 a la visita V3.

La reducción en la molestia, que se evalúa mediante el uso de una escala EVA con una puntuación de 0-10, promedió el 63,6 %. De hecho, el valor promedio osciló de 3,7 en la V1 a 1,3 en la V3, con una reducción promedio de 2,3 puntos.

El gráfico de la Figura 3 muestra la reducción de la sensación de malestar percibida por cada paciente desde la visita V1 a la visita V3.

La reducción del sangrado, evaluada en una escala con una puntuación de 0-3, donde 0 indica ausencia de sangrado y 3 sangrado abundante, fue en promedio del 64,7 %; de hecho, el valor medio osciló entre 2,3 en V1 y 0,8 en V3, con una reducción media de 1,5 puntos.

El gráfico de la Figura 4 muestra la reducción en el sangrado que se obtiene para cada paciente de la visita V1 a la visita V3.

En conclusión, el tratamiento de las enfermedades periodontales crónicas y generalizadas (11/15 casos que se tratan) con el gel que contiene la combinación PN + HA produjo excelentes resultados en términos de desaparición de hinchazón y enrojecimiento. También existió una mejora de más del 60 % en signos tales como sangrado y síntomas tales como ardor, dolor y molestias. También existió una mejora objetiva en términos de reducción de la profundidad de la bolsa.

Por lo tanto, en el campo dental, el tratamiento con el gel que contiene la combinación PN + HA representa una valiosa e innovadora opción terapéutica que se asocia con las sesiones de higiene y profilaxis, para mejorar y potenciar la respuesta a la clásica terapia de higiene y profilaxis.

2. Estudio clínico de la regeneración de la papila (síndrome del triángulo negro)

Se trataron en el estudio 10 pacientes con una edad promedio de 52 años, que incluyen 7 hombres y 3 mujeres. Dos de los pacientes al inicio del estudio fueron fumadores. En todos los casos, los pacientes exhibieron al menos un sitio con pérdida de papila en el área estética, un defecto papilar comúnmente denominado como "síndrome del triángulo negro".

Tabla 2. Pacientes: datos generales

Número total de pacientes	10
edad promedio	52
M/F	7 M/3 F
fumadores	2 (de 10)

Materiales y Métodos:

Cada paciente se sometió a un programa terapéutico específico que consiste en 2 fases principales. Se programó una visita para cada fase durante el estudio y se programó una visita de seguimiento después de la fase de tratamiento, para un total de 3 visitas. El programa se describe en detalle más abajo:

1) Fase de tratamiento previo: La fase en la que se programaron y realizaron las sesiones de higiene y profilaxis (por ejemplo, terapia manual y ultrasónica, que se destina a disminuir la presencia de placa, sarro y por lo tanto de bacterias). A todos los pacientes se les indicó que realizaran una limpieza mecánica en casa mediante el uso de un cepillo de dientes ultrasuave y una técnica de cepillado con movimientos en la dirección apical-coronal.

Se llevaron a cabo un promedio de 2-3 sesiones mensuales de higiene y profilaxis de 20-30 minutos para cada paciente. Cada paciente se sometió a la primera visita (V1) durante esta fase.

Se tomaron fotografías en la V1 y se registraron las evaluaciones clínicas del médico y la satisfacción del paciente.

2) Fase de tratamiento con el dispositivo médico de prueba: Al menos un mes después de la estabilización del cuadro clínico siguiendo las sesiones de higiene y profilaxis, se les administró a los pacientes el gel de polinucleótido y ácido hialurónico (20 mg/mL Newest).

Después de la desinfección con enjuagues bucales y desinfectante local en el sitio de infiltración, se trató el área afectada mediante la infiltración de la papila y el área circundante (vestíbulo) con pequeñas dosis de producto, generalmente menos de 0,1-0,2 mL. Las infiltraciones locales en el vestíbulo se llevaron a cabo con una aguja de 30 G, a una distancia de 0,5-1 cm.

El tratamiento se repitió de tres a seis semanas de diferencia para un total de 3-10 infiltraciones.

