



Grado en odontología
Trabajo de Fin de Grado
Curso 2024 - 2025

REMINERALIZACIÓN DE CARIES
INCIPIENTES EN NIÑOS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Presentado por: Emma Crisciti

Tutor: Belen Pla Vila

Campus de Valencia

Paseo de la Alameda, 7 46010 Valencia

universidadeuropea.com

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer de todo corazón a mi profesora y tutora, la Dra. Belen Pla Vila, por su constante disponibilidad y apoyo a lo largo de todo este proceso. Su paciencia, generosidad y compromiso han sido fundamentales para que este trabajo pudiera llevarse a cabo. Siempre ha estado dispuesta a resolver mis dudas, a orientarme con claridad y a dedicarme su tiempo incluso fuera del horario académico. Gracias por acompañarme con tanta cercanía y profesionalidad. Me siento muy agradecida y afortunada de haber contado con usted como guía en esta etapa tan importante.

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Palabras claves	3
4. Introducción	4
4.1 Importancia de la remineralización en odontología pediátrica	5
4.2 Agentes remineralizantes convencionales	7
4.2.1 Fluoruros	8
4.2.2 Fosfato de calcio amorfo (ACP) y caseína fosfopeptido-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP)	9
4.2.3 Hidroxiapatita Nanométrica	9
4.2.4 Vidrios bioactivos.....	10
4.3 Innovación en remineralización: Péptidos autoensamblantes.....	10
4.4 Ventajas del P-11 frente a otros agentes remineralizantes.....	11
5. Justificación e hipótesis	12
6. Objetivos	13
7. Materiales y métodos.....	14
7.1 Pregunta PIO.....	14
7.2 Criterios de elegibilidad	15
7.3 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda.....	16
7.4 Selección de los artículos.....	17
7.5 Extracción de datos	18
7.6 Valoración de calidad	19
7.7 Síntesis de datos	19
8. Resultados	20
8.1 Selección de estudios. Flow chart.....	20
8.2 Análisis de las características de los estudios revisados.....	23
8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	25
8.4 Síntesis de resultados.....	27
8.4.1 Grado de remineralización del esmalte.....	27
8.4.2. Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica.....	29
9. Discusión	31

9.1 Grado de remineralización del esmalte.....	32
9.2 Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica...	34
9.3 Limitaciones del estudio.....	37
10. Conclusión	38
11. Bibliografía	40
12. Anexos	43

REMINERALIZACIÓN DE CARIES INCIPIENTES EN NIÑOS.

1. RESUMEN

Introducción: El péptido autoensamblante P11-4 es una innovación biomimética eficaz para tratar caries incipientes, ya que promueve la regeneración profunda y homogénea del esmalte sin necesidad de procedimientos invasivos. Su aplicación es especialmente útil en odontología pediátrica por su seguridad, biocompatibilidad y capacidad para preservar estructuras dentales de forma no agresiva.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, Scopus y Web of Science sobre la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 en la remineralización de caries incipientes en niños. Se seleccionaron estudios clínicos con al menos 3 meses de seguimiento, excluyendo aquellos con caries avanzadas, sin datos específicos del P11-4 o realizados en animales.

Resultados: Se incluyeron 7 estudios, descartando 41 por metodología inadecuada, población no pediátrica o falta de datos sobre el P11-4. La mayoría fueron ensayos clínicos aleatorizados con niños o adolescentes con caries incipientes (ICDAS 1-2), evaluando el efecto del péptido autoensamblante P11-4 en la remineralización dental. Todos los estudios mostraron mejoras significativas en la remineralización del esmalte, confirmadas mediante microdureza, fluorescencia láser y análisis estructurales como SEM y EDX. Además, se destacó su viabilidad clínica en niños por ser seguro, no invasivo, fácil de aplicar y eficaz en zonas de difícil acceso. El tratamiento no causó efectos adversos y mostró beneficios estructurales duraderos. Su acción profunda y biomimética lo posiciona como una herramienta prometedora en odontología pediátrica regenerativa, alineada con los principios de mínima intervención y preservación tisular.

Conclusión: El péptido autoensamblante P11-4 es una alternativa terapéutica eficaz para tratar caries incipientes en niños, al inducir una remineralización profunda y biomimética del esmalte. Su uso, seguro y mínimamente invasivo, facilita intervenciones tempranas en pacientes pediátricos, evitando tratamientos más agresivos. Los estudios revisados respaldan tanto su efectividad estructural como su viabilidad clínica, destacando su buena tolerancia, fácil aplicación y compatibilidad con otras terapias preventivas.

2. ABSTRACT

Introduction: The self-assembling peptide P11-4 is an effective biomimetic innovation for treating incipient caries, as it promotes deep and homogeneous enamel regeneration without the need for invasive procedures. Its application is particularly valuable in pediatric dentistry due to its safety, biocompatibility, and ability to preserve dental structures in a non-aggressive manner.

Materials and Methods: An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science on the effectiveness of the self-assembling peptide P11-4 in the remineralization of incipient caries in children. Clinical studies with a minimum follow-up of 3 months were selected, excluding those involving advanced caries, lacking specific data on P11-4, or conducted on animals.

Results: Seven studies were included, with 41 excluded due to inadequate methodology, non-pediatric populations, or lack of specific data on P11-4. Most were randomized clinical trials involving children or adolescents with incipient caries (ICDAS 1–2), evaluating the effect of the self-assembling peptide P11-4 on dental remineralization. All studies reported significant improvements in enamel remineralization, confirmed through microhardness testing, laser fluorescence, and structural analyses such as SEM and EDX. The clinical viability of P11-4 in children was also highlighted, as it is safe, non-invasive, easy to apply, and effective in hard-to-reach areas. No adverse effects were reported, and long-lasting structural benefits were observed. Its deep, biomimetic action positions it as a promising tool in regenerative pediatric dentistry, aligned with the principles of minimal intervention and tissue preservation.

Conclusion: The self-assembling peptide P11-4 is an effective therapeutic alternative for treating incipient caries in children, as it induces deep and biomimetic enamel remineralization. Its safe and minimally invasive application enables early interventions in pediatric patients, helping to prevent more aggressive treatments. The reviewed studies support both its structural effectiveness and clinical viability, highlighting its good tolerance, ease of use, and compatibility with other preventive therapies.

3. PALABRAS CLAVES

- I. Biomimetic
- II. Enamel regeneration
- III. P 11-4
- IV. Initial caries
- V. Self-assembling peptide
- VI. Dental caries
- VII. Tooth remineralization
- VIII. Dental enamel
- IX. Regeneration
- X. Pediatric dentistry
- XI. Biomineralization/formation
- XII. Micro-computed tomography
- XIII. Scanning electron microscopy (SEM)
- XIV. Biomaterial(s)
- XV. Dentistry

4. INTRODUCCIÓN

La caries dental sigue siendo una de las enfermedades más comunes en todo el mundo, afectando especialmente a niños y adolescentes. Además, los estudios revelan que alrededor el 35% de la población global tiene caries sin tratar, lo que delimita el alcance para desarrollar estrategias de control y manejo eficientes para abordar este desafío (1).

La caries, es una enfermedad bacteriana infecciosa que produce a la desmineralización gradual de las estructuras dentales mineralizadas, lo que, con el tiempo, puede llevar a la destrucción parcial o completa de los dientes.

Este proceso de desmineralización se produce por la acción de las bacterias presentes en la placa dental, como el *Streptococcus mutans*, que metabolizan los azúcares de la dieta en ácidos, que, a su vez, disuelven los minerales del esmalte dental. (2)

La caries dental es un fenómeno complejo y su etiología es multifactorial, entre los factores que contribuye a la aparición de la caries se encuentran los aspectos biológicos, como la presencia de bacterias productoras de ácidos en la cavidad oral, y los factores ambientales y conductuales, tales como la dieta rica en azúcares, una higiene bucal deficiente y la falta de flúor. (2)

El primer signo de la caries dental es la desmineralización del esmalte, con el tiempo, si esta enfermedad no se controla, puede llegar a afectar las capas más profundas del diente como la dentina, y producir cavidades. (2)

Actualmente la pérdida dental es un problema extendido en la población, y la caries es una de las principales causas.

La caries dental puede producir una disminución de la calidad de vida, cursando con dolor, problemas masticatorios y en casos extremos, la necesidad de extracción. (3)

En los últimos años, las investigaciones han avanzado hacia enfoques menos invasivos, destacándose la remineralización como un método innovador para el tratamiento de lesiones cariosas incipientes sin la necesidad de intervenciones restaurativas tradicionales (4). De ahí la importancia de adoptar medidas preventivas desde una edad temprana, como el uso regular de flúor y

la promoción de hábitos de higiene oral adecuados, que han demostrado ser eficaces en la reducción de la prevalencia de la caries dental.

Este enfoque preventivo, que involucra tanto a los profesionales de la salud dental como a la educación pública, es clave para controlar y disminuir los casos de caries, mejorando la salud bucal de la población y reduciendo la agresividad del tratamiento de esta enfermedad. (5)

Aunque los agentes convencionales como el flúor han sido eficaces, presentan limitaciones en la remineralización profunda (6).

El desarrollo de biomateriales como el péptido autoensamblante P11-4 representa un gran avance en la regeneración del esmalte dental. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo y estrategias de implementación para garantizar su acceso en la práctica clínica (7). En el futuro, la integración de tecnologías biomiméticas en odontología pediátrica podría transformar el manejo de las lesiones cariosas incipientes, promoviendo un enfoque más conservador y regenerativo (8). Los péptidos autoensamblantes representan una innovación revolucionaria en la remineralización de caries incipientes, ofreciendo una alternativa eficaz, segura y biomimética a los tratamientos convencionales. Su capacidad para inducir la formación de hidroxiapatita dentro de las lesiones cariosas sin necesidad de intervención invasiva, lo posiciona como una herramienta clave en el manejo conservador de la caries en niños. Aunque todavía existen desafíos en su implementación clínica generalizada, la evidencia científica respalda su potencial como el futuro de la odontología regenerativa y mínimamente invasiva. (7)

4.1 Importancia de la remineralización en odontología pediátrica

La remineralización de caries incipientes en niños es un aspecto fundamental en la odontología pediátrica, ya que permite restaurar el equilibrio mineral del esmalte dental sin necesidad de recurrir a tratamientos invasivos. (9)

La caries dental es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la infancia y sigue representando un desafío importante en la odontología preventiva y restauradora. Se origina por un desequilibrio entre los procesos de desmineralización y remineralización del esmalte dental, lo que conduce a la pérdida progresiva de minerales y, en casos avanzados, a la formación de

cavidades irreversibles (10). Es un proceso progresivo provocado por el metabolismo bacteriano de los carbohidratos fermentables, lo que genera ácidos que erosionan la estructura mineral del esmalte. En sus primeras fases, esta desmineralización puede ser reversible si se implementan estrategias eficaces de remineralización, evitando así la progresión de la lesión hacia cavidades más profundas y la necesidad de procedimientos restauradores. (11)

La importancia de la remineralización radica en su capacidad de detener la evolución de la caries en sus fases iniciales preservando la estructura dental y evitando la pérdida prematura de dientes temporales lo cual es fundamental para el correcto desarrollo de la dentición permanente.

Además, los dientes temporales desempeñan un papel crucial en la masticación, el habla y el mantenimiento del espacio para los dientes definitivos. Su pérdida prematura puede generar problemas de maloclusión, apiñamiento y dificultades en la erupción de la dentición permanente, lo que conlleva la necesidad de tratamientos ortodóncicos complejos en el futuro. (12)

La remineralización ofrece una alternativa eficaz cuando la caries se encuentra en su estado inicial, permitiendo que el esmalte recupere su composición mineral sin necesidad de remover estructura dental o realizar tratamientos mecánicos agresivos. (13) El esmalte de los niños es más poroso y susceptible a la desmineralización debido a su inmadurez estructural, lo que hace que sea particularmente vulnerable a la caries. (13)

Este factor resalta la necesidad de aplicar agentes remineralizantes desde edades tempranas, promoviendo una odontología preventiva basada en la conservación del tejido dental. Sin embargo, el esmalte dental carece de células regenerativas, lo que limita su capacidad de reparación una vez que se ha producido una desmineralización significativa (1). La saliva y su contenido de calcio y fosfato juegan un papel crucial en la remineralización natural, pero este proceso es lento y depende de múltiples factores (6).

