



**Universidad
Europea** VALENCIA

Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo Fin de Grado

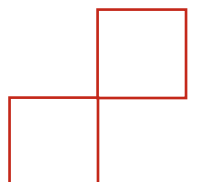
Curso 2021-22

**EFICACIA DEL EFECTO REMINERALIZANTE SOBRE LESIONES DE
CARIES INCIPIENTES DEL PEPTIDO DE AUTO-ENSAMBLAJE PAE
11-4 (SAP 11-4) EN COMPARACION CON EL FLUORURO Y OTROS
PRODUCTOS BIOMIMÉTICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por: Louis FOUREL

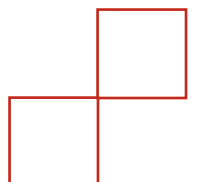
Tutor: Angel del CAMPO

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com



INDICE

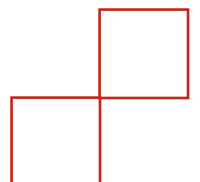
SIGLAS Y SÍMBOLOS	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
PALABRAS CLAVES	6
1. INTRODUCCIÓN:	7
1.1. Estructura del diente. Composición del esmalte.	7
1.2. Que es la caries dental. Problema actual.	7
1.3. Estadios de caries, ICDAS 1 y 2	9
1.4. Métodos de detección	10
1.5. Remineralización	11
1.6. El SAP 11-4	14
1.7. Justificación, hipótesis y objetivos:	15
2. MATERIALES Y MÉTODOS	15
2.1. Pregunta PICO:	16
2.2. Criterios de elegibilidad:	16
2.2.1. Criterios de inclusión:	16
2.2.2. Criterios de exclusión	17
2.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	17
2.4. Proceso de selección de los estudios	18
2.5. Extracción de los datos	19
2.6. Riesgo del sesgo	19
3. RESULTADOS	20
3.1. Selección de estudios. Flow chart	20
3.2. Análisis de las características de los estudios revisados	22
3.3. Evaluación del riesgo de sesgo	25
3.4. Síntesis de los resultados	27
4. DISCUSIÓN	33
5. CONCLUSIÓN	38
6. BIBLIOGRAFÍA	39
7. ANEXOS	41





SIGLAS Y SÍMBOLOS

- **CPP-ACP** : Casein phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate (fosfopéptido de caseína-Fosfato de calcio amorfo)
- **CPP-ACPF** : Casein phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate Fluoride (fosfopéptido de caseína-Fluoruro de fosfato calcico amorfo)
- **ICDAS** : International Caries Detection and Assessment System (Sistema Internacional para la detección y la evaluación de la caries.
- **QLF** : Quantitative Light-induced Fluorescence (fluorescencia Cuantitativa Inducida por Luz)
- **SAP 11-4**: Self-Assembling Peptid (Peptido de auto-ensamblaje 11-4).
- **SMH**: Surface Micro-Hardness (Microdureza superficial)



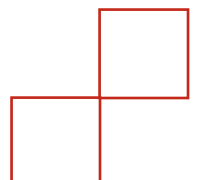
RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, la caries dental es una de las enfermedades más comunes. En sus estadios iniciales, suele producir cambios de colores blanquecinos y es todavía reversible gracias al uso de productos remineralizantes como el flúor que es el más empleado. Para disminuir las cantidades de flúor que es un neurotóxico, se empiezan a buscar alternativas, como el péptido de auto-ensamblado 11-4 (SAP 11-4). Es un material biomimético que funciona creando una red sobre la cual puede haber una formación de cristales de hidroxapatita de novo, mediante la atracción de iones de calcio y fosfato. El objetivo de este estudio es comparar el efecto remineralizante del SAP 11-4 con el fluoruro para saber cuál remineraliza de manera más eficaz las caries incipientes (ICDAS 1 y 2).

Materiales y métodos: Este trabajo ha sido realizado siguiendo la guía PRISMA. Se ha realizado una búsqueda digital en las bases de datos PMC, Medline central, Science direct y proquest, entre octubre de 2021 y febrero de 2022, para encontrar artículos que comparan el SAP 11-4 y el flúor en dientes definitivos con caries incipientes no cavitadas. Para verificar la validez de los artículos estudiados se ha usado la guía CASP para los ensayos clínicos aleatorizados y la guía Consort para los estudios in vitro.

Resultados: de los 7 artículos, 6 han comparado el SAP 11-4 con un barniz de flúor y uno lo ha comparado combinado con CPP-ACPF y con flúor. Con varios métodos de diagnóstico (Diagnodent, SMH, QLF, cambios morfométricos), todos los autores han encontrado resultados en favor a una mejor remineralización por parte del SAP 11-4 y un potencial aún mejor cuando se combina con otros productos.

Conclusión: Tras revisar la bibliografía, parece que el SAP 11-4 tiene un efecto remineralizante mayor que los fluoruros, y que permite potenciar la eficacia de estos cuando se combinan.





ABSTRACT

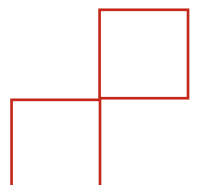
Introduction: Dental caries is one of the most common diseases in the world. In its initial stages, it usually produces whitish color changes and is still reversible thanks to the use of remineralizing products such as fluoride, which is the most commonly used. In order to reduce the amount of fluoride, which is neurotoxic, alternatives are being looked for, such as self-assembling peptide 11-4 (SAP 11-4). It is a biomimetic material that works by creating a network on which de novo hydroxyapatite crystal formation can occur by attracting calcium and phosphate ions.

The aim of this study is to compare the remineralizing effect of SAP 11-4 with fluoride to find out which one remineralizes incipient caries more effectively (ICDAS 1 and 2).

Materials and methods: This study was carried out according to the PRISMA guidelines. A digital search was carried out in the PMC, Medline central, Science direct and proquest databases between October 2021 and February 2022 to find articles comparing SAP 11-4 and fluoride in permanent teeth with non-cavitated incipient caries. To verify the validity of the articles studied, the CASP guide was used for randomized clinical trials and the Consort guide for in vitro studies.

Results: of the 7 articles, 6 compared SAP 11-4 with a fluoride varnish and one compared it combined with CPP-ACPF and fluoride. With various diagnostic methods (Diagnodent, SMH, QLF, morphometric changes), all authors have found results in favor of better remineralization by SAP 11-4 and an even better potential when combined with other products.

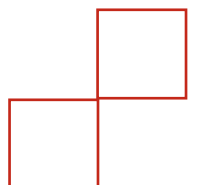
Conclusion: After reviewing the literature, it seems that SAP 11-4 has a greater remineralizing effect than fluorides, and that it can enhance the efficacy of fluorides when combined.





PALABRAS CLAVES

Dentistry, white spot lesions, Remineralization, Fluor, Self assembling peptid, SAP 11-4,
Non invasive dentistry.



1. INTRODUCCIÓN:

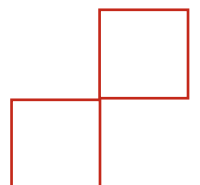
1.1. Estructura del diente. Composición del esmalte.

Anatómicamente el diente humano está dividido en 2 partes, la corona que es la parte clínica que observamos y la raíz que se encuentra dentro del proceso alveolar de los maxilares. La corona está formada por una capa de esmalte que rodea la dentina y la pulpa. Este esmalte es la barrera que protege el diente de todos los ataques de bacterias, ácidos, cambios de temperatura o fuerzas externas. Es su composición, la que le da esa dureza con la cual desarrolla su función protectora. La mayor parte del esmalte (95%) está compuesta por una parte inorgánica, otra una parte orgánica (1-2%) y el resto es agua (2-4%). (1) La parte inorgánica está compuesta por cristales de hidroxiapatita, cuya fórmula química es: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Estos cristales son simétricos y tienen una forma hexagonal, la unión de todos ellos vienen a formar la parte más dura del esmalte. (1)

1.2. Que es la caries dental. Problema actual.

A nivel mundial, la caries dental es una de las enfermedades más comunes del ser humano, se puede dar a cualquier edad y es la principal causa de dolor oral y pérdida de dientes. Puede detenerse y potencialmente revertirse en sus primeras etapas, sin embargo, no se auto-limita por lo que si no es atendida puede progresar hasta la destrucción del diente. (1-8)

“La caries dental es la destrucción localizada de los tejidos duros dentales susceptibles por los subproductos ácidos de la fermentación bacteriana de los carbohidratos de la dieta.” (2) Es una enfermedad crónica que progresa de forma lenta destruyendo los tejidos dentales sino es tratada adecuadamente. Es multifactorial y está influenciada por factores como la composición de la dieta, el flujo y la composición de

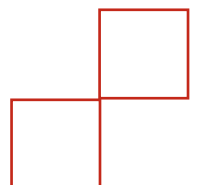


la saliva, la higiene dental, la cantidad de flúor al que están expuestos los dientes y también existe un factor genético. (2–5)

Cuando la saliva entra en contacto con los dientes, forma una película llamada biofilm. Las bacterias que se encuentran de forma natural en la boca se pueden unir a este biofilm y así formar la placa dental, la cual está formada por varios polisacáridos, glicoproteínas, bacterias y otros compuestos. La caries es el resultado de la metabolización de los carbohidratos de la dieta por parte de las bacterias, produciéndose un subproducto en forma de ácido. Este ácido disminuye el pH de manera local donde se encuentran las bacterias. (2) El problema es que los cristales de hidroxiapatita que forman el esmalte y que protegen los dientes son solubles si el pH disminuye por debajo de un valor de 5,4. (2,4,7) La disolución de estos cristales de hidroxiapatita es lo que llamamos desmineralización del esmalte, y eso conlleva a una pérdida de la barrera de defensa del diente y lo hace más susceptible a los ataques ácidos y bacterianos, los cuales pueden producir varios cambios en el esmalte desde un cambio de color hasta la cavitación.

La caries dental en sus estadios iniciales no causa problemas excepto estéticos, por ejemplo, las manchas blancas que se pueden observar en lesiones incipientes. Sin embargo, si la lesión cariosa avanza, puede haber dolor y la cavitación puede causar una infección si llega a la pulpa y/o al periápice. Además de los problemas sistémicos, la caries dental puede impactar sobre el aspecto sociológico de la persona, ya que muchas veces impide que quien la padece pueda sonreír. Como hablamos de una enfermedad muy prevalente a nivel mundial, hay una afectación también a nivel económico para su tratamiento (3)

Al ser una enfermedad multifactorial, tenemos una ventaja ya que podemos intervenirla modificando sus factores y logrando de esta forma su curación y prevención.



1.3. Estadios de caries, ICDAS 1 y 2

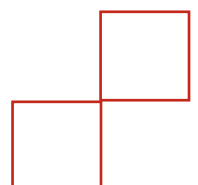
La caries dental al ser un proceso crónico pasa por diferentes estadios. El Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Caries (ICDAS) se desarrolló como un sistema estandarizado basado en la evidencia y que conduce a obtener una información de calidad y así tomar las decisiones más adecuadas sobre el diagnóstico, pronóstico y manejo clínico de la lesión cariosa tanto a nivel individual como de Salud Pública [Pitts, 2004]. Este sistema de clasificación está constituido por 6 estadios, que permiten una clasificación rápida y una comunicación eficaz entre dentistas cuando hablan de algún caso. (8,9)

Los estadios del sistema ICDAS se nombran mediante un código desde el 0 al 6:

Código	Descripción
0	Sano
1	Primer cambio visual en esmalte. (Observable después de secado prolongado o estar limitado al fondo de una fosa o fisura)
2	Un marcado cambio visual en esmalte sin secar
3	Ruptura localizada en esmalte (sin signos visuales de afectación dentinaria)
4	Sombra oscura de la dentina adyacente
5	Cavitación franca con dentina visible
6	Cavitación amplia con dentina visible

Tabla 1: Tabla del código ICDAS y a que corresponde cada estadio.

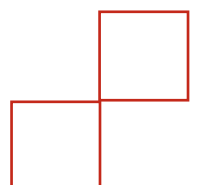
Los estadios que se evalúan en este trabajo son los estadios 1 y 2, en los cuales el esmalte todavía no presenta cavitación y la dentina no está afectada.



1.4. Métodos de detección

Las caries se pueden detectar en la superficie dental utilizando los métodos más convencionales, el visual y el táctil. En el método visual solo utilizamos nuestros propios ojos y para el táctil podemos usar una sonda OMS para explorar las diferentes superficies dentales buscando signos de desmineralización o de ruptura en el esmalte, posteriormente podemos utilizar el sistema ICDAS para su clasificación. En este trabajo nos vamos a interesar en las caries incipientes, o lesiones de manchas blancas. Son lesiones que entran en los estadios 1 y 2 de la clasificación ICDAS y que habitualmente no se aprecian en las radiografías. Las caries en estos estadios se localizan únicamente a nivel del esmalte y son consideradas como lesiones reversibles, es decir, al no estar aun cavitadas pueden ser remineralizadas mediante el uso de fluoruros y otros productos.