Cada paciente se sometió a la segunda visita (V2) durante esta fase. En la V2, los efectos se documentaron con fotografías, que se compararon con aquellas tomadas antes del tratamiento y al llenar un formulario de recolección de datos con el registro de la evaluación clínica del médico y la satisfacción del paciente.

Resultados:

Las evaluaciones subjetivas de los pacientes fueron muy positivas tanto desde el punto de vista del dolor y cumplimiento del tratamiento como de satisfacción con dicho tratamiento, con los siguientes resultados.

Los resultados clínicos fueron muy alentadores. La evaluación en base a una escala de cuartiles mostró una mejora en el 100 % de los pacientes. Todos los casos mostraron una mejora clínica de la papila, aunque no todos ellos mostraron una curación completa. En promedio, el nuevo crecimiento comienza a aparecer después de la segunda o tercera sesión, aunque en algunos casos el nuevo crecimiento comienza después de la séptima u octava sesión.

En cuanto a la evaluación objetiva de las papilas, todos los pacientes mostraron mejora en la estructura papilar, tal como para cambiar su clasificación:

- en tres casos, la papila de clase III se convirtió en papila de clase I
- en seis casos, la papila de clase II se convirtió en papila de clase I
- en un caso, la papila de clase I se convirtió en una papila normal (la papila llena nuevamente el espacio interdental hasta el punto de contacto).

En particular, se debe subrayar que la mejora de la papila ocurre muy rápidamente: todos los pacientes ya exhibían una regeneración inicial de la papila después de una semana y este proceso de regeneración continuó en el tiempo. De hecho, los sitios se revisaron en un seguimiento y la mejora que se produjo después de las aplicaciones, un mes después del último tratamiento, aún se encontraba presente. En ningún caso existió recurrencia.

En conclusión, fue mostrado por primera vez un efecto trófico/regenerativo de los polinucleótidos, que solo se infiltran localmente, en el tratamiento del síndrome del triángulo negro, una enfermedad que se trata hasta ahora con métodos invasivos tales como las intervenciones ortodóncicas, restauradoras y quirúrgicas, que sin embargo arrojó resultados clínicos deficientes.

3. Estudio in vitro sobre fibroblastos gingivales

Se cultivaron fibroblastos gingivales humanos en medio de crecimiento (medio Eagle modificado de Dulbecco) que se complementa con suero fetal bovino al 10 % (BFS). Las células se sembraron a una densidad de 10 000/cm². 24 horas después de la siembra, las células se incubaron bajo las condiciones mostradas en la Tabla 3, que se preparan nuevamente en DMEM + BFS al 10 %.

Las células se contaron y se cuantificaron las proteínas después de 3 días de tratamiento.

El número de células se midió con un contador de partículas. Las proteínas se cuantificaron mediante lectura espectrofotométrica de lisados de proteínas teñidos mediante el uso de una modificación del método de Lowry.

La Tabla 3 muestra las concentraciones de las composiciones que se probaron y los valores que se relacionan con el crecimiento celular y el contenido de proteínas, que se expresan como % del control. El control es el cultivo de células de fibroblastos que no se someten a ningún tratamiento, que se mide en el mismo punto de tiempo.

Tabla 3

Producto	% de fibroblastos gingivales vs control: crecimiento celular	% de fibroblastos gingivales vs control: proteínas
pn 50 µg/mL	123	124
pn 100 µg/mL	127	129
pn 300 µg/mL	128	129
ha 50 µg/mL	102	103
ha 100 µg/mL	105	104
ha 300 µg/mL	106	104
pn + ha 50 µg/mL	127	130
pn + ha 100 µg/mL	131	130
pn + ha 300 µg/mL	132	133
control	100	100

Los resultados del crecimiento celular y la cuantificación de proteínas también son mostrados en las figuras 5 y 6.

Los resultados muestran que el ácido hialurónico no cambia su acción a medida que aumenta su concentración, lo que mantiene constantemente un efecto suave tanto en términos de expresión de proteínas como de crecimiento celular. En cambio, es claro que los polinucleótidos aumentan su efecto a medida que aumenta la dosis. En comparación con los componentes individuales, el efecto que se obtiene con la mezcla - que, para cada concentración total, consiste en 50 % de ácido hialurónico y 50 % de polinucleótidos - fue consistentemente superior al efecto de los PN que se usan solos y el HA que se usa solo.