A lo largo de los años, la principal estrategia preventiva ha sido el uso de fluoruros, debido a su capacidad de inhibir la desmineralización y favorecer la formación de fluorapatita, una estructura más resistente a la acción de los ácidos

(7). Por otro lado, los estudios han demostrado que el flúor tiene una eficacia limitada en la remineralización de lesiones superficiales, lo que ha llevado a la necesidad de desarrollar nuevas estrategias biomiméticas (14).

El impacto de la remineralización en la salud bucal infantil va más allá de la restauración estructural del esmalte. También juega un papel clave en la reducción del miedo y la ansiedad en los niños al evitar procedimientos dolorosos o traumáticos (8).

Muchos niños desarrollan temor al dentista debido a experiencias negativas con tratamientos invasivos, lo que puede llevar a la evasión de visitas de revisión y un mayor riesgo de desarrollar caries avanzadas (7). Al adoptar estrategias de remineralización como parte de un enfoque preventivo, se fomenta una actitud positiva hacia el cuidado dental y se incentivan hábitos de higiene oral desde edades tempranas.

Desde una perspectiva económica, también representa una solución rentable para la salud pública y las familias (14). Los tratamientos restaurativos, como obturaciones o endodoncias, tienen un costo considerablemente mayor en comparación con las intervenciones preventivas. Implementar estrategias de remineralización desde la infancia reduce la necesidad de tratamientos costosos a largo plazo y disminuye la presencia de enfermedades bucodentales en la población (1).

En conclusión, la remineralización de caries incipientes en niños es una estrategia esencial en la odontología moderna, su importancia radica en la prevención de la progresión de la caries, la preservación de los dientes temporales y la reducción de costos asociados a tratamientos restaurativos. La combinación de tecnologías avanzadas, como los péptidos autoensamblantes, con estrategias tradicionales, como el flúor, ofrece nuevas oportunidades para mejorar la salud bucal infantil de manera eficaz y duradera (10). Es fundamental continuar investigando y promoviendo la educación en salud oral para maximizar el impacto de estas estrategias y garantizar un futuro con menos caries en la población infantil (2).

4.2 Agentes remineralizantes convencionales

Estos agentes trabajan proporcionando iones esenciales como calcio, fosfato y flúor para favorecer la remineralización y reducir la progresión de las lesiones cariosas. Entre ellos, el flúor sigue siendo el más utilizado debido a

su probada eficacia en la prevención de la caries, aunque su capacidad de remineralización en lesiones profundas es limitada. (4)

Alternativas como el CPP-ACP, la nano-hidroxiapatita y los vidrios bioactivos han surgido como opciones complementarias o incluso superiores en algunos casos, ofreciendo nuevas oportunidades para la remineralización biomimética. A medida que avanza la investigación en odontología, la combinación de estos agentes con nuevas tecnologías, como los péptidos autoensamblantes, puede representar el futuro del tratamiento conservador de las caries incipientes en la infancia. (15)

Entre los agentes remineralizantes más utilizados se encuentran:

4.2.1 Fluoruros

El flúor es el pilar fundamental en la prevención y tratamiento de la caries dental. Su principal mecanismo de acción es la formación de fluorapatita, que es más resistente a los ácidos en comparación con la hidroxiapatita original del esmalte (4). Estudios han demostrado que la aplicación de fluoruros, en forma de barnices o pastas dentales, es eficaz para prevenir la caries en niños. Además, el flúor inhibe la actividad de las bacterias cariogénicas al interferir en su metabolismo y reducir la producción de ácido. No obstante, su capacidad de remineralización profunda sigue siendo un desafío (15).

Los fluoruros pueden encontrarse en diferentes formas de aplicación:

-Pasta dental fluorada: Recomendadas para el uso diario, con concentraciones variables de fluoruro dependiendo de la edad del paciente.

-Enjuagues bucales fluorados: Útiles como complemento en niños con alto riesgo de caries.

-Barnices fluorados: Se aplican profesionalmente en la clínica y permiten una liberación sostenida del flúor en la superficie dental.

-Geles y espumas fluoradas: Usados en aplicaciones profesionales periódicas en pacientes con alto riesgo de caries.

Si bien el flúor es altamente eficaz en la prevención de la caries, su capacidad de remineralización en lesiones profundas es limitada. Además, un uso excesivo en niños pequeños puede llevar a la fluorosis dental, una hipomineralización del esmalte causada por la exposición a concentraciones excesivas de flúor durante el desarrollo dental (10).

4.2.2 Fosfato de calcio amorfo (ACP) y caseína fosfopéptido-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP)

El fosfato de calcio amorfo ACP y su variante estabilizada con fosfopéptido de la caseína (CPP-ACP) han demostrado mejorar la remineralización superficial del esmalte al liberar iones calcio y fosfato en el medio oral (4).

Por otro lado, el CPP-ACP (presente en productos comerciales como *Recaldent®*) forma un complejo estable que mantiene estos iones biodisponibles durante más tiempo, aumentando su eficacia remineralizante (14).

Su combinación con flúor ha mostrado efectos sinérgicos que optimizan la regeneración del esmalte y mejoran la resistencia del esmalte a la desmineralización (10).

4.2.3 Hidroxiapatita Nanométrica

La nano-hidroxiapatita (nHAp) es un material sintético que imita la composición del esmalte dental, facilitando su integración con la estructura natural del diente. Su principal ventaja es que repara defectos estructurales microscópicos del esmalte sin depender de la presencia de flúor (7).

La nHAp puede encontrarse en diversas formulaciones, como pastas dentales y enjuagues, y se ha demostrado que mejora la microdureza del esmalte y reduce la sensibilidad dental.

Se ha convertido en una alternativa innovadora, ya que su estructura es similar a la del esmalte dental, lo que permite su integración con los cristales de hidroxiapatita natural (14). Aunque ha demostrado ser eficaz en estudios in vitro

se necesitan más investigaciones a largo plazo para evaluar su eficacia en la prevención de la caries.

4.2.4 Vidrios Bioactivos

Los vidrios bioactivos, como el fosfosilicato de sodio y calcio (Bioactive Glass, BAG), han sido desarrollados como una opción innovadora en la remineralización del esmalte. Estos materiales liberan iones de calcio y fosfato al entrar en contacto con la saliva, promoviendo la regeneración de la hidroxiapatita y aumentando la resistencia del esmalte frente a la desmineralización (10).

Se ha demostrado que los vidrios bioactivos tienen un efecto terapéutico prolongado, mejorando la remineralización incluso en condiciones de alto riesgo de caries. A pesar de estos beneficios, su aplicación en odontología pediátrica aún está en evaluación clínica para determinar su eficacia a largo plazo (6).

4.3 Innovación en remineralización: Péptidos autoensamblantes

En la búsqueda de estrategias más eficaces y biomiméticas, los péptidos autoensamblantes han surgido como una innovación prometedora. En particular, el péptido P11-4 ha demostrado ser altamente efectivo en la remineralización de lesiones cariosas incipientes. Esta tecnología representa un avance significativo en la remineralización biomimética, proporcionando una solución eficaz para la restauración de caries incipientes sin la necesidad de procedimientos invasivos

(10). Los péptidos autoensamblantes son moléculas sintéticas diseñadas para imitar la matriz extracelular del esmalte en desarrollo. Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para difundirse en lesiones incipientes y autoensamblarse en una estructura tridimensional dentro de la lesión, proporcionando un andamiaje que facilita la nucleación y el crecimiento de cristales de hidroxiapatita. (12).

Este proceso, conocido como regeneración guiada del esmalte, imita el proceso natural de formación del esmalte durante la odontogénesis,

favoreciendo una remineralización más homogénea y profunda en comparación con los tratamientos convencionales (14).

Uno de los péptidos más estudiados en este campo es el P11-4, un péptido diseñado específicamente para la remineralización dental. Su estructura química le permite formar fibras nanométricas en un ambiente acuoso, creando una matriz similar a la de la dentina y el esmalte en desarrollo (4). Al aplicarse sobre una lesión incipiente, el P11-4 se autoensambla y actúa como un andamio biocompatible que favorece la deposición de nuevos minerales, lo que resulta en una regeneración estructural del esmalte afectado (16).

4.4 Ventajas del P11-4 frente a otros agentes remineralizantes

El uso de P11-4 en odontología presenta varios beneficios en comparación con los agentes remineralizantes convencionales:

-Remineralización profunda y homogénea: a diferencia del flúor, que actúa principalmente en la superficie del esmalte, el P11-4 puede penetrar en la lesión y promover una remineralización homogénea y más completa (17).

-Efecto biomimético y biocompatible: Su estructura imita la matriz del esmalte en desarrollo, lo que facilita la regeneración natural de la hidroxiapatita sin alterar la morfología natural del esmalte (10).

-Compatibilidad con flúor: Estudios han demostrado que la combinación de

P11-4 con fluoruros mejora significativamente los resultados en la remineralización de caries incipientes (18).

-Tratamiento mínimamente invasivo: Al no requerir perforaciones ni eliminación de tejido dental, el P11-4 representa una alternativa menos agresiva para los niños y pacientes con miedo al dentista (7).

-Eficacia demostrada en estudios clínicos: Investigaciones recientes han demostrado que la aplicación de P11-4 puede inducir la regresión de lesiones cariosas incipientes con resultados visibles en pocos meses, sin efectos adversos reportados (19). Además, ha sido validado como una alternativa segura y efectiva en odontología pediátrica. (20)

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

La caries dental continúa siendo una de las patologías más prevalentes en la infancia a nivel mundial, afectando tanto a dientes temporales como permanentes jóvenes. Tradicionalmente, su tratamiento ha estado centrado en un modelo operatorio conocido como “drill and fill”, que implica la eliminación mecánica del tejido afectado y su posterior restauración. Sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un cambio de paradigma hacia un enfoque médico mínimamente invasivo que prioriza la prevención, la detección temprana y la intervención no operatoria, especialmente en etapas iniciales de la caries, como las lesiones de mancha blanca (ICDAS 1 y 2). Dentro de este nuevo modelo, ha surgido una línea de investigación que apuesta por el uso de materiales bioactivos capaces de inducir la remineralización del esmalte sin necesidad de intervención mecánica. En este contexto, el péptido autoensamblante P11-4 ha demostrado un alto potencial como agente regenerador biomimético, ya que, al aplicarse sobre una lesión incipiente, se difunde hacia la zona desmineralizada y forma una matriz tridimensional que actúa como andamiaje para la nucleación y crecimiento de cristales de hidroxiapatita, facilitando así una remineralización profunda y guiada de la estructura del esmalte. Numerosos estudios clínicos y preclínicos han evidenciado su eficacia, mostrando una reducción significativa en el tamaño de las lesiones cariosas en comparación con el barniz de flúor y con el placebo. Asimismo, investigaciones in vitro han confirmado un aumento notable en la densidad mineral y en la microdureza del esmalte tratado con P11-4, lo cual sugiere no solo una detención del proceso carioso, sino una verdadera regeneración estructural del tejido afectado. En el ámbito de la odontología pediátrica, este material representa una alternativa especialmente prometedora debido a su fácil aplicación, su carácter no invasivo y su alta tolerancia por parte de los pacientes, lo cual resulta fundamental en niños que presentan mayor dificultad para aceptar tratamientos convencionales. Además, su incorporación en protocolos preventivos podría contribuir significativamente a reducir la

necesidad de intervenciones restauradoras en el futuro, mejorando así la calidad de vida de los pacientes y optimizando los recursos del sistema sanitario. Por lo tanto, resulta de gran relevancia académica, clínica y social profundizar en el estudio del P11-4 como agente remineralizante, analizando su eficacia, mecanismos de acción y viabilidad de aplicación en el contexto pediátrico, con miras a consolidarlo como una herramienta efectiva dentro de los nuevos modelos de atención integral en salud bucodental. Además, este estudio contribuye directamente al Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) número 3: Salud y bienestar, promoviendo el acceso a tratamientos innovadores, seguros y eficaces para la prevención y manejo de la caries en la infancia.

HIPÓTESIS

La aplicación de péptidos autoensamblantes P11-4 en niños con caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en dientes temporales o permanentes jóvenes favorece la remineralización del esmalte dental al promover la formación de una matriz tridimensional que facilita la deposición de cristales de hidroxiapatita, restaurando la integridad estructural del esmalte. Asimismo, su uso contribuye a disminuir la porosidad del esmalte desmineralizado, fortaleciendo su resistencia frente a futuros episodios de desmineralización y reduciendo así la progresión de la caries.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficacia de la aplicación de péptidos autoensamblantes P11-4 en la remineralización de caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en niños con dientes temporales o permanentes jóvenes, determinando su impacto en la restauración de la integridad estructural del esmalte y en la reducción de la progresión de la caries.

