



**GRADO EN ODONTOLOGÍA**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**EFICACIA CLÍNICA DEL FOSFOPÉPTIDO  
DE LA CASEÍNA-FOSFATO DE CALCIO  
AMORFO. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

---

Autor

Laura Ortiz Muñoz

Tutor

Antonio Castaño Seiquer

Cotutor

David Ribas Pérez

**PROMOCIÓN 2011-2016**



**Departamento de Estomatología  
Facultad de Odontología**



**Medalla y Encomienda  
Orden Civil de Sanidad**

**Don ANTONIO CASTAÑO SEIQUER**, Profesor Titular del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

**Don DAVID RIBAS PÉREZ**, Profesor Asociado del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICAN:**

Que la estudiante del Grado en Odontología **Dña. LAURA ORTIZ MUÑOZ** ha realizado bajo su tutela y dirección el trabajo titulado **“EFICACIA CLÍNICA DEL FOSFOPÉPTIDO DE LA CASEÍNA-FOSFATO DE CALCIO AMORFO. REVISIÓN SISTEMÁTICA”**, que cumple todos los requisitos del Trabajo de Fin de Grado (TFG) de la titulación de Grado en Odontología adscrito a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

Lo que firman en Sevilla a 20 de Mayo de 2016.

Prof. Antonio Castaño Seiquer

Prof. David Ribas Pérez

*A mi madre y hermanos, por su esfuerzo y apoyo incondicional.*

## RESUMEN

*Introducción:* La caries dental se ha convertido en un grave problema de salud mundial, por ello hoy día se apuesta por prevención y por los métodos no quirúrgicos para su tratamiento en su fase temprana. El fosfopéptido de la caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) es uno de los métodos que está en auge actualmente para este fin, y su uso está empezando a extenderse tanto a clínicas dentales como a productos comerciales, sustituyendo en ocasiones al flúor. *Objetivo:* Evaluar la eficacia del CPP-ACP mediante la realización de una revisión sistemática. *Metodología:* Se realiza la búsqueda de estudios clínicos in vivo en las bases de datos Pubmed, SCOPUS y Cochrane. Se han incluido todos los trabajos realizados en los últimos 10 años, en humanos y en lengua inglesa y castellana. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “Dental caries”, “MI Paste”, “CPP-ACP”, “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex”, “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate”. *Resultados:* Se obtuvieron 20 artículos que cumplían los criterios de inclusión. *Conclusión:* El tratamiento de la caries incipiente con CPP-ACP es efectivo, sin embargo no existe evidencia científica suficiente para afirmar que sea de más efectividad que el flúor.

## ABSTRACT

*Introduction:* Dental caries has become a serious global health problem, so today the option preferred is prevention and nonsurgical methods for their treatment at early stage. The phosphopeptide casein - amorphous calcium phosphate (CPP- ACP) is a method that is currently booming for this purpose, and its use is beginning to spread both dental clinics as commercial products, replacing sometimes fluoride. *Objective:* To evaluate the effectiveness of CPP- ACP by conducting a systematic review. *Methodology:* the search for in vivo clinical studies in PubMed, Scopus and Cochrane data is performed. We included all the work done in the last 10 years, in humans and in English and Spanish. The following keywords were used: “Dental caries”, “MI Paste”, “CPP-ACP”, “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex”, “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate”. *Results:* 20 articles that met the inclusion criteria were obtained. *Conclusion:* The treatment of incipient caries with CPP- ACP is effective, however there is not enough scientific evidence to say that it is more effective than fluoride.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
1.1 EPIDEMIOLOGÍA. ....	4
1.2 DIAGNÓSTICO.....	5
1.3 FACTORES PROTECTORES DE LA CARIES.....	6
1.4 TTO. NO QUIRÚRGICO DE LESIONES INCIPIENTES DE CARIES (O MANCHA BLANCA)...	7
1.5 CASEÍNA .....	7
1.5.1 <i>Historia de la caseína.</i> .....	8
1.5.2 <i>Mecanismo de acción.</i> .....	8
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>11</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>15</b>
5.1 TRATAMIENTO DE LESIONES POST-ORTODONCIA.....	15
5.2 EFICACIA DE GOMAS DE MASCAR EN PREVENCIÓN Y REMINERALIZACIÓN.....	16
5.3 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE CARIES DE LA INFANCIA TEMPRANA.....	18
5.4 CONTROL DE LA CARGA BACTERIANA SALIVAL Y STREPTOCOCCUS MUTANS.....	19
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>23</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La caries dental es una enfermedad crónica infecciosa que provoca la destrucción progresiva de los tejidos dentarios tras su erupción. Su origen es multifactorial por lo que es atribuida a un conjunto de factores que interrelacionan entre ellos, quedando dichos factores claramente representados en la tríada descrita por Keyes, entre los que se encuentran la dieta, el huésped, los microorganismos y el tiempo transcurrido.<sup>1</sup>

Dentro del propio huésped podemos encontrar incluso más factores añadidos como los psicosociales, medioambientales, genéticos y la respuesta inmunológica.<sup>2</sup>

Los tejidos dentarios se encuentran en un estado constante de desmineralización y remineralización a causa de la actividad acidogénica de la placa adyacente a la superficie del esmalte. Cuando éste equilibrio se interrumpe puede producirse la destrucción del tejido.<sup>2</sup> La caries abarca desde el primer estadio de desmineralización superficial del esmalte o mancha blanca; cuando inicialmente comienza la difusión de ácidos en el esmalte y se pierde el esmalte subsuperficial; hasta la cavitación cuando la desmineralización se hace predominante y el esmalte subsuperficial colapsa provocándola.<sup>2,3</sup>