En consecuencia, teniendo en cuenta el bajo efecto del ácido hialurónico solo, es obvio que la presencia de este último es importante para aumentar el efecto de los PN, que son el componente más activo en el crecimiento celular y la expresión de proteínas. Se puede concluir que mediante la combinación de HA y PN se obtiene un efecto sinérgico en los fibroblastos gingivales en términos tanto de regeneración celular como de deposición de la matriz proteica. Esto, en particular, puede explicar la especial

efectividad de la combinación HA y PN en el tratamiento del síndrome del triángulo negro y en las terapias periodontales.

4. Estudio in vivo del líquido crevicular

El tratamiento de la periodontitis involucra en primer lugar controlar las bacterias y la inflamación, e inmediatamente después, la etapa posterior de regenerar los tejidos periodontales perdidos, duros y blandos se vuelve esencial, con el fin de restaurar la unión de los dientes y eliminar las bolsas gingivales y óseas.

ODONTO-PNHA es un dispositivo médico de clase III fabricado por Mastelli Srl - Sanremo (IM). Es una combinación original de polinucleótidos y ácido hialurónico para su aplicación en bolsas periodontales.

El propósito principal del estudio clínico con Odonto-PNHA es evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo médico en la terapia periodontal no quirúrgica. La hipótesis experimental es que la adición de ODONTO-PNHA puede ayudar a obtener una ganancia de unión periodontal en las bolsas periodontales, con el fin de evitar un procedimiento quirúrgico.

Para evaluar esto, se reclutó un total de 50 pacientes: cada paciente proporcionó un sitio de prueba (que se trata con ODONTO-PNHA) y un sitio de control (sin tratar). Los pacientes se seguirán por 12 meses después del tratamiento. El estudio se realiza en un único centro clínico, en el Departamento de Periodoncia, Università La Sapienza.

Objetivo principal: evaluación del desempeño de ODONTO-PNHA en profundidad de la bolsa de sondaje (PPD), índice de sangrado marginal (MB), índice de placa modificada (mPLI), dolor, satisfacción global del investigador con la facilidad de uso del dispositivo y satisfacción global del paciente con el desempeño del dispositivo (escala Likert de 5 puntos). Evaluación de tolerabilidad y seguridad.

Objetivo del análisis bioquímico: Evaluación de los efectos de ODONTO-PNHA sobre el estado inflamatorio de los tejidos alrededor del diente en 25 sujetos. Esto se evaluó a través de la cosecha del líquido crevicular y de la evaluación de alfa 2 macroglobulina ($\alpha 2M$) y metaloproteasa-9 (MMP-9) en el líquido al inicio del estudio y en la semana 6. Las muestras de líquido crevicular, que se adsorben en tiras de metilcelulosa, se procesaron y ensayaron con el método ELISA.

Las metaloproteinasas de la matriz son un grupo importante de proteinasas que se relacionan con la degradación del colágeno durante el proceso destructivo de la enfermedad periodontal, que se pueden medir en el líquido crevicular gingival. Las macroglobulinas alfa 2 son proteínas plasmáticas que participan en la regulación de la coagulación sanguínea y la respuesta inmunológica y aumentan en presencia de una

infección crónica. 25 pacientes que padecen de la enfermedad periodontal y se reclutan en el estudio clínico ODONTO-PNHA-01 se sometieron a dos tomas de líquido crevicular, una de la bolsa periodontal que se trata con el MD de prueba y otra de la bolsa sin tratar.

Las tomas se realizaron al inicio del estudio (Visita 1) y en la semana 6 (Visita 2). Se evaluó la presencia y concentración de marcadores de inflamación en las 4 muestras en total.

Resultados:

Después de 6 semanas, las concentraciones de los marcadores, tanto en la bolsa que se trata con el polinucleótido y ácido hialurónico MD como en la bolsa sin tratar, fueron significativamente inferiores en comparación con la semana 0, lo que muestra una mejora general en la enfermedad periodontal, gracias a la terapia estándar de higiene y profilaxis.