Objetivos Específicos

1. Determinar el aumento de la densidad mineral y la microdureza del esmalte dental tras la aplicación del péptido autoensamblante P11-4.
2. Identificar la viabilidad clínica del uso del P11-4 en odontología pediátrica, considerando su aplicabilidad y potencial incorporación en protocolos de tratamiento para la prevención de la caries en niños.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses).

7.1 Identificación de la pregunta PIO

Se utilizaron la base de datos Medline-PubMed (United States National Library of Medicine), Web of Science y Scopus para realizar una búsqueda de los artículos indexados sobre la remineralización de caries incipientes en niños utilizando el péptido P-11. Primero se llevó a cabo una búsqueda exploratoria que permitió elegir los artículos más idóneos a mi argumento. Se formuló la pregunta de investigación:

“¿El uso de péptidos autoensamblantes (P11-4) en niños con caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en dientes temporales o permanentes jóvenes favorece la remineralización del esmalte dental, contribuyendo a la restauración de su integridad estructural y reduce la progresión de la caries?”

Pregunta PIO

P (población): Niños con caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en dientes temporales o permanentes jóvenes.

I (intervención): Aplicación de Péptido Autoensamblado (P-11-4) para la remineralización de las lesiones cariosas.

O (resultados):

- OX: Mejora en la remineralización del esmalte y disminución de la progresión de caries incipientes (ICDAS 1–2) en dentición temporal o permanente joven en niños.
- O1: Grado de remineralización del esmalte
- O2: Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica.

7.2 Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión

- Tipo de Estudio: Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales (cohortes) y series de casos, en humanos, con ≥ 5 participantes, publicados en inglés o español hasta diciembre de 2023.

- Tipo de Paciente: Niños con caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en dientes temporales o permanentes jóvenes, tratados con P11-4.

- Tipo de Intervención: Aplicación de péptidos autoensamblantes (P11-4), con seguimiento mínimo de 3 meses.

- Tipo de Variables de Resultados:

Principales: Remineralización del esmalte (microdureza, OCT).

Secundarias: Integridad estructural, progresión de la caries, espesor remineralizado, porosidad y efectos adversos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del análisis todas las revisiones, reportes de casos, cartas al editor, comentarios y opiniones de expertos, así como estudios realizados en animales, al no aportar evidencia clínica directa en humanos.

Asimismo, quedaron fuera los estudios que incluyeran únicamente pacientes con caries avanzadas (ICDAS ≥ 3) o lesiones cavitadas, ya que el

objetivo era evaluar la efectividad del P11-4 en caries incipientes. También se descartaron aquellos que analizaran otros tratamientos remineralizantes como fluoruros, CPP-ACP o nano-hidroxiapatita sin reportar resultados específicos del P11-4.

No se consideraron estudios con un seguimiento menor a 3 meses, ni aquellos que no ofrecieran datos relevantes sobre las variables principales (grado de remineralización) o secundarias (integridad estructural, espesor remineralizado, progresión de caries o seguridad del tratamiento).

7.3 Bases de datos y estrategia de la búsqueda de datos.

Ecuación utilizada en PubMed:

("Dental Caries"[Mesh] OR "Initial Caries Lesions" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization")

AND

("Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization")

AND

("Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child")

AND

("Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto-assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide")

Ecuación utilizada en web of science y scopus

"Dental Caries" OR "Initial Caries Lesio*" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization"

AND

"Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization"

AND

"Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child"

AND

"Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto-assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide"

7.4 Proceso de selección de los estudios

La búsqueda inicial se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, Web of Science e Scopus e identificó un total de 33 artículos relacionados con la remineralización de caries incipientes utilizando el Peptido P-11.

Se realizó un proceso de selección de los artículos en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (EC, BPV).

En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objetivo de eliminar publicaciones irrelevantes.

En la segunda etapa se filtraba por el resumen y finalmente, en la tercera etapa se filtraba por el texto completo utilizando los criterios de elegibilidad previamente establecidos.

A las ecuaciones se añadieron otros filtros: "artículo científico" y "publicado en los últimos 10 años".

7.5 Extracción de datos

Para la evaluación de la remineralización de caries incipientes mediante el péptido autoensamblante P11-4, se recopilarán diversas variables que permitan analizar tanto las características generales de la muestra como los resultados específicos del tratamiento.

Dentro de las características generales, se registrará la edad de los participantes en años. Se identificará el grupo de estudio, diferenciando entre los niños que reciben tratamiento con P11-4 y aquellos que forman parte del grupo control sin intervención remineralizante o con tratamiento convencional. También se clasificará la localización de la lesión cariosa, diferenciando si ocurre en dientes temporales o permanentes juvenes. Para determinar la severidad de la lesión, se utilizará la clasificación del International Caries Detection and Assessment System (ICDAS), considerando solo lesiones incipientes (ICDAS 1 o 2).

Variable principal

Grado de remineralización del esmalte, evaluado mediante pruebas de microdureza (Knoop Hardness Number, KHN), midiendo valores iniciales y finales para analizar el cambio relativo en la densidad mineral del esmalte tras la aplicación del P11-4.

Variables secundarias

Restauración de la integridad estructural del esmalte, analizada a través de microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectroscopia de dispersión de energía (EDS) para determinar la presencia y formación de cristales de hidroxiapatita.

Reducción en la progresión de la caries, evaluando la proporción de lesiones que no han avanzado en severidad tras el tratamiento.

Se observará el cambio en la porosidad del esmalte, determinado con microscopía electrónica, estableciendo el porcentaje de reducción de la porosidad tras la remineralización.

7.6 Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue realizada de manera independiente con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos seleccionados.

Para la evaluación de la calidad de los ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs) y para las series de casos se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>).

Los estudios fueron clasificados en tres niveles de calidad:

Bajo riesgo de sesgo: Cuando cumplían con todos los criterios metodológicos establecidos.

Alto riesgo de sesgo: Si no cumplían uno o más criterios que pudieran debilitar la fiabilidad de los resultados.

Sesgo incierto: Cuando había falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo en el estudio.

Para los estudios en vitro, se empleó la escala de Consort (modificada para estudios in vitro). Se aplicó para evaluar la calidad en la presentación de los resultados experimentales, midiendo:

- Precisión en la aleatorización
- Transparencia en la presentación de los datos.
- Análisis estadístico adecuado.
- Reporte de resultados completos.

Los resultados detallados de la valoración de la calidad de los estudios incluidos se presentan en las Tablas 2 e 3 en el apartado de resultados.

7.7 Síntesis de datos

Para resumir y comparar las variables de resultados de los estudios analizados, se agruparon las medias según el grupo de estudio (tratamiento con P11-4).

Se calculó la media ponderada para obtener resultados más representativos, ajustando las medias según el número de dientes tratados o participantes en cada estudio. Esta ponderación se realizó de la siguiente forma:

Para el grado de remineralización, espesor de la capa remineralizada, cambio en la porosidad y restauración estructural del esmalte, se utilizó el número total de dientes tratados en cada estudio.

Para la progresión de la caries y seguridad del tratamiento (efectos adversos), se consideró el número total de participantes.

Cada valor de media reportado por los estudios se multiplicó por su peso proporcional (dientes tratados o participantes) y se sumó para obtener un valor combinado. Esta metodología permitió comparar los resultados de forma más precisa, minimizando el impacto de las diferencias en el tamaño muestral entre estudios.

No se realizó un meta-análisis, ya que no se encontraron suficientes ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) comparativos. Por ello, los resultados se presentan como un estudio descriptivo, destacando las tendencias observadas en la eficacia del P11-4 para la remineralización de caries incipientes.

Esta síntesis proporciona una visión clara de los hallazgos obtenidos, facilitando la interpretación de la eficacia clínica del tratamiento analizado.

8. RESULTADOS

8.1 Selección de estudios. Flow chart

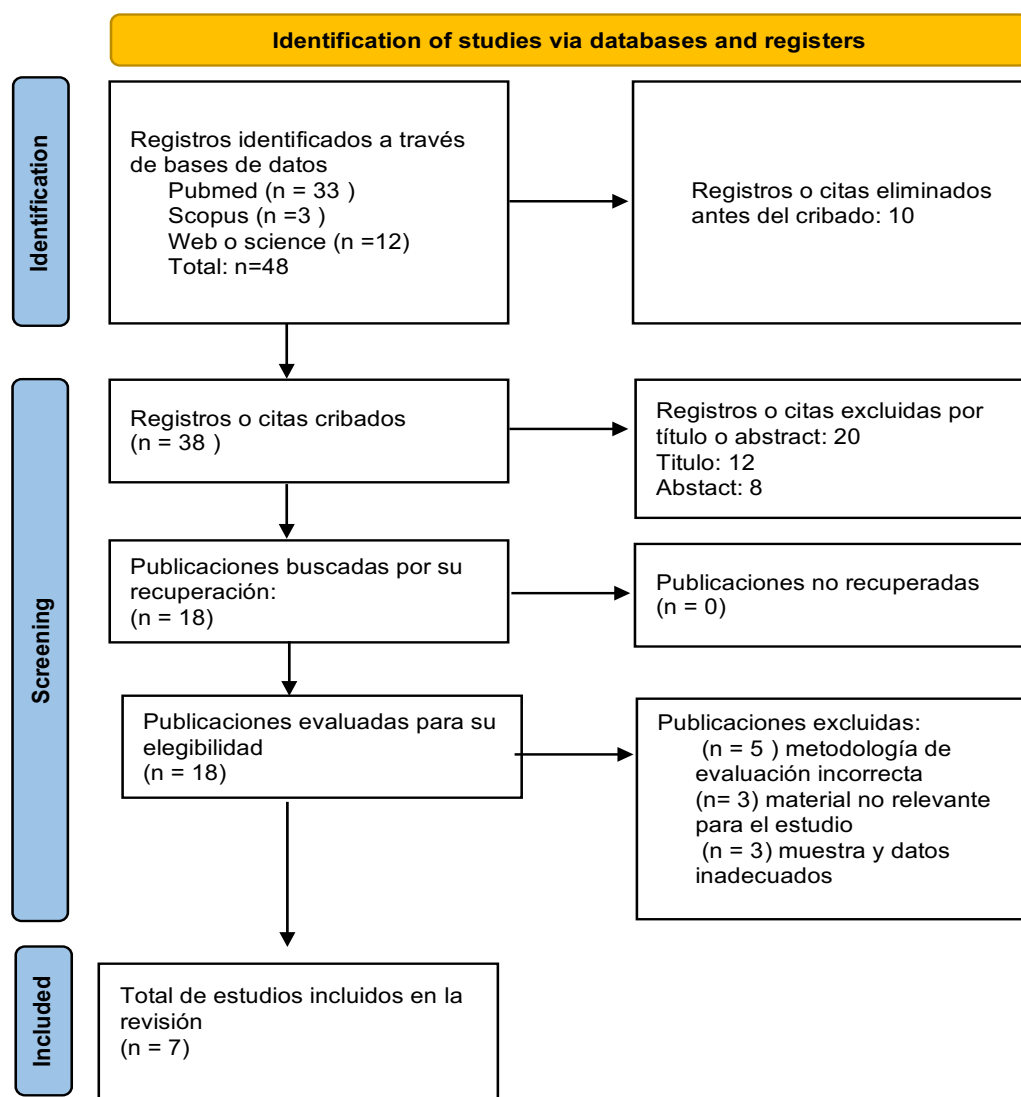
La búsqueda dio como resultado final 48 artículos, sumando las tres bases de datos: PubMed (33), Web of Science (12) y Scopus (3). De estos, 10 artículos estaban duplicados entre las bases de datos. Tras eliminar los duplicados, se cribaron 38 publicaciones.

Durante la primera etapa del cribado, se descartaron 20 artículos: 10 por el título y 10 por el resumen (abstract). Estos 20 artículos fueron revisados nuevamente en una segunda ronda, pero ninguno cumplía con los criterios de inclusión para ser reincorporado.

En la fase de evaluación a texto completo, se leyeron 18 artículos completos, de los cuales se excluyeron 11 basándonos en los criterios de inclusión y exclusión (5 por la metodología incorrecta que utilizaban los estudios para evaluar los parámetros que nos interesaban, 3 por la irrelevancia de los

materiales presente en el artículo y 3 por los inadecuados datos). A través este cribado nos quedamos con 7 artículos válidos para nuestro trabajo (Fig. 1).

Fig. 1, Flow Chart



Los artículos que fueron descartados para el análisis completo, aunque inicialmente parecían adecuados para el trabajo, no cumplían con los criterios establecidos en nuestro estudio. Las razones de su exclusión pueden consultarse en la tabla 1.

Tabla 1, Artículos descartados y razones de su exclusión

Autor y año	Revista / journal	Motivo de exclusión
Sedlakova Kondelova P (2017)	Swiss Dental Journal (SDJ)	No cumple con la población objetivo.
Alkilzy y cols., (2022)	Clinical Oral Investigations	No cumple con el grupo de edad ni el tipo de dientes especificados
Alkilzy y cols., (2019)	Scientific Reports	No evalúa la remineralización del esmalte mediante densidad mineral ni microdureza.
Doberdoli y cols., (2020)	BMC Oral Health	No cumple con la población objetivo (niños) ni evalúa la remineralización mediante densidad mineral o microdureza.
Kondelova y cols., (2024)	Journal of Dentistry	No estudia dientes temporales ni permanentes jóvenes; evaluación clínica basada en imagen, no estructural; no analiza aplicabilidad odontopediátrica.
Cai y cols., (2023)	Dental Materials	No utiliza el péptido P11-4, sino otro péptido autoensamblante experimental diferente.

Alkilzy y cols., (2023)	BMC Oral Health	Utiliza métodos de valoración clínica e imagen, pero no estructurales directos; no analiza viabilidad clínica en niños.
Kondelova y cols., (2024)	Clinical Oral Investigations	No estudia población pediátrica (niños) ni mide la remineralización mediante densidad mineral o microdureza.
Bröseler y cols., (2020)	BDJ Open	Estudio clínico en adultos, usando métodos de valoración óptica, sin enfoque en dientes temporales ni protocolos pediátricos.
Kondelova y cols., (2024)	Clinical Oral Investigations	No incluye población pediátrica (niños) ni mide la remineralización mediante densidad mineral o microdureza.
Bröseler y cols., (2021)	BMC Oral Health	El estudio no incluye población pediátrica (niños) ni evalúa la remineralización mediante densidad mineral o microdureza.

8.2 Análisis de las características de los estudios revisados

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados utilizaron como unidad de aleatorización al paciente o al diente, en diseños split-mouth o paralelos.

Todos los estudios evaluaron la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 como agente remineralizante en lesiones cariosas incipientes.

De los 7 artículos incluidos en la presente revisión:

- 5 estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados (RCT): (20, 16, 8, 7, 14)
- 1 fue una serie de casos (11)
- 1 fue un estudio in vitro (12)
- En cuanto al tipo de lesiones tratadas:
 - 3 estudios se centraron en lesiones bucales iniciales.
 - 1 en lesiones oclusales no cavitadas.
 - 1 en lesiones proximales iniciales.
 - 1 en lesiones artificiales in vitro.
 - 1 en lesiones cariosas tempranas de localización general.

Los estudios incluyeron un total de 317 pacientes en los ensayos clínicos, la mayoría de ellos niños o adolescentes con caries incipientes (ICDAS 1-2) en dientes temporales o permanentes jóvenes. Las lesiones tratadas fueron principalmente de tipo oclusal y proximal, y en todos los casos se utilizó como criterio de valoración principal la regresión de la lesión cariosa, medida mediante técnicas como láser de fluorescencia, ICDAS-II, criterios de Nyvad, microscopía electrónica y morfometría digital. Los estudios in vitro aportaron evidencia complementaria sobre la formación de hidroxiapatita, la microdureza y la biomineralización profunda del esmalte tratado con P11-4.

En todos los estudios incluidos en la presente revisión se abordaron lesiones cariosas iniciales no cavitadas, principalmente de tipo bucal, oclusal o proximal (20, 16, 8, 7, 14, 11, 12). Uno de ellos (12) utilizó un modelo in vitro con lesiones artificiales inducidas para estudiar la remineralización estructural mediante SEM y EDX.

Solo un estudio (11) no empleó grupo control, al tratarse de una serie de casos en práctica clínica privada. En los estudios clínicos comparativos, los grupos control incluyeron placebo (7).

Respecto al diseño metodológico, cinco estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados controlados (RCT) (20, 16, 8, 7, 14), uno fue una serie de casos (11), y otro un estudio in vitro (12). Los RCT incluyeron desde diseños split-mouth

hasta estudios cuádruple ciego con evaluación morfométrica ciega. Los periodos de seguimiento variaron entre 3 semanas y 12 meses, siendo la mayoría de al menos 6 meses.

En cuanto a los resultados clínicos, todos los estudios mostraron una reducción significativa del tamaño de las lesiones o signos de remineralización, particularmente en los grupos que incluían SAP P11-4. En el estudio de Sedlakova y cols. (7), se observó una regresión significativa de las lesiones tratadas con SAP P11-4 frente al placebo solo. De forma similar, en el estudio de Bröseler y cols. (16), el grupo tratado con SAP P11-4 presentó una reducción morfométrica del tamaño de las lesiones a los 6 y 12 meses. El estudio de Doberdoli y cols. (20) demostró que tanto el SAP P11-4 combinado con barniz como el SAP P11-4 con SAPM fueron significativamente superiores al barniz solo en cuanto a inactivación de caries y regresión de códigos ICDAS-II.

El estudio de Schlee et al. (11) mostró que, tras 12 meses, 20 de 28 lesiones proximales tratadas con SAP P11-4 presentaban signos de regresión total o parcial. En el estudio de Sindhura y cols. (12), el SAP P11-4 demostró una remineralización más uniforme y prolongada, con formación de hidroxiapatita confirmada por SEM/EDX.

Por último, los estudios de Alkilzy y cols. (14) y Kind y cols. (8) analizaron la base biomimética y estructural del P11-4, confirmando que este péptido forma una matriz tridimensional capaz de nucleares cristales de hidroxiapatita de forma guiada, lo que respalda su uso clínico como terapia regenerativa no invasiva.

8.3 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Los 7 estudios incluidos fueron todos de carácter experimental, compuestos por ensayos clínicos controlados, estudios in vitro o series de casos clínicos, todos ellos centrados en la evaluación de la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 en el tratamiento de lesiones cariosas incipientes.

Para valorar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo, se aplicaron escalas tipo COCHRANE Y CONSORTE. Los estudios fueron clasificados según la siguiente puntuación:

- 5 puntos: Bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica.
- 4 puntos: Riesgo moderado de sesgo y calidad metodológica media.

- ≤ 3 puntos: Alto riesgo de sesgo y baja calidad metodológica.

Según la escala tipo CHOCRAINE, 6 estudios (Bröseler y cols. (16), Doberdoli y cols. (20), Kind y cols. (8), Sedlakova Kondelova y cols. (7) y Alkilzy y cols. (14) fueron clasificados como de bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica, mientras que 1 estudio: Schlee y cols. (11) presenta riesgo moderado de sesgo y calidad metodológica media.

Tabla 2, evaluación de sesgo según la escala CHOCRAINE

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Bröseler y cols. 2023 (16)						
Doberdoli y cols. 2021 (20)						
Kind y cols. 2022 (8)						
Schlee y cols. 2019 (11)						
Sedlakova Kondelova y cols. 2020 (7)						
Alkilzy y cols. 2018 (14)						

Los resultados obtenidos con la escala CONSORTE indicó que el artículo de Sindhura y cols. 2020 (12) presentó moderado riesgo de sesgo y baja calidad metodológica. Estos datos se presentan detalladamente en la Tabla 3.

Tabla 3, evaluación de sesgo según la escala CONSORT

	Aleatorización	Presentación de pacientes	Análisis estadístico	Resultados completos	Riesgo de sesgo	Calidad metodológica
Sindhura y cols. 2020 (12)					Moderado	Baja

En cuanto a los principales sesgos identificados, el mayor riesgo se encontró en la falta de aleatorización y cegamiento, presentes especialmente en los estudios no controlados. Además, tres artículos presentaron limitaciones en el análisis estadístico, ya sea por falta de descripción de los métodos utilizados o por la ausencia de análisis multivariados, lo que puede limitar la validez de las conclusiones obtenidas.

8.4 Síntesis de resultados

8.4.1. Grado de remineralización del esmalte

Los estudios analizados demuestran de forma consistente que el péptido autoensamblante P11-4 (SAP P11-4) promueve una remineralización significativa del esmalte dental en lesiones de caries incipientes, tanto en condiciones in vitro como en ensayos clínicos controlados.

En los estudios in vitro, se observaron cambios cuantificables en la composición mineral del esmalte tras la aplicación de P11-4. Por ejemplo, Sindhura y cols. (12) encontraron un aumento progresivo en la relación Ca/P en los dientes tratados con SAP P11-4, alcanzando valores estadísticamente significativos a los 3 meses (1.95 ± 0.10), lo que evidencia una remineralización uniforme y profunda compatible con la formación de hidroxiapatita organizada.

Del mismo modo, Kind y cols. (8) observaron mediante microtomografía y técnicas espectroscópicas una significativa remineralización del cuerpo de la

lesión, con una densidad mineral comparable a la del esmalte sano tras la aplicación del péptido.

En cuanto a los estudios clínicos aleatorizados, los resultados corroboran la eficacia del SAP P11-4 en condiciones reales. Bröseler y cols. (16) reportaron una reducción estadísticamente significativa del tamaño de las lesiones de caries bucal tratadas con SAP P11-4, con una disminución media de tamaño relativa de hasta el 15.6% en 180 días, frente a una estabilización o leve progresión en las lesiones tratadas solo con barniz de flúor. Esta tendencia fue confirmada por Doberdoli y cols. (20), quienes evidenciaron una reducción en los valores de fluorescencia láser (indicadores de desmineralización) de -8.5 en el grupo tratado con SAP P11-4, frente a un aumento de +5.5 en el grupo control con flúor.

Asimismo, el estudio de Sedlakova Kondelova y cols. (7) demostró que las lesiones tratadas con SAP P11-4 presentaron una regresión morfométrica significativa frente a placebo y barniz de flúor (reducción del 19% y 18% respectivamente), y que la combinación SAP P11-4 + flúor ofrecía una remineralización mayor que el flúor solo.

Además, Alkilzy y cols. (14) reportaron una tasa de inactivación de caries significativamente mayor (80%) en el grupo tratado con SAP P11-4 y flúor en comparación con el grupo tratado únicamente con flúor (34%). Por su parte, Schlee y cols. (11), en una serie de casos clínicos, mostraron resultados favorables en cuanto a regresión de lesiones proximales, aunque sin grupo control, lo que limita la interpretación estadística.

En conjunto, los datos indican que SAP P11-4 es capaz de estimular la formación de nueva hidroxiapatita dentro del cuerpo de la lesión, algo que los tratamientos convencionales como el flúor no logran, ya que actúan principalmente sobre la capa superficial del esmalte. Esto sugiere que el péptido autoensamblante representa una herramienta clínica eficaz y biomimética para la regeneración temprana del tejido dental desmineralizado.

Todos estos datos podemos verlos resumidos en la siguiente Tabla.

Tabla 4.

Autores y Año	Diseño del estudio	Indicadores de remineralización	Conclusión sobre remineralización	Métodos de evaluación
Bröseler y cols. (2019)	ECA split-mouth	Reducción del tamaño de la lesión (~15.6%)	Remineralización significativa superior al flúor	Morfometría fotográfica, VAS, GICQ
Doberdoli y cols. (2020)	ECA paralelo, 3 grupos	Reducción de fluorescencia láser (-8.5)	Eficacia superior a flúor y SAPM	Fluorescencia láser, ICDAS-II, Nyvad, GICQ
Sedlakova Kondelova y cols. (2020)	ECA split-mouth, secuencial	Reducción morfométrica del 19%	SAP P11-4 superior a flúor y placebo	Morfometría fotográfica, VAS, GICQ, Nyvad
Alkilzy y cols. (2018)	ECA paralelo	Inactivación del 80% de lesiones	SAP P11-4 + flúor más efectivo que flúor solo	Diagnóstico clínico, fluorescencia láser, ICDAS-II
Kind y cols. (2017)	Estudio in vitro	Incremento de densidad mineral (micro-CT, espectroscopía)	Remineralización profunda comparable al esmalte sano	Micro-CT, espectroscopía Raman, análisis de mineralización
Sindhura y cols. (2018)	Estudio in vitro	Relación Ca/P aumentada hasta 1.95 ± 0.10	Reformación estructural compatible con hidroxiapatita	Análisis químico (EDX), relación Ca/P
Schlee y cols. (2017)	Serie de casos clínicos	Regresión parcial en lesiones proximales	Evidencia clínica positiva, aunque limitada	Evaluación clínica visual y radiográfica sin control

8.4.2. Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica.

La aplicación clínica del péptido autoensamblante P11-4 (SAP P11-4) ha demostrado ser viable, segura y eficaz en el manejo no invasivo de lesiones de caries incipientes en población pediátrica y adolescente. El péptido autoensamblante P11-4 representa una de las innovaciones más prometedoras en el ámbito de la odontología pediátrica contemporánea, no solo por su base

científica sólida y su mecanismo de acción biomimético, sino por su aplicabilidad clínica directa en niños, un grupo de pacientes que frecuentemente presenta dificultades de colaboración y una mayor susceptibilidad al desarrollo de caries incipientes. La viabilidad clínica de este material se apoya en ensayos clínicos aleatorizados como el de Doberdoli y cols. (20), en el que se incluyeron 90 niños y adolescentes y se demostró que la aplicación del P11-4, tanto en combinación con barniz de flúor como con un gel de uso domiciliario (SAPM), ofrecía resultados significativamente superiores frente al barniz de flúor solo, con una clara regresión de las lesiones, disminución de los valores ICDAS y mayor inactivación de la caries, todo ello sin efectos adversos reportados (20).

Resultados similares se observaron en el ensayo clínico aleatorizado de Bröseler y cols. (16), que confirmó la capacidad del P11-4 para inducir remineralización profunda en lesiones bucales incipientes en niños, con ventaja significativa frente al tratamiento convencional con flúor (16).

En la misma línea, Sedlakova Kondelova y cols. (7) llevaron a cabo un ensayo clínico cuádruple ciego que reforzó la seguridad y eficacia del P11-4 en población infantil, demostrando una mayor regresión del volumen de las lesiones en comparación con placebo y flúor, incluso cuando se utilizaban en combinación (7).

Este perfil de seguridad y eficacia se ve reforzado por la naturaleza no invasiva del tratamiento, que evita el uso de anestesia, fresa u otros elementos que suelen generar ansiedad en la población pediátrica, convirtiéndolo en una herramienta clave en la odontología mínimamente invasiva.

Además, el estudio clínico prospectivo de Schlee y cols. (11), centrado en lesiones proximales incipientes, mostró que el uso del P11-4 permitió detener la progresión de la lesión y favoreció su remineralización sin necesidad de restauraciones invasivas, lo que refuerza su aplicabilidad en zonas de difícil acceso y en casos donde la cooperación del paciente es limitada (11).

Desde el punto de vista estructural, estudios experimentales como el de Kind y cols. (8) demostraron que el P11-4 puede inducir la formación de hidroxiapatita profunda en el cuerpo de la lesión, simulando la arquitectura del esmalte natural y favoreciendo una remineralización más homogénea y profunda en comparación con otros agentes como el flúor, cuya acción se limita a capas superficiales (8).

De forma complementaria, el estudio in vitro de Sindhura y cols. (12) confirmó que el tratamiento con P11-4 mejoró significativamente la microdureza del esmalte tratado y presentó una superficie estructural más cercana a la del esmalte sano, lo que respalda su capacidad regenerativa (12).

Además, el artículo clínico de Alkilzy y cols. (14) remarcó que este biomaterial no solo promueve la remineralización guiada sin intervención invasiva, sino que también es de fácil aplicación, seguro y especialmente adecuado para el manejo de la caries en odontología pediátrica, lo que ha llevado a su recomendación en contextos clínicos donde se prioriza la mínima intervención (14).

Considerando la evidencia clínica y experimental disponible, la integración del P11-4 en los protocolos terapéuticos de atención infantil no solo es viable, sino recomendable, ya que se alinea con los principios de preservación tisular, confort del paciente y eficacia terapéutica, lo cual podría contribuir significativamente a reducir las tasas de caries activa, minimizar tratamientos restauradores invasivos en edades tempranas y promover una mejor salud bucodental infantil a largo plazo, en consonancia con las estrategias de odontología regenerativa y mínimamente invasiva modernas.

9. DISCUSION

La presente revisión bibliográfica proporciona evidencia científica actual sobre la efectividad clínica de los péptidos autoensamblantes, específicamente el P11-4, como tratamiento remineralizante en lesiones cariosas incipientes en niños.

El objetivo principal ha sido evaluar la capacidad del P11-4 para inducir la regeneración del esmalte. Los estudios analizados, que incluyen ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, muestran resultados prometedores respecto al uso del P11-4 en dientes temporales y permanentes jóvenes, demostrando su eficacia en la reducción de la progresión de la caries, incremento de la microdureza del esmalte y disminución de la porosidad de las lesiones. Además, se destaca su perfil de seguridad y la aceptación en el

contexto pediátrico, así como su aplicación mínimamente invasiva, lo cual favorece la colaboración del paciente infantil.

El P11-4 ha sido validado en diferentes ubicaciones anatómicas del diente, tanto en superficies bucales como proximales, manteniendo resultados clínicamente relevantes tras seguimientos superiores a tres meses. Estos hallazgos apoyan la incorporación del P11-4 en los protocolos terapéuticos de la odontología pediátrica contemporánea como un biomaterial innovador, seguro y eficaz, con potencial para transformar el enfoque convencional en el manejo conservador de la caries.

9.1 Grado de remineralización del esmalte

La remineralización del esmalte mediante terapias no invasivas ha cobrado protagonismo en odontología preventiva, particularmente con el desarrollo del péptido autoensamblante P11-4. Esta molécula biomimética ha demostrado en múltiples estudios una capacidad notable para inducir la formación de hidroxiapatita de novo en el cuerpo de la lesión cariosa inicial, mediante un mecanismo de autoensamblaje que crea una matriz tridimensional dentro de la lesión. A partir del análisis de los artículos revisados, se evidencia un patrón consistente de mejora clínica, estructural y bioquímica en la remineralización del esmalte tratado con P11-4.

Varios ensayos clínicos aleatorizados han evidenciado la superioridad del P11-4 frente al barniz de flúor. Bröseler y cols. (16) llevaron a cabo un estudio con diseño split-mouth en lesiones bucales, encontrando una reducción significativa en el tamaño de las lesiones tratadas con P11-4 a lo largo de 360 días, mientras que las lesiones control con flúor permanecieron estables o incluso aumentaron de tamaño.

De forma complementaria, Doberdoli y cols. (20) compararon el uso de P11-4 combinado con barniz de flúor o con una matriz polimérica de aplicación domiciliaria (SAPM), observando una mayor regresión de las lesiones y mejor inactivación de la caries en ambos grupos experimentales frente al control tratado solo con flúor.

En un contexto clínico similar, el estudio de Sedlakova y cols. (7) demostró que una sola aplicación de P11-4 resultaba significativamente más eficaz que

placebo y que barniz de flúor en el tratamiento de lesiones iniciales bucales, con mejoría clínica notable en tan solo seis semanas. Este hallazgo fue replicado en otros estudios clínicos incluidos en esta revisión, como el caso de un estudio de caso en lesiones proximales, donde se observaron mejoras clínicas en profundidad y densidad mineral tras la aplicación de P11-4.

A nivel estructural, los resultados obtenidos por Sindhura y cols. (12) mediante espectroscopía EDX y microscopía electrónica de barrido mostraron que las muestras tratadas con P11-4 alcanzaban un cociente Ca/P de 1.95 frente a 1.87 con CPP-ACP, lo que sugiere una formación más densa y homogénea de cristales de hidroxiapatita.

Además, un estudio clínico in vitro e in vivo de Metwally y cols. (13) confirmó que el grupo tratado con doble aplicación de P11-4 mostró la mayor disminución en la rugosidad del esmalte y los valores ICDAS más bajos a los seis meses de seguimiento.

El metaanálisis realizado por Wierichs y cols. (6) integró siete ensayos clínicos con 294 pacientes y confirmó una mejora estadísticamente significativa en fluorescencia láser (SMD = -0.87) y puntuaciones VAS (MD = -35.38) en favor del P11-4, aunque sin diferencias significativas en algunos criterios morfométricos e ICDAS debido a la heterogeneidad metodológica. De forma similar, la revisión sistemática y metaanálisis conducida por Aparna y cols. (1) encontró que el P11-4 lograba una remineralización significativamente superior medida por fluorescencia, regresión de lesiones según criterios de Nyvad y reducción en la extensión de la desmineralización.

Otras revisiones narrativas también respaldan estos hallazgos. Dawasaz y cols. (4) describieron que el P11-4 no solo induce formación de hidroxiapatita de forma biomimética, sino que además, al combinarse con otros agentes como el flúor o CPP-ACP, potencia sus efectos remineralizantes. En la misma línea, Alkilzy y cols. (10) enfatizaron que el P11-4 actúa como una estrategia de regeneración tisular guiada (GER), con propiedades de autoensamblaje que replican la función de la matriz del esmalte, proporcionando un marco estable para la remineralización profunda de lesiones subsuperficiales.

Por otra parte, estudios como el de Doberdoli y cols. (20) y otros trabajos incluidos en esta revisión demuestran que el P11-4 puede ser detectado

mediante técnicas de fluorescencia láser, QLF, impedancia y radiografía, evidenciando su efectividad de forma objetiva a lo largo del tiempo.

Finalmente, la revisión experimental de Aparna y cols. (1) reforzó la aplicabilidad del P11-4 en condiciones clínicas simuladas, destacando su efectividad tanto en esmalte humano como bovino, y su capacidad de remineralizar lesiones sin provocar alteraciones morfológicas indeseadas.

El análisis conjunto de los estudios revisados proporciona una base científica sólida para afirmar que el péptido autoensamblante P11-4 es altamente eficaz en la remineralización de lesiones de caries incipientes. Su capacidad para formar una matriz biomimética intralesional que promueve la formación de hidroxiapatita ofrece una alternativa segura, eficaz y mínimamente invasiva frente a los tratamientos convencionales. No obstante, se recomienda la realización de estudios longitudinales a mayor escala que evalúen la estabilidad del tejido remineralizado a largo plazo y su impacto en la prevención de nuevas lesiones.

9.2 Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica.

La viabilidad clínica del péptido autoensamblante P11-4 en odontología pediátrica ha sido abordada con creciente interés en la literatura científica reciente, respaldada por una serie de estudios clínicos, in vitro y revisiones sistemáticas que han evaluado tanto su eficacia como su aplicabilidad en niños y adolescentes con lesiones cariosas incipientes. Este biomaterial representa una estrategia terapéutica innovadora, especialmente prometedora para pacientes pediátricos, al ofrecer una alternativa no invasiva, indolora y regenerativa al tratamiento convencional de caries. Varios ensayos clínicos han demostrado que el P11-4 es efectivo en la remineralización de lesiones de esmalte no cavitadas en dientes permanentes jóvenes, con beneficios tangibles en un contexto clínico real.

En el ensayo aleatorizado controlado de Doberdoli y cols. (20), se investigó la eficacia de P11-4 en combinación con barniz de flúor o con una matriz autoensamblante aplicada en el hogar (SAPM), y se observó que ambos protocolos de tratamiento lograron una regresión significativa de lesiones

cariosas oclusales incipientes en niños y adolescentes, medida mediante cambios en la fluorescencia láser y la puntuación ICDAS, lo que respalda su uso práctico en el entorno pediátrico (20).

De forma similar, el estudio de Sedlakova y cols. (7) evaluó clínicamente la eficacia del P11-4 en la remineralización de lesiones bucales iniciales, encontrando una reducción significativa del tamaño de la lesión en comparación con placebo y barniz de flúor, con mejoras clínicas observables en un corto periodo de seis semanas, lo que refuerza su utilidad en el manejo conservador temprano en pacientes jóvenes (7).

Bröseler y cols. (16) también reportaron en su ensayo clínico un resultado positivo con P11-4, mostrando que el tratamiento no solo detuvo la progresión de lesiones blancas en dientes permanentes, sino que favoreció su regresión durante un seguimiento de hasta 360 días, consolidando su efectividad y duración de acción en niños y adolescentes con alto riesgo de caries (16).

A nivel de evidencia sistemática, Aparna y cols. (1), en su revisión sistemática y metaanálisis, concluyeron que tanto estudios in vitro como ensayos clínicos demostraron que el P11-4 inducía una remineralización superior en comparación con otros agentes tradicionales, como flúor o CPP-ACP, destacando la reducción significativa en la desmineralización y mejoras en las puntuaciones Nyvad y VAS, parámetros comúnmente aplicables en la práctica pediátrica (1).

Este análisis es consistente con lo señalado por Wierichs y cols. (6), quienes también confirmaron en su metaanálisis que el uso de P11-4 mostró mejoras clínicas significativas frente a placebo o flúor, aunque subrayaron la necesidad de más ensayos clínicos con bajo riesgo de sesgo para consolidar la evidencia en poblaciones pediátricas (6).

En el plano de la aplicabilidad práctica, el estudio de Metwally y cols. (13), con una muestra de niños entre 10 y 16 años, comparó la efectividad clínica del P11-4 frente a barniz de flúor en lesiones blancas vestibulares, mostrando que tanto con una como con dos aplicaciones, el P11-4 logró una mayor reducción en la rugosidad superficial, mayor aumento en la densidad radiográfica y mejores resultados ICDAS, lo cual evidencia su viabilidad y eficacia en pacientes pediátricos reales (13).

Complementariamente, Sindhura y cols. (12) confirmaron mediante análisis de microdureza y espectroscopía EDX que el P11-4 induce una mayor deposición de minerales en esmalte desmineralizado, lo que sugiere que su efecto terapéutico es profundo y clínicamente relevante, incluso bajo condiciones similares a las del entorno bucal de un niño (12).

Desde la perspectiva biológica, el artículo de Dawasaz y cols. (4) contextualiza el mecanismo de acción del P11-4 en la formación de una matriz tridimensional que actúa como andamiaje para la nucleación de hidroxiapatita de novo, un proceso que se ve favorecido en la cavidad oral infantil por la alta disponibilidad de calcio y fosfato en saliva, lo cual incrementa la eficacia del tratamiento en este grupo etario (4).

En línea con esto, Alkilzy y cols. (10) discuten que el P11-4, al imitar el proceso natural de histogénesis del esmalte, permite una regeneración controlada y localizada de tejido duro, lo que lo convierte en una herramienta terapéutica compatible con los principios de mínima intervención y prevención temprana que se aplican en odontopediatría moderna (10).

A nivel práctico, la experiencia clínica documentada por Schlee y cols. en su serie de casos con lesiones proximales iniciales tratadas con P11-4 respalda aún más su aplicabilidad en niños, demostrando mejoras clínicas visibles sin necesidad de intervención restauradora (11).

Finalmente, los artículos de revisión de Kind y cols. (8) y el estudio de biomineralización conducido por Alkilzy y cols. (14) refuerzan el papel del P11-4 como herramienta segura, fácil de aplicar, bien tolerada por los pacientes pediátricos y eficaz en la reversión de lesiones incipientes sin recurrir a técnicas invasivas, lo que lo convierte en una opción viable y alineada con los enfoques terapéuticos actuales en odontología infantil (8, 14).

En resumen, los estudios aquí analizados muestran una tendencia consistente y robusta que respalda la viabilidad clínica del péptido P11-4 en odontología pediátrica, con pruebas de su seguridad, eficacia y aplicabilidad tanto en estudios in vitro como in vivo, así como en contextos clínicos reales. Su capacidad para remineralizar lesiones cariosas incipientes de forma biomimética, sin dolor ni necesidad de anestesia, lo posiciona como un agente terapéutico ideal para pacientes pediátricos, particularmente en escenarios de alta

prevalencia de caries o donde la cooperación del paciente limita las opciones tradicionales de tratamiento.

9.3. Limitaciones del estudio

La presente revisión sistemática presentó como principal limitación la escasez de ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo. De los estudios analizados, aunque varios fueron ensayos clínicos controlados, la mayoría presentaba un número reducido de participantes, diseños abiertos o de tipo serie de casos, lo que limita el nivel de evidencia científica obtenido. Esta carencia fue destacada por Wierichs y cols. (6), quienes en su metaanálisis señalaron el alto riesgo de sesgo de al menos seis de los estudios incluidos, así como la corta duración de los seguimientos clínicos realizados.

A ello se suma que algunos ensayos, como el de Schlee y cols. (11), fueron diseñados como estudios observacionales sin grupo control, lo que dificulta establecer una comparación directa frente a otros tratamientos remineralizantes y reduce la generalización de los hallazgos.

Otra limitación importante fue la heterogeneidad metodológica entre los estudios, tanto en los protocolos de aplicación del P11-4 como en los métodos empleados para la medición de la remineralización. Algunos trabajos utilizaron criterios clínicos visuales como ICDAS o el índice de Nyvad (por ejemplo, Sedlakova y cols., (7)), mientras que otros aplicaron herramientas instrumentales como QLF, DIAGNOdent o microdureza del esmalte (como en los estudios de Sindhura y cols., (12) y Metwally y cols., (13)).

Esta variabilidad en los instrumentos de evaluación, junto con las diferencias en las escalas utilizadas, impidió una comparación cuantitativa homogénea entre todos los estudios, y descartó la posibilidad de realizar un metaanálisis agrupado de los resultados. Además, en algunos estudios no se especificaron claramente los criterios de inclusión ni los parámetros clínicos de éxito, lo que añade una fuente adicional de sesgo.

También se observó una variabilidad considerable en los tiempos de seguimiento, que oscilaban entre las 6 semanas y los 12 meses. Si bien algunos ensayos, como el de Bröseler y cols. (16), ofrecieron datos a largo plazo, otros estudios in vitro o in situ analizaron únicamente efectos inmediatos o en

condiciones controladas, sin evaluar la estabilidad clínica del tejido remineralizado en el tiempo. Esta diferencia en la duración del seguimiento complica la evaluación comparativa de la eficacia sostenida del tratamiento.

Por último, cabe destacar que varios de los artículos incluidos fueron financiados parciales o totalmente por fabricantes del producto P11-4, como se indicó en los estudios de Kind y cols. (8) y Doberdoli y cols. (20), lo que podría suponer un conflicto de interés que sesgue la interpretación de los resultados. A pesar de ello, se consideró pertinente incluir estos estudios dado su valor clínico y metodológico, aunque los resultados deben interpretarse con cautela.

En consecuencia, aunque los datos analizados respaldan la viabilidad del péptido P11-4 como agente remineralizante, los hallazgos de esta revisión deben considerarse como evidencia preliminar, y futuros estudios con diseños aleatorizados controlados, muestras más amplias y estandarización en la evaluación clínica serán necesarios para validar de forma concluyente su eficacia en odontología pediátrica.

10. CONCLUSION

Esta revisión sistemática confirma que el péptido autoensamblante P11-4 es una alternativa terapéutica eficaz para tratar caries incipientes (ICDAS 1 y 2) en población pediátrica. Su capacidad para inducir una remineralización biomimética profunda permite restaurar la integridad estructural del esmalte y reducir la progresión del proceso carioso. Además, su aplicación temprana, segura y mínimamente invasiva se ajusta a los principios de la odontología conservadora, favoreciendo la prevención de tratamientos restauradores más agresivos en niños.

Respecto al primer objetivo específico, centrado en determinar el grado de remineralización del esmalte tras la aplicación del péptido, los estudios analizados muestran que el P11-4 favorece una remineralización estructurada y profunda, con mejoras objetivas en la densidad mineral del esmalte y en sus propiedades mecánicas, como la microdureza. Este proceso regenerativo se da a través de un mecanismo de autoensamblaje del péptido que forma una matriz

de soporte para la nucleación de hidroxiapatita, promoviendo así una recuperación más completa de la arquitectura interna del esmalte dañado.

En cuanto al segundo objetivo específico, referido a la viabilidad clínica del uso del P11-4 en odontología pediátrica, los resultados recopilados evidencian que su aplicación es segura, sencilla y bien tolerada por los pacientes infantiles. Su presentación en forma de gel, la ausencia de anestesia, el corto tiempo de aplicación y la mínima cooperación que requiere lo hacen especialmente útil en niños pequeños o poco colaboradores.

En conclusión, el péptido autoensamblante P11-4 representa una estrategia terapéutica eficaz, segura y compatible con las necesidades clínicas de la odontología pediátrica actual.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Aparna BK, Yashoda R, Manjunath P. Remineralization of early enamel caries lesions using self-assembling peptides P11-4: Systematic review and meta-analysis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022;12(3):324-331.
2. Veiga N, Aires D, Douglas F, Pereira M, Vaz A, Rama L, Silva M, Miranda V, Pereira F, Vidal B, Plaza J, Bexiga F. *Dental Caries: A Review.* *J Dent Oral Health.* 2016;2(5):043.
3. Mathur VP, Dhillon JK. Dental caries: A disease which needs attention. *Indian J Pediatr [Internet].* 2018;85(3):202–6.
4. Dawasaz AA, Togoo RA, Mahmood Z, Azlina A, Ponnuraj KT. Effectiveness of Self-Assembling Peptide (P11-4) in Dental Hard Tissue Conditions: A Comprehensive Review. *Polymers.* 2022;14(4):792.
5. Balaji SM. Dental caries: Research perspective. *Indian J Dent Res [Internet].* 2018;29(1):3.
6. Wierichs RJ, Carvalho TS, Wolf TG. Efficacy of a self-assembling peptide to remineralize initial caries lesions - A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2021;109:103652
7. Sedlakova Kondelova P, Mannaa A, Bommer C, et al. Efficacy of P11-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 2020;10:20211
8. Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res.* 2017;96(7):790-797

9. <https://www.colgate.com/es-mx/oral-health/cavities/what-are-incipient-caries>
10. Alkilzy M, Qadri G, Splieth CH, Santamaría RM. Biomimetic Enamel Regeneration Using Self-Assembling Peptide P11-4. *Biomimetics*. 2023;8(3):290.
11. Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P11 -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *J Investig Clin Dent* [Internet]. 2018;9(1).
12. Sindhura V, Uloopi KS, Vinay C, Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P11-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* [Internet]. 2018;36(4):352–6.
13. Metwally N, Niazy M, El-Malt M. Remineralization of Early Carious Lesions using Biomimetic Selfassembling Peptides Versus Fluoride agent. (In vitro and In vivo study). *Al-Azhar Dent J Girls* [Internet]. 2017;4(2):179–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21608/adjg.2017.5226>
14. Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoekkel J, Splieth CH. Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):42-47
15. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study. *J Clin Exp Dent* [Internet]. 2020;12(2):e161–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4317/jced.56295>
16. Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzel-Gutenbrunner M, Jepsen S. Randomised clinical trial investigating self-assembling

- peptide P11-4 in the treatment of early caries. Clin Oral Investig [Internet]. 2020;24(1):123–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-019-02901-4>
17. Welk A, Ratzmann A, Reich M, Krey KF, Schwahn C. Effect of self-assembling peptide P11-4 on orthodontic treatment-induced carious lesions. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):6819. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63633-0>
 18. Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, Splieth CH. Self-assembling peptide P11-4 and fluoride for regenerating enamel. J Dent Res [Internet]. 2018;97(2):148–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0022034517730531>
 19. Abdel Aziz F, Marei T, Elmalt M. Assessment of self-assembling peptide P 11-4 in the treatment of white spot lesions after orthodontic treatment. Egyptian Orthodontic Journal [Internet]. 2020;50(12):35–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21608/eos.2016.78670>
 20. Doberdoli D, Bommer C, Begzati A, Haliti F, Heinzl-Gutenbrunner M, Juric H. Randomized clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 for treatment of early occlusal caries. Sci Rep [Internet]. 2020;10(1):4195. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-60815-8>

12.ANEXOS

Tabla (resumen de la búsqueda)

Base de datos	Ecuación	N° artículos	Fecha
PubMed	("Dental Caries"[Mesh] OR "Initial Caries Lesions" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization") AND ("Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization") AND ("Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child") AND ("Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto-assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide")	33	25.01.25
Web of science	"Dental Caries" OR "Initial Caries Lesio*" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization" AND	12	25.01.25

	"Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization" AND "Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child" AND "Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto- assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide"		
Scopus	"Dental Caries" OR "Initial Caries Lesio*" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization" AND "Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization" AND "Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child" AND "Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto- assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide"	3	25.01.25

Sección y tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	Portada
ABSTRACTO			
Abstracto	2	Consulte la lista de verificación de resúmenes de PRISMA 2020.	Pag. 1
INTRODUCCIÓN			
Razón fundamental	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	Pag. 14
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que aborda la revisión.	Pag. 15, 16
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión y cómo se agruparon los estudios para las síntesis.	Pag. 17
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes consultadas para identificar estudios. Indique la fecha de la última consulta de cada fuente.	Pag. 18
Estrategia de búsqueda	7	Presentar las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	Pag. 18
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los criterios de inclusión de la revisión, incluido cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag. 19
Proceso de recopilación de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluido cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag. 20
Elementos de datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultados en cada estudio (p. ej., para todas las medidas, puntos temporales y análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.	Pag. 20
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se solicitaron datos (p. ej., características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa las suposiciones realizadas sobre la información faltante o poco clara.	Pag. 20
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluidos los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Pag. 21
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado las medidas de efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	/
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabular las características de la intervención del estudio y compararlos con los grupos planificados para cada síntesis (ítem n.º 5)).	Pag. 21, 22
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el manejo de estadísticas de resumen faltantes o la conversión de datos.	Pag. 21, 22
	13c	Describa cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios y síntesis individuales.	Pag. 20
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique su elección. Si se realizó un metanálisis, describa los modelos, los	Pag. 21, 22
		metodos para identificar la presencia y el grado de heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13. ^a edición	Describa cualquier método utilizado para explorar posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	Pag. 21, 22
	13f	Describa cualquier análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	Pag. 21, 22
Evaluación del sesgo de notificación	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis (que surge de sesgos en los informes).	Pag. 21
Evaluación de certeza	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia de un resultado.	/
RESULTADOS			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso 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.	Pag. 22, 23
	16b	Cite estudios que podrían parecer cumplir con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	Pag. 24
Características del estudio	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	Pag. 25, 26, 27
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	Pag. 27, 28, 29
Resultados de estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente, para cada estudio: (a) estadísticas de resumen para cada grupo (cuando corresponda) y (b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza/credibilidad), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados.	Pag. 29, 30, 31, 32, 33
Resultados de las síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	Pag. 28, 29
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (p. ej., intervalo de confianza/credibilidad) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	Pag. 29, 30, 31, 32, 33
	20 centavos	Presentar resultados de todas las investigaciones sobre posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	Pag. 28, 29
	20d	Presentar los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	Pag. 28, 29
Sesgos en los informes	21	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de sesgos de informe) para cada síntesis evaluada.	Pag. 28, 29
Certeza de la evidencia	22	Presentar evaluaciones de certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia para cada resultado evaluado.	/
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia.	Pag. 33, 34
	23b	Discuta cualquier limitación de la evidencia incluida en la revisión.	Pag. 39
	23c	Discuta cualquier limitación de los procesos de revisión utilizados.	Pag. 39
	23d	Analice las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.	/

Sección y tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcionar información de registro para la revisión, incluido el nombre del registro y el número de registro, o indicar que la revisión no fue registrada.	/
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se preparó un protocolo.	/
	24c	Describa y explique cualquier modificación a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	/
Apoyo	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	/
Intereses en competencia	26	Declarar cualquier interés en competencia de los autores de la revisión.	/
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Informe cuáles de los siguientes están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios de recopilación de datos de plantilla; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.	/

-Declaración detallada de uso de IA

En la elaboración del presente trabajo, se ha recurrido a herramientas de inteligencia artificial para guiar el procedimiento metodológico, concretamente ChatGPT 4°.

-Herramienta: ChatGPT 4°

-Funciones: Uso de la herramienta ChatGPT para corregir la gramática del texto, mejorar el uso de la puntuación y buscar sinónimos que aportaran mayor precisión y riqueza al lenguaje empleado.

-Prompts utilizados: “buscame un sinonimo de la palabra: remineralizar”, “ayudame a realizar esta tabla de manera esquematica y precisa”, “corrige los errores gramaticales de este texto y esribelo de manera mas formal”

-Enlace: <https://chatgpt.com/>

REMINERALIZACIÓN DE CARIES INCIPIENTES EN NIÑOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Título corto: Remineralización de caries incipientes en niños

Autores:

Emma Crisciti¹, Belen Pla Vila ²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain. Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Correspondencia

Belen Pla Vila

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

belen.pla@universidadeuropea.es

Resumen:

Introducción: El péptido autoensamblante P11-4 es una innovación biomimética eficaz para tratar caries incipientes, ya que promueve la regeneración profunda y homogénea del esmalte sin necesidad de procedimientos invasivos. Su aplicación es especialmente útil en odontología pediátrica por su seguridad, biocompatibilidad y capacidad para preservar estructuras dentales de forma no agresiva.

Objetivo: Evaluar la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 en la remineralización de caries incipientes en niños, analizando su impacto en la integridad del esmalte y su viabilidad como tratamiento preventivo en odontología pediátrica.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, Scopus y Web of Science sobre la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 en la remineralización de caries incipientes en niños. Se seleccionaron estudios clínicos con al menos 3 meses de seguimiento, excluyendo aquellos con caries avanzadas, sin datos específicos del P11-4 o realizados en animales.

Resultados: Se analizaron 7 estudios, excluyendo 41 por criterios como metodología inadecuada o población no pediátrica. La mayoría eran ensayos clínicos en niños con caries incipientes (ICDAS 1-2), evaluando la eficacia del péptido P11-4. Todos demostraron una mejora significativa en la remineralización del esmalte, medida mediante microdureza, fluorescencia láser y técnicas como SEM y EDX. El P11-4 resultó seguro, no invasivo, fácil de aplicar y efectivo incluso en zonas de difícil acceso, sin provocar efectos adversos. Su acción biomimética y duradera lo convierte en una herramienta prometedora para la odontología pediátrica conservadora y regenerativa.

Discusión: El péptido P11-4 es una opción eficaz y segura para tratar caries incipientes en niños, con efectos regenerativos superiores al flúor y sin necesidad de intervención invasiva. Aunque hay limitaciones metodológicas, los resultados respaldan su aplicación clínica y futura investigación.

Palabras clave: Enamel regeneration, P 11-4, Initial caries, Self-assembling peptide, Regeneration, Pediatric dentistry, Biomineralization/formation.

Introducción:

La caries dental es una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, especialmente en la infancia y adolescencia, afectando al 35% de la población global sin tratamiento adecuado (1). Es una patología bacteriana infecciosa que genera la desmineralización progresiva del esmalte debido a la acción de ácidos producidos por bacterias como el *Streptococcus mutans*, asociadas al consumo de azúcares (2). Su etiología es multifactorial, involucrando factores biológicos, ambientales y conductuales, y puede conllevar dolor, problemas funcionales y pérdida dental si no se trata a tiempo (2,3). Ante esta problemática, la odontología actual ha evolucionado hacia enfoques menos invasivos, priorizando la remineralización del esmalte como estrategia eficaz para revertir lesiones incipientes sin recurrir a métodos restaurativos convencionales (4). Aunque el flúor ha sido el pilar en prevención, su acción es limitada en lesiones profundas, lo que ha impulsado la búsqueda de alternativas más eficientes (5). En este contexto, los péptidos autoensamblantes como el P11-4 han emergido como una opción biomimética prometedora, capaz de inducir la regeneración profunda del esmalte afectado mediante la formación de una matriz que guía la nucleación de hidroxiapatita, sin necesidad de procedimientos invasivos (6,7). Estos agentes permiten una remineralización homogénea y profunda, compatibles con el uso de flúor y con alta aceptación en odontología pediátrica por su carácter no traumático (8,9). Además, al preservar los dientes temporales, se contribuye al correcto desarrollo de la dentición permanente y se evita el impacto funcional y psicológico de tratamientos agresivos en la infancia (10). La incorporación de tecnologías como el P11-4 no solo mejora la salud bucal infantil, sino que también promueve un enfoque conservador y rentable en salud pública (11). A pesar de sus ventajas, aún se requieren estudios clínicos a largo plazo para confirmar su eficacia generalizada (6,12,13).

Material y métodos:

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

-Pregunta PIO:

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PIO:

P (población): Niños con caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en dientes temporales o permanentes jóvenes.

I (intervención): Aplicación de Péptido Autoensamblado (P-11-4) para la remineralización de las lesiones cariosas.

O (resultados):

OX: Mejora en la remineralización del esmalte y disminución de la progresión de caries incipientes (ICDAS 1–2) en dentición temporal o permanente joven en niños.

O1: Grado de remineralización del esmalte

O2: Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica.

-Criterios de elegibilidad:

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de Estudio: Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales (cohortes) y series de casos, en humanos, con ≥ 5 participantes, publicados en inglés o español hasta diciembre de 2023.
- Tipo de Paciente: Niños con caries incipientes (ICDAS 1 o 2) en dientes temporales o permanentes jóvenes, tratados con P11-4.
- Tipo de Intervención: Aplicación de péptidos autoensamblantes (P11-4), con seguimiento mínimo de 3 meses.
- Tipo de Variables de Resultados:

Principales: Remineralización del esmalte (microdureza, OCT).

Secundarias: Integridad estructural, progresión de la caries, espesor remineralizado, porosidad y efectos adversos.

Los criterios de exclusión fueron: Se excluyeron del análisis todas las revisiones, reportes de casos, cartas al editor, comentarios y opiniones de expertos, así como estudios realizados en animales, al no aportar evidencia clínica directa en humanos. Asimismo, quedaron fuera los estudios que incluyeran únicamente

pacientes con caries avanzadas (ICDAS ≥ 3) o lesiones cavitadas, ya que el objetivo era evaluar la efectividad del P11-4 en caries incipientes. También se descartaron aquellos que analizaran otros tratamientos remineralizantes como fluoruros, CPP-ACP o nano-hidroxiapatita sin reportar resultados específicos del P11-4. No se consideraron estudios con un seguimiento menor a 3 meses, ni aquellos que no ofrecieran datos relevantes sobre las variables principales (grado de remineralización) o secundarias (integridad estructural, espesor remineralizado, progresión de caries o seguridad del tratamiento).

- Fuentes de información y estrategia de búsqueda:

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en tres importantes bases de datos (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: "Dental Caries", "Initial Caries Lesions", "Incipient Caries", "Early Caries", "Enamel Demineralization", "Remineralization", "Enamel Remineralization", "Tooth Remineralization", "Children", "Pediatric Dentistry", "Child", "Self-Assembling Peptide P11-4", "SAP P11-4", "Auto-assembling Peptide", "Autoensamblado Peptide", "P11-4 Peptide". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) en un intento de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda. La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: ("Dental Caries"[Mesh] OR "Initial Caries Lesions" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization") AND ("Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization") AND ("Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child") AND ("Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto-assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide"). Filters: Humans, English, French, Italian, Spanish.

-Proceso de selección de los estudios:

La búsqueda inicial se llevó a cabo en la bases de datos Pubmed, Web of Science e Scopus e identificó un total de 33 artículos relacionados con la remineralización de caries incipientes utilizando el Peptido P-11. Se realizó un proceso de selección de los artículos en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (EC, BPV). En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objetivo de eliminar publicaciones irrelevantes. En la

segunda etapa se filtraba por el resumen y finalmente, en la tercera etapa se filtraba por el texto completo utilizando los criterios de elegibilidad previamente establecidos. A las ecuaciones se añadieron otros filtros: “artículo científico” y “publicado en los últimos 10 años”.

-Extracción de datos

Para evaluar la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 en la remineralización de caries incipientes, se analizarán variables relacionadas tanto con las características de la muestra como con los efectos específicos del tratamiento. Se registrará la edad de los participantes y se clasificará el grupo de estudio según si reciben el P11-4 o un tratamiento convencional o nulo. También se identificará la localización de las lesiones, distinguiendo entre dientes temporales y permanentes jóvenes, y se aplicará la clasificación ICDAS, considerando únicamente lesiones incipientes (grados 1 y 2). La variable principal será el grado de remineralización del esmalte, medido mediante microdureza (KHN), comparando los valores antes y después del tratamiento. Como variables secundarias se evaluará la restauración estructural del esmalte mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectroscopia EDS para detectar cristales de hidroxiapatita; la reducción en la progresión de las lesiones cariosas; y la disminución de la porosidad del esmalte, cuantificada a través de imágenes electrónicas.

-Valoración de calidad

La valoración del riesgo de sesgo se llevó a cabo de forma independiente para analizar la calidad metodológica de los estudios incluidos. Para los ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) y las series de casos se aplicó la guía Cochrane 5.1.0, clasificando los estudios en bajo riesgo (cumplimiento total de los criterios), alto riesgo (incumplimiento de uno o más criterios que comprometen la validez de los resultados) o sesgo incierto (falta de información clara). En el caso de los estudios in vitro, se utilizó una versión modificada de la escala CONSORT, valorando aspectos como la aleatorización, la transparencia en la presentación de datos, el uso adecuado de análisis estadísticos y la integridad del reporte de resultados. Los resultados completos de esta evaluación se presentan en las Tablas 1 y 2 del apartado de resultados.

-Síntesis de datos

Para resumir y comparar los resultados de los estudios analizados sobre el péptido autoensamblante P11-4, se agruparon las medias según el grupo de tratamiento, calculando medias ponderadas en función del número de dientes tratados o participantes por estudio. Las variables como grado de remineralización, espesor de capa remineralizada, porosidad y restauración estructural se ajustaron según el número de dientes, mientras que para la progresión de la caries y la seguridad del tratamiento se usó el número de participantes. Cada media fue ponderada proporcionalmente y sumada para obtener un valor combinado representativo, permitiendo una comparación más precisa pese a las diferencias muestrales. No se realizó un meta-análisis por la escasez de RCTs comparativos, por lo que los resultados se presentan de forma descriptiva, resaltando las tendencias observadas sobre la eficacia del P11-4 en la remineralización de caries incipientes. Esta síntesis ofrece una visión clara y útil para interpretar el valor clínico del tratamiento.

Resultados:

-Selección de estudios:

La búsqueda bibliográfica arrojó un total de 48 artículos procedentes de tres bases de datos: PubMed (33), Web of Science (12) y Scopus (3). Se identificaron 10 artículos duplicados, por lo que tras su eliminación se cribaron 38 publicaciones. En la primera fase del cribado, se descartaron 20 artículos: 10 por el título y 10 por el resumen. Estos fueron revisados nuevamente en una segunda ronda, pero ninguno cumplía los criterios de inclusión. En la etapa de evaluación a texto completo se leyeron 18 artículos, de los cuales se excluyeron 11: cinco por una metodología inadecuada para evaluar los parámetros de interés, tres por la irrelevancia de los materiales utilizados y tres por datos insuficientes. Finalmente, se seleccionaron 7 artículos válidos para el desarrollo del trabajo.

- Análisis de las características de los estudios revisados

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos emplearon como unidad de aleatorización al paciente o al diente, con diseños split-mouth o paralelos, evaluando la eficacia del péptido autoensamblante P11-4 en lesiones cariosas incipientes. De los 7 artículos seleccionados, 5 fueron RCTs (13, 14, 7,

6, 11), uno una serie de casos (15) y uno un estudio in vitro (10). En cuanto a las lesiones tratadas: 3 estudios abordaron lesiones bucales iniciales, 1 oclusales no cavitadas, 1 proximales iniciales, 1 artificiales in vitro y 1 lesiones tempranas de localización general. Los RCTs incluyeron un total de 317 pacientes, en su mayoría niños o adolescentes con caries ICDAS 1-2 en dientes temporales o permanentes jóvenes. Las lesiones tratadas fueron principalmente oclusales y proximales. El criterio principal de evaluación fue la regresión de la lesión, medida mediante láser de fluorescencia, ICDAS-II, criterios de Nyvad, microscopía electrónica y morfometría digital. El estudio in vitro aportó evidencia sobre la formación de hidroxiapatita, microdureza y biomineralización. Todos los estudios abordaron lesiones iniciales no cavitadas (13, 14, 7, 6, 11, 15, 10). El estudio in vitro (10) empleó lesiones artificiales con evaluación por SEM y EDX. La serie de casos (15) no incluyó grupo control, a diferencia de los RCTs, que sí lo hicieron. Los diseños metodológicos variaron desde split-mouth hasta cuádruple ciego, con seguimientos de entre 3 semanas y 12 meses (mayoría $\geq$ 6 meses). Los resultados clínicos mostraron consistentemente signos de remineralización o regresión significativa de las lesiones en los grupos tratados con P11-4. Sedlakova y cols. (6) y Bröseler y cols. (14) reportaron mejoras frente al placebo a los 6 y 12 meses. Doberdoli y cols. (13) hallaron mayor eficacia combinando P11-4 con barniz o SAPM. Schlee y cols. (15) observaron regresión total o parcial en 20 de 28 lesiones tras 12 meses. Sindhura y cols. (10) demostraron remineralización estructural con formación de hidroxiapatita. Alkilzy y cols. (11) y Kind y cols. (7) confirmaron la acción biomimética del P11-4, capaz de formar una matriz tridimensional que guía la regeneración del esmalte.

-Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

De los 7 estudios incluidos, 6 fueron clasificados como de bajo riesgo de sesgo y alta calidad metodológica (14, 13, 7, 10, 6, 11), y 1 como de riesgo moderado y calidad media (15), según la escala Cochrane (Tabla 1). Según la escala CONSORT, el estudio in vitro (10) presentó riesgo moderado y baja calidad metodológica (Tabla 2). Los principales sesgos identificados fueron la falta de aleatorización y cegamiento en estudios no controlados. Tres estudios presentaron limitaciones estadísticas, afectando la solidez de sus conclusiones.

-Síntesis de resultados

Grado de remineralización del esmalte:

Los estudios revisados confirman que el péptido autoensamblante P11-4 (SAP P11-4) induce una remineralización significativa del esmalte en lesiones de caries incipientes, tanto in vitro como en ensayos clínicos. En el estudio de Sindhura y cols. (10), se observó un aumento en la relación Ca/P hasta 1.95 ± 0.10 a los 3 meses, indicando una remineralización profunda y uniforme. Kind et al. (7) también reportaron una mejora significativa en la densidad mineral del esmalte mediante microtomografía. En los ensayos clínicos, Bröseler y cols. (14) demostraron una reducción del 15.6% en el tamaño de las lesiones tratadas con SAP P11-4 a los 180 días, frente a la progresión en el grupo con barniz de flúor. Doberdoli et al. (13) observaron una mejora en los valores de fluorescencia láser (-8.5 con SAP P11-4 frente a $+5.5$ con flúor). Sedlakova Kondelova et al. (6) reportaron una regresión morfométrica del 19% con SAP P11-4 frente a placebo, y del 18% frente a flúor, mostrando además que la combinación SAP P11-4 + flúor fue superior al flúor solo. Alkilzy y cols. (11) informaron una tasa de inactivación del 80% con SAP P11-4 + flúor, en comparación con el 34% con flúor solo. Finalmente, Schlee y cols. (15) mostraron buenos resultados en lesiones proximales en una serie de casos, aunque sin grupo control. En conjunto, los datos apoyan que el SAP P11-4 promueve la formación de hidroxiapatita dentro de la lesión, superando al flúor en su acción limitada a la superficie, y se presenta como una alternativa biomimética eficaz para la regeneración del esmalte en fases tempranas.

Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica:

La aplicación clínica del péptido autoensamblante P11-4 (SAP P11-4) ha demostrado ser segura, eficaz y viable en el tratamiento no invasivo de caries incipientes en población pediátrica y adolescente. Su mecanismo de acción biomimético y su facilidad de uso lo convierten en una herramienta destacada en odontología mínimamente invasiva. En el estudio de Doberdoli y cols. (13), con 90 niños y adolescentes, se evidenció que el uso combinado de SAP P11-4 con barniz de flúor o con gel domiciliario (SAPM) resultó en una mayor regresión de lesiones, mejoría en valores ICDAS y mayor inactivación de caries frente al flúor solo, sin efectos adversos. Bröseler y cols. (14) corroboraron estos hallazgos,

observando una remineralización significativa en lesiones bucales incipientes. Sedlakova Kondelova y cols. (6), en un ensayo cuádruple ciego, también confirmaron mayor regresión de volumen de lesiones con SAP P11-4 respecto a flúor y placebo, incluso en combinación. Schlee y cols. (15), en un estudio prospectivo sobre lesiones proximales, destacaron la capacidad del SAP P11-4 para frenar la progresión sin restauraciones invasivas. Desde el enfoque estructural, Kind y cols. (7) demostraron la formación profunda de hidroxiapatita dentro de la lesión, favoreciendo una remineralización homogénea. Sindhura y cols. (10) validaron su efecto sobre la microdureza y estructura del esmalte tratado, acercándolo al tejido sano. Finalmente, Alkilzy y cols. (11) subrayaron su seguridad, facilidad de aplicación y compatibilidad con la práctica pediátrica. En conjunto, la evidencia apoya la integración del SAP P11-4 en la odontología infantil, alineado con principios de mínima intervención y preservación tisular, contribuyendo a reducir la necesidad de tratamientos invasivos y mejorando la salud bucodental a largo plazo.

Discusión:

El P11-4 es un péptido autoensamblante eficaz, seguro y mínimamente invasivo para tratar caries incipientes en niños, promoviendo la remineralización del esmalte y reduciendo la progresión de la lesión. Su uso está respaldado por evidencia clínica y es bien aceptado en odontología pediátrica.

Grado de remineralización del esmalte

La remineralización del esmalte mediante el péptido autoensamblante P11-4 ha demostrado ser una estrategia eficaz y mínimamente invasiva en el tratamiento de caries incipientes. Estudios clínicos como los de Bröseler y cols. (14), Doberdoli y cols. (13) y Sedlakova y cols. (6) evidencian una reducción significativa del tamaño de las lesiones y una mayor inactivación de caries frente al flúor o placebo. A nivel estructural, Sindhura et al. (10) reportaron un cociente Ca/P más alto con P11-4 frente a CPP-ACP, indicando formación densa de hidroxiapatita, mientras que Metwally y cols. (16) observaron mejoras en rugosidad y valores ICDAS. Los metaanálisis de Wierichs y cols. (5) y Aparna y cols. (1) confirmaron beneficios significativos en fluorescencia láser, VAS y criterios clínicos como Nyvad. Además, revisiones como las de Dawasaz y cols.

(4) y Alkilzy y cols. (8) respaldan su acción biomimética y efecto sinérgico con flúor o CPP-ACP. Su detección por QLF, fluorescencia láser e impedancia ha sido validada (13). En conjunto, los estudios respaldan al P11-4 como una alternativa regenerativa prometedora, aunque se requieren estudios a largo plazo para confirmar la estabilidad del tejido remineralizado.

Viabilidad clínica del péptido autoensamblado P-11 en odontología pediátrica:

Diversos estudios clínicos, in vitro y revisiones sistemáticas respaldan la viabilidad del péptido autoensamblante P11-4 como tratamiento remineralizante no invasivo en odontología pediátrica. Doberdoli y cols. (13) demostraron su eficacia en combinación con barniz de flúor o SAPM en la regresión de lesiones oclusales, mientras que Sedlakova y cols. (6) reportaron mejoras significativas con una sola aplicación en seis semanas. Bröseler y cols. (14) confirmaron su efecto duradero en la regresión de lesiones blancas hasta 360 días. Aparna y cols. (1) y Wierichs y cols. (5) concluyeron que el P11-4 es superior a flúor y CPP-ACP en varios parámetros clínicos. Metwally y cols. (16) validaron su eficacia práctica con mejoras en rugosidad y puntuación ICDAS. Sindhura y cols. (10) confirmaron una mayor deposición mineral mediante análisis estructural. Dawasaz y cols. (4) y Alkilzy y cols. (8) destacaron su mecanismo biomimético y compatibilidad con principios de mínima intervención. Schlee y cols. (15) documentaron buenos resultados en lesiones proximales sin necesidad de restauraciones. Finalmente, Kind y cols. (7) y Alkilzy y cols. (11) respaldaron su seguridad, facilidad de uso y aceptación en niños. En conjunto, el P11-4 ofrece una alternativa eficaz y bien tolerada para la remineralización de caries incipientes en pacientes pediátricos.

Bibliografía:

- (1) Aparna BK, Yashoda R, Manjunath P. Remineralization of early enamel caries lesions using self-assembling peptides P11-4: Systematic review and meta-analysis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022;12(3):324-331.
- (2) Veiga N, Aires D, Douglas F, Pereira M, Vaz A, Rama L, Silva M, Miranda V, Pereira F, Vidal B, Plaza J, Bexiga F. *Dental Caries: A Review.* *J Dent Oral Health.* 2016;2(5):043.

- (3) Mathur VP, Dhillon JK. Dental caries: A disease which needs attention. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2018;85(3):202–6.
- (4) Dawasaz AA, Togoo RA, Mahmood Z, Azlina A, Ponnuraj KT. Effectiveness of Self-Assembling Peptide (P11-4) in Dental Hard Tissue Conditions: A Comprehensive Review. *Polymers*. 2022;14(4):792.
- (5) Wierichs RJ, Carvalho TS, Wolf TG. Efficacy of a self-assembling peptide to remineralize initial caries lesions - A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2021;109:103652
- (6) Sedlakova Kondelova P, Mannaa A, Bommer C, et al. Efficacy of P11-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2020;10:20211
- (7) Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res*. 2017;96(7):790-797
- (8) Alkilzy M, Qadri G, