



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE REHABILITACIÓN BUCOMAXILOFACIAL**

**Efecto del CPP-ACP en Leche, Chicles y Dulces sobre Caries dental: Revisión
Sistemática de Literatura**

**Effect of CPP-ACP in Milk, Chewing Gum and Candy on Dental Caries: Systematic
Literature Review**

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: José Ignacio Molina Valdebenito
CO-INVESTIGADORA: Catalina Maturana Valenzuela
PROFESOR GUÍA: Dr. Rodrigo Giacaman Sarah
PROFESORA CO-GUÍA: Dra. Constanza Fernández González
PROFESOR INFORMANTE: DRA. KARLA GAMBETTA TESSINI**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

Nombre
Rodrigo Giacaman Sarah
ORCID
https://orcid.org/0000-0003-3362-5173
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?hl=es&user=Oa_CitgAAAAJ
Correo electrónico
giacaman@utalca.cl
Nombre
Constanza Fernández González
ORCID
https://orcid.org/0000-0003-0979-7637
Google Scholar
https://scholar.google.es/citations?user=OVpldeIAAAAJ&hl=es&oi=ao
Correo electrónico
cofernandez@utalca.cl

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres María Valdebenito y José Luis Molina por su gran apoyo durante todos estos años, por ayudarme a cumplir mis sueños. A mis hermanos Luis y Marlene que son un gran ejemplo para mí dándome su apoyo día a día. Y por último a mi tía Laura Molina por su gran ayuda en mis años prácticos de la carrera, a todos los tendré siempre muy presentes en mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A quienes colaboraron en esta memoria a mi tutor Dr. Rodrigo Giacaman por su gran vocación a la enseñanza y disponibilidad entregada de manera desinteresada en esta gran etapa de mi formación profesional, a mi cotutora la Dra Constanza Fernández por su ayuda técnica y por estar siempre dispuesta a ayudar, por último, de manera especial a mi coinvestigadora y compañera Catalina Maturana que fue un enorme apoyo en esta memoria ofreciéndose como voluntaria ayudarme cada vez que lo necesitaba.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
1.1. Palabras clave.....	1
2. ABSTRACT.....	2
2.1. Keywords.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MÉTODOS	5
4.1. Diseño Experimental	5
4.2. Criterios de elegibilidad	5
4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	6
4.4. Selección de estudios.....	8
4.5. Extracción de datos.....	8
4.6. Análisis de calidad de cada estudio (riesgo de sesgo)	9
5. RESULTADOS	9
5.1. Estudios seleccionados y excluidos.....	10
5.2. Análisis cualitativo de estudios	11
5.3. Análisis de riesgo de sesgo.....	16
6. DISCUSIÓN	18
7. Referencias.....	22

1. RESUMEN

Una de las proteínas más estudiada para combatir la caries dental es la caseína; utilizada como fosfopéptido de caseína – fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP), compuesto que ha demostrado un prometedor efecto remineralizante en caries. Sin embargo, existe escasa evidencia del potencial anticaries de CPP-ACP adicionado a alimentos u otras sustancias comestibles. Consecuentemente, esta revisión sistemática tuvo por objetivo determinar si el uso del CPP-ACP añadido en leche, chicles o dulces presenta una acción remineralizante o inhibitoria sobre la desmineralización dental en estudios *in vivo* o *in situ*. El protocolo de esta revisión fue registrado en PROSPERO, siguiendo los criterios PRISMA-P. Las bases de datos examinadas fueron Medline vía PubMed, SCOPUS y Web of Science utilizando los criterios de búsqueda predefinidos basados en la pregunta P.I.C.O. No se aplicaron límites de año ni idioma. La selección de artículos y la extracción de datos se realizó por 2 investigadores, de forma independiente. De 210 títulos encontrados, 23 fueron seleccionados para revisión a texto completo. De estos, 16 estudios fueron incluidos (2 *in vivo*, y 14 *in situ*). Los desenlaces incluyeron remineralización del esmalte y actividad sobre el biofilm. La calidad general de la evidencia fue clasificada como moderada. La evidencia disponible sugiere que el CPP-ACP agregado en leche, chicles o dulces tiene una potencial actividad remineralizante sobre el esmalte dental, además de cierta acción antibacteriana sobre la placa dental supragingival. Se necesitan mayor cantidad de estudios clínicos para verificar si este efecto es significativo para reducir la incidencia de lesiones de caries.

1.1. Palabras clave.

Desmineralización dental, remineralización dental, caries dental, caseínas, CPP-ACP.

2. ABSTRACT

Casein is one of the most studied proteins with activity against caries. In particular, casein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) has shown to be a promising remineralizing agent. However, there little evidence on the anticaries potential of CPP-ACP added to food or other edible substances is available. Consequently, this systematic review aimed to determine whether the use of CPP-ACP added to milk, chewing gum or candy has a remineralizing or inhibitory action on dental demineralization in *in vivo* or *in situ*. The review protocol was registered in PROSPERO, following the PRISMA-P criteria. Medline via PubMed, SCOPUS, and Web of Science were searched using predefined criteria based on the P.I.C.O question. No year or language limits were applied. Article selection and data extraction was carried out by 2 investigators, independently. Two hundred and ten titles were examined, 23 selected for full-text review and 16 studies included (2 *in vivo*, and 14 *in situ*), where 2 of them CPP-ACP was added in candy, 2 to milk and 12 to chewing gum. Outcomes included remineralization of enamel and action on biofilm. The overall quality of the evidence was classified as moderate. The available evidence suggests that CPP-ACP added to milk, chewing gum or candy has a potential remineralizing activity on tooth enamel and additional antibacterial activity on supragingival dental plaque. More clinical studies are needed to verify if this effect is significant in reducing the incidence of caries lesions.

2.1. Keywords.

Tooth demineralization, tooth remineralization, dental caries, caseins, CPP-ACP.

3. INTRODUCCIÓN

La caries dental es un problema de salud pública que afecta a más del 35% de la población mundial, siendo la enfermedad crónica no transmisible más prevalente del ser humano (1). Por ello, la odontología lleva años intentando encontrar la mejor forma para disminuir su incidencia en la población. Es sabido que la mejor estrategia en contra de la caries es la prevención, pero cuando se establece la enfermedad, se producen lesiones de caries, caracterizadas por un proceso de desmineralización del esmalte (2). Para tratar las lesiones, se han utilizado agentes remineralizantes que impiden el avance o progresión de la lesión.

Los fluoruros han sido los agentes más utilizados para prevenir y tratar las lesiones del esmalte, agregados en el agua, pastas dentales, alimentos, gel de aplicación tópica, etc. acompañado de calcio y fosfatos para promover la remineralización del esmalte como también para inhibir la desmineralización (3). El flúor presenta una gran variedad de beneficios cuando es consumido de manera adecuada, pero su uso excesivo podría causar en algunos casos fluorosis dental, fluorosis esquelética y manifestaciones como problemas gastrointestinales, neurológicos y urinarios (4). Si bien se han argumentado una serie de potenciales reacciones adversas graves con el uso de fluoruros, los estudios son cuestionables en su calidad y confiabilidad. Lo anterior, ha originado movimientos de personas que se oponen a su utilización, lo que podría interferir en su propósito terapéutico y preventivo en caries.