El análisis de los datos de las bolsas periodontales que se tratan y sin tratar con MD de prueba mostró una diferencia adicional, que se describe más abajo, en ventaja de los pacientes quienes han recibido tratamiento con el MD de prueba.

En las bolsas que se tratan, el valor promedio de macroglobulina alfa 2 fue 1898,71 en el tiempo 0 y 605,90 después de 6 semanas, con una reducción promedio de 1292,81 correspondiente a 68,09 %. De las 25 bolsas que se tratan, 19 (76 %) mostraron una mejora de más del 50 % (Tabla 4).

En las bolsas sin tratar, el valor promedio de macroglobulina alfa 2 fue 1665 en el tiempo 0 y 601 después de 6 semanas, con una reducción promedio de 1064 correspondiente a 63,91 %. De las 25 bolsas que se tratan, 17 (68 %) mostraron una mejora de más del 50 % (Tabla 4).

Tabla 4:

	QUE SE TRATAN	CONTROLES
Número total de pacientes	25	25
Inicio del estudio	1898,7	1665,3
6 semanas	605,9	601,1
Delta	1292,8	1064,3
% de Mejora en comparación con el inicio del estudio	68,1 %	63,9 %
Número de pacientes que mejoran > 50 %	19	17

Se encontró una diferencia incluso mayor entre los que se tratan y los controles en el parámetro MMP-9. En las bolsas que se tratan, el valor promedio de MMP-9 fue 234,9 en el tiempo 0 y 72,9 después de 6 semanas, con una reducción promedio de 162,00 correspondiente a 68,96 %. De las 25 bolsas que se tratan, 18 (72 %) mostraron una mejora de más del 50 % (Tabla 5).

En las bolsas sin tratar, el valor promedio de MMP-9 fue de 173,4 en el tiempo 0 y 87,4 después de 6 semanas, con una reducción promedio de 86 correspondiente a 49,58 %. De las 25 bolsas que se tratan, solo 9 (36 %) mostraron una mejora de más del 50 % (Tabla 5).

Tabla 5:

	QUE SE TRATAN	CONTROLES
Número total de pacientes	25	25
Inicio del estudio	234,9	173,4
6 semanas	72,9	87,4
Delta	162,0	86,0
% de Mejora en comparación con el inicio del estudio	68,96 %	49,58 %
Número de pacientes que mejoran > 50 %	18 de 25 (72 %)	9 de 25 (36 %)
Número de pacientes que empeoran	2 (8 %)	6 (24 %)

Los resultados muestran que, en el caso de la macroglobulina alfa 2, todos los pacientes que se trataron mostraron una mejora, mientras que en el grupo sin tratar, 1 paciente empeoró; en el caso del parámetro MMP-9, todos los pacientes excepto 1 mostraron una mejora, mientras que en el grupo sin tratar, 6 pacientes mostraron un empeoramiento.

En general, la mejora fue mayor en los pacientes que se trataron con MD de prueba y esta mejora fue particularmente clara para el parámetro MMP-9.

Estos resultados son particularmente significativos también porque cada paciente sirve como autocontrol, es decir, el paciente tiene tanto una bolsa que se trata como una bolsa sin tratar, lo que elimina por tanto cualquier posibilidad de interferencia debido a la variabilidad individual.

Conclusión

En el laboratorio, por lo tanto, con parámetros objetivos y ciegos, también parece que el tratamiento con polinucleótidos + ácido hialurónico supone una mejora en comparación con la terapia estándar de higiene y profilaxis, en particular mediante la modulación y la reducción de parámetros que se relacionan con la inflamación y mediante la reducción de la actividad de MMP9.

Por lo tanto, los resultados preliminares de laboratorio que se ilustran anteriormente apoyan la hipótesis experimental de que la combinación PN + HA puede ayudar a obtener una ganancia de unión periodontal en las bolsas periodontales, con el fin de evitar un procedimiento quirúrgico.