Si el balance del equilibrio se desplaza hacia la remineralización, la capa subsuperficial del esmalte puede ser reparada gracias al depósito de calcio y fosfato.<sup>2</sup>

### 1.1 Epidemiología

La caries es la enfermedad crónica más frecuente en el hombre moderno y así ha sido desde la antigüedad. Se calcula que el 95% de los adultos en naciones occidentales la padecen o la han padecido. Según la OMS es la tercera enfermedad más prevalente después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

En estos últimos años sin embargo, la prevalencia ha notado un descenso en países desarrollados, mayormente en la población en edad escolar, gracias en su gran mayoría a medidas preventivas distribuidas en tres niveles de actuación, siendo el primer nivel el más determinante de todos ellos:

1. Medidas asociadas a la salud dental: Aplicación de flúor en diferentes medios como pastas tópicas, dentífricos y fluorización de las aguas.
2. Actuación sobre la dieta. Disminución del consumo de azúcares.
3. Mayor control de placa, enseñanza de higiene oral, mejores antisépticos.<sup>1</sup>

La caries dental es tan específica como cada diente, y cada localización tiene diferente susceptibilidad dado a unas únicas características anatómicas, fisiológicas y del entorno; las coronas de los dientes están cubiertas de una capa de esmalte; y las caras oclusales de los dientes posteriores presentan invaginaciones en forma de surcos y fisuras, siendo las caras vestibular, lingual y proximales lisas; estando en contraste las raíces dentales solo están recubiertas de una fina capa de cemento.

Son estas variaciones anatómicas las que proporcionan distintos nichos ecológicos que permiten a distintos tipos de microorganismos florecer.<sup>2</sup>

Los dientes más afectados por la caries son: (en orden decreciente)

1. Primer y segundo molar inferiores y primer molar superior.
2. Segundo molar superior
3. Primer premolar superior y segundo premolar inferior y superior.
4. Incisivos superiores
5. Incisivos inferiores, caninos, primer premolar inferior.

Y su distribución por superficies sería:

1. Caries oclusal. 40-45%
2. Caries proximal. 40-45%
3. Caries de otra superficie. 10%<sup>1</sup>

## **1.2 Diagnóstico**

El diagnóstico de la caries se basa en la localización directa o indirecta de estructura dental desmineralizada. Los principales métodos usados son los exámenes visuales y táctiles con ayuda de una sonda, además del diagnóstico radiográfico. La inspección visual se basa en la búsqueda de signos de desmineralización lo que incluye cambios en el color, la consistencia y el contorno. La valoración radiográfica se basa en la identificación de la desmineralización del tejido dental el cual es menos resistente al paso de radiación ionizante y aparece de forma más radiolúcida en la imagen.<sup>2</sup>

Recientemente, han comenzado a aparecer nuevas técnicas que refinan el diagnóstico radiográfico como la radiografía digital que además de eliminar la película radiográfica, permite manipular la imagen para un mejor diagnóstico. Por último también existen técnicas de transiluminación que hacen pasar a través del tejido dental

finos haces de luz, localizando zonas desmineralizadas al aparecer estas más oscuras que el tejido sano.<sup>2</sup>

### 1.3 Factores protectores de la caries

Los factores protectores de la caries son aquellos factores terapéuticos o biológicos que pueden compensar colectivamente a los factores de riesgo. A mayor cantidad de factores de riesgo, mayor número de factores protectores serán necesarios para mantener al paciente en un estado de equilibrio o reparación de la caries.

Sólo unos pocos factores son conocidos por su alta capacidad protectora:

1. Saliva.
2. Antibacterianos.
3. Fluoruros, calcio y fosfato.
4. Hábitos de vida efectivos.
5. Selladores.
6. Reevaluaciones.<sup>5</sup>

La saliva en concreto, ejerce un importante papel en la protección contra la caries. Podemos resumir sus acciones en cinco:

**Barrido mecánico.** La saliva, como fluido junto a la acción muscular de la lengua, mejillas o labios, producen un arrastre mecánico, que facilita la limpieza continua de detritus y con estos, bacterias, de zonas accesibles. Este mecanismo es conocido como aclaramiento oral. Un tiempo de aclaramiento lento aumenta el riesgo de caries.

**Acción buffer.** El pH salival se encuentra aproximadamente en 6,75. Además posee varios mecanismos para mantener ese pH constante:

1. Sistema bicarbonato-ácido carbónico.
2. Sistema fosfato-ácido fosfórico.
3. Urea salival.
4. Sialina.
5. Proteínas salivares.

**Reduce la solubilidad del esmalte.** Gracias fundamentalmente a la formación de la película adquirida, a un pequeño porcentaje de flúor que forma fluorapatita al contactar con la superficie del esmalte, y a que contiene iones calcio y fosfato ligados a la



proteína estaterina, manteniendo la saliva en un estado de supersaturación e impidiendo la disolución del esmalte.

**Remineralización del esmalte.** Gracias a la presencia de calcio, fosfato y flúor, y a ciertas proteínas implicadas en su transporte y deposición en el esmalte; puede contribuir a la remineralización de lesiones incipientes.

**Función antibacteriana.** Gracias a la lactoferrina, lisozima, fosfoperoxidasa, fosfoproteínas, glucoproteínas, inmunoglobulinas y al sistema complemento.<sup>1</sup>

#### **1.4 Tto. no quirúrgico de lesiones incipientes de caries (o mancha blanca)**

Existen distintos tipos de terapias no invasivas para este tipo de lesiones:

1. Fluoruros. Podemos encontrarlos en distintos vehículos (dentífrico, barniz en gel, colutorios)
2. Clorhexidina. Sola o combinada con flúor.
3. Selladores.
4. Xilitol. En varios vehículos (chicle, caramelos, o combinado con flúor)
5. **Fosfopéptidos de la caseína / fosfato de calcio amorfo (CPP/ACP)**<sup>4</sup>

#### **1.5 Caseína**

La caseína es el fosfoproteína dominante en la leche bovina y responde al 80% de sus proteínas totales. Varios estudios de laboratorio y en animales han investigado acerca del bajo potencial cariogénico y la posible actividad carioestática de los productos como la leche, quesos, caseína y caseinatos.