Por lo anterior y como una alternativa a los fluoruros, se han buscado otros agentes que promuevan la remineralización del esmalte. Así, se han descrito, mediante estudios experimentales y clínicos, los beneficios de algunas proteínas sobre la enfermedad de caries pudiendo actuar a nivel salival, cambios en el pH de la placa, y disminución de los factores de virulencia de las bacterias orales (5). Una de las proteínas más estudiada es la caseína, utilizada como fosfopéptido de caseína – fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP, por sus siglas en inglés), que tendría un efecto remineralizante a largo plazo en las lesiones de caries en el esmalte, constituyéndose en un prometedor agente remineralizante (6). Debido a las cualidades del CPP-ACP puede ser un agente que disminuya la desmineralización y

promueva la remineralización (7), particularmente cuando es agregado a alimentos tales como la leche, chicles o dulces, aparentemente sin producir efectos adversos (8). No obstante, pese a lo promisorio de su potencial terapéutico en caries dental, la evidencia actual parece no ser concluyente.

Dada sus características y su potencial remineralizante, este compuesto (CPP-ACP) adicionado a alimentos podría surgir como una nueva modalidad parte de programas destinados a disminuir la prevalencia y a controlar la enfermedad de caries y el proceso carioso. Sin embargo, dado que aun la evidencia es discordante, y no existen sumarios de evidencia disponibles, se hace necesario revisar la literatura para determinar si existen las bases científicas suficientes para la recomendación del CPP-ACP como agente con potencial anticaries a nivel individual o comunitario. Por ello, el objetivo de esta investigación fue determinar si el uso del CPP-ACP añadido a la leche, chicles o dulces presenta una acción remineralizante o inhibitoria de la desmineralización sobre el esmalte dental. Con esta información se podría en un futuro incorporar el CPP-ACP como una medida terapéutica para el manejo de la caries dental a través de alimentos u otros medios.

4. MÉTODOS

4.1. Diseño Experimental

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura (RSL), con el objetivo de analizar sistemáticamente evidencia de estudios clínicos o modelos *in situ* que investiguen la acción remineralizante o inhibitoria de desmineralización en esmalte dental por CPP-ACP añadido en alimentos. El protocolo de esta revisión fue registrado en PROSPERO con el numero CRD42020215024 (Anexo 1), siguiendo los criterios PRISMA-P (9). Se examinaron las bases de datos Medline vía PubMed, SCOPUS y Web of Science utilizando criterios de búsqueda predefinidos. La selección de artículos y la extracción de datos fue realizada por 2 investigadores (JM y CM), de forma independiente. Se evaluaron los estudios en relación con el riesgo de sesgo de cada uno según la guía del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, Versión 5.1.0. siendo adaptada para nuestros estudios. Esta RSL fue conducida de acuerdo a las guías del Manual Cochrane (10) y reportada de acuerdo a los criterios establecidos por PRISMA.

4.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad fueron establecidos acorde con la pregunta P.I.C.O.

Criterios de Inclusión:

- Paciente/Población (P): Estudios clínicos o modelos *in situ* desarrollados en participantes humanos de cualquier edad.
- Intervención (I): CPP-ACP adicionado a leche, chicles o dulces
- Comparación (C): existencia de un grupo control a la intervención (CPP-ACP) (ej. No tratamiento o placebo) o alguna(s) comparación(es) (ej: soluciones de fluoruros, u otro agente con propiedades conocidas remineralizantes o anticaries).
- Outcome o Variable Dependiente (O): Estudios en que se evalúe los efectos de la adición de CPP-ACP adicionado a leche, chicles y dulces sobre:
 1. La desmineralización o la remineralización del esmalte.

2. Aparición de nuevas lesiones en el esmalte.

○ Secundarios: Efectos sobre la microbiota oral y sus características.

○ Diseño Experimental (S): Estudios clínicos o modelos *in situ* en humanos, de cualquier característica.

Criterios de Exclusión:

- Estudios *in-vitro*.
- Estudios que evalúen las propiedades indirectas anticariogénicas no especificadas en los criterios de inclusión.

4.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda la realizó utilizando las bases de datos Medline vía PubMed, SCOPUS y Web of Science basada en los elementos P e I (Tabla 1) de la pregunta P.I.C.O. donde P: paciente/población/problema, I: intervención, C: comparación, O: variable dependiente. La pregunta de investigación a responder es si existe evidencia clínica que revele que la adición de CPP-ACP en la leche, chicle o dulces puede promover la remineralización o inhibir la desmineralización en el esmalte dental. Para cada elemento P e I se utilizaron términos MeSH y libres, obtenidos de la identificación de títulos/resúmenes de estudios primarios. Los términos de cada elemento fueron combinados con el operador booleano OR (Tabla 1) y entre los elementos P e I con el operador booleano AND. En la estrategia de búsqueda no se aplicaron restricciones de idioma, año o estado de la publicación.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda MedLine vía PubMed, Web Of Science, SCOPUS. Se indican los términos de búsqueda utilizados para P e I.

Base de datos	PATIENT/PROBLEM	INTERVENTION	P2
Medline vía Pubmed	“Dental Caries” [All Fields] OR “Tooth Remineralization” [All Fields] OR “Tooth Demineralization” [All Fields] OR “white spots” [All Fields] OR “white-spots” [All Fields] OR “enamel demineralization” [All Fields] OR “white spot lesion” [All Fields]	“caseins” [All Fields] OR “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex” [All Fields] OR “CPP-ACP” [All Fields]	“Milk” [All Fields] OR “Candy” [All Fields] OR “sugar confections” [All Fields] OR “Sweet” [All Fields] OR “Sweetmeat” [All Fields] OR “lozenges” [All Fields] OR “Chewing Gum” [All Fields] OR “Gum” [All Fields] OR “Chew-gum” [All Fields].
	48.969	15.783	185.882
	# P AND I =71		
Base de datos	PATIENT/PROBLEM	INTERVENTION	P2
Web of science	○ “Dental Caries” OR “Tooth Remineralization” OR “Tooth Demineralization” OR “white spots” OR “white-spots” OR “enamel demineralization” OR “white spot lesion”	○ “caseins” OR “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex” OR “CPP-ACP”	○ “Milk” OR “Candy” OR “sugar confections” OR “Sweet” OR “Sweetmeat” OR “lozenges” OR “Chewing Gum” OR “Gum” OR “Chew-gum”
	17.972	3.190	301.982
	# P AND I = 33		

Base de datos	PATIENT/PROBLEM	INTERVENTION	P2
SCOPUS	“Dental Caries” OR “Tooth Remineralization” OR “Tooth Demineralization” OR “white spots” OR “white-spots” OR “enamel demineralization” OR “white spot lesion”	“caseins” OR “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex” OR “CPP-ACP”	“Milk” OR “Candy” OR “sugar confections” OR “Sweet” OR “Sweetmeat” OR “lozenges” OR “Chewing Gum” OR “Gum” OR “Chew-gum”
	106.096	150.681	1.331.843
	# P AND I =106		

#= indica el número de artículos obtenidos para P e I individualmente, y luego ambos combinados con operador AND.

4.4. Selección de estudios

En la selección de los estudios se recopilaron y se exportaron los títulos en el software EndNote (11) donde se eliminaron los duplicados. Los estudios se seleccionaron acorde a los criterios de elegibilidad. Los estudios fueron analizados por dos revisores (JM y CM), independientemente, seleccionando por título y resumen utilizando la herramienta Rayyan (12). Los artículos seleccionados en la etapa anterior fueron revisados a texto completo. Los desacuerdos en la elegibilidad fueron resueltos mediante discusión entre los dos revisores y en algunos casos dirimidos por un tercer revisor (RAG).

4.5. Extracción de datos

La extracción de datos se realizó en dos tablas con los documentos seleccionados divididos según el resultado estudiado, ya sea sobre la remineralización (Tabla 1) o según los efectos sobre la microbiota oral (Tabla 2). La extracción de datos fue predefinida y piloteada por dos investigadores (JM y CM). Se consignaron las razones de exclusión de los artículos que no fueron considerados (Ver figura 1).

La síntesis cualitativa de los artículos seleccionados está resumida en la tabla 2 y 3, la que contiene las características de los estudios. Los datos recopilados incluyeron elementos tales como la identificación por autor y años de publicación, país en donde se realizó el estudio, características de los participantes incluidos, tipo y características de los aparatos que utilizaron para la recolección de resultados, distribución de los grupos de estudio, duración total del experimento, cantidades de CPP-ACP con las que trabajaron, resultados esperados y resultados finales y conclusiones principales de cada estudio.

4.6. Análisis de calidad de cada estudio (riesgo de sesgo)

Se analizó la calidad de cada estudio (riesgo de sesgo) evidenciando los principales problemas observados en cada uno según la guía del Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, Versión 5.1.0. (10), adaptada según los requerimientos del estudio. El dominio 6 no fue incluido en este análisis ya que no se pudo corroborar si el reporte fue selectivo o no debido a que no existía un protocolo previo en el cual se pudiera observar lo que los autores tenían planificado obtener como resultado, por lo tanto, no pudo ser evaluado. Además, el dominio 7 fue sustituido por una evaluación de los conflictos de interés. Los gráficos para representar el análisis de riesgo de sesgo (Figura 2 y 3) fue construido utilizando la herramienta RevMan 5.4 (13)

5. RESULTADOS

5.1. Estudios seleccionados y excluidos

De los 210 títulos encontrados se eliminaron los duplicados, resultando un total de 127 títulos que se examinaron por títulos y resumen de acuerdo con los criterios de selección (Figura 1)-PRISMA Flow (14). Se seleccionaron para revisión a texto completo 23 estudios de los cuales 7 fueron excluidos. Las razones de exclusión se resumen en el PRISMA Flow (Figura 1), donde tres estudios (15-17) no tenían grupo control reportado, y cuatro estudios (18-21) se relacionaban con la erosión del esmalte.

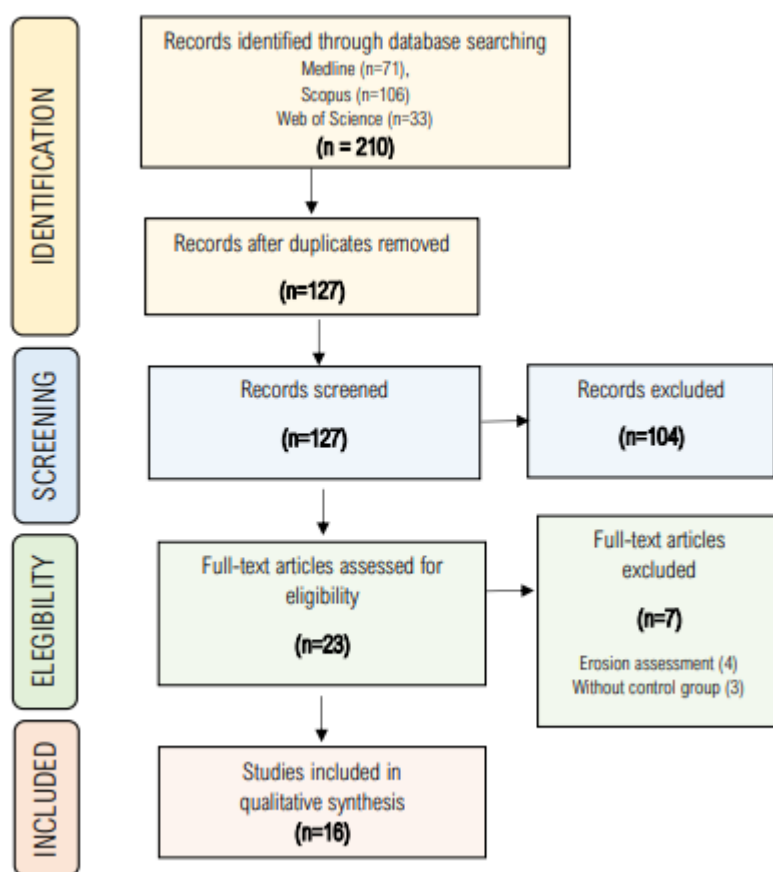


Figura 1. Flujograma Prisma: Flujo que representa la búsqueda sistemática de la bibliografía sobre efecto de la adición de CPP-ACP en la leche, chicles y dulces sobre la caries (reminerización y en la placa dental)

5.2. Análisis cualitativo de estudios

Mediante la extracción de datos se confeccionaron dos tablas para el análisis de los 13 estudios que evaluaron el efecto remineralizante del CPP-ACP, los 2 que evaluaron el efecto del CPP-ACP en la placa dental o biofilm dental y un estudio (22) evaluó de forma separada el efecto de este fosfopéptido sobre la remineralización del esmalte y sobre la placa o biofilm dental. Se encontraron 12 estudios que evaluaban el CPP-ACP agregado a un chicle (22-33), 2 estudios que lo agregaron a la leche (34, 35) y otros 2 que lo agregaron a dulces (36, 37). El 81% de los estudios son de origen australiano y tienen en común a un mismo autor (EC Reynolds). Dentro de los estudios que evaluaron remineralización, solo 1 estudio (31) utilizó radiografías digitales de aleta mordida para medir el grado de remineralización, además, este fue el único estudio que fue llevado a cabo en población adolescente (edad promedio de 12 años). La cantidad de participantes varió entre 9 a 1.749 con un total de 2.118 participantes. En la Tabla 2 se observa que un 92% de los estudios muestran una acción remineralizante del CPP-ACP en las lesiones del esmalte, por otra parte, solo 1 estudio (32) concluyó que el CPP-ACP no representa ningún beneficio en la remineralización de las lesiones de esmalte al utilizarse de manera agregada en el chicle. En la Tabla 3 es posible observar que en el 66% de los estudios el CPP-ACP identifica una acción sobre el biofilm dental como su capacidad de adherirse a ella siendo encontrada hasta 3 horas después de la ingesta actuando como un reservorio de calcio y fosfato, al igual que aumenta la proporción de bacterias productoras de álcalis que producen un balance en el pH del medio.

Table 2: Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Tipo de estudio	Leche Chicle Dulces	Participantes (n, edad grupal, edad promedio)	Número total de bloques de esmalte – Bloques por dispositivo - Origen	Intervenciones	Diseño y duración del estudio	Cantidad de CPP-ACP por chicle	Outcome primario	Outcomes secundario	Resultados	Conclusión
Cai et al. 2003 (36)	Australia	In-situ	Dulce	n=10 Adultos 34	Total: n=160 Por dispositivo: n=4 Humano	G1: CPP-ACP G2: CPP-ACP G3: Sin CPP-ACP G4: Sin Dulce	4 fases cruzadas 4 veces por día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 56,4 mg G2: 18,8 mg G3: 0 mg G4: 0 mg	Remineralización del esmalte	—	G1>G2>G3>G4 G1: 176% G2: 78%	El chicle con CPP-ACP induce mayor remineralización que un chicle sin CPP-ACP
Cai et al. 2007 (23)	Australia	In-situ	Chicle	n=10 adultos 34,5	Total: n=120 Por dispositivo: n=4 Humano	G1: CPP-ACP + Ac. cítrico G2: Ac. cítrico G3: Chicle sin azúcar	3 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 18,8 mg G2: 0 mg G3: 0 mg	Remineralización del esmalte	Resistencia a los ácidos del esmalte remineralizado	I G1: 13% G2: 2,6% G3: 9,4% II G1: 2,9% G2: -11,7% G3: -2,8%	El chicle con CPP-ACP induce mayor remineralización. La remineralización del chicle con CPP-ACP presenta mayor resistencia al desafío ácido que los que no tienen CPP-ACP.
Cai et al. 2009 (24)	Australia	In-situ	Chicle	n= 10 adultos 40	Total: n=160 Por dispositivo: n=4 Humano	G1: <i>Trident Xtra Care</i> (CPP-ACP) G2: Orbit P. (carbonato/ citrato de calcio) G3: Orbit (Sin azúcar) G4: Extra (Sin azúcar)	4 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 3,5 mg G2: 0 mg G3: 0 mg G4: 0 mg	Remineralización del esmalte	—	G1: 20% G2: 12% G3: 9% G4: 9%	<i>Trident Xtra Care</i> induce una remineralización mayor que masticar Orbit Professional, Orbit o Extra
Cochrane et al. 2012 (25)	Australia	In-situ	Chicle	n=9 (n=8 con CPP-ACP) adultos 36,5	Total: n=144 Por dispositivo: n=6 Humano	G1: CPP-ACP G2: Chicle sin CPP-ACP G3: Sin Chicle	3 fases cruzadas 5 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 18,8 mg G2: 0 mg G3: 0 mg	Remineralización del esmalte	Remineralización con gasa para promover la formación de placa	I G1: 14% G2: 6% G3: 1% II G1: 13% G2: 3% G3: -3%	El chicle con CPP-ACP induce mayor remineralización. Existe una diferencia significativa de menor remineralización en el grupo control sin chicle No hubo diferencias significativas en el uso de gasa en relación al número de células totales de bacterias y estreptococos.

Lijima et al. 2004 (27)	Australia	In-situ	Chicle	n= 10 adultos 33	Total: n=80 Por dispositivo: n=4 Humano	G1: CPP-ACP G2: Chile sin CPP-ACP	2 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 18,8 mg G2: 0 mg	Remineralización del esmalte	Resistencia ácida del esmalte remineralizado a las 8 y 16 horas	I G1: 17% G2: 9% II G1: 12% y 10% G2: 3% y 1%	El chicle con CPP-ACP induce mayor remineralización. La remineralización del chicle con CPP-ACP presenta mayor resistencia al desafío ácido que los que no tienen CPP-ACP.
Irhagarun et al. 2005 (28)	Canadá	In-situ	Chicle	n= 12 Adultos 33,5	Total: n=144 Por dispositivo: n=4 Human	G1: Urea G2: Urea + Fosfato dicálcico dihidratado G3: Urea y CPP- ACP	3 fases cruzadas 5 veces al día Por 20 minutos 21 días por grupo	G1: 0 mg G2: 0 mg G3: 47 mg	Remineralización del esmalte	————	G1: 10% G2: 52% G3: 65%	La adición de fosfato dicálcico o CPP-ACP al chicle que contiene urea puede causar un potencial preventivo para caries.
Manton et al. 2008 (29)	Australia	In-situ	Chicle	n= 10 Adultos —	Total: n=120 Por dispositivo: n=4 Humano	G1: sin azúcar con CPP-ACP (<i>Trident White</i>) G2: Chicle con Xilitol sin CPP-ACP (<i>Orbit</i>) G3: Chicle con Xilitol sin CPP-ACP (<i>Orbit professional</i>)	3 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 5 mg G2: 0 mg G3: 0 mg	Remineralización del esmalte	————	G1: 18% G2: 8% G3: 10%	El chicle con CPP/ACP induce mayor remineralización que un chicle sin CPP/ACP
Morgan et al. 2008 (31)	Australia	In-vivo	Chicle	n= 1749 Adolescentes 12	————	G1: CPP-ACP (n=892) G2: Sin CPP-ACP + Sorbitol (n=857)	2 grupos paralelos 3 veces al día Por 10 minutos 24 meses	G1: 54 mg G2: 0 mg	Progresión y regresión de caries proximal en el esmalte	————	————	Los chicles con CPP-ACP ralentizó la progresión y mejoró la regresión de la caries proximal en relación con una goma de mascar sin azúcar.
Reynolds et al. 2003 (22)	Australia	In-situ	Chicle	n= 30 Adultos 33	———— Por dispositivo: n=4 Humano	I G1: Sin CPP-ACP G2: Sin CPP-ACP G3: CPP-ACP II G1: Sin CPP-ACP G2: Sin CPP-ACP G3: CPP-ACP	I 3 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días II 3 fases cruzadas 7 veces al día Por 5 minutos 7 días	I G1: 0 mg G2: 0 mg G3: — II G1: 0 mg G2: 0 mg G3: —	Remineralización del esmalte	————	I G1: 8,9% G2: 12% G3: 19% II G1: 6,3% G2: 8,6% G3: 19,4%	El chicle con CPP-ACP induce una mayor remineralización que chicles no poseen CPP- ACP

Schimmer et al. 2007 (32)	Alemania	In-situ	Chicle	n= 15 Adultos 27,5	Total: n= 240 Por dispositivo: n= 4 Humano	G1: Sin CPP-ACP (con calcio). G2: Sin CPP-ACP (con calcio) G3: CPP-ACP G4: Sin Calcio G5: Sin Chicle	5 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 0mg G2: 0 mg G3: 13 mg G4: 0 mg G5: 0 mg	Remineralización del esmalte	_____	G1: 8,9% G2: -1,2% G3: 4,4% G4: 2,2% G5: 5,4%	No hay diferencias significativas entre los chicles que contienen calcio y los chicles sin calcio. El uso de chicle no ofrece ningún beneficio remineralizante, incluso si el chicle contiene compuestos de calcio
Shen et al. 2001 (33)	Australia	In-situ	Chicle	n= 30 Adultos 31,5	Total: n= 660 Por dispositivo: n= 6 Humano	G1: CPP-ACP G2: CPP-ACP G3: CPP-ACP G4: CPP-ACP. G5: Sin CPP-ACP G6: Sin tratamiento	6 fases cruzadas 4 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 0.19 mg G2: 10 mg G3: 18,8 mg G4: 56,4 mg G5: 0 mg G6: 0 mg	Remineralización del esmalte	_____	G1: 9% G2: 63% G3: 102% G4: 152% G5: X G6: X	El chicle con CPP-ACP presenta una remineralización en relación a la dosis.
Walker et al. 2006 (34)	Australia	In-situ	Leche	n= 10 Adultos XX	Total: n= 120 Por dispositivo: n= 4 Humano	G1: CPP-ACP G2: CPP-ACP G3: Sin CPP-ACP	3 fases cruzadas 1 veces al día 200 ml Consumiren 1 minuto Dispositivo por 40 min 21 días por grupo	G1: 2,0 g/l G2: 5,0 g/l G3: 0 g/l	% Remineralización respecto al control del esmalte	_____	G1: 70% (respecto al control) G2: 148% (Respecto al control) G3: XX	La leche con CPP-ACP presenta una remineralización en relación a la dosis respecto a la leche control.
Walker et al. 2009 (35)	Australia	In-situ	Leche	n= 10 Adultos 39	Total: n= 120 Por dispositivo: n= 4 Human	G1: CPP-ACP G2: CPP-ACP G3: Sin CPP-ACP	3 fases cruzadas 1 veces al día 100 ml Consumiren 30 segundos Dispositivo por 40 min 15 días por grupo	G1: 2,0 g/l G2: 3,0 g/l G3: 0 g/l	% Remineralización respecto al control del esmalte	_____	G1: 5,4% G2: 7,9% G3: 3,0%	La leche con CPP-ACP presenta una remineralización mayor que la leche control sin CPP-ACP.
Walker et al. 2010 (37)	Australia	In-situ	Dulce	<u>Estudio 1</u> n= 10 Adultos 35 <u>Estudio 2</u> n= 14 Adultos 34	<u>Estudio 1</u> Total: n= 160 Por dispositivo: n= 4 Humano <u>Estudio 2</u> Total: n= 224 Por dispositivo: n= 4 Humano	<u>Estudio 1</u> G1: Azúcar sin CPP-ACP G2: Azúcar + CPP-ACP (0,5% p/p) G3: Azúcar + CPP-ACP (1% p/p) G4: Control sin azúcar <u>Estudio 2</u> G1: Azúcar sin CPP-ACP G2: Sin Azúcar+ CPP-ACP	4 fases cruzadas 6 veces por día Por 10 minutos 10 días por grupos	<u>Estudio 1</u> G1: 0 mg G2: 19 mg G3: 38 mg G4: 0 mg <u>Estudio 2</u> G1: 0 mg G2: 19 mg G3: 38 mg G4: 0 mg	Remineralización del esmalte	_____	<u>Estudio 1</u> G1: - 6,1% G2: 3,5% G3: 8,6% G4: 4,8% <u>Estudio 2</u> G1: -7,5% G2: 12,7% G3: 11% G4: 4,9%	Los dulces con CPP-ACP producen mayor remineralización que un dulce sin CPP-ACP La Mayor remineralización se produjo en el dulce sin azúcar con CPP-ACP

						G3: Azúcar+CPP-ACP G4: Control sin azúcar						
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 3: Características de los estudios incluidos (Efectos sobre la microbiota oral)

Estudio	País	Tipo de estudio	Leche Chicle Dulce	Caract. De los participantes	Grupos	Diseño y duración del estudio	Mg de CPP-ACP por chicle	Outcome	Conclusiones
Fernando JR et al. 2019 (26)	Australia	Clínico	Chicle	n= 19 adultos 35	G1: CPP-ACP G2: Chicle sin CPP-ACP G3: Sin chicle	3 fases cruzadas 6 veces al día Por 20 minutos 14 días por grupo	G1: 18,8 mg G2: 0 mg G3: 0 mg	Si el CPP-ACP promueve la prebiosis aumentando las proporciones de las bacterias <i>S. sanguinis</i> y otras bacterias asociadas a salud dental en la placa supragingival	El CPP-ACP aumenta la abundancia de <i>S. sanguinis</i> y otras especies productoras de álcalis en la placa supragingival (asociadas a salud dental) comparado a un chicle sin CPP-ACP
Martínez et al. 2013 (30)	Colombia	Clínico	Chicle	n= 130 Adultos 25	G1: CPP-ACP con Hexitoles (n=48) G2: Pentitol sin CPP-ACP (n=46) G3: Sin chicle (n=36)	3 grupos paralelos 3 veces al día Por 20 minutos 30 días	G1: No especifica G2: 0 mg G3: 0 mg	Comparar el efecto de dos chicles endulzados con polioles además de CPP-ACP evaluando carga bacteriana, y concentraciones iónicas de calcio y fosfato.	El chicle con CPP-ACP/Hexitol disminuyó la placa visible. Los solo tuvieron un beneficio marginal en variables microbiológicas relacionadas con la caries y la gingivitis.
Reynolds et al. 2003 (22)	Australia	Clínico	Chicle	n= 30 Adultos 33	G1: CPP-ACP (2 gránulos)	1 grupo 3 veces al día 20 minutos 4 días	G1: 9,5 mg	CPP-ACP retenido en la placa supragingival	El CPP-ACP se incorpora a la placa dental aumentando los niveles de calcio y fosfato. Se detectó CPP-ACP en la placa supragingival, a las 3 horas después de su uso se encontró un 25% del valor inicial.

5.3. Análisis de riesgo de sesgo

En base al análisis de riesgo de sesgo, los principales problemas observados en cada estudio se representan en la Figura 2. Al analizar la calidad de cada estudio (Figura 2) se observó que un 75% presenta un riesgo alto en el sexto dominio (Conflicto de interés), y un estudio (32) es el que presenta mayor riesgo, siendo alto en 4 de los 6 dominios.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Conflict of Interests
Cai 2003	?	+	+	+	?	●
Cai 2007	?	+	+	+	?	●
Cai 2009	+	+	+	+	+	●
Cochrane 2012	+	+	+	+	+	●
Fernando 2019	+	+	+	+	+	?
Iijima 2004	+	+	+	+	?	●
Itthagaran 2005	?	+	+	+	?	+
Manton 2008	+	+	+	+	?	●
Martínez 2013	+	+	+	+	●	+
Morgan 2008	+	+	+	+	+	●
Reynolds 2003	?	+	+	?	?	+
Schirmeister 2007	+	●	●	●	+	●
Shen 2001	+	+	+	+	?	●
Walker 2005	+	+	+	?	?	●
Walker 2009	+	+	+	+	+	●
Walker 2010	+	+	+	+	+	●

Figura 2: Resumen de análisis de riesgo de sesgo de artículos seleccionados, donde:

- VERDE: BAJO RIESGO DE SESGO
- AMARILLO: INDEFINIDO, POCO CLARO.
- ROJO: ALTO RIESGO DE SESGO

Un análisis global del riesgo de sesgo del conjunto de estudios se muestra en la figura 3. En un 50% de los estudios no existe claridad de los datos en relación con la cantidad de participantes que se incluyeron al final del estudio. Menos de un 25% de los artículos declara no tener conflictos de interés. Finalmente, de los artículos incluidos, 75% o más presentan un bajo riesgo en relación con la aleatorización de los participantes, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y cegamiento de los análisis de los resultados.

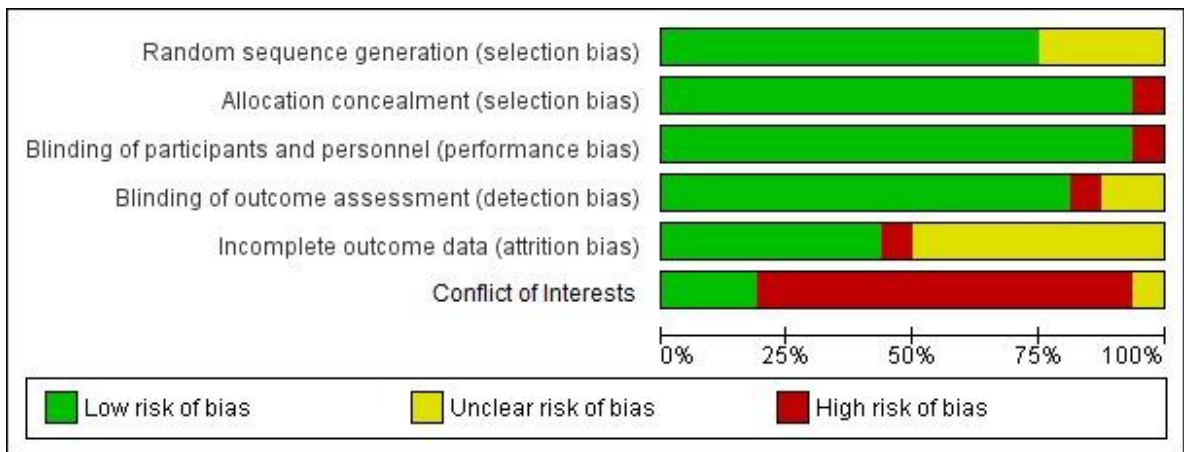


Figura 3. Gráfico resumen riesgo de sesgo

6. DISCUSIÓN

Según los resultados de la presente revisión el CPP-ACP parece tener un efecto en la remineralización de las lesiones de caries del esmalte cuando es añadido en chicles, leche o dulce. Es evidenciado en los estudios incluidos una mayor remineralización con el uso de CPP-ACP comparado con los grupos de control (22-25, 27-29, 31, 33-37). Igualmente, se observó que el esmalte reprecipitado presentaba mayor resistencia frente a la desmineralización (23, 27). Además, la incorporación de CPP-ACP en alimentos alteró positivamente al biofilm dental (22, 26, 30), ya sea mediante su incorporación en la placa dental aumentando las concentraciones de calcio y fosfato o aumentando la proporción de bacterias asociadas a salud gingival (productoras de álcali) como *S. sanguinis*, *Rothia dentocariosa* y *Streptococcus mitis*. Sin embargo, estos hallazgos positivos se deben evaluar con cautela debido a posibles sesgos en los estudios incluidos.

De manera general, se detectaron potenciales conflictos de interés presentes en numerosos estudios (Dominio 6, Figura 2). La evaluación de ese dominio arrojó un riesgo de sesgo alto cuando un autor vinculado a la empresa que proporcionaba los productos a testear participaba como coautor de la publicación. De hecho, 12 de 16 estudios primarios incluidos fueron calificados como con alto riesgo de sesgo, y coincidentemente, estos fueron los estudios que presentaban los mejores resultados en cuanto al efecto remineralizante del CPP-ACP (23-25, 27, 29, 31-37). Por otra parte, solo un estudio (32) reportó ausencia de la efectividad del CPP-ACP en la remineralización del esmalte; sin embargo, ese estudio presenta una metodología diferente a las otras, utilizando aparatos mandibulares para el posicionamiento de los bloques de esmalte (modelo *in situ*). Además, las soluciones desmineralizantes fueron diferentes, lo que provocó que la pérdida de mineral fuera aproximadamente la mitad (profundidad de la lesión: 52 μm y 110 μm respectivamente) comparándola con los otros estudios, pudiendo generar un menor efecto relativo del CPP-ACP, comparado con los demás estudios.

Existe sustento teórico para sostener una actividad remineralizante del CPP-ACP. El CPP-ACP actúa como un reservorio de calcio y fosfato que se puede adherir al biofilm dental

y a la superficie del diente. Además, se ha demostrado que ante la exposición a un ambiente ácido, el CPP-ACP libera iones de calcio y fosfato generando una saturación mineral lo que ayudaría a la remineralización (22, 29). Además, el esmalte reprecipitado con este producto ha mostrado ser más resistente a los ácidos (23, 27). Esto es explicado por la elevada incorporación de calcio. En un ambiente normal, el calcio se precipita sobre el esmalte como apatita carbonatada que puede ser deficiente en calcio, pero al incorporar mayores concentraciones de calcio es posible formar cristales de hidroxiapatita de mejor calidad.

A pesar de que el CPP-ACP ha sido incorporado en una variedad de productos (pastas, colutorios, alimentos, en materiales restauradores, etc.), esta revisión se centró en la adición del compuesto en productos comestibles como leche, chicle y dulces, pues existe poca evidencia en estas modalidades y por las implicancias que podría tener una aplicación en ese formato. Además, solo se incluyeron estudios de mayor relevancia clínica con participantes humanos (estudios clínicos o *in-situ*), de manera de extrapolar los hallazgos a futuras recomendaciones clínicas, pensando en nuevas estrategias poblacionales que generen diferencias epidemiológicas en los indicadores de caries.

Además, de los posibles conflictos de intereses antes comentados, existieron otras posibles limitaciones de los estudios primarios. Por ejemplo, el tiempo experimental fue esencialmente a corto plazo y utilizando fases cruzadas. Solo un estudio clínico tuvo un tiempo de seguimiento mayor (2 años) (31). En ese estudio, el uso de chicle con CPP-ACP redujo en un 18% la probabilidad de que la lesión de caries proximal progresara en el tiempo comparado con un grupo control. La evaluación del desenlace se llevó a cabo con uso de radiografías de aleta mordida. En tanto que la mayoría de los otros estudios evaluaron remineralización o desmineralización utilizando microradiografía.

Una pregunta que podría surgir es si el CPP-ACP agregado al chicle es más efectivo en la remineralización que otros chicles que poseen calcio agregado. Un estudio (24) comparó la solubilidad de los chicles para medir la concentración de calcio de cada chicle antes y después de la masticación. Los resultados mostraron que los chicles convencionales (Sin CPP-ACP) poseían mayores concentraciones de calcio previo a la masticación, pero

luego al medir la cantidad de calcio disponible durante la masticación se observó que el chicle con CPP-ACP presentaba una mayor disponibilidad para la remineralización, en cambio los demás no fueron capaces de liberar su contenido completamente. Por ello la remineralización producida por el CPP-ACP sería mayor ya que produciría una saturación de calcio sobre el esmalte. Asimismo, un estudio (22) mostró que el CPP-ACP agregado a chicles se unió a la placa dental encontrándolo luego de 3 horas de comenzada la masticación, lo que brindaría una protección prolongada en el tiempo, cuando ya no se está masticando.

Los estudios describen un efecto favorable del CPP-ACP cuando es agregado a leche o en dulces. Al ser usado en la leche bovina (34, 35), el CPP-ACP aumenta en gran medida la cantidad de calcio presente en comparación con el obtenido de manera natural desde la leche. En ambos estudios se observó una acción dosis dependiente, así, mientras mayor es la cantidad de CPP-ACP mayor será la remineralización del esmalte. En los estudios de los dulces (36, 37) se observaron importantes diferencias en la adición del CPP-ACP, con una disminución sobre la cariogenicidad de los dulces, así como sobre la remineralización de las lesiones, convirtiendo al dulce en un producto no cariogénico. Por otra parte, los estudios realizados en chicles contenían un reemplazo del azúcar con poli alcoholes (polioles), que no son fermentables por las bacterias orales (38). Esta estrategia con polioles ha recibido mucha atención en la industria e investigación, incluso siendo utilizada como medida de salud pública en chicles provistos a las personas en países desarrollados (39).

Dado que detalles metodológicos pueden afectar considerablemente los resultados, es necesario realizar una detallada interpretación de los hallazgos. Detalles como el método y productos para realizar la higiene oral pueden generar ciertas controversias. El uso de pastas dentales fluoradas durante el estudio, especialmente si se utilizan dispositivos intraorales (factor retentivo), podría significar la existencia de fluoruro disponible de manera residual luego del cepillado, lo que podría generar un efecto sinérgico ampliando el efecto del CPP-ACP. De hecho, no ha sido demostrado su superioridad cuando es comparado con fluoruro (40).

Tomados en su conjunto, los resultados de esta revisión sistemática de la literatura indican que el CPP-ACP agregado en algunos alimentos (leche, chicle o dulces) podría actuar como un eficaz agente remineralizante de lesiones de caries incipientes, como coadyuvante de los productos utilizados hoy en día. Varios estudios reportan una reducción significativa de las profundidades de las lesiones y también la inhibición sobre la cariogenicidad de algunos alimentos. Es importante mencionar, que la mayoría de los estudios presentan alto riesgo de sesgo, en cuanto a potenciales conflictos de interés. Se sugiere fuertemente la realización de estudios independientes, principalmente clínicos, que generen nueva evidencia sobre la efectividad de la adición de CPP-ACP en algunos alimentos. De esta forma se podría contar con estrategias adicionales para el manejo de caries basado en evidencia.

7. Referencias

1. Fernández CE. Una de las enfermedades más prevalentes del mundo no es transmisible y puede ser controlada. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2016;9:175-6.
2. Kidd EA, Fejerskov O. *Essentials of dental caries*: Oxford University Press; 2016.
3. Featherstone JD. Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999;27(1):31-40. doi: 10.1111/j.1600-0528.1999.tb01989.x.
4. Jha SK, Mishra VK, Sharma DK, Damodaran T. Fluoride in the environment and its metabolism in humans. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2011;211:121-42. doi: 10.1007/978-1-4419-8011-3_4.
5. Giacaman RA, Jobet-Vila P, Muñoz-Sandoval C. Anticaries activity of egg ovalbumin in an experimental caries biofilm model on enamel and dentin. *Clinical Oral Investigations*. 2019;23(9):3509-16. doi: 10.1007/s00784-018-2769-3.
6. Li J, Xie X, Wang Y, Yin W, Antoun JS, Farella M, et al. Long-term remineralizing effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on early caries lesions in vivo: a systematic review. *J Dent*. 2014;42(7):769-77. doi: 10.1016/j.jdent.2014.03.015.
7. Gupta N, Mohan Marya C, Nagpal R, Singh Oberoi S, Dhingra C. A Review of Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate (CPP-ACP) and Enamel Remineralization. *Compendium of continuing education in dentistry (Jamesburg, NJ : 1995)*. 2016;37(1):36-9; quiz 40.
8. Reynolds EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Special Care in Dentistry*. 1998;18(1):8-16.

9. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647.
10. Collaboration C. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. Available at: www.cochrane-handbook.org (Date of access: 01/03/2015). 2011.
11. Brouwer J, Renkema JMS, Kersten A. Endnote X7. Wageningen UR Library, 2014.
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
13. Review Manager (RevMan) [Computer Program]. Version 5.3 ed: Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.; 2014.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
15. Dewani N, Kashyap N, Avinash A, Kumar B, Singh M, Pawar P. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate as a remineralizing agent - An In Vivo study. *Indian J Dent Res*. 2019;30(6):820-5. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_779_17.
16. Kakatkar G, Nagarajappa R, Bhat N, Sharda A, Asawa K, Jalihal S, et al. Evaluation of salivary calcium and phosphorous concentration before and after chewing CPP-ACP containing chewing gum. *Acta Stomatologica Croatica*. 2012;46:117-25.
17. Santhosh BP, Jethmalani P, Shashibhushan KK, Subba Reddy VV. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing chewing gum on salivary concentration of calcium and phosphorus: an in-vivo study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2012;30(2):146-50. doi: 10.4103/0970-4388.99990.

18. Alencar CRB, Oliveira GC, Magalhães AC, Buzalaf MAR, Machado M, Honório HM, et al. In situ effect of CPP-ACP chewing gum upon erosive enamel loss. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(3):258-64. doi: 10.1590/1678-7757-2016-0304.
19. de Alencar CR, Magalhães AC, de Andrade Moreira Machado MA, de Oliveira TM, Honório HM, Rios D. In situ effect of a commercial CPP-ACP chewing gum on the human enamel initial erosion. *J Dent.* 2014;42(11):1502-7. doi: 10.1016/j.jdent.2014.08.008.
20. Jordão MC, Alencar CR, Mesquita IM, Buzalaf MA, Magalhães AC, Machado MA, et al. In situ Effect of Chewing Gum with and without CPP-ACP on Enamel Surface Hardness Subsequent to ex vivo Acid Challenge. *Caries Res.* 2016;50(3):325-30. doi: 10.1159/000444718.
21. Prestes L, Souza BM, Comar LP, Salomão PA, Rios D, Magalhães AC. In situ effect of chewing gum containing CPP-ACP on the mineral precipitation of eroded bovine enamel-a surface hardness analysis. *J Dent.* 2013;41(8):747-51. doi: 10.1016/j.jdent.2013.06.006.
22. Reynolds EC, Cai F, Shen P, Walker GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *J Dent Res.* 2003;82(3):206-11. doi: 10.1177/154405910308200311.
23. Cai F, Manton DJ, Shen P, Walker GD, Cross KJ, Yuan Y, et al. Effect of addition of citric acid and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate to a sugar-free chewing gum on enamel remineralization in situ. *Caries Res.* 2007;41(5):377-83. doi: 10.1159/000104796.
24. Cai F, Shen P, Walker GD, Reynolds C, Yuan Y, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium. *J Dent.* 2009;37(10):763-8. doi: 10.1016/j.jdent.2009.06.003.

25. Cochrane NJ, Shen P, Byrne SJ, Walker GD, Adams GG, Yuan Y, et al. Remineralisation by chewing sugar-free gums in a randomised, controlled in situ trial including dietary intake and gauze to promote plaque formation. *Caries Res.* 2012;46(2):147-55. doi: 10.1159/000337240.
26. Fernando JR, Butler CA, Adams GG, Mitchell HL, Dashper SG, Escobar K, et al. The prebiotic effect of CPP-ACP sugar-free chewing gum. *J Dent.* 2019;91:103225. doi: 10.1016/j.jdent.2019.103225.
27. Iijima Y, Cai F, Shen P, Walker G, Reynolds C, Reynolds EC. Acid resistance of enamel subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Caries Res.* 2004;38(6):551-6. doi: 10.1159/000080585.
28. Itthagarun A, King NM, Yiu C, Dawes C. The effect of chewing gums containing calcium phosphates on the remineralization of artificial caries-like lesions in situ. *Caries Res.* 2005;39(3):251-4. doi: 10.1159/000084806.
29. Manton DJ, Walker GD, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by the use of three commercially available sugar-free gums. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18(4):284-90. doi: 10.1111/j.1365-263X.2008.00920.x.
30. Martínez-Pabón MC, Duque-Agudelo L, Díaz-Gil JD, Isaza-Guzmán DM, Tobón-Arroyave SI. Comparison of the effect of two sugar-substituted chewing gums on different caries- and gingivitis-related variables: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):589-98. doi: 10.1007/s00784-013-0989-0.
31. Morgan MV, Adams GG, Bailey DL, Tsao CE, Fischman SL, Reynolds EC. The anticariogenic effect of sugar-free gum containing CPP-ACP nanocomplexes on approximal caries determined using digital bitewing radiography. *Caries Res.* 2008;42(3):171-84. doi: 10.1159/000128561.

32. Schirrmeyer JF, Seger RK, Altenburger MJ, Lussi A, Hellwig E. Effects of various forms of calcium added to chewing gum on initial enamel carious lesions in situ. *Caries Res.* 2007;41(2):108-14. doi: 10.1159/000098043.
33. Shen P, Cai F, Nowicki A, Vincent J, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2001;80(12):2066-70. doi: 10.1177/00220345010800120801.
34. Walker G, Cai F, Shen P, Reynolds C, Ward B, Fone C, et al. Increased remineralization of tooth enamel by milk containing added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dairy Res.* 2006;73(1):74-8. doi: 10.1017/s0022029905001482.
35. Walker GD, Cai F, Shen P, Bailey DL, Yuan Y, Cochrane NJ, et al. Consumption of milk with added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralizes enamel subsurface lesions in situ. *Aust Dent J.* 2009;54(3):245-9. doi: 10.1111/j.1834-7819.2009.01127.x.
36. Cai F, Shen P, Morgan MV, Reynolds EC. Remineralization of enamel subsurface lesions in situ by sugar-free lozenges containing casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Aust Dent J.* 2003;48(4):240-3. doi: 10.1111/j.1834-7819.2003.tb00037.x.
37. Walker GD, Cai F, Shen P, Adams GG, Reynolds C, Reynolds EC. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate incorporated into sugar confections inhibits the progression of enamel subsurface lesions in situ. *Caries Res.* 2010;44(1):33-40. doi: 10.1159/000275572.
38. Mickenautsch S, Leal SC, Yengopal V, Bezerra AC, Cruvinel V. Sugar-free chewing gum and dental caries: a systematic review. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(2):83-8. doi: 10.1590/s1678-77572007000200002.

39. Honkala S, Honkala E, Tynjälä J, Kannas L. Use of xylitol chewing gum among Finnish schoolchildren. *Acta Odontol Scand.* 1999;57(6):306-9. doi: 10.1080/000163599428526.
40. González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. *Adv Dent Res.* 2018;29(1):55-9. doi: 10.1177/0022034517740124.

Anexo 1: Estudio enviado a PROSPERO, en espera de aprobación (Imagen obtenida desde PROPERO el día 23 de noviembre, 2019).

Click to [show your search history and hide search results](#). Open the **Filters** panel to find records with specific characteristics (e.g. all reviews about cancer or all diagnostic reviews etc)

Click to [hide the standard search and use the Covid-19 filters](#).

Q crd42020215024

(page 1 of 1)

1 record found for **crd42020215024**

[Show checked records only](#) | [Export](#)

<input type="checkbox"/>	Registered	Title	Type	Review status
<input type="checkbox"/>	21/11/2020	Effect of the Addition of CPP-ACP in Milk, Gum and Candy on Dental Caries: Systematic Review of Literature [CRD42020215024]		Review Ongoing