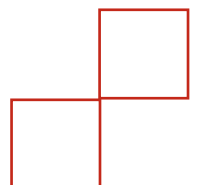
La caries no es simplemente una desmineralización del esmalte en un tiempo. Es un desequilibrio en el fenómeno de desmineralización/remineralización de los dientes, donde se llega a un punto de desmineralización tan alto que los procesos naturales o diarios de remineralización no pueden lograr su efecto. De hecho, cada día en la cavidad oral, se dan procesos de remineralización y desmineralización simultáneamente. Al ingerir alimentos diariamente, las bacterias tienen el aporte de carbohidratos que les permite vivir e iniciar la producción de ácido el cual desmineraliza el esmalte. La saliva ayuda de diferente forma a disminuir el avance de la lesión cariosa. El efecto tampón o “neutralizador” es una de las principales funciones de la saliva, ya que el contenido de bicarbonato mantiene neutro el pH y de esta forma se disminuye la velocidad de disolución de la hidroxiapatita. (6) Tiene también agentes antimicrobianos capaces de neutralizar los microorganismos que a su vez bajan el pH oral, o proteínas que se unen a los carbohidratos impidiendo la llegada de nutrientes a dichos microorganismos. (6)



1.5. Remineralización

Las lesiones cariosas en sus estadios iniciales sobre el esmalte pueden ser revertidas mediante un proceso de remineralización; siempre y cuando este tejido no se haya cavitado. Como lo hemos dicho antes, son ciclos de desmineralización y remineralización que se siguen día a día. La remineralización fue definida por Silverstone en 1977 como el proceso de reparación del esmalte desmineralizado mediante la recristalización de las sales minerales del diente. (4) Esta remineralización puede ocurrir si hay una concentración suficiente de iones de calcio y fosfato y si el pH es neutro. Los cristales de hidroxiapatita parcialmente destruidos por los ácidos van a reconstruirse y podrán sufrir otro ataque ácido sin llegar a la cavitación. (4) Estos iones que necesita el esmalte para remineralizarse se pueden encontrar en la saliva, que es rica en iones de calcio y fosfato. (4) Otros estudios muestran que la remineralización natural no es del todo suficiente sobre las manchas blancas, y que la mayoría de estas lesiones pueden durar hasta 2 años sin remineralizarse sino se hace con un método apropiado de remineralización, y que, en caso de lograrse, solo lo hacen a nivel superficial ya que la baja concentración de iones de la saliva no que llega hasta la lesión. (10)

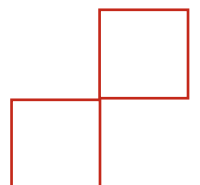
La saliva no es la única que aporta los iones que permiten remineralizar el esmalte. Cada día cuando nos cepillamos los dientes con una pasta fluorada, reforzamos el esmalte. El flúor también ha sido implementado en nuestra vida cotidiana durante las campañas de fluoración del agua, la comercialización de sal fluorada, o simplemente se encuentra en algunos alimentos. Las pastas dentales con fluoruro es el método más importante para la prevención de las lesiones cariosas, puede haber con concentración de flúor baja (440 ppm), mediana (de 1000 a 1450 ppm) o una alta concentración para casos especiales (5,000 ppm). La actividad principal del flúor sobre el esmalte del diente es atraer los iones de calcio y fluoruro para formar nuevos cristales llamados de fluorapatita, dichos cristales son similares a los de hidroxiapatita, aunque más resistentes a los ataques ácidos, pudiéndose mantener sin disolverse hasta un pH de 4,5, con lo cual, se evita la desmineralización del esmalte si la fluorapatita está presente. (5)



Hoy en día existen varios métodos de fluorización de los dientes, se usan de manera preventiva como el gel de flúor que se pone en una cubeta durante aproximadamente 5 minutos sobre los dientes, las pastas dentífricas y enjuagues y también se usan barnices con alta concentración como el Duraphat® que lleva 5000 ppm de flúor. Estos últimos se pueden también usar de manera terapéutica para remineralizar los dientes que tienen caries clasificadas como ICDAS 1 y 2 y que todavía son reversibles. (10) Aunque el flúor este considerado como la “regla de oro” (Gold standard) para la remineralización (10), tiene sus problemas y limitaciones. La remineralización de los dientes mediante el uso de fluoruros que se mezclan a la saliva solo llegan hasta los 30 µm de la superficie del esmalte. (4) Esto significa que no tiene efecto ni estético ni mecánico sobre la lesión que se encuentra a nivel subsuperficial (4). Aunque se usan medidas de prevención como la pasta dental fluorada se ha visto en los últimos años un aumento en el índice de caries, varios estudios lo atribuyen a la dieta que ha cambiado en todo el mundo, ya que cada vez se consumen mayor cantidad de alimentos procesados y con una tasa mayor de carbohidratos. Este cambio en la dieta parece limitar el potencial de reparación del flúor, sin embargo, en condiciones fisiológicas, los mecanismos de la saliva y del flúor son suficientes para proteger los dientes. (10) El problema es que no se pueden solo aumentar las concentraciones de flúor en las pastas dentales, porque el flúor ha sido clasificado recientemente como un neurotóxico. (10) Además, los niños se encuentran ya expuestos al flúor por diferentes fuentes que subir la concentración de este ion mineral podría elevar la tasa de fluorosis dental. (10)

Siguiendo los principios de la Odontología mínimamente invasiva y a la vez solucionar los problemas del flúor, se empiezan a estudiar y usar materiales o sustancias que permiten suprimir o disminuir la tasa de fluoruros necesaria para obtener buenos resultados en dientes desmineralizados. Existen ya varios tipos como son los péptidos biomiméticos que regeneran la lesión, los materiales bioactivos (como el CPP-ACPF), los que promueven la remineralización por parte del flúor, o los que simplemente aportan iones para remineralizar la lesión. (10,11)

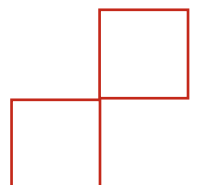
Los requerimientos de un agente remineralizante son los siguientes (5):



- Debe difundirse bajo la superficie o depositar iones de fosfato y calcio sub-superficialmente.
- No aportar un exceso de calcio
- No favorecer la formación de cálculos
- Deben de funcionar en un medio con un pH ácido
- Funcionar en pacientes con xerostomía
- Potenciar las propiedades remineralizantes de la saliva
- Mostrar un beneficio frente al flúor

Dentro de las nuevas estrategias para el tratamiento de lesiones cariosas que se encuentran en las primeras fases de desmineralización encontramos el péptido auto-ensamblable 11-4 o SAP 11-4 por sus siglas en inglés Self Assembling Peptide 11-4. El uso de este péptido de auto-ensamblaje se basa en un enfoque biomimético. Se trata de una simulación del proceso de mineralización del esmalte, donde una supuesta reacción química de atracción de los iones de calcio (carga positiva) con proteínas no colágenas, que poseen una carga negativa. Es un fenómeno que se centra en imitar el proceso de mineralización natural del esmalte y que permite ayudar la remineralización de caries incipientes. Funciona creando una red sobre la cual puede haber una formación de cristales de hidroxiapatita de novo. (11)

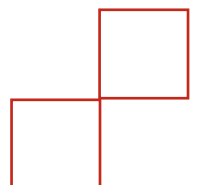
Un péptido auto-ensamblado es un conjunto de aminoácidos que se pueden organizar para tener una forma diferente a la inicial, esta organización se hace según diferentes variables como son la temperatura, el pH, etc...



1.6. El SAP 11-4

El SAP 11-4 está constituido por la siguiente cadena de aminoácidos: Ace-Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe-Glu-Gln-Gln-NH₂. En condiciones adecuadas puede cambiar su forma y transformarse en una nano-estructura, si muchos péptidos sufren esta transformación crean un andamio sobre el cual se pueden depositar cristales de hidroxiapatita. La condición necesaria para obtener esta transformación es una disminución del pH, que ya está presente en la lesión cariosa. Por lo tanto, cuando se deposita el SAP 11-4, el ambiente está suficientemente ácido para transformarse y proporcionar dicho andamio. (11) En los primeros estadios de la caries dental, aunque no está considerada como cavitada, hay porosidades microscópicas que se crean en el esmalte, que es donde el SAP 11-4 líquido va a actuar, rellenándolas y cambiando de forma para tener una viscosidad más alta, reteniéndose en las micro-porosidades donde forma una matriz para que los cristales de hidroxiapatita se depositen y remineralicen el esmalte. Este proceso es muy similar a lo que sucede durante la formación de los dientes. (11) La remineralización del diente se hace mediante la incorporación de iones de calcio y fósforo provenientes de la saliva, los cuales forman cristales sobre los péptidos. (11) También se puede añadir fluoruros y el SAP 11-4 que sirve como potenciador de este. (11)

El SAP 11-4 con sus propiedades podría ser un material que responde a las necesidades actuales de la odontología, con su efecto remineralizante de los tejidos puede formar perfectamente parte de la Odontología Mínimamente Invasiva (OMI) sobre la cual se enfocan mucho los dentistas de hoy, ya que su poder potenciador sobre el flúor reduciría la ingesta excesiva de este mineral. (11)



1.7. Justificación, hipótesis y objetivos:

Debido al cambio actual que existe hasta la remineralización y los nuevos métodos de detección que tenemos en actualidad, es importante observar las caries en sus primeros estadios para poder remineralizarlas sin tener que usar métodos invasivos. La utilización de nuevos productos como el SAP 11-4 reduciría la utilización de fluoruros en alta concentración obteniéndose resultados similares o aun mejores. Por eso investigamos su eficacia frente a los fluoruros.

La hipótesis de este trabajo es que el SAP 11-4 remineraliza las caries incipientes de manera más eficaz que los fluoruros y los otros biomiméticos.

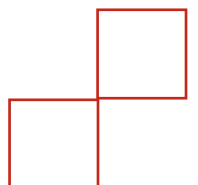
El objetivo principal de esta revisión sistemática es comparar la eficacia del efecto remineralizante del SAP 11-4 y del fluoruro sobre lesiones cariosas incipientes (Códigos ICDAS 1 y 2)

Objetivos secundarios:

- Comparar el efecto remineralizante del SAP 11-4 con otros materiales biomiméticos.
- Estudiar la sinergia entre el SAP 11-4 y el flúor en la remineralización de caries incipientes.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se ha realizado de acuerdo con los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analyses) actualizado en 2020.



2.1. Pregunta PICO:

Este trabajo ha seguido la estrategia de la pregunta PICO siguiente: ¿Es el SAP 11-4 más eficaz para remineralizar las caries incipientes (código ICDAS 1 y 2) que el fluoruro?

Parámetro PICO	Criterios de inclusión
P	Lesiones de caries incipientes (ICDAS 1 y 2).
I	Remineralización de las lesiones de caries incipientes.
C	Comparativa de la efectividad entre el uso de fluoruros y del SAP 11-4
O	Análisis del efecto remineralizante de cada uno de los materiales

Tabla 2: Estrategia PICO

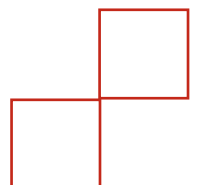
2.2. Criterios de elegibilidad:

2.2.1. Criterios de inclusión:

Para seleccionar los artículos, los criterios de inclusión eran:

- Artículos publicados en los 10 últimos años.
- Artículos de tipo ensayos clínicos y/o informe científico.
- Deben tratar del efecto remineralizante del SAP 11-4 comparado con el de un fluoruro.
- Estudios sobre caries clasificadas como ICDAS 1 y 2 o que solo sean en esmalte de diente definitivo humano o bovino.

La búsqueda se ha hecho únicamente de forma digital sobre PMC/MedLine central, Science Direct y Proquest, solo artículos en inglés han sido seleccionados.



2.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de la búsqueda eran:

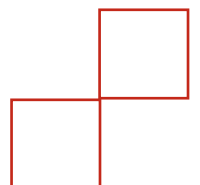
- Artículo publicado hace más de 10 años.
- Revisiones sistemáticas
- Estudio en dientes deciduales
- Estudio sobre caries en dentina o cavitadas.
- Si no seguían las instrucciones del fabricante.
- Si usaban un método invasivo de restauración de los dientes.
- No comparan el SAP 11-4 con un fluoruro.

2.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Base de datos	Palabras claves	Numero de artículos	Fecha
PubMed Central	(((dentistry) AND self assembling peptide) AND white spot lesions) AND remineralization	51	21 de febrero 2022
Medline Complete		9	
Proquest		332	
Science direct		24	

Tabla 3: Resumen de la búsqueda

Las bases de datos que han sido usadas son sitios web que reagrupan publicaciones científicas y que son alimentadas frecuentemente, así se ha podido obtener un mayor número de resultados y artículos más recientes. Las 3 bases de



datos que han sido usadas son: PubMed Central/Medline complete, Proquest y Science Direct, porque tienen un numero de publicaciones importante.

La última búsqueda ha sido hecha el 21 de febrero 2022.

La búsqueda permite entender y comparar los diferentes resultados obtenidos en artículos sobre la comparación de la efectividad entre el SAP 11-4 y los fluoruros, y además la comparación entre el SAP 11-4 y otros biomimeticos.

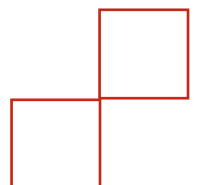
En las bases de datos se han puesto las palabras siguientes para encontrar los artículos: “(((dentistry) AND self assembling peptide) AND white spot lesions) AND remineralization”.

Se han buscado los artículos tratando de la comparación entre el SAP 11-4 y los fluoruros y se han puesto como criterios de búsqueda un límite de fecha de publicación de los 10 últimos años.

Para estrechar la búsqueda, se ha utilizado la estrategia PICO (Población, intervención, comparación, resultados) que esta resumida en la tabla 2.

2.4. Proceso de selección de los estudios

Con las palabras claves “(((dentistry) AND self assembling peptide) AND white spot lesions) AND remineralization”, se han encontrado 51 artículos en Pub Med Central en febrero de 2022, y 9 en Medline complete a la misma fecha. Con las mismas palabras se han encontrado 332 resultados en Proquest, y 24 en Science Direct en febrero de 2022. El total de artículos obtenidos entre las bases de datos es de 416. Después de haber leído los títulos, se han eliminado 40 artículos de PMC, y 6 de Medline Complete que eran duplicados. En Proquest se han excluido 330 artículos después de haber leído los títulos, que no eran interesantes o duplicados, y uno después de haber leído el abstracto. No se han seleccionado artículos de Science Direct porque no eran interesantes y uno que era un duplicado.



Se han excluido artículos después de la lectura del título, después de la lectura del abstracto, y después de la lectura del artículo completo. Eran artículos considerados como no interesantes para la revisión sistemática o que presentaban uno de los criterios de exclusión.

Los artículos que cumplían con los criterios de inclusión fueron seleccionados y finalmente fueron 7 artículos los que respondían a los criterios de inclusión y exclusión.

La búsqueda fue corroborada también por otra persona (E.G), que ha leído los abstractos de los artículos, y ha aceptado o rechazado los artículos en función de los criterios de inclusión y de exclusión de este trabajo.

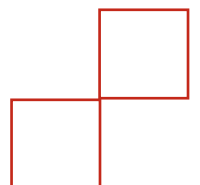
2.5. Extracción de los datos

Los artículos seleccionados después de la lectura crítica han sido leído más en detalles para valorar y sacar los datos que eran importantes y útiles para la revisión sistemática.

Se ha hecho una tabla (Tabla 5) recopilando el tipo de dientes usados en el estudio, el tipo de caries con el cual trabajan en el estudio (artificial o natural), el número de productos remineralizantes comparados, y el método usado para valorar el estado de las caries. Esta tabla sirve para evaluar que artículos podían ser comparados entre ellos y para sacar los datos que son interesantes en los artículos.

2.6. Riesgo del sesgo

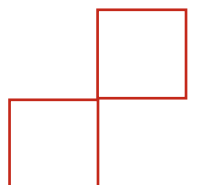
Para evaluar el riesgo de sesgo de los artículos seleccionados para esta revisión sistemática, se han utilizado la guía CASP para los ensayos clínicos aleatorizados, y la guía CONSORT para los estudios in vitro.



3. RESULTADOS

3.1. Selección de estudios. Flow chart

Con la búsqueda inicial se identificaron 416 artículos, después de un cribado de títulos y resúmenes se evaluaron la elegibilidad de 14 artículos. Tras leer el texto completo, se excluyeron 7 artículos que no respetaban los criterios de inclusión y exclusión. 7 artículos se incluyeron en el este estudio por un total de 326 dientes dentro de los cuales hay 60 dientes bovinos, 88 dientes humanos extraídos y 178 dientes en boca. 4 de los estudios son estudios in vitro (12, 13, 16, 17) y 3 son ensayos clínicos aleatorizados (14, 15, 18). Todos estudian la eficacia remineralizadora del SAP 11-4, 2 con el método de fluorescencia cuantitativa Inducida por Luz (QLF) (12, 16), 2 con el método Diagnodent (14, 15), 2 con el método de la microdureza superficial (SMH) (13, 17) y 2 con el estudio morfométrico (14, 18). Los estudios duraron de 21 días a 360 días. Se resumen las informaciones de cada artículo en la tabla 5.



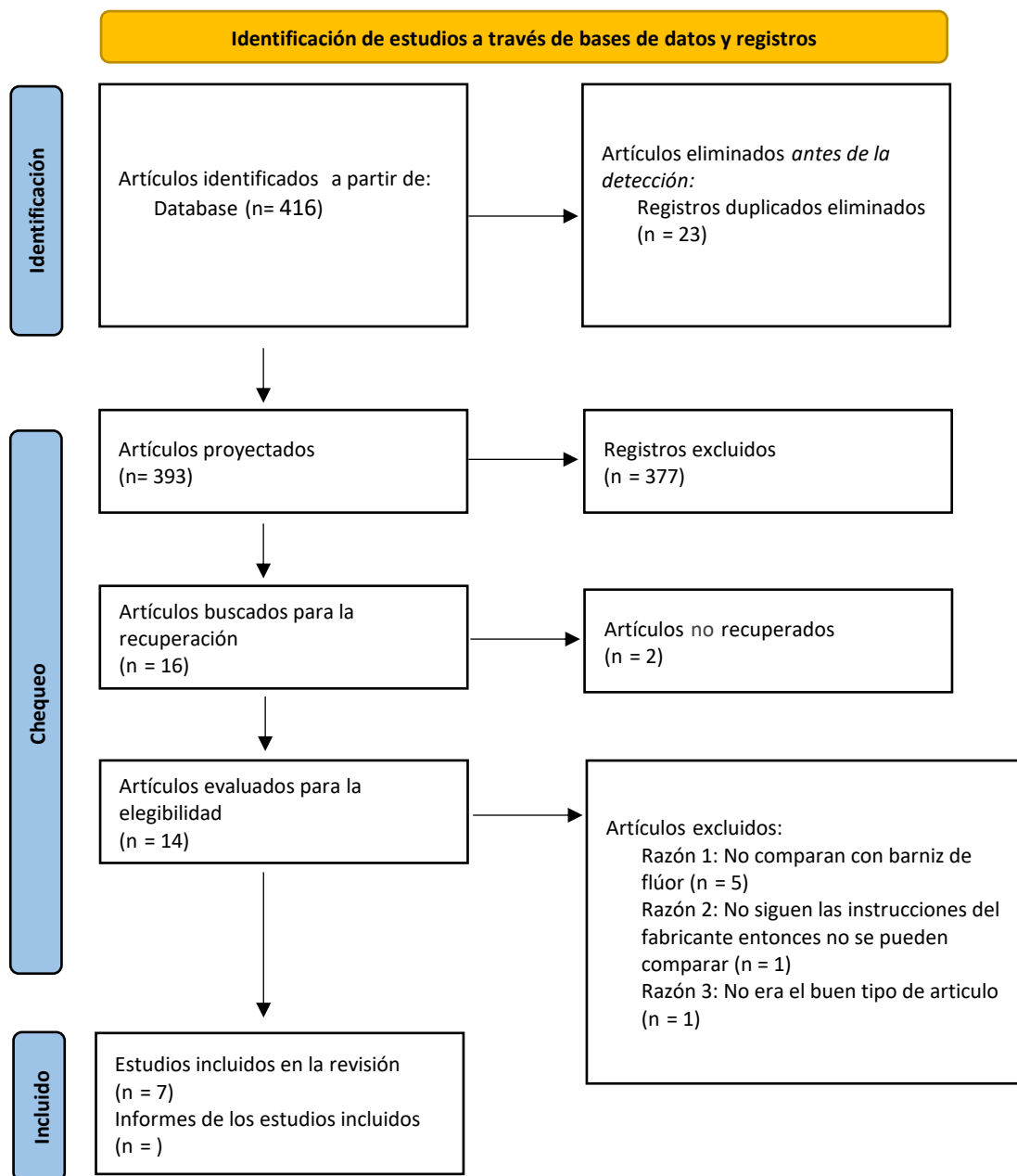
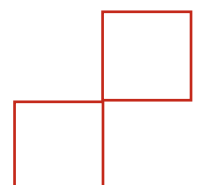


Tabla 4: Diagrama de flujo de la búsqueda



3.2. Análisis de las características de los estudios revisados

Autor y año	Título y tipo del artículo	Objetivo	Tipo de dientes usados / tipo de caries / número de dientes y grupos	Productos comparados	Método de estudio de las caries	Duración del estudio y número de medidas
Y. Sezici et al. (12) 2021	Comparative evaluation of fluoride varnishes, self-assembling peptide-based remineralization agent, and enamel matrix protein derivative on artificial enamel remineralization in vitro Estudio in vitro	Comparar el efecto de la aplicación tópica de barniz de flúor convencional, barniz de flúor fotocurable, SAP 11-4, y proteínas de la matriz del esmalte en el tratamiento de la desmineralización del esmalte in vitro mediante QLF.	Incisivos de bovinos Artificiales 60 dientes (n=10/grupos)	<u>5 productos:</u> - Proteínas de la matriz del esmalte (Emdogain) - SAP 11-4 (Curodont Repair) - 2 Barnices de flúor (Duraphat y Enamel Pro Varnish) - Barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT) - 1 Grupo control	QLF	<u>21 días y 4 medidas:</u> T0: inicio después de desmineralización T1: 7 días T2: 14 días T3: 21 días
D. Kamal et al. (13) 2020	Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An <i>in vitro</i> study Estudio in vitro	Evaluar el potencial remineralizante del SAP 11-4 combinado con fosfopeptido de caseína fluoruro de calcio amorfo (CPP-ACPF) o productos basados en fluoruros.	Molares humanos sanos extraídos Artificiales 16 molares (6 grupos)	<u>3 productos:</u> - Barniz de flúor (Bifluoride 10) - Barniz de CPP-ACPF (MI-Varnish) - SAP 11-4 (Curodont Repair) <u>6 grupos:</u> 1: Grupo de control en saliva artificial 2: Barniz de flúor 3: CPP-ACPF 4: SAP 11-4 5: SAP 11-4 + Barniz de flúor 6: SAP 11-4 + CPP-ACPF	- SMH - Examen con microscopio electrónico de barrido (SEM) - Análisis estadístico	<u>4 semanas y 3 medidas:</u> 1: después de desmineralización 2: 1 semana de remineralización 3: 4 semanas de remineralización

<p>P. Kondelova et al. (14) 2020</p>	<p>Efficacy of P₁₁₋₄ for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>Investigar la eficacia del SAP 11-4 en el tratamiento de caries incipientes comparándolo con el efecto de un placebo, un barniz de flúor y el efecto del SAP 11-4 combinado con el barniz de flúor, para evaluar la influencia que tienen.</p>	<p>Dientes en boca con caries incipientes Naturales 44 pacientes</p>	<p><u>3 productos:</u> - Placebo - SAP 11-4 - Barniz de flúor <u>3 grupos:</u> - Placebo + barniz de flúor - SAP 11-4 - SAP 11-4 + barniz de flúor</p>	<p>- Cambio en el tamaño de la lesión evaluado por morfometría en fotografías clínicas estandarizadas y calibradas. - Actividad de la lesión evaluada por el criterio de actividad de caries Nyvad - Fluorescencia laser</p>	<p><u>270 días y 4 medidas:</u> 1: inicio 2: 90 días 3: 180 días 4: 270 días</p>
<p>R. Kobeissi et al. (15) 2020</p>	<p>Effectiveness of Self-assembling Peptide P₁₁₋₄ Compared to Tricalcium Phosphate Fluoride Varnish in Remineralization of White Spot Lesions: A Clinical Randomized Trial Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>Comparar cuantitativa y cualitativamente la eficacia del SAP 11-4 frente al barniz de fluoruro de fosfato tricalcico en la remineralización de caries incipientes.</p>	<p>Dientes en boca con caries incipientes Naturales 9 pacientes y 40 dientes tratados</p>	<p><u>2 productos:</u> - SAP 11-4 - TCPF (Clinpro Varnish)</p>	<p>- Aspecto de la lesión según el sistema ICDAS II - Diagnodent Pen</p>	<p><u>6 meses y 4 medidas:</u> 1: antes del tratamiento 2: 1 mes 3: 3 meses 4: 6 meses</p>
<p>A. Momeni et al. (16) 2020</p>	<p>Impact of self-assembling peptides in remineralisation of artificial early enamel</p>	<p>Evaluar el efecto del P 11-4 en la remineralización de las lesiones artificiales</p>	<p>Dientes extraídos después de ortodoncia</p>	<p><u>2 productos:</u> - Barniz de flúor (Duraphat) - SAP 11-4</p>	<p>QLF</p>	<p><u>30 días y 3 medidas:</u> 1: antes del tratamiento 2: 7 días</p>

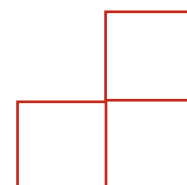
	lesions adjacent to orthodontic brackets Estudio in vitro	adyacentes a los brackets de ortodoncia.	Artificiales 36 dientes 12 en cada grupo	<u>3 grupos:</u> - No tratamiento - Barniz de flúor S-AP 11-4 + una aplicación de barniz de flúor		3: 30 días
D. Kamal et al. (17) 2018	Comparative evaluation of remineralizing efficacy of biomimetic self-assembling peptide on artificially induced enamel lesions: An <i>in vitro</i> study Estudio in vitro	Evaluar la eficacia remineralizadora del SAP 11-4 en comparación con el fluoruro CPP-ACP y los sistemas de administración basados en el fluoruro mediante la evaluación de la microdureza superficial (SMH)	Dientes humanos extraídos Artificiales 40 molares	<u>3 productos:</u> - Barniz de flúor (Bifluoride 10) - Barniz de flúor basado en CPP-ACPF (MI Varnish) - SAP 11-4 (Curodont Repair) <u>4 grupos</u>	SMH	<u>4 semanas y 4 medidas:</u> 1: antes de la desmineralización 2: después de la desmineralización 3: 1 semana 4: 4 semanas
F. Bröseler et al. (18) 2019	Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P ₁₁₋₄ in the treatment of early caries. Ensayo clínico aleatorizado	Comparar la eficacia del SAP 11-4 con el barniz de flúor en el tratamiento de las lesiones cariosas bucales tempranas.	Dientes humanos en boca Naturales 90 dientes → 45 pares	<u>2 productos:</u> - Curodont Repair - Duraphat Varnish <u>3 grupos:</u> -21 dientes de estudio	Estudio morfométrico	<u>360 días</u>

Tabla 5: Tabla de recopilación de los datos generales de los artículos

3.3. Evaluación del riesgo de sesgo

	P. Kondelova (14)	R. Kobeissi (15)	F. Bröseler (18)
¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	Si	Si	Si
¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	Si	Si	Si
¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	Si	Si	Si
Se mantuvo el cegamiento (pacientes, clínicos, ¿personal del estudio)?	Si	No	Si
¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	Si	Si	Si
¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	Si	Si	Si
¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	Si	Si	Si
¿Cuál es la precisión de este efecto?	No sé	No sé	No sé
¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población actual?	Si	Si	Si
¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	Si	Si	Si
¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	Si	Si	Si

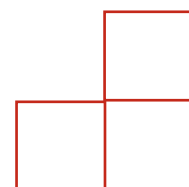
Tabla 6: Guía CASP para los ensayos clínicos aleatorizados.



Artículo	1: Y. Sezici et al (12)	2: D. Kamal et al (Ambos artículos) (13, 17)	5: A. Momeni (16)
1: Título	Adecuado	Adecuado	Adecuado
2: Abstracto	Claramente preciso	Claramente preciso	Claramente preciso
3: Introducción	Claramente suficiente	Claramente suficiente	Posiblemente suficiente
4: Introducción	Claramente expresado	Claramente expresado	Posiblemente suficiente
5: Métodos	Posiblemente suficiente	Insuficiente	Claramente suficiente
6: Métodos	Claramente suficiente	Claramente suficiente	Claramente suficiente
7: Métodos	No completo	No	Claro
8: Métodos	No completo	Claro	Claro
9: resultados	Claro	Claro	Claro
10: Discusión	Claramente preciso	Claramente preciso	Claramente preciso
11: Declaración de posibles conflictos y divulgación de la financiación	Si	Si	Si
12: Publicación en una revista con revisión por pares	Si	Si	Si

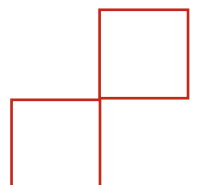
Tabla 7: Guía CONSORT para estudios in vitro.

Las tablas 6 y 7 corresponden a la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión sistemática. La Tabla 6 sirve para los ensayos clínicos aleatorizados, un “si” es positivo, un “no” es negativo. Aquí la mayoría de los criterios se responden con una “si” entonces los artículos son de calidad. Lo mismo se aplica para la guía CONSORT que evalúa la calidad de los estudios in vitro. En anexo 2 se encuentran los criterios detallados de la guía CONSORT. Las preguntas que no se podían contestar por falta de información afectan negativamente la calidad de los estudios incluidos.



3.4. Síntesis de los resultados

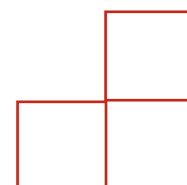
Autore y año	Tipo de dientes y de caries	Numero de dientes	Resultados QLF (media)	Tiempo de estudio
Y. Sezici et al. (12) 2021	Incisivos de bovinos con caries artificiales	60 dientes (n=10/grupos) 5 productos: - Proteínas de la matriz del esmalte (Emdogain) - SAP 11-4 (Curodont Repair) - 2 Barnices de flúor (Duraphat y Enamel Pro Varnish) - Barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT) - Grupo control	<p>Control: T0: $\Delta F=26,03$ $\Delta Q= 110,111.88$ T1: $\Delta F=29,40$ $\Delta Q62,244.00$ T2: $\Delta F=13,71$ $\Delta Q=46,730.75$ T3: $\Delta F=8,36$ $\Delta Q=22,160.13$</p> <p>Emdogain®: T0: $\Delta F=20,00$ $\Delta Q=89,036.00$ T1: $\Delta F=10,66$ $\Delta Q=31,330.75$ T2: $\Delta F=13,23$ $\Delta Q=49,656.13$ T3: $\Delta F=10,89$ $\Delta Q=28,932.88$</p> <p>Curodont®: T0: $\Delta F=22,93$ $\Delta Q=115,478.38$ T1: $\Delta F=18,40$ $\Delta Q=88,866.75$ T2: $\Delta F=10,03$ $\Delta Q=26,772.50$ T3 : $\Delta F=8,54$ $\Delta Q=17,041.88$</p> <p>Duraphat®: T0: $\Delta F=20,00$ $\Delta Q=95,174.13$ T1: $\Delta F=16,45$ $\Delta Q=69,704.63$ T2: $\Delta F=14,16$ $\Delta Q=42,272.00$ T3: $\Delta F=9,23$ $\Delta Q=27,494.13$</p> <p>Clinpro XT®: T0: $\Delta F=21,24$ $\Delta Q=101,547.25$ T1: $\Delta F=15,04$ $\Delta Q=58,227.5$ T2: $\Delta F=17,33$ $\Delta Q=71,085.00$ T3: $\Delta F=6,16$ $\Delta Q=4806.00$</p>	21 días y 4 medidas: T0: inicio después de desmineralización T1: 7 días T2: 14 días T3: 21 días



			Enamel Pro®: T0: $\Delta F=20,79$ $\Delta Q=88,195.13$ T1: $\Delta F=16,74$ $\Delta Q=57,311.88$ T2: $\Delta F=16,10$ $\Delta Q=59,021.38$ T3: $\Delta F=14,70$ $\Delta Q=49,563.70$	
A. Momeni et al. (16) 2020	Dientes extraídos después de ortodoncia con caries artificiales	36 dientes 12 en cada grupo 3 grupos: - No tratamiento - Barniz de flúor - SAP 11-4 + una aplicación de barniz de flúor	Grupo I: T0: $\Delta F=-9,70$ $\Delta Q=-3,29$ T7d: $\Delta F=-11,71$ $\Delta Q=-6,45$ T30d: $\Delta F=-9,53$ $\Delta Q=-3,00$ Grupo II: T0: $\Delta F=-10,12$ $\Delta Q=-2,91$ T7d: $\Delta F=-10,19$ $\Delta Q=-4,61$ T30d: $\Delta F=-8,29$ $\Delta Q=-2,16$ Grupo III: T0: $\Delta F=-9,80$ $\Delta Q=-1,57$ T7d: $\Delta F=-8,10$ $\Delta Q=-1,46$ T30d: $\Delta F=-5,30$ $\Delta Q=-0,06$	30 días y 3 medidas: 1: antes del tratamiento 2: 7 días 3: 30 días

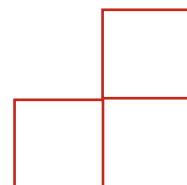
Tabla 8: Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que miden con el método QLF

La tabla 8 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los artículos de Lena Sezici et al. (12) y Anahita Jablonski-Momeni et al. (16) en cuanto a las medidas de la remineralización de las caries con el método QLF. El ΔF corresponde al porcentaje de pérdida de fluorescencia con respecto a la fluorescencia del tejido dental sano y está relacionado con la profundidad de la lesión, mientras que el ΔQ tiene en cuenta el área de la lesión y está relacionado con el volumen de la misma. A menor ΔF y ΔQ mayor remineralización y menor tamaño de la lesión.



Autore y año	Tipo de dientes y de caries	Numero de dientes	Resultados SMH (valor medio del SMH)	Tiempo de estudio
D. Kamal et al. (13) 2020	Molares humanos sanos extraídos con caries artificiales	16 molares (6 grupos) 1: Grupo de control en saliva artificial 2: Barniz de flúor 3: CPP-ACPF 4: Sap 11-4 5: SAP 11-4 + Barniz de flúor 6: SAP 11-4 + CPP-ACPF	<u>Grupo SAP 11-4 + barniz de flúor:</u> Inicio: 365.16 ± 6.27 Desmineralización: 239.19 ± 10.66 1 semana: 347.72 ± 9.76 4 semana: 350.52 ± 10.96 <u>Grupo SAP 11-4 + CPP-ACPF:</u> Inicio: 349,08 ± 12,86 Desmineralización: 224,84± 4,97 1 semana: 230,59 ± 3,16 4 semana: 237,93 ± 2,64	4 semanas
D. Kamal et al. (17) 2018	Molares humanos extraídos con caries artificiales	40 molares en 4 grupos de 10 (Control, barniz de flúor, CPP-ACPF, SAP 11-4)	<u>Grupo control:</u> Inicio: 366,83 ± 4,50 Desmineralización: 240,50± 11,55 1 semana: 349,06 ± 13,72 4 semana: 352,36 ± 13,92 <u>Grupo barniz de flúor:</u> Inicio: 359,58 ± 12,36 Desmineralización: 227,76 ± 7,36 1 semana: 283,32 ± 4,95 4 semana: 297,32 ± 1,36 <u>Grupo CPP-ACPF:</u> Inicio: 352,69 ± 16,19 Desmineralización: 232,73 ± 7,58 1 semana: 277,34 ± 5,01 4 semana: 300,28 ± 4,06 <u>Grupo SAP 11-4:</u> Inicio: 348,32 ± 8,99 Desmineralización: 228,59 ± 8,78 1 semana: 317,60 ± 9,54 4 semana: 334,14 ± 8,98	4 semanas

Tabla 9: Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que miden con el método SMH

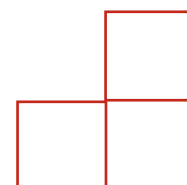


La tabla 9 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los dos estudios de Dina Kamal et al. (13, 17) en cuanto a la remineralización de las caries con el método de la microdureza superficial (SMH). Se empuja una punta diamantada con una fuerza de 100 gr durante 5 segundos perpendicularmente al esmalte. Se hacen 3 hendiduras en cada diente y se mide la media entre estas. Un mayor número indica un diente más fuerte y entonces más mineralizado.

Autore y año	Tipo de dientes y de caries	Número de dientes y grupos	Lecturas medias de Diagnodent	Tiempo de estudio
P. Kondelova et al. (14) 2020	Dientes en boca con caries incipientes naturales.	40 pacientes y 80 dientes. 3 grupos: Placebo SAP 11-4 SAP 11-4 + barniz de flúor	-Grupo test SAP 11-4 (J90-J0): media de $-8,5 \pm 12,9$ con mediana de $-5,0$ (min -36 , max $+17$) -Grupo control placebo (J90-J0): media de $-4,8 \pm 13,9$ con mediana de -2 (min -30 , max $+31$) -Grupo test SAP 11-4 y barniz de flúor (J180-J0): media de $-8,8 \pm 12,5$ con mediana de $-7,0$ (min -38 , max $+17$)	270 días: 1: inicio 2: 90 días 3: 180 días 4: 270 días
R. Kobeissi et al. (15) 2020	Dientes en boca con caries incipientes naturales.	9 pacientes y 40 dientes tratados.	<u>Grupo barniz de flúor:</u> Antes del tratamiento: 9,45 1 mes: 8,3 3 meses: 7,05 6 meses: 6,4 <u>Grupo SAP 11-4</u> Antes del tratamiento: 10,35 1 mes: 8 3 meses: 6,8 6 meses: 5,85	6 meses y 4 medidas: 1: antes del tratamiento 2: 1 mes 3: 3 meses 4: 6 meses

Tabla 10: Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que miden con el método Diagnodent

La tabla 10 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los estudios de Paulina Sedlakova Kondelova et al. Y Riham Kobeissi et al. (14, 15) en cuanto a la remineralización de las caries medida con el pen Diagnodent. Se pone el aparato previamente calibrado sobre el diente y se mide la cantidad de luz que refleja el diente. Un menor número indica una mayor tasa de mineralización.

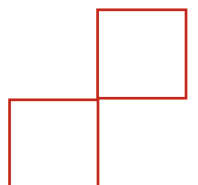


Autore y año	Tipo de dientes y de caries	Numero de dientes y grupos	Cambios morfométricos / Cambios vistos al microscopio	Tiempo de estudio
P. Kondelova et al. (14) 2020	Dientes en boca con caries incipientes naturales.	40 pacientes y 80 dientes.	<p>Cambios morfométricos (tamaño de la lesión): T0: Control= 53,023±70,022 píxel Test= 50,787±69,584 píxel</p> <p>T0→T1: Control: -0,07±0,24 (placebo:11/43 disminuyen de ≥-0,2 y 5/43 aumentan de ≥0,2) Test: -0,19±0,25 (SAP 11-4:17/41 disminuyen de ≥-0,2 y 0/41 aumentan de ≥0,2)</p> <p>T1→T2: Control: -0,03±0,13 (barniz de flúor: 4/40 disminuyen de ≥-0,2 y 2/40 aumentan de ≥0,2) Test: -0,20±0,28 (SAP 11-4+barniz de flúor:20/39 disminuyen de ≥-0,2 y 1/39 aumenta de ≥0,2)</p> <p>T1→ T3: Control: -0,04±0,19 (barniz de flúor: 7/39 disminuyen de ≥-0,2 y 2/38 aumentan de ≥0,2) Test: -0,06±0,18 (SAP 11-4 + barniz de flúor:6/38 disminuyen de ≥-0,2 y 2/38 aumentan de ≥0,2)</p>	<p><u>270 días:</u> T0: inicio T1: 90 días T2: 180 días T3: 270 días</p>
F. Bröseler et al. (18) 2019	Dientes humanos en boca con caries naturales	90 dientes → 45 pares <u>2 grupos:</u> - Barniz de flúor (Duraphat) - SAP 11-4 (Curodont Repair)	<p>Cambios morfométricos (tamaño de la lesión): T0: Control= 17,794±11,986 píxel Test= 18,758±13,888 píxel</p> <p>T1: Control: Disminuye a 0,936 (0,127) Test: Estable a 1,018 (0,209)</p> <p>T2: Control: Disminuye a 0,874 (0,173) Test: 1,013 (0,207)</p> <p>T3: Control: 0,844 (0,215) Test: 1,029 (0,235)</p> <p>T4: Control: 0,862 (0,352) Test: 1,068 (0,401)</p>	<p><u>360 días:</u> T0: 0 días T1: 30 días T2: 90 días T3: 180 días T4: 360 días</p>

Tabla 11: Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que estudian los cambios morfométricos.



La tabla 11 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los estudios de P. Kondelova et al. y F. Bröseler et al. (14, 18) en cuanto a la remineralización de las caries medida con cambios morfométricos o cambios vistos al microscopio. Se establece el tamaño de la lesión al inicio y se observa cómo va avanzando, si disminuye o aumenta y se mide en píxel.



4. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se han analizado los resultados de 7 artículos en cuanto a la eficacia remineralizante del SAP 11-4 en caries incipientes. Los artículos evaluaban la eficacia mediante varios métodos, por eso vamos a comparar los estudios entre ellos según el método empleado y luego compararemos los resultados obtenidos.

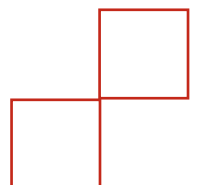
- Estudios que han usado el método QLF

En los estudios de Y. Sezici et al. (12) y A. Momeni et al. (16) han estudiado el efecto remineralizante del SAP 11-4 (Curodont) comparado a un barniz de flúor con el método QLF. En el estudio de Y. Sezici et al. han comparado también con proteínas de la matriz del esmalte (Emdogain), 2 barnices de flúor diferentes (Duraphat, Pro Varnish) y un barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT). En el estudio de A. Momeni et al. comparan el uso del barniz de flúor (Duraphat) con el uso de SAP 11-4 (Curodont) combinado con barniz de flúor (Duraphat).

En ambos estudios se ha visto que a la aplicación de SAP 11-4 (Curodont) permite una remineralización de las caries incipientes. A los 14 días se nota una remineralización significativa en el estudio de Y. Sezici et al. (12) y a los 7 días en el estudio de A. Momeni et al. (16) La diferencia de 7 días entre los dos estudios se puede explicar por el hecho que aplican a la vez el SAP 11-4 y el barniz de flúor en el estudio de A. Momeni et al. (16) lo que permite una remineralización más rápida, y deja pensar que se pueden combinar ambos productos para un efecto optimo.

En el estudio de Y. Sezici et al. (12) el SAP 11-4 es el producto que ha demostrado la mejor remineralización entre la primera y segunda semana post tratamiento, sin embargo, después de 14 días tras el tratamiento es el barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT) que demuestra la mejor capacidad remineralizante (12)

Aunque los dos estudios (12, 16) no comparan el mismo tipo de diente, Y. Sezici et al. (12) usan dientes bovinos y A. Momeni et al. (16) usan dientes humanos extraídos. Los experimentos se hacen in vitro e Y. Sezici et al. (12) dice que es aceptable usar dientes bovinos en un ensayo clínico in vitro y comparar los resultados de la eficacia de estos productos tanto



con otros dientes bovinos como con resultados de estudios sobre dientes humanos in vitro o in vivo.

- **Estudios que han usado el método Diagnodent.**

Cuando se compara el método de comprobación del efecto remineralizante del SAP 11-4, estudios como el de P. Kondelova et al. (14) y R. Kobeissi et al. (15), han estudiado el efecto remineralizante del SAP 11-4 (Curodont) comparándolo con el efecto de un barniz de flúor clásico, mediante el uso del método Diagnodent.

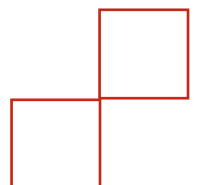
P. Kondelova et al. (14) han estudiado también el efecto de combinar el SAP 11-4 y el barniz de flúor, aplicando el barniz a los 90 días en los dientes del grupo del SAP 11-4. Esta combinación se puede comparar con los otros estudios ya que se añade el barniz después de los efectos que han sido medidos en los otros estudios.

En ambos estudios las caries han regresado con el uso del SAP 11-4 y con el uso del barniz de flúor. P. Kondelova et al. (14) han observado una diferencia significativa en cuanto a la mejor remineralización por parte del SAP 11-4. Han observado que el SAP 11-4 no inhibe la acción del flúor cuando se aplica a los 90 días antes. Sin embargo P. kondelova et al. (14) no tienen medidas que permiten decir que aplicar un barniz de flúor después de la aplicación del SAP 11-4 remineralice más que el SAP 11-4 por sí solo.

P. Kondelova (14) y R. Kobeissi et al. (15) tienen las mismas conclusiones en cuanto al SAP 11-4 y dicen que tiene un efecto remineralizante significativo, sin embargo P. Kondelova notifica que la estructura de la hidroxiapatita formada gracias al SAP 11-4 no es la misma que la natural y aparece menos translúcida.

En cuanto al tiempo del efecto remineralizante se ha observado hay un resultado significativamente mayor del SAP 11-4 con barniz de flúor cuando comparamos los resultados al mes, a los tres y seis meses como sucede en el estudio del R. Kobeissi et al. (15).

Los dos estudios son realizados sobre dientes humanos en boca o “in vivo”, nos permite tener resultados más similares y reales comparado a otros estudios in vitro sobre dientes humanos o bovinos. Además, los dos estudios están de acuerdo sobre el hecho que se necesitan investigaciones adicionales sobre el SAP 11-4 aunque sus resultados sean prometedores.



- **Estudios que han usado el método de cambios morfométricos**

En los estudios de P. Kondelova et al. (14) y F. Bröseler et al. (18), han estudiado el efecto remineralizante del SAP 11-4 (Curodont) comparado al efecto de un barniz de flúor clásico, mediante el uso del método de los cambios de aspecto morfométricos.

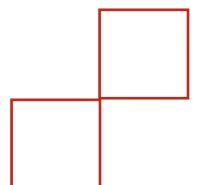
P. Kondelova et al. (14) han observado un cambio visual significativo tras la aplicación del flúor y del SAP 11-4 comparado al grupo placebo, y además entre el grupo del SAP 11-4 solo y el flúor solo, han observado que el cambio hacia remineralización es significativamente mayor en el grupo del SAP 11-4. Sin embargo, el cambio entre la aplicación del SAP 11-4 y luego el flúor a los 90 días y el grupo del flúor sin SAP 11-4 previo no da resultados significativos. Eso puede ser porque el grupo del flúor solo tiene un periodo de 90 días sin tratamiento, aunque hay las caries en boca. En general estos resultados coinciden con lo que han encontrado con las medidas con el método Diagnodent.

F. Bröseler et al. (18) han observado en su estudio una diferencia significativa en cuanto al cambio morfométrico entre el grupo control del barniz de flúor y el grupo test del SAP 11-4. Las caries han regresado más en el grupo del SAP 11-4, eso significa que tiene un efecto remineralizante mejor en este periodo de tiempo de 360 días. Sin embargo, el mayor cambio ha sido observado durante los 30 primeros días del estudio.

Los dos estudios han obtenido resultados similares usando la misma técnica y han empleado el mismo tipo de dientes. El SAP 11-4 tiene un efecto remineralizante igual o mejor que el flúor a cada medida de los estudios. Se pueden comparar con los otros estudios vistos anteriormente, porque en el estudio de P. Kondelova (14) usan dos métodos de análisis de las caries (Diagnodent y los cambios morfométricos) y llegan a los mismos resultados, y también porque al final cual sea el método de análisis de las caries, llegan a las mismas conclusiones sobre el efecto remineralizante mayor del SAP 11-4 frente al del flúor por sí solo.

- **Estudios que han usado el método SMH**

En sus estudios, D. Kamal et al. (13, 17) han comparado el efecto remineralizante del SAP 11-4 y del barniz de flúor con el método SMH y han observado que el SAP 11-4 tiene un potencial remineralizante significativamente mayor, se ha visto que a cada medida la



microdureza ha aumentado hasta casi volver a la normal a las 4 semanas con una única aplicación del producto. Son resultados que son en acuerdo con lo que se ha visto en los otros estudios

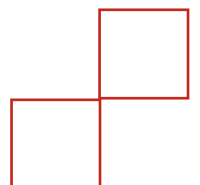
En cada estudio donde el SAP 11-4 ha sido comparado con el barniz de flúor se ha visto que este primero es más potente en cuanto a la remineralización de las caries incipientes. No se han podido comparar completamente todos los estudios porque varían la forma de evaluación de la capacidad remineralizante mediante el mismo método, no usan el mismo barniz de flúor ni usan el mismo tipo de dientes (humanos y bovinos). Sin embargo, cualquiera que sea el método empleado, todos los estudios coinciden en las mismas conclusiones que indican que el SAP 11-4 tiene un efecto remineralizante mayor que el barniz de flúor. Los estudios han encontrado resultados similares en cuanto al tiempo de acción del SAP 11-4, empieza a hacer efecto a la semana y a las 2 semanas casi ha llegado a su mayor potencial remineralizante y a partir de las 2 semanas aumenta poco a poco dependiendo de los cuidados que son aplicados a los dientes, como por ejemplo el uso de una pasta dental fluorada que proporciona un suplemento continuo de flúor necesario en la remineralización, o las soluciones en las cuales son almacenados los dientes en los estudios in vitro.

- **Estudios que comparan con otros productos**

D. Kamal et al. (13, 17) además de comparar con el barniz de flúor, comparan con el fosfopeptido de caseína fosfato de calcio amorfo (CPP-ACPF) que es un producto remineralizante basado en fosfato de calcio. No han encontrado una diferencia significativa entre el flúor y el CPP-ACPF entonces son productos similares, pero han encontrado una diferencia significativa con el SAP 11-4 que tiene un mejor potencial remineralizante. Otros productos han sido comparados en los otros estudios, Y. Sezici et al. (12) han estudiado el efecto del Emdogain, un producto basado en proteínas de la matriz del esmalte, pero como para los otros productos, el SAP 11-4 ha demostrado una mejor tasa de remineralización en este estudio.

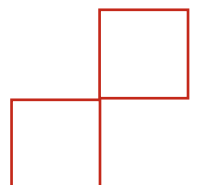
- **Estudios que combinan los productos**

Muchos autores sugieren de combinar los diferentes productos para obtener los beneficios de cada uno, como Y. Sezici et al (12) que concluye diciendo que se podría combinar los péptidos de autoensamblado con barniz de flúor fotocurable que ha demostrado un



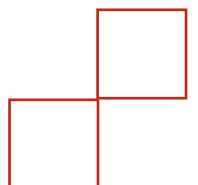
mejor potencial remineralizante a partir de un cierto tiempo. D. Kamal et al (13) han intentado a su vez combinar el SAP 11-4 con el CPP-ACPF y con un barniz de flúor, y han observado que combinando los productos obtienen una remineralización aún mejor que con los productos aplicados individualmente. Es la combinación del SAP 11-4 y del CPP-ACPF que ha demostrado los mejores resultados, seguido de la combinación del SAP 11-4 con el fluoruro, ambos siendo mejores que el SAP 11-4 solo que era el más remineralizante de este estudio (13). A. Momeni et al. (16) han estudiado la combinación del SAP 11-4 y una aplicación de barniz de flúor, pero no usan el SAP 11-4 solo entonces no se puede comparar con los otros resultados, sin embargo, se puede decir que la combinación del SAP 11-4 con barniz de flúor es más potente que el barniz por sí solo, comprobado ya en los otros estudios que combinan ambos productos (12, 13, 16).

Como límites de este estudio se puede decir que los estudios no usan todos los mismos tipos de dientes, y los dientes bovinos pueden ser útiles para verificar la eficacia del SAP 11-4 pero se tiene que evaluar en dientes humanos para una mejor realidad de los resultados. Además, los estudios in vitro revisados evalúan el SAP 11-4 sobre caries artificiales, aunque sea una desmineralización similar a las caries, no es exactamente igual a unas caries que se crean en boca y que siguen el proceso de mineralización remineralización natural del medio ambiente bucal. Sería interesante en futuros estudios analizar la eficacia del producto durante un tiempo más largo y ver cuánto tiempo se mantiene el efecto de este o si varias aplicaciones son necesarias para resultados mejores en cuanto a la remineralización.



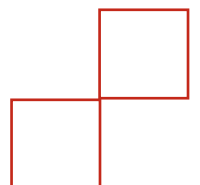
5. CONCLUSIÓN

- Después de haber llevado a cabo nuestra revisión sistemática, teniendo en cuenta las diferencias, los límites y la comparación de los diferentes resultados entre cada uno de los artículos analizados, es evidente la mayor eficacia que presenta el SAP 11-4 como remineralizante sobre el fluoruro en las lesiones cariosas incipientes (Códigos ICDAS 1 y 2).
- El efecto remineralizante del SAP 11-4 en comparación con otros materiales biomiméticos como son el derivado de la matriz del esmalte, Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) y el CPP-ACPF, la superioridad del SAP 11-4 es evidente.
- La combinación del SAP 11-4 con otros productos remineralizantes como el flúor, permite una sinergia que potencia el efecto remineralizante de ambos productos permitiendo una remineralización mayor sobre la superficie del esmalte que cuando se usa por sí solo el péptido de autoensamblado.

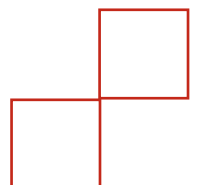


6. BIBLIOGRAFÍA

1. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental Enamel Formation and Implications for Oral Health and Disease. *Physiol Rev.* 2017;97(3):939-93.
2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet.* 2007;369(9555):51-9.
3. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The Chemistry of Enamel Caries. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(4):481-95.
4. Lucky J, Nitish B, Kalpna T, Anukriti. Tooth Remineralization: Averting the Dental Decay. *J Res Adv Dent.* 2020;10(4):37-45.
5. Goldstep F. Dental Remineralization: Simplified [Internet]. Oralhealthgroup. 2012. Disponible en: <https://www.oralhealthgroup.com/features/dental-remineralization-simplified/>
6. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). *J Clin Pediatr Dent.* 2004;28(1):47-52.
7. Hoppenbrouwers PMM, Driessens FCM, Borggreven JMPM. The mineral solubility of human tooth roots. *Arch Oral Biol.* 1987;32(5):319-22.
8. ICCMS. 2020. *ICDAS*. [online] Disponible en: <<https://www.iccms-web.com/content/icdas>>
9. Cerón-Bastidas XA. The ICDAS system as a complementary method for the diagnosis of dental caries. *CES Odontol.* 2015;28(2):100-9.
10. Philip N. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries Management. *Caries Res.* 2019;53(3):284-95.
11. Gulzar RA, Ajitha P, Subbaiyan H. Self Assembling Peptide P11-4 for Enamel Remineralization: A Biomimetic Approach. *J Pharm Res Int.* 2020;83-9.
12. Lena Sezici Y, Yetkiner E, Aykut Yetkiner A, et al. Comparative evaluation of fluoride varnishes, self-assembling peptide-based remineralization agent, and enamel matrix protein derivative on artificial enamel remineralization in vitro. *Progress in Orthodontics.* 22^e éd. 25 2021;4.
13. Kamal D, Hassanein H, Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study. *J Clin Exp Dent.* 12^e éd. 2020;161.
14. Sedalkova Kondelova P, Mannaa A, Bommer C, Abdelaziz M, Daeniker L, Di Bella E, et al. Efficacy of P11-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. *Scientific Reports* 10^e éd. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77057-3>



15. Riham K, Serine BY B, Essam O. Effectiveness of Self-assembling Peptide P11-4 Compared to Tricalcium Phosphate Fluoride Varnish in Remineralization of White Spot Lesions: A Clinical Randomized Trial. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 5^e éd. 2020;451.
16. Jablonski Momeni A, Nothelfer R, Morawietz M, Kiesow A, Korbmacher Steiner H. impact of self-assembling peptides in remineralisation of artificial early enamel lesions adjacent to orthodontic brackets. *Scientific Reports*. 2020;
17. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Comparative evaluation of remineralizing efficacy of biomimetic self-assembling peptide on artificially induced enamel lesions: An in vitro study. *J Conserv Dent JCD*. 2018;21(5):536-41.
18. Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzl Gutenbrunner M, Jepsen S. Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early caries. *Clin Oral Invest*. 2019;123-32.



7. ANEXOS

Anexo 1: Guía PRISMA

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020 (tabla 2).	4
INTRODUCCION			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	15
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	15
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y como se agruparon los estudios para la síntesis.	16
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	17
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	17
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuantos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatizaciones utilizadas en el proceso.	18
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuantos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	19
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	19
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	19
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuantos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	19
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	/
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5)).	/
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	/
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	/
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificarla presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	/
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, meta regresión).	/
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	/

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	19
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	/
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo (ver figura 1).	20
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplieran con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	20
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	20
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	25
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	/
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resume brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	26
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	/
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	27
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	/
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	26
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	/
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	33
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	37
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	37
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	37
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	/
	24b	Indique donde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	/
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	/
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	/
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	/
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y donde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	/

1 **Anexo 2: Criterios de la guía CONSORT**

2 1: Título

3 2: Resumen

4 3: Introducción (antecedentes, enfoque experimental y explicación de la
5 justificación/hipótesis)

6 4: Introducción (objetivos primarios y secundarios de los experimentos (objetivos
7 primarios/secundarios específicos))

8 5: Métodos (diseño del estudio explicó el número de grupos experimentales grupos
9 experimentales y de control, medidas para reducir el sesgo (demostrar la consistencia del
10 experimento (hecho más de una vez), detalle suficiente para la replicación, cegamiento en la
11 evaluación, etc.))

12 6: Métodos (detalles precisos del procedimiento experimental (es decir, cómo, cuándo, dónde
13 y por qué))

14 7: Métodos (Cómo se determinó el tamaño de la muestra (detalles del grupo de control y el
15 grupo experimental) y el cálculo del tamaño de la muestra)

16 8: Métodos (Detalles de los métodos y análisis estadísticos (métodos estadísticos utilizados
17 para comparar grupos)

18 9: Resultados (explicación de los datos excluidos, los resultados de cada análisis con una
19 medida de precisión como desviación o error estándar o intervalo de confianza)

20 10: Discusión (interpretación/implicación científica, limitaciones y generalización/traducción)

21 11: Declaración de posibles conflictos y divulgación de la financiación

22 12: Publicación en una revista con revisión por pares

23

24

25

26

27

1 **Anexo 3: Formato articulo**

2 *Eficacia del efecto remineralizante sobre lesiones de caries incipiente del Péptido de Auto-*
3 *Ensamblaje PAE 11-4 (SAP 11-4) en comparación con el fluoruro y otros productos*
4 *biomimeticos: revisión sistemática*

5
6 ***Fourel L¹, del Campo-Rodríguez A.²**

7 **¹ Universidad Europea de Valencia, Valencia. Spain.**

8 **² Profesor de grado, Departamento de Odontología Pediátrica, Grado de Odontología**
9 **Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Valencia, Valencia, España.**

10 ***Correspondencia dirigida a :**

11 **fourel.lou@gmail.com**

12 **Abstract**

13 Introduction: Dental caries is one of the most common diseases in the world. In its initial
14 stages, it usually produces whitish color changes and is still reversible thanks to the use of
15 remineralizing products such as fluoride, which is the most commonly used. In order to reduce
16 the amount of fluoride, which is neurotoxic, alternatives are being looked for, such as self-
17 assembling peptide 11-4 (SAP 11-4). It is a biomimetic material that works by creating a
18 network on which de novo hydroxyapatite crystal formation can occur by attracting calcium
19 and phosphate ions.

20 The aim of this study is to compare the remineralizing effect of SAP 11-4 with fluoride to find
21 out which one remineralizes incipient caries more effectively (ICDAS 1 and 2).

22 Materials and methods: This study was carried out according to the PRISMA guidelines. A
23 digital search was carried out in the PMC, Medline central, Science direct and proquest
24 databases between October 2021 and February 2022 to find articles comparing SAP 11-4 and
25 fluoride in permanent teeth with non-cavitated incipient caries. To verify the validity of the
26 articles studied, the CASP guide was used for randomized clinical trials and the Consort guide
27 for in vitro studies.

28 Results: of the 7 articles, 6 compared SAP 11-4 with a fluoride varnish and one compared it
29 combined with CPP-ACPF and fluoride. With various diagnostic methods (Diagnodent, SMH,

1 QLF, morphometric changes), all authors have found results in favor of better remineralization
2 by SAP 11-4 and an even better potential when combined with other products.

3 Conclusion: After reviewing the literature, it seems that SAP 11-4 has a greater remineralizing
4 effect than fluorides, and that it can enhance the efficacy of fluorides when combined.

5

6 **Introducción**

7 A nivel mundial, la caries dental es una de las enfermedades más comunes del ser
8 humano. Puede detenerse y potencialmente revertirse en sus primeras etapas, sin embargo,
9 no se auto-limita y puede progresar hasta la destrucción del diente. (1–9)

10 La caries dental en sus estadios iniciales no causa problemas excepto estéticos, por
11 ejemplo, las manchas blancas que se pueden observar en lesiones incipientes.

12 Tenemos a favor que, siendo multifactorial, podemos intervenirla modificando sus factores y
13 logrando de esta forma su curación y prevención. Los estadios que se evalúan en este trabajo
14 son los estadios ICDAS 1 y 2, que son los en los cuales la dentina no está afectada y el esmalte
15 todavía no presenta cavitación. (8, 9)

16 Las lesiones cariosas en sus estadios iniciales sobre el esmalte pueden ser revertidas
17 mediante un proceso de remineralización que es el proceso de reparación del esmalte
18 desmineralizado mediante la recristalización de las sales minerales del diente. (4) Esta
19 remineralización puede ocurrir si hay una concentración suficiente de iones de calcio y fosfato
20 y si el pH es neutro. Los cristales de hidroxiapatita parcialmente destruidos por los ácidos van
21 a reconstruirse y podrán sufrir otro ataque ácido sin llegar a la cavitación. (4) Una de las
22 mayores fuentes de iones para la remineralización es el flúor que permite formar cristales de
23 fluorapatita que son más resistentes. (5) Se observa recientemente un aumento de la tasa de
24 caries por un cambio en las dietas que llevan más y más carbohidratos, y el flúor no es
25 suficiente para remineralizar las caries incipientes. (10) El problema es que no se pueden solo
26 aumentar las concentraciones de flúor en las pastas dentales, porque el flúor ha sido
27 clasificado recientemente como un neurotóxico. (10) Además, los niños se encuentran ya
28 expuestos al flúor por diferentes fuentes que subir la concentración de este ion mineral podría
29 elevar la tasa de fluorosis dental. (10)

1 Dentro de las nuevas estrategias para el tratamiento de lesiones cariosas que se
2 encuentran en las primeras fases de desmineralización, encontramos el péptido auto-
3 ensamblable 11-4 o SAP 11-4 por sus siglas en ingles Self Assembling Peptide 11-4. Funciona
4 creando una red sobre la cual puede haber una formación de cristales de hidroxiapatita de
5 novo. (11)

6 En condiciones adecuadas puede cambiar su forma y transformarse en una nano-estructura,
7 si muchos péptidos sufren esta transformación crean un andamio sobre el cual se pueden
8 depositar cristales de hidroxiapatita. La condición necesaria para obtener esta transformación
9 es una disminución del pH, que ya está presente en la lesión cariosa. Por lo tanto, cuando se
10 deposita el SAP 11-4, el ambiente es suficientemente ácido para transformarse y proporcionar
11 dicho andamio. (11)

12 El SAP 11-4 con sus propiedades podría ser un material que responde a lo que se necesita
13 ahora en odontología, está incluido en la odontología mínimamente invasiva (OMI) sobre la
14 cual se enfocan mucho los dentistas de hoy, ya que su poder potenciador sobre el flúor
15 reduciría mucho la ingesta excesiva de este mineral.

16

17 **Justificación**

18 Debido al cambio actual que existe hasta la remineralización y los nuevos métodos de
19 detección que tenemos en actualidad, es importante observar las caries en sus primeros
20 estadios para poder remineralizarlas sin tener que usar métodos invasivos. La utilización de
21 nuevos productos como el SAP 11-4 reduciría la utilización de fluoruros en alta concentración
22 obteniéndose resultados similares o aun mejores. Por eso investigamos su eficacia frente a los
23 fluoruros.

24 La hipótesis de este trabajo es que el SAP 11-4 remineraliza las caries incipientes de
25 manera más eficaz que los fluoruros y los otros biomiméticos.

26 El objetivo es de comparar el efecto remineralizante del SAP 11-4 con el fluoruro para
27 saber cuál remineraliza de manera más eficaz las caries incipientes (Códigos ICDAS 1 y 2)

28 Además:

- 1 - Comparar el efecto remineralizante del SAP 11-4 con otros materiales biomiméticos.
- 2 - Estudiar la sinergia entre el SAP 11-4 y el flúor en la remineralización de caries incipientes.

3

4 **Materiales y métodos:** Esta revisión sistemática se ha realizado de acuerdo con los criterios
5 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analyses) actualizado en
6 2020.

7 Todos los artículos seleccionados tenían que ser artículos publicados en los 10 últimos años,
8 de tipo ensayos clínicos y/o informe científico, tratar del efecto remineralizante del SAP 11-4
9 comparando con el de un fluoruro, sobre caries clasificadas como ICDAS 1 y 2 o que solo sean
10 en esmalte de diente definitivo humano o bovino. Artículos publicados hace más de 10 años,
11 revisiones sistemáticas, estudio en dientes deciduales o sobre caries en dentina o cavidades
12 fueron excluidos además de los que no seguían las instrucciones del fabricante, usaban un
13 método invasivo de restauración de los dientes o no comparaban el SAP 11-4 con un fluoruro.
14 La búsqueda se ha hecho únicamente de forma digital sobre PMC/MedLine central, Science
15 Direct y Proquest, solo artículos en inglés han sido seleccionados. Las palabras claves usadas
16 eran “(((dentistry) AND self assembling peptide) AND white spot lesions) AND
17 remineralization” y se han buscado artículos hasta febrero de 2022. El total de artículos
18 obtenidos entre las bases de datos es de 416. Después de haber leído los títulos, se han
19 eliminado 40 artículos de PMC, y 6 de Medline Complete que eran duplicados. En Proquest se
20 han excluido 330 artículos después de haber leído los títulos, que no eran interesantes o
21 duplicados, y uno después de haber leído el abstracto. No se han seleccionado artículos de
22 Science Direct porque no eran interesantes y uno que era un duplicado.

23 Se han excluido artículos después de la lectura del título, después de la lectura del
24 abstracto, y después de la lectura del artículo completo. Eran artículos considerados como no
25 interesantes para la revisión sistemática o que presentaban uno de los criterios de exclusión.

26 Se ha hecho una tabla (Tabla 1) recopilando el tipo de dientes usados en el estudio, el tipo
27 de caries con el cual trabajan en el estudio (artificial o natural), el número de productos
28 remineralizantes comparados, y el método usado para valorar el estado de las caries. Esta

1 tabla sirve para evaluar que artículos podían ser comparados entre ellos y para sacar los datos
2 que son interesantes en los artículos.

3 **Resultados**

4 Con la búsqueda inicial se identificaron 416 artículos, después de un cribado de títulos
5 y resúmenes se evaluaron la elegibilidad de 14 artículos. Tras leer el texto completo, se
6 excluyeron 7 artículos que no respetaban los criterios de inclusión y exclusión. Se resume el
7 proceso de selección en el diagrama de flujo en la figura 1. 7 artículos se incluyeron en el este
8 estudio por un total de 326 dientes dentro de los cuales hay 60 dientes bovinos, 88 dientes
9 humanos extraídos y 178 dientes en boca. 4 de los estudios son estudios in vitro (12, 13, 16,
10 17) y 3 son ensayos clínicos aleatorizados (14, 15, 18). Todos estudian la eficacia
11 remineralizadora del SAP 11-4, 2 con el método QLF (12, 16), 2 con el método Diagnodent (14,
12 15), 2 con el método SMH (13, 17) y 2 con el estudio morfométrico (14, 18). Los estudios
13 duraron de 21 días a 360 días. Se resumen las informaciones de cada artículo en la tabla 1.

14 Se han hecho tablas para los artículos que se podían comparar entre ellos porque usan el
15 mismo método de evaluación de la remineralización.

16 La tabla 2 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los artículos de
17 Lena Sezici et al. (12) y Anahita Jablonski-Momeni et al. (16) en cuanto a las medidas de la
18 remineralización de las caries con el método QLF. El ΔF corresponde al porcentaje de pérdida
19 de fluorescencia con respecto a la fluorescencia del tejido dental sano y está relacionado con
20 la profundidad de la lesión, mientras que el ΔQ tiene en cuenta el área de la lesión y está
21 relacionado con el volumen de la misma.

22 La tabla 3 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los dos
23 estudios de Dina Kamal et al. (13, 17) en cuanto a la remineralización de las caries con el
24 método de la microdureza superficial (Surface Micro Hardness: SMH). Se empuja una punta
25 diamantada con una fuerza de 100 gr durante 5 segundos perpendicularmente al esmalte. Se
26 hacen 3 hendiduras en cada diente y se mide la media entre estas. Un mayor número indica
27 un diente más fuerte y entonces más mineralizado.

28 La tabla 4 es la tabla de resultados que compara los resultados obtenidos en los
29 estudios de Paulina Sedlakova Kondelova et al. Y Riham Kobeissi et al. (14, 15) en cuanto a la
30 remineralización de las caries medida con el pen Diagnodent. Se pone el aparato previamente

1 calibrado sobre el diente y se mide la cantidad de luz que refleja el diente. Un menor número
2 indica una mayor tasa de mineralización.

3 No hay tabla para los resultados obtenidos en los estudios de P. Kondelova et al. y F. Bröseler
4 et al. (14, 18) en cuanto a la remineralización de las caries medida con cambios morfométricos
5 o cambios vistos al microscopio. Se establece el tamaño de la lesión al inicio y se observa cómo
6 va avanzando, si disminuye o aumenta y se mide en píxel.

7 **Discusión**

8 En la presente revisión sistemática se han analizado los resultados de 7 artículos en
9 cuanto a la eficacia remineralizante del SAP 11-4 en caries incipientes. Los artículos evaluaban
10 la eficacia mediante varios métodos, por eso comparamos los estudios entre ellos según el
11 método empleado

12

13 En los estudios de Y. Sezici et al. (12) y A. Momeni et al. (16) han estudiado el efecto
14 remineralizante del SAP 11-4 (Curodont) comparado a un barniz de flúor con el método QLF.
15 Y. Sezici et al. han comparado también con proteínas de la matriz del esmalte (Emdogain), 2
16 barnices de flúor (Duraphat, Pro Varnish) y un barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT). A.
17 Momeni et al. comparan el uso del barniz de flúor (Duraphat) con el uso de SAP 11-4
18 (Curodont) combinado con barniz de flúor (Duraphat).

19 En ambos estudios se ha visto que a la aplicación de SAP 11-4 permite una
20 remineralización de las caries incipientes. A los 14 días se nota una remineralización
21 significante en el estudio de Y. Sezici et al. (12) y a los 7 días en el estudio de A. Momeni et al.
22 (16) La diferencia de 7 días entre los dos estudios se puede explicar por el hecho que aplican
23 a la vez el SAP 11-4 y el barniz de flúor en el estudio de A. Momeni et al. (16) lo que permite
24 una remineralización más rápida, y va a favor de que se pueden combinar los productos para
25 un efecto óptimo.

26 Para Y. Sezici et al. (12) el SAP 11-4 ha demostrado la mejor remineralización entre la primera
27 y segunda semana post tratamiento, sin embargo, después de 14 días tras el tratamiento es
28 el barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT) que sugiere la mejor capacidad remineralizante (12)

29 Aunque los dos estudios (12, 16) no comparan el mismo tipo de diente, Y. Sezici et al. (12)
30 usan dientes bovinos y A. Momeni et al. (16) usan dientes humanos extraídos. Los

1 experimentos se hacen in vitro e Y. Sezici et al. (12) dice que es aceptable usar dientes bovinos
2 en un ensayo clínico in vitro y comparar los resultados de la eficacia de los productos tanto
3 con otros dientes bovinos como con resultados de estudios sobre dientes humanos in vitro.

4 P. Kondelova et al. (14) y R. Kobeissi et al. (15), han estudiado el efecto remineralizante del
5 SAP 11-4 (Curodont) comparándolo con el efecto de un barniz de flúor clásico, mediante el
6 uso del método Diagnodent.

7 P. Kondelova et al. (14) han estudiado también el efecto de combinar el SAP 11-4 y el barniz
8 de flúor, aplicando el barniz a los 90 días en los dientes del grupo del SAP 11-4. Esta
9 combinación se puede comparar con los otros estudios ya que se añade el barniz después de
10 los efectos que han sido medidos en los otros estudios.

11 En ambos estudios (14, 15) las caries han regresado con el uso del SAP 11-4 y con el uso del
12 barniz de flúor. P. Kondelova et al. (14) han observado una diferencia significativa en cuanto
13 a la mejor remineralización por parte del SAP 11-4. Han observado que el SAP 11-4 no inhibe
14 la acción del flúor cuando se aplica a los 90 días antes. Sin embargo P. Kondelova et al. (14) no
15 tienen medidas que permiten decir que aplicar un barniz de flúor después de la aplicación del
16 SAP 11-4 remineralice más que el SAP 11-4 por sí solo.

17 P. Kondelova (14) y R. Kobeissi et al. (15) tienen las mismas conclusiones en cuanto al SAP 11-
18 4, dicen que tiene un efecto remineralizante significativo, sin embargo P. Kondelova notifica
19 que la estructura de la hidroxiapatita formada gracias al SAP 11-4 no es la misma que la natural
20 y aparece menos translúcida.

21 En cuanto al tiempo del efecto remineralizante se ha observado un resultado
22 significativamente mayor del SAP 11-4 con barniz de flúor cuando comparamos los resultados
23 al mes, a los tres y seis meses como sucede en el estudio del R. Kobeissi et al. (15).

24 En los estudios de P. Kondelova et al. (14) y F. Bröseler et al. (18), han estudiado el
25 efecto remineralizante del SAP 11-4 (Curodont) comparado al efecto de un barniz de flúor
26 clásico, mediante el uso del método de los cambios de aspecto morfométricos.

27 P. Kondelova et al. (14) han observado un cambio visual significativo tras la aplicación del flúor
28 y del SAP 11-4 comparado al grupo placebo, y además entre el grupo del SAP 11-4 solo y el
29 flúor solo, han observado que el cambio hacia remineralización es significativamente mayor

1 en el grupo del SAP 11-4. Sin embargo, el cambio entre la aplicación del SAP 11-4 y luego el
2 flúor a los 90 días y el grupo del flúor sin SAP 11-4 previo no da resultados significativos. Eso
3 puede ser porque el grupo del flúor solo tiene un periodo de 90 días sin tratamiento, aunque
4 hay las caries en boca. Estos resultados coinciden con lo que han encontrado con las medidas
5 con el método Diagnodent en el estudio de P. Kondelova (14).

6 F. Bröseler et al. (18) han observado en su estudio una diferencia significativa en
7 cuanto al cambio morfométrico entre el grupo control del barniz de flúor y el grupo test del
8 SAP 11-4. Las caries han regresado más en el grupo del SAP 11-4, significa que tiene un efecto
9 remineralizante mejor en este periodo de tiempo de 360 días. Sin embargo, el mayor cambio
10 ha sido observado durante los 30 primeros días del estudio.

11 Los dos estudios han obtenido resultados similares usando la misma técnica y han empleado
12 el mismo tipo de dientes. El SAP 11-4 tiene un efecto remineralizante igual o mejor que el flúor
13 a cada medida de los estudios. Se pueden comparar con los otros estudios vistos
14 anteriormente, porque en el estudio de P. Kondelova (14) usan dos métodos de análisis de las
15 caries (Diagnodent y los cambios morfométricos) y llegan a los mismos resultados, y también
16 porque al final cual sea el método de análisis de las caries, llegan a las mismas conclusiones
17 sobre el efecto remineralizante mayor del SAP 11-4 frente al del flúor por sí solo.

18 En sus estudios, D. Kamal et al. (13, 17) han comparado el efecto remineralizante del
19 SAP 11-4 y del barniz de flúor con el método SMH y han observado que el SAP 11-4 tiene un
20 potencial remineralizante significativamente mayor, se ha visto que a cada medida la
21 microdureza ha aumentado hasta casi volver a la normal a las 4 semanas con una única
22 aplicación del producto. Son resultados que son en acuerdo con lo que se ha visto en los otros
23 estudios

24 En cada estudio donde el SAP 11-4 ha sido comparado con el barniz de flúor se ha visto
25 que este primero es más potente en cuanto a la remineralización de las caries incipientes. No
26 se han podido comparar completamente todos los estudios porque varían la forma de
27 evaluación de la capacidad remineralizante mediante el mismo método, no usan el mismo
28 barniz de flúor ni usan el mismo tipo de dientes (humanos y bovinos). Sin embargo, cualquiera
29 que sea el método empleado, todos los estudios coinciden en las mismas conclusiones que
30 indican que el SAP 11-4 tiene un efecto remineralizante mayor que el barniz de flúor. Los

1 estudios han encontrado resultados similares en cuanto al tiempo de acción del SAP 11-4,
2 empieza a hacer efecto a la semana y a las 2 semanas casi ha llegado a su mayor potencial
3 remineralizante y a partir de las 2 semanas aumenta poco a poco dependiendo de los cuidados
4 que son aplicados a los dientes, como por ejemplo el uso de una pasta dental fluorada que
5 proporciona un suplemento continuo de flúor necesario en la remineralización, o las
6 soluciones en las cuales son almacenados los dientes en los estudios in vitro.

7 D. Kamal et al. (13, 17) además de comparar con el barniz de flúor, comparan con el
8 fosfopeptido de caseína fosfato de calcio amorfo (CPP-ACPF) que es un producto
9 remineralizante basado en fosfato de calcio. No han encontrado una diferencia significativa
10 entre el flúor y el CPP-ACPF entonces son productos similares, pero han encontrado una
11 diferencia significativa con el SAP 11-4 que tiene un mejor potencial remineralizante. Otros
12 productos han sido comparados en los otros estudios, Y. Sezici et al. (12) han estudiado el
13 efecto del Emdogain, un producto basado en proteínas de la matriz del esmalte, pero como
14 para los otros productos, el SAP 11-4 ha demostrado una mejor tasa de remineralización en
15 este estudio.

16 Muchos autores sugieren de combinar los diferentes productos para obtener los
17 beneficios de cada uno, como Y. Sezici et al (12) que concluye diciendo que se podría combinar
18 los péptidos de autoensamblado con barniz de flúor fotocurable que ha demostrado un mejor
19 potencial remineralizante a partir de un cierto tiempo. D. Kamal et al (13) han intentado a su
20 vez combinar el SAP 11-4 con el CPP-ACPF y con un barniz de flúor, y han observado que
21 combinando los productos obtienen una remineralización aún mejor que con los productos
22 aplicados individualmente. Es la combinación del SAP 11-4 y del CPP-ACPF que ha demostrado
23 los mejores resultados, seguido de la combinación del SAP 11-4 con el fluoruro, ambos siendo
24 mejores que el SAP 11-4 solo que era el más remineralizante de este estudio (13). A. Momeni
25 et al. (16) han estudiado la combinación del SAP 11-4 y una aplicación de barniz de flúor, pero
26 no usan el SAP 11-4 solo entonces no se puede comparar con los otros resultados, sin
27 embargo, se puede decir que la combinación del SAP 11-4 con barniz de flúor es más potente
28 que el barniz por sí solo, comprobado ya en los otros estudios que combinan ambos productos
29 (12, 13, 16).

30 Como límites de este estudio se puede decir que los estudios no usan todos los mismos
31 tipos de dientes, y los dientes bovinos pueden ser útiles para verificar la eficacia del SAP 11-4

1 pero se tiene que evaluar en dientes humanos para una mejor realidad de los resultados.
2 Además, los estudios in vitro revisados evalúan el SAP 11-4 sobre caries artificiales, aunque
3 sea una desmineralización similar a las caries, no es exactamente igual a unas caries que se
4 crean en boca y que siguen el proceso de mineralización remineralización natural del medio
5 ambiente bucal. Sería interesante en futuros estudios analizar la eficacia del producto durante
6 un tiempo más largo y ver cuánto tiempo se mantiene el efecto de este o si varias aplicaciones
7 son necesarias para resultados mejores en cuanto a la remineralización.

8

9 **Conclusión**

10 - Después de haber llevado a cabo nuestra revisión sistemática, teniendo en cuenta las
11 diferencias, los límites y la comparación de los diferentes resultados entre cada uno de los
12 artículos analizados, es evidente la mayor eficacia que presenta el SAP 11-4 como
13 remineralizante sobre el fluoruro en las lesiones cariosas incipientes (Códigos ICDAS 1 y 2).

14 - El efecto remineralizante del SAP 11-4 en comparación con otros materiales biomiméticos
15 como son el derivado de la matriz del esmalte, Enamel matrix derivative (EMDOGAIN®) y el
16 CPP-ACPF, la superioridad del SAP 11-4 es evidente.

17 -La combinación del SAP 11-4 con otros productos remineralizantes como el flúor, permite
18 una sinergia que potencia el efecto remineralizante de ambos productos permitiendo una
19 remineralización mayor sobre la superficie del esmalte que cuando se usa por sí solo el péptido
20 de autoensamblado.

21

22 **Bibliografía**

23 1. Lacruz RS, Habelitz S, Wright JT, Paine ML. Dental Enamel Formation and Implications for
24 Oral Health and Disease. *Physiol Rev.* 2017;97(3):939-93.

25 2. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet.* 2007;369(9555):51-9.

26 3. Robinson C, Shore RC, Brookes SJ, Strafford S, Wood SR, Kirkham J. The Chemistry of
27 Enamel Caries. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000;11(4):481-95.

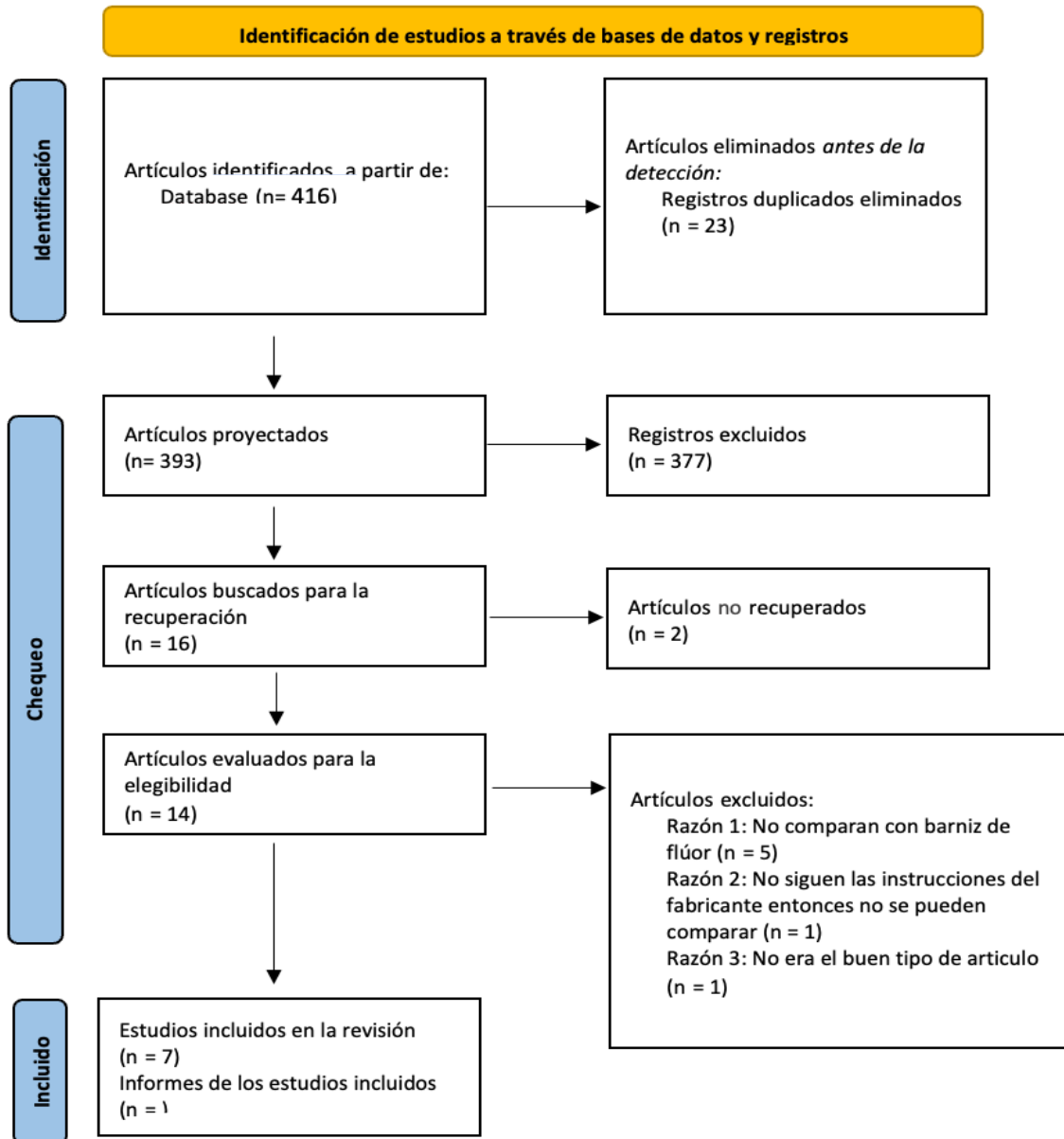
- 1 4. Lucky J, Nitish B, Kalpna T, Anukriti. Tooth Remineralization: Averting the Dental Decay.
2 J Res Adv Dent. 2020;10(4):37-45.
- 3 5. Goldstep F. Dental Remineralization: Simplified [Internet]. Oralhealthgroup. 2012.
4 Disponible en: [https://www.oralhealthgroup.com/features/dental-remineralization-](https://www.oralhealthgroup.com/features/dental-remineralization-simplified/)
5 [simplified/](https://www.oralhealthgroup.com/features/dental-remineralization-simplified/)
- 6 6. Hicks J, Garcia-Godoy F, Flaitz C. Biological factors in dental caries: role of saliva and
7 dental plaque in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 1). J Clin
8 Pediatr Dent. 2004;28(1):47-52.
- 9 7. Hoppenbrouwers PMM, Driessens FCM, Borggreven JMPM. The mineral solubility of
10 human tooth roots. Arch Oral Biol. 1987;32(5):319-22.
- 11 8. ICCMS. 2020. ICDAS. [online] Disponible en: <[https://www.iccms-
web.com/content/icdas](https://www.iccms-
12 web.com/content/icdas)>
- 13 9. Cerón-Bastidas XA. The ICDAS system as a complementary method for the diagnosis of
14 dental caries. CES Odontol. 2015;28(2):100-9.
- 15 10. Philip N. State of the Art Enamel Remineralization Systems: The Next Frontier in Caries
16 Management. Caries Res. 2019;53(3):284-95.
- 17 11. Gulzar RA, Ajitha P, Subbaiyan H. Self Assembling Peptide P11-4 for Enamel
18 Remineralization: A Biomimetic Approach. J Pharm Res Int. 2020;83-9.
- 19 12. Lena Sezici Y, Yetkiner E, Aykut Yetkiner A, et al. Comparative evaluation of fluoride
20 varnishes, self-assembling peptide-based remineralization agent, and enamel matrix protein
21 derivative on artificial enamel remineralization in vitro. Progress in Orthodontics. 22^e éd.
22 2021;4.
- 23 13. Kamal D, Hassanein H, Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling
24 peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study. J Clin Exp Dent. 12^e éd. 2020;161.

- 1 14. Sedalkova Kondelova P, Mannaa A, Bommer C, Abdelaziz M, Daeniker L, Di Bella E, et al.
2 Efficacy of P11-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. Scientific
3 Reports [internet]. 10^e éd. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77057-3>
- 4 15. Riham K, Serine BY B, Essam O. Effectiveness of Self-assembling Peptide P11-4 Compared
5 to Tricalcium Phosphate Fluoride Varnish in Remineralization of White Spot Lesions: A Clinical
6 Randomized Trial. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 5^e éd. 2020;451.
- 7 16. Jablonski Momeni A, Nothelfer R, Morawietz M, Kiesow A, Korbmacher Steiner H. impact
8 of self-assembling peptides in remineralisation of artificial early enamel lesions adjacent to
9 orthodontic brackets. Scientific Reports. 2020;
- 10 17. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Comparative evaluation of remineralizing
11 efficacy of biomimetic self-assembling peptide on artificially induced enamel lesions: An in
12 vitro study. J Conserv Dent JCD. 2018;21(5):536-41.
- 13 18. Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzl Gutenbrunner M, Jepsen S.
14 Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early
15 caries. Clin Oral Invest. 2019;123-34.

1 Anexos:

2

3 **Figura 1:** Diagrama de flujo de la búsqueda



4

5

6

7

8

1 **Tabla 1:** Tabla de recopilación de los datos generales de los artículos.

Autor y año y tipo de artículo	Tipo de dientes usados / tipo de caries / número de dientes	Productos comparados	Método de estudio de las caries	Duración del estudio
Y. Sezici et al. (12) 2021 Estudio in vitro	Incisivos de bovinos Artificiales 60 dientes	5 productos: -Proteínas de la matriz del esmalte (Emdogain) -SAP 11-4 (Curodont Repair) -2 Barnices de flúor (Duraphat y Enamel Pro Varnish) -Barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT) -1 Grupo control	Quantitative Light induced Fluorescence (QLF)	21 días
D. Kamal et al. (13) 2020 Estudio in vitro	Molares humanos sanos extraídos Artificiales 16 molares	3 productos: -Barniz de flúor (Bifluoride 10) -Barniz de CPP-ACPF (MI-Varnish) -SAP 11-4 (Curodont Repair)	-Microdureza superficial (SMH)	4 semanas
P. Kondelova et al. (14) 2020 Ensayo clínico aleatorizado	Dientes en boca con caries incipientes Naturales 44 pacientes	3 productos: -Placebo -SAP 11-4 -Barniz de flúor	-Cambio morfométrico -Fluorescencia laser	270 días
R. Kobeissi et al. (15) 2020 Ensayo clínico aleatorizado	Dientes en boca con caries incipientes Naturales 9 pacientes y 40 dientes tratados	2 productos: -SAP 11-4 -TCPF (Clinpro Varnish)	-Diagnodent	6 meses
A. Momeni et al. (16) 2020 Estudio in vitro	Dientes extraídos después de ortodoncia Artificiales 36 dientes	2 productos: -Barniz de flúor (Duraphat) -SAP 11-4	QLF	30 días
D. Kamal et al. (17) 2018 Estudio in vitro	Dientes humanos extraídos Artificiales 40 molares	3 productos: -Barniz de flúor (Bifluoride 10) -Barniz de flúor basado en CPP-ACPF (MI Varnish) -SAP 11-4 (Curodont Repair)	SMH	4 semanas
F. Bröseler et al. (18) 2019 Ensayo clínico aleatorizado	Dientes humanos en boca Naturales 90 dientes	2 productos: -Curodont Repair -Duraphat Varnish 3 grupos: -21 dientes de estudio	Estudio morfométrico	360 días

2

3

4

1 **Tabla 2:** Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que miden con el método QLF

Autor y año	Numero de dientes	Resultados QLF (media)	Tiempo de estudio
Y. Sezici et al. (12) 2021	60 dientes (n=10/grupos) 5 productos: -Proteínas de la matriz del esmalte (Emdogain) -SAP 11-4 (Curodont Repair) -2 Barnices de flúor (Duraphat y Enamel Pro Varnish) -Barniz de flúor fotocurable (Clinpro XT) -1 Grupo control	Control: T0: $\Delta F=26,03$ $\Delta Q=110,111.88$ T1: $\Delta F=29,40$ $\Delta Q=62,244.00$ T2: $\Delta F=13,71$ $\Delta Q=46,730.75$ T3: $\Delta F=8,36$ $\Delta Q=22,160.13$ Emdogain: T0: $\Delta F=20,00$ $\Delta Q=89,036.00$ T1: $\Delta F=10,66$ $\Delta Q=31,330.75$ T2: $\Delta F=13,23$ $\Delta Q=49,656.13$ T3: $\Delta F=10,89$ $\Delta Q=28,932.88$ Curodont: T0: $\Delta F=22,93$ $\Delta Q=115,478.38$ T1: $\Delta F=18,40$ $\Delta Q=88,866.75$ T2: $\Delta F=10,03$ $\Delta Q=26,772.50$ T3 : $\Delta F=8,54$ $\Delta Q=17,041.88$ Duraphat: T0: $\Delta F=20,00$ $\Delta Q=95,174.13$ T1: $\Delta F=16,45$ $\Delta Q=69,704.63$ T2: $\Delta F=14,16$ $\Delta Q=42,272.00$ T3: $\Delta F=9,23$ $\Delta Q=27,494.13$ Clinpro XT: T0: $\Delta F=21,24$ $\Delta Q=101,547.25$ T1: $\Delta F=15,04$ $\Delta Q=58,227.5$ T2: $\Delta F=17,33$ $\Delta Q=71,085.00$ T3: $\Delta F=6,16$ $\Delta Q=4806.00$ Enamel Pro: T0: $\Delta F=20,79$ $\Delta Q=88,195.13$ T1: $\Delta F=16,74$ $\Delta Q=57,311.88$ T2: $\Delta F=16,10$ $\Delta Q=59,021.38$ T3: $\Delta F=14,70$ $\Delta Q=49,563.70$	21 días y 4 medidas: T0: inicio después de desmineralización T1: 7 días T2: 14 días T3: 21 días
A. Momeni et al. (16) 2020	36 dientes 12 en cada grupo 3 grupos: -No tratamiento -Barniz de flúor S-AP 11-4 + una aplicación de barniz de flúor	Grupo I: T0: $\Delta F=-9,70$ $\Delta Q=-3,29$ T7d: $\Delta F=-11,71$ $\Delta Q=-6,45$ T30d: $\Delta F=-9,53$ $\Delta Q=-3,00$ Grupo II: T0: $\Delta F=-10,12$ $\Delta Q=-2,91$ T7d: $\Delta F=-10,19$ $\Delta Q=-4,61$ T30d: $\Delta F=-8,29$ $\Delta Q=-2,16$ Grupo III: T0: $\Delta F=-9,80$ $\Delta Q=-1,57$ T7d: $\Delta F=-8,10$ $\Delta Q=-1,46$ T30d: $\Delta F=-5,30$ $\Delta Q=-0,06$	30 días y 3 medidas: 1: antes del tratamiento 2: 7 días 3: 30 días

2

3

4

5

1 **Tabla 3:** Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que miden con el método SMH

Autor y año	Numero de dientes	Resultados SMH (valor medio del SMH)	Tiempo de estudio
D. Kamal et al. (13) 2020	16 molares (6 grupos) 1: Grupo de control en saliva artificial 2: Barniz de flúor 3: CPP-ACPF 4: Sap 11-4 5: SAP 11-4 + Barniz de flúor 6: SAP 11-4 + CPP-ACPF	<u>Grupo SAP 11-4 + barniz de flúor:</u> Inicio: 365.16 ± 6.27 Desmineralización: 239.19 ± 10.66 1 semana: 347.72 ± 9.76 4 semana: 350.52 ± 10.96 <u>Grupo SAP 11-4 + CPP-ACPF:</u> Inicio: 349,08 ± 12,86 Desmineralización: 224,84± 4,97 1 semana: 230,59 ± 3,16 4 semana: 237,93 ± 2,64	4 semanas
D. Kamal et al. (17) 2018	40 molares en 4 grupos de 10 (Control, barniz de flúor, CPP-ACPF, SAP 11-4)	<u>Grupo control:</u> Inicio: 366,83 ± 4,50 Desmineralización: 240,50± 11,55 1 semana: 349,06 ± 13,72 4 semana: 352,36 ± 13,92 <u>Grupo barniz de flúor:</u> Inicio: 359,58 ± 12,36 Desmineralización: 227,76 ± 7,36 1 semana: 283,32 ± 4,95 4 semana: 297,32 ± 1,36 <u>Grupo CPP-ACPF:</u> Inicio: 352,69 ± 16,19 Desmineralización: 232,73 ± 7,58 1 semana: 277,34 ± 5,01 4 semana: 300,28 ± 4,06 <u>Grupo SAP 11-4:</u> Inicio: 348,32 ± 8,99 Desmineralización: 228,59 ± 8,78 1 semana: 317,60 ± 9,54 4 semana: 334,14 ± 8,98	4 semanas

2
3
4
5
6
7
8

1 **Tabla 4:** Resumen de las medidas obtenidas en los artículos que miden con el método

2 Diagnodent

Autor y año	Numero de dientes y grupos	Lecturas medias de Diagnodent	Tiempo de estudio
P. Kondelova et al. (14) 2020	40 pacientes y 80 dientes. 3 grupos: Placebo SAP 11-4 SAP 11-4 + barniz de flúor	-Grupo test SAP 11-4 (J90-J0): media de $-8,5 \pm 12,9$ con mediana de $-5,0$ (min -36 , max $+17$) -Grupo control placebo (J90-J0): media de $-4,8 \pm 13,9$ con mediana de -2 (min -30 , max $+31$) -Grupo test SAP 11-4 y barniz de flúor (J180-J0): media de $-8,8 \pm 12,5$ con mediana de $-7,0$ (min -38 , max $+17$)	270 días: 1: inicio 2: 90 días 3: 180 días 4: 270 días
R. Kobeissi et al. (15) 2020	9 pacientes y 40 dientes tratados.	<u>Grupo barniz de fluor:</u> Antes del tratamiento: 9,45 1 mes: 8,3 3 meses: 7,05 6 meses: 6,4 <u>Grupo SAP 11-4</u> Antes del tratamiento: 10,35 1 mes: 8 3 meses: 6,8 6 meses: 5,85	6 meses y 4 medidas: 1: antes del tratamiento 2: 1 mes 3: 3 meses 4: 6 meses

3

4