Los CPP gracias a sus múltiples residuos fosfóricos, pueden estabilizar el fosfato cálcico de forma notable (que normalmente es altamente insoluble), en un complejo de CPP y fosfato cálcico amorfo (ACP), tornando esos iones calcio y fosfato como biodisponibles. En base a la fórmula molecular generalmente aceptada para el ACP  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}]$  puede ser considerado un fosfato tricálcico. No existe una evidencia concluyente de que el ACP sea un componente mineral integrado en la estructura de los tejidos duros, sin embargo, parece que juega un rol especial como precursor de la bioapatita, como una fase transitoria en la bioremineralización.<sup>6</sup>

### 1.5.1 Historia de la caseína.

Se tiene constancia de que el flúor en presencia de iones calcio y fosfato promueve la remineralización con la formación de fluorapatita. Sin embargo, la baja concentración de dichos iones puede suponer una limitación en la acción mineralizante del flúor.<sup>7</sup>

El uso clínico de los iones de calcio y fosfato en la remineralización no ha sido exitoso a causa de la baja solubilidad del fosfato cálcico, particularmente en presencia de flúor al no poder adherirse de forma eficaz a la superficie del diente.<sup>8</sup> De este modo nacieron tres sistemas a base de fosfato cálcico para aumentar la biodisponibilidad de iones calcio y fosfato. La primera de ellas es el sistema que usa el fosfato de calcio amorfo no estabilizado (ACP o Enamel<sup>TM</sup>) que libera sales de fosfato y calcio independientemente, aunque hay estudios que manifiestan que esta rápida liberación de ACP no estabilizado resulta en la formación de cálculos dentales. Otro sistema consiste en un vidrio bioactivo que presenta sodio y calcio fosfosilicato (Novamin<sup>TM</sup>). Y el tercer sistema y el que nos ocupa, es la tecnología CPP-ACP (Recaldent<sup>TM</sup>), que afirma estabilizar el ACP con fosfopéptidos de la caseína (CPP) en la superficie dental mediante la unión a la placa y a la película.<sup>7</sup>

Este sistema fue patentado por la Universidad de Melbourne, Australia, ya que, aunque las propiedades anticariogénicas de la leche gracias a la caseína, calcio y fosfato fueron descubiertas en 1946, demostraron que era una parte de la caseína (fosfopéptidos de la caseína) contenida en la leche, la responsable de la acción protectora del diente. La patente también es compartida con la “Victorian Dairy Industry Authority” de Abbotsford, Australia. Por otro lado la compañía “Bonlac Foods Limited” tiene los derechos exclusivos de manufacturación y comercialización del CPP-ACP, y es la propietaria de la marca comercial Recaldent<sup>TM</sup>.<sup>6</sup>

### 1.5.2 Mecanismo de acción

Se conoce que la saliva actúa de forma protectora contra el ataque ácidos sobre la superficie de los dientes recubriéndolos de iones calcio y fosfato y ayudando a restituir los iones perdidos dando lugar a la remineralización; cuando la liberación de iones es mayor a la reposición aparecen las lesiones de desmineralización.

El CPP unido al ACP actúa como reservorio de iones de fosfato y calcio, así, como del par ion neutro  $\text{CaHPC}_4$  facilitando su alta concentración; el ACP se uniría a la superficie dental de forma tan firme como las bacterias a la placa y bajo condiciones de acidez, este complejo incrementa la concentración de fosfato cálcico almacenando iones libres de calcio y fosfato, **inhibiendo la desmineralización y fomentando la remineralización.**

Este último proceso supone la difusión de  $\text{CaHPC}_4$ , calcio y fosfato a través de los poros rellenos de agua y proteínas presentes en la superficie del esmalte hasta el cuerpo de la lesión y una vez allí se incrementaría el grado de saturación con respecto a la hidroxiapatita. La formación de esta además, originaría la generación de fosfato y ácido, incluyendo el ácido fosfórico neutro que difundiría hasta fuera de la lesión.<sup>8</sup>

La justificación para realizar este tipo de estudio sobre la eficacia clínica de los fosfopéptidos de la caseína es que en una revisión de este tipo se reflejan de forma clara los resultados de la bibliografía publicada hasta la fecha sobre dicho tema. Al reunir datos, extraer información y sacar conclusiones además, aportamos mayor nivel de evidencia científica al ser mayor el tamaño muestral del estudio.

Dentro del ámbito de las Ciencias de la Salud, estas investigaciones son de gran interés al agrupar todos los estudios relacionados con un mismo tema, obteniendo así, una visión más rigurosa, actualizada y amplia.

Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es comprobar la eficacia clínica del tratamiento con fosfopéptidos de la caseína (CPP-ACP), en la remineralización de caries incipientes.

## **2. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo General:**

- Realizar una revisión sistemática para conocer y evaluar la eficacia clínica de los fosfopéptidos de la caseína- fosfato de calcio amorfo.

### **2. Objetivos Específicos:**

- Establecer el vehículo más efectivo para su aplicación.
- Establecer su eficacia preventiva frente a la caries en comparación con fluoruros.
- Verificar el grado de disminución de bacterias cariogénicas tras su aplicación clínica.
- Establecer el grado de remineralización en el diente que induce su aplicación clínica (post-ortodoncia, sobre manchas blancas, sobre dentición primaria, etc.)

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología empleada para la realización de esta revisión sistemática se basa en la búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed, SCOPUS y Cochrane. Se utilizaron como palabras clave: “Dental caries”, “MI Paste”, “CPP-ACP”, “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex”, “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate”

Se realizaron búsquedas combinadas de estos términos junto a otros complementarios como “treatment outcome”, “prevention”, “control”, “diagnosis”, “protective factor”, “clinical trial”.

Todos ellos combinados con los operadores booleanos AND y OR.

Los artículos obtenidos tras la búsqueda bajo las palabras y términos descritos anteriormente fueron sometidos a criterios de exclusión e inclusión a continuación descritos:

#### 3.1 Criterios de inclusión:

- Estudios realizados en lengua inglesa y castellana.
- Estudios realizados en humanos.
- Ensayos clínicos y estudios in vivo.
- Revisiones sistemáticas o metanálisis.
- Estudios realizados en los últimos diez años (2006-2016)
- Texto completo o abstract disponible.
- Estudios que cumplan los criterios SORT.

#### 3.2 Criterios de exclusión:

- Estudios realizados sobre animales.
- Estudios realizados in vitro y en laboratorio.
- Revisiones bibliográficas.
- Estudios en otro idioma que no sea Inglés o Español.
- Estudios anteriores a 2006.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Estrategia de búsqueda.

#### PubMed

Se realizaron búsquedas usando los términos MESH de las palabras clave “dental caries” “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate” “CPP-ACP”.

Estrategia de búsqueda	Nº de artículos encontrados
<b>((“Dental Caries”[Mesh]) AND “Treatment Outcome”[Mesh]) AND “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex” [Supplementary concept]</b>	7
Limitado a los últimos 10 años	7
Texto completo	7
Inglés o Español	7
Humanos	7

De esos 7 artículos utilizamos 5 de ellos siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Estrategia de búsqueda	Nº de artículos encontrados
<b>“Dental Caries”[Mesh] AND “CPP-ACP” AND “clinical trial”</b>	7
Limitado a los últimos 10 años	7
Texto completo	7
Inglés o Español	7
Humanos	7

Sólo nos son útiles 5 artículos que cumplen los requisitos de inclusión y exclusión.

Estrategia de búsqueda	Nº de artículos encontrados
<b>“Dental Caries”[Mesh] AND “CPP-ACP” AND “trial”</b>	21
Limitado a los últimos 10 años	21
Texto completo	16
Inglés o Español	16
Humanos	16

Descartando los artículos repetidos de otras búsquedas anteriores, nos son útiles 4 artículos.

Estrategia de búsqueda	Nº de artículos encontrados
<b>“Dental Caries”[Mesh] AND “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate” AND “trial”</b>	33
Limitado a los últimos 10 años	31
Texto completo	27
Inglés o Español	27
Humanos	27

Tras descartar los artículos repetidos nos son útiles 3 artículos.

### SCOPUS

Estrategia de búsqueda	Nº de artículos encontrados
<b>“Dental Caries” AND “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex”</b>	102
Limitado a los últimos 10 años	98
Odontología	68
Inglés o Español	68
Artículos	53

Localizamos 3 artículos tras descartar artículos repetidos y estudios que no cumplen los criterios de inclusión.

### **Cochrane**

Estrategia de búsqueda	Nº de artículos encontrados
<b>“Dental Caries” AND “casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex”</b>	21

Al retirar los artículos repetidos, contamos con 9 artículos de los cuales nos son útiles 2 de ellos que se encuentran dentro de los criterios de inclusión.



## 5. DISCUSIÓN

Tras realizar la búsqueda bibliográfica encontramos 20 artículos relacionados con la eficacia clínica de los fosfopéptidos de la caseína en Odontología y que cumplen los criterios de inclusión para llevar a cabo la revisión.

### 5.1 Tratamiento de lesiones post-ortodoncia

Existe gran interés en lograr una exitosa prevención y tratamiento de las lesiones blancas post-ortodoncia; así lo demuestran varios estudios entre ellos el de D.Bailey, G.Adams et al. de 2009<sup>9</sup> en el que se compara a dos grupos de pacientes que presentaron diversas lesiones de mancha blanca tras la remoción de sus aparatos de ortodoncia. Ambos grupos fueron tratados de forma similar con un barniz de flúor inicial además del uso supervisado de pastas fluoradas en su higiene diaria. Como complemento, al grupo de estudio se le asignó una crema que contenía fosfopéptidos de la caseína- fosfato de calcio amorfo y al grupo control una crema placebo. Tras 12 semanas de estudio y siguiendo los criterios de evaluación establecidos por el ICDAS II se observó una reducción de las lesiones un 31% más en el grupo de estudio que en el grupo control. Sin embargo posteriormente se realizaron otros dos estudios que no aumentaban tanto las expectativas con respecto al uso del CPP-ACP como panacea para el tratamiento de las lesiones incipientes de caries. El primero de ellos realizado por M. Beerens, M. Van Der Veen et al. en 2010<sup>10</sup> investiga y compara en un ensayo clínico de 3 meses de duración los efectos de una pasta de CPP-ACP contra una pasta control, complementando la higiene habitual de dos grupos de pacientes que presentan al igual que en el primer estudio comentado, múltiples lesiones de mancha blanca post-ortodoncia. El método usado en este estudio para evaluar la progresión de las lesiones es la medición de la fluorescencia de las lesiones y el tamaño de estas. Tras finalizar el tiempo de estudio se observa que las lesiones han disminuido en fluorescencia en el grupo tratado con pasta de CPP-ACP, sin embargo no se observa diferencias con respecto al grupo control que presenta la misma mejoría. Por otro lado las lesiones se mantuvieron del mismo tamaño durante todo el estudio.

A una conclusión similar llega el estudio realizado por A. Brochner, C. Christensen et al. en 2011<sup>11</sup>, en otro ensayo clínico de características similares al comentado anteriormente con dos grupos de pacientes con lesiones blancas tras su ortodoncia, al grupo control se le aplica un 10% de CPP-ACP en forma de pasta

dentífrica una vez al día, y al grupo control una pasta dentífrica fluorada convencional. Tras 4 semanas de estudio también se observaron mejoras en la fluorescencia de las lesiones, sin diferencia significativa entre los grupos y la disminución del tamaño de las lesiones en un 68% en el grupo tratado con CPP-ACP y solo un 26% en el grupo tratado con la pasta convencional. Aun así, no es diferencia suficiente como para afirmar que los fosfopéptidos de la caseína sea el tratamiento más eficaz para este tipo de casos tras la ortodoncia.

Un cuarto estudio realizado por M. Robertson, C. Kau, et al. en 2011 <sup>12</sup> intentó evaluar la eficacia del CPP-ACP al igual que los anteriores pero esta vez durante el tratamiento de ortodoncia, no solo para valorar la posible regresión de lesiones de mancha blanca ya existentes sino para prevenir su aparición durante dicho tratamiento también. Tras 3 meses de estudio, 50 pacientes completaron el estudio, resultando en el grupo de estudio (tratado con MI Paste) una disminución de las superficies descalcificadas de 271 al comienzo del estudio a 126 tras finalizarlo, y en el grupo control un aumento de estas de 135 a 258, concluyendo así que el CPP-ACP es eficaz en la prevención de lesiones de mancha blanca.

Por último en 2013 el estudio realizado por G.Huang, B.Roloff-Chiang et al. <sup>13</sup> vuelve a poner en duda la eficacia de los fosfopéptidos de la caseína por encima de otros tipos de tratamientos o cuidados higiénicos. Se compararon tres grupos de pacientes de edad comprendida entre 12 a 20 años que presentaban lesiones y que habían finalizado su tratamiento ortodóntico dos meses atrás. Al primer grupo se le fue asignada la aplicación de MI Paste durante las 8 semanas de duración del estudio, una vez por día; el segundo grupo recibió una única sesión de barniz de flúor Previ Dent y al grupo control se le asignaron cuidados habituales de higiene oral en casa. La evaluación de los resultados fue realizada de forma fotográfica y aunque detectaron regresión de algunas lesiones en los tres grupos, no encontraron diferencias significativas entre ellos.

## **5.2 Eficacia de gomas de mascar en prevención y remineralización**

Otro campo de investigación acerca de la eficacia de los CPP-ACP es su adición a las gomas de mascar comerciales dada su facilidad para el consumo sobre todo entre los jóvenes y a su bajo coste. En 2007 J. Schirrmeister, R. Seger et al. <sup>14</sup> comparan los efectos de 4 chicles en lesiones de desmineralización artificiales producidas en esmalte bovino y colocadas mediante aparatología removible en el maxilar inferior. Dos de los chicles contenían fosfato dicálcico (3,9%), gluconato cálcico (1,8%) y lactato de calcio

(0,45%). Solo uno de ellos añadía además citrato de zinc. El tercer chicle contenía nanocomplejos de CPP-ACP y el último de ellos no contenía calcio alguno. Los sujetos masticaban el chicle durante 20 minutos y lo mantenían en boca durante otros 20 minutos adicionales, 4 veces al día durante 14 días por cada chicle. Por último se estableció un periodo control de 14 días sin goma de mascar. La evolución de las lesiones fue evaluada mediante microscopía y se concluyó que el uso de estos chicles no aportaba beneficio a la remineralización de las lesiones de caries incipientes a pesar del componente en calcio de alguno de ellos, al no encontrar diferencias significativas con respecto al aspecto de las lesiones inicialmente ni entre grupos. Los dos siguientes años surgieron otros dos estudios en los que se pretendía evaluar la eficacia de distintos tipos de chicles comerciales sobre las lesiones, en el primero de D. Manton, G. Walker et al. (2008) <sup>15</sup> se estudió la eficacia de los siguientes chicles comerciales: Trident White, Orbit y Orbit Profesional en la remineralización de lesiones de esmalte. Insertaron en los sujetos de estudio una aparatología removible palatina con especímenes de esmalte desmineralizado y se les asignó masticar los tres chicles durante periodos de 14 días (con descansos de 7 días entre intercambios de chicles), 4 veces al día durante 20 minutos. Tras finalizar el periodo de estudio se analizaron a microscopio los especímenes y se observó una remineralización significativamente mayor en TW ( $18,4 \pm 0,9\%$ ) que en Orbit ( $8,9 \pm 0,5\%$ ) y Orbit Profesional ( $10,5 \pm 0,9\%$ ), algo que atribuyen los autores a la presencia de fosfopéptidos de la caseína-fosfato de calcio amorfo en TW. Por lo que en este estudio si se encuentran beneficios en el uso de componentes de calcio, en concreto, de aquel del cual estamos realizando esta revisión. El segundo estudio acerca de la eficacia de este tipo de gomas de mascar, fue realizado en 2009 por F. Cai, P. Shen, G. Walker et al. <sup>16</sup> y en él se comparan Trident Xtra Care, Orbit Profesional, Orbit y Extra. Las características de este estudio son completamente similares a las del estudio del año anterior tanto en tiempo como en material y métodos; y la conclusión a la que llegan confirma la eficacia de los chicles con contenido en calcio en forma de CPP-ACP siendo Trident Xtra Care (el único de los cuatro estudiados que lo contiene) el más remineralizante de todos ( $20,67 \pm 1,05\%$ ). Orbit Profesional ( $12,43 \pm 0,64\%$ ) a pesar de contener carbonato cálcico y ácido cítrico/citrato para aumentar la solubilidad del calcio; este resultado además arroja luz sobre la importancia de la biodisponibilidad del ion calcio en la remineralización de este tipo de lesiones.

En 2008 también se realizó otro estudio de M. Morgan, G. Adams et al. <sup>17</sup>

investiga también la eficacia del CPP-ACP añadido en chicles. En concreto 50 mg de CPP-ACP frente al mismo chicle sin dicho contenido. El tamaño de la muestra en este estudio es el mayor entre los estudios descritos hasta el momento, contando con 2720 sujetos en edad escolar y divididos a su vez en grupo de estudio y grupo control asignándose a cada uno los chicles correspondientes. Los sujetos fueron instruidos para masticar la goma durante 10 minutos, tres veces al día (siendo una de esas veces supervisada por el propio centro de estudios), en un periodo de 24 meses. Tras dicho periodo, y mediante la evaluación profesional de placas de mordida radiográficas, se valora que los usuarios del chicle con el contenido en CPP-ACP han experimentado un enlentecimiento de la progresión y a su vez una mejora en la regresión de las caries proximales que presentaban.

N. Cochrane, P. Shen et al. en 2012 <sup>18</sup> realizaron otro estudio para comparar de nuevo un chicle con fosfopéptidos de la caseína-fosfato de calcio amorfo con otro sin este compuesto. Se colocaron en los sujetos de estudio de forma aleatorizada aparatos removibles palatinos (que usados en estudios anteriores) con barras de esmalte cariado. Algunas de esas placas eran cubiertas además con una malla o gasa para facilitar la retención de alimentos y la formación de placa. En este estudio también se observa una mayor remineralización tanto en las lesiones recubiertas como no recubiertas por malla con respecto al otro grupo.

### **5.3 Prevención y tratamiento de caries de la infancia temprana**

Los efectos de los fosfopéptidos de la caseína- fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) también han sido estudiados en la caries de la infancia temprana dado al grave problema de salud pública que supone así como a la diferencia en dieta, anatómica y funcional de los dientes temporales con respecto a sus sucesores definitivos.

T. Sitthisettapong, P. Phantumvanit et al en 2012 <sup>19</sup> estudiaron el efecto de la aplicación diaria de una pasta de CPP-ACP durante un año cuando se añade a un cepillado regular con pasta dentífrica fluorada para prevenir la caries en niños de edad preescolar (2½-3½). Se organizaron dos grupos, uno de ellos recibiría la pasta de CPP-ACP (n=150) y el otro un placebo (n=146). La evaluación se realizó siguiendo los criterios de ICDAS II al comienzo del estudio, a los 6 meses y al año. Encontrando al final del estudio un incremento en el número de caries de esmalte y dentina en ambos grupos por igual (p<0,001) y el número de caries que entraron en estado de regresión o

estabilidad no demostró tampoco diferencias entre grupos, por lo que este estudio concluyó que el CPP-ACP no aportaba beneficio adicional alguno a una higiene regular en casa.

Tampoco aporta evidencia de dicho efecto beneficioso, superior a otros tratamientos, los resultados obtenidos por el trabajo de K. Plonka, M. Pukallus et al. un año más tarde (2013) <sup>20</sup> en el cual se compara de forma similar, el cepillado dos veces al día con pasta fluorada, añadiendo la aplicación de una pasta de CPP-ACP una vez al día o la aplicación de un gel de clorhexidina al 0,12%. En este estudio se escogieron a los 622 al momento de nacer y se examinaron a los 6, 12, 18 y 24 meses de edad. A los 24 meses la incidencia de caris en el grupo que aplicaba el gel de CPP-ACP presentó una incidencia de caries de un 1%, el grupo que aplicaba clorhexidina un 2% y el grupo control un 2%, siendo la diferencia ínfima entre grupos.

#### **5.4 Control de la carga bacteriana salival y Streptococcus Mutans**

La prevención y la remineralización de las manchas blancas de esmalte no ha sido el único objetivo de los estudios acerca de la efectividad del CPP-ACP, también se ha intentado averiguar su posible influencia en la carga bacteriana salival así como concretamente en el recuento de Streptococcus Mutans tras su uso continuado tras un periodo de tiempo.

Estudios comentados anteriormente <sup>9,18,20</sup> evaluaron este aspecto además de su eficacia contra la caries, pero en ninguno de ellos se demuestra que este método sea efectivo. Se realizaron además otros dos estudios específicos para evaluar la respuesta bacteriana al uso de los fosfopéptidos de la caseína. El primero de ellos en 2013 realizado por M. Pukallus, K. Plonka, et al. <sup>21</sup> se muestra más optimista al encontrar resultados más favorables en el uso de CPP-ACP. Se investigó el efecto de un 10% de fosfopéptido de la caseína-fosfato de calcio amorfo en crema para reducir la colonización por S.Mutans y prevenir la caries de la infancia temprana. Se establecieron dos grupos de estudio en los cuales, el primer grupo recibió una dosis diaria de CPP-ACP y el segundo grupo ninguna durante el periodo eruptivo de la primera dentición. Durante 24 meses además se alertó y adiestró a las madres para que realizasen dos cepillados al día a sus hijos con una pasta dentífrica de bajo contenido en flúor en ambos grupos. Tras el tiempo de estudio, a los 24 meses se examinaron los resultados encontrando un menor porcentaje de niños colonizados por S. Mutans en el grupo que

había usado CPP-ACP (26%) respecto al grupo control (47%), por lo que concluyeron que el uso de CPP-ACP sí era efectivo para reducir el porcentaje bacteriano en niños de 24 meses aunque no la prevalencia de caries.

Sin embargo un año después la eficacia de este compuesto se volvía a poner en duda en el estudio de M. Martínez-Pavón, L. Duque Agudelo et al. en 2014 <sup>22</sup> en el que se valoran los efectos de dos chicles, el primero edulcorado con hexitol y con contenido en CPP-ACP y un segundo edulcorado con pentitol y sin contenido. Cada chicle se asignó a un grupo y se estableció un tercero sin chicle (control) entre los 130 sujetos que se prestaron voluntarios para el estudio. Los sujetos de estudio masticaron dos grajeas de chicle durante 20 minutos, 3 veces al día, tras las comidas. La evaluación salival se llevó a cabo a los 30 días desde el comienzo del estudio y se midieron valores de concentración de iones fosfato y calcio, la carga bacteriana, el recuento de *S. Mutans* y *Lactobacillus* spp., además del porcentaje de Gram -, todo ello en saliva estimulada (se realizaron mediciones pre y post intervención). Se observó que los niveles de placa visible eran reducidos en el grupo del chicle con CPP-ACP con respecto a los otros dos grupos aunque no con gran diferencia, y sin embargo los niveles de *S. Mutans* y *Lactobacillus* se vieron disminuidos en el otro grupo con el chicle sin CPP-ACP, por lo que la eficacia de los fosfopéptidos de la caseína volvía a quedar en el aire.

Por último en estudios de carácter general tampoco se observa una eficacia de los fosfopeptidos de la caseína ni del fosfato de calcio amorfo superior a otros tratamientos para las lesiones de caries en concreto en comparación con el flúor como en los estudios de S. Vanichvatana, P. Auychai et al. en 2013 <sup>23</sup>, C. Llana, AM. Leyda et al. en 2015 <sup>24</sup>, M. Memarpour, E. Fakhraei et al. en 2015 <sup>25</sup> y H. Meyer-Lueckel, R. Wierichs et al. en 2015 <sup>26</sup> concluyendo en este último que es mucho más efectivo para la remineralización de las lesiones de caries incipientes un cepillado más prolongado con pasta fluorada que el uso de una crema de CPP-ACP tras el cepillado convencional con pasta de flúor, independientemente del número de cepillados y de la accesibilidad de la zona. Un estudio en 2010 <sup>27</sup> también investigó los efectos de los fosfopeptidos de la caseína en las caries de esmalte, en fosas y fisuras, estableciendo dos grupos de estudio los cuales usaban como único método de higiene una pasta fluorada convencional e hilo dental y asignando sólo a uno de ellos el uso de una crema de CPP-ACP sobre los surcos afectados durante 3 minutos una vez al día. Tras las 3 semanas de la intervención comprobaron que los valores de DIAGNOdent (método de evaluación en este estudio)

no sufrieron cambios en el grupo control pero sí en el grupo asignado al CPP-ACP que presentó valores menores de fluorescencia tras 15 días ( $p=0,001$ ) y 22 días ( $p < 0,001$ ). También demostró cierta eficacia el estudio realizado por G. Ferrazano, I. Amato et al en 2011 <sup>28</sup> en el cual también se recurre (como en estudios anteriores) a la colocación de especímenes de esmalte desmineralizado externamente en 40 voluntarios de 10-16 años. Aunque en este estudio, el CPP-ACP no se compara con ninguna otra pasta o producto diferente.

También se han comparado los fosfopéptidos de la caseína con otros productos como el Ionómero de Vidrio en el estudio de R. Thepyou, W. Chanmitkul et al en 2013 <sup>29</sup>, en el cual se comprueba el efecto de ambos sobre la remineralización de caries interproximales, resultando más efectivo el uso de Ionómero de Vidrio en la remineralización superficial y el CPP-ACP en remineralización del cuerpo de la lesión; u otro estudio de 2014 de O. Yaziloglu, H. Ulukapi <sup>30</sup>, en el que se comparan y se valoran los efectos de distintos métodos no invasivos de remineralización como el CPP-ACP, la aplicación de ozono, el gel flúor fosfato acidulado, o un gel anti unión bacteriana (Clearfil Protect Bond) concluyendo que: El CPP-ACP paraliza la desmineralización y promueve la remineralización, el ozono es capaz de eliminar los microorganismos de las capas más superficiales de la lesión paralizando la desmineralización, pero sin eliminar los microorganismos más internos, y que el uso de flúor diariamente mejora la efectividad de otras técnicas no invasivas para el tratamiento de caries incipientes.

## 6. CONCLUSIONES

1. El uso del fosfopéptido de la caseína-fosfato de calcio amorfo es efectivo en la remineralización de caries incipiente o mancha blanca del esmalte aunque no existe evidencia suficiente que indique que es el mejor tratamiento no invasivo existente para este tipo de lesiones. Tampoco existe gran volumen de publicaciones acerca del tema.
2. El vehículo más efectivo para la aplicación del CPP-ACP es la goma de mascar. Cabe destacar que su uso en chicles comerciales aporta resultados satisfactorios prácticamente en todos los estudios y podría ser la vía clave para la administración de este compuesto con objeto de prevenir nuevas lesiones y paralizar la desmineralización de las ya existentes.
3. Los efectos del fosfopéptido de la caseína-fosfato de calcio amorfo se igualan en la mayoría de los estudios revisados a los del uso continuado de flúor.
4. No existe evidencia científica de su eficacia para reducir la carga bacteriana salival ni la colonización por *Streptococcus Mutans* (siendo prácticamente inexistente en los estudios analizados).
5. El CPP-ACP es eficaz en el tratamiento de manchas blancas post-ortodoncia y en ámbito general, sin embargo no existen grandes diferencias con respecto a otros tratamientos. Por otro lado, no aporta beneficios en la prevención o tratamiento de caries de la infancia temprana.

También es de mencionar que en prácticamente todos los estudios su aplicación ha estado combinada con el uso de pasta dentrífica fluorada por lo que cabría la posibilidad de que el flúor ayude a mejorar la eficacia del CPP-ACP.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. García Barbero J. Patología y Terapéutica Dental. Madrid: EDITORIAL SINTESIS,S.A; 2011
2. Bader JD, Shugars DA, Rozier G, Lohr KN, Bonito AJ, Nelson JP, et al. Diagnosis and management of dental caries. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* [Internet]. 2001 Feb [cited 2016 Feb 11];(36):1–4.
3. Gurunathan D, Somasundaram S, Kumar S. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a remineralizing agent of enamel. *Aust Dent J* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Jan 14];57(4):404–8.
4. Tellez M, Gomez J, Kaur S, Pretty IA, Ellwood R, Ismail AI. Non-surgical management methods of noncavitated carious lesions. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(1):79–96.
5. Young DA, Featherstone JDB. Caries management by risk assessment. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2013;41(1):53–63.
6. Azarpazhooh A, Limeback H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* [Internet]. American Dental Association; 2008;139(7):915–24; quiz 994–5.
7. Valencia J. Uso de los derivados de la caseína en los procedimientos de remineralización. *Rev Adm* [Internet]. 2012;LXIX(4):191–9.
8. Gurunathan D, Somasundaram S, Kumar S. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate: a remineralizing agent of enamel. *Aust Dent J* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Jan 14];57(4):404–8.
9. Bailey DL, Adams GG, Tsao CE, Hyslop a, Escobar K, Manton DJ, et al. Regression of post-orthodontic lesions by a remineralizing cream. *J Dent*

Res. 2009;88(12):1148–53.

10. Beerens MW, Van Der Veen MH, Van Beek H, Ten Cate JM. Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: A 3-month follow-up. *Eur J Oral Sci.* 2010;118(6):610–7.
11. Bröchner A, Christensen C, Kristensen B, Tranæus S, Karlsson L, Sonnesen L, et al. Treatment of post-orthodontic white spot lesions with casein phosphopeptide-stabilised amorphous calcium phosphate. *Clin Oral Investig.* 2011;15(3):369–73.
12. Robertson MA, Kau CH, English JD, Lee RP, Powers J, Nguyen JT. MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop [Internet].* 2011 Nov [cited 2016 Mar 28];140(5):660–8.
13. Huang GJ, Roloff-Chiang B, Mills BE, Shalchi S, Spiekerman C, Korpak AM, et al. Effectiveness of MI Paste Plus and PreviDent fluoride varnish for treatment of white spot lesions: a randomized controlled trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop [Internet].* 2013 Jan [cited 2016 Feb 29];143(1):31–41.
14. Schirrmester 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.
15. 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.
16. 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 [Internet].* 2009 Oct [cited 2016 Mar 29];37(10):763–8.

17. Morgan M V, 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* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Mar 15];42(3):171–84.
18. 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.
19. Sitthisettapong T, Phantumvanit P, Huebner C, DeRouen T. Effect of CPP-ACP Paste on Dental Caries in Primary Teeth: A Randomized Trial. *J Dent Res*. 2012;91(9):847–52.
20. Plonka KA, Pukallus ML, Holcombe TF, Barnett AG, Walsh LJ, Seow WK. Randomized controlled trial: a randomized controlled clinical trial comparing a remineralizing paste with an antibacterial gel to prevent early childhood caries. *Pediatr Dent* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Mar 15];35(1):8–12.
21. Pukallus ML, Plonka KA, Holcombe TF, Barnett AG, Walsh LJ, Seow WK. A randomized controlled trial of a 10 percent CPP-ACP cream to reduce mutans streptococci colonization. *Pediatr Dent* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Mar 28];35(7):550–5.
22. 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.
23. Vanichvatana S, Auychai P. Efficacy of two calcium phosphate pastes on the remineralization of artificial caries: a randomized controlled double-blind in

- situ study. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2013;5(4):224–8.
24. Llana C, Leyda AM, Forner L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study. *Eur J Paediatr Dent*. 2015;16(3):181–6.
  25. Memarpour M, Fakhraei S, Dadaein S, Vassoughi M. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: A randomized clinical trial. *Med Princ Pract*. 2015;24(3):231–7.
  26. Meyer-Lueckel H, Wierichs RJ, Schellwien T, Paris S. Remineralizing efficacy of a CPP-ACP cream on enamel caries lesions in situ. *Caries Res*. 2015;49(1):56–62.
  27. Altenburger MJ, Gmeiner B, Hellwig E, Wrbas KT, Schirrmeister JF. The evaluation of fluorescence changes after application of casein phosphopeptides (CPP) and amorphous calcium phosphate (ACP) on early carious lesions. *Am J Dent* [Internet]. 2010;23(4):188–92.
  28. Ferrazzano GF, Amato I, Cantile T, Sangianantoni G, Ingenito A. In vivo remineralising effect of GC Tooth Mousse on early dental enamel lesions: SEM analysis. *Int Dent J*. 2011;61(4):210–6.
  29. Thepyou R, Chanmitkul W, Thanatvarakorn O, Hamba H, Chob-Isara W, Trairatvorakul C, et al. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and glass ionomer show distinct effects in the remineralization of proximal artificial caries lesion in situ. *Dent Mater J* [Internet]. 2013;32(4):648–53.
  30. Yazioğlu O, Ulukapi H. The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: An in vivo study. *Int Dent J*. 2014;64(1):1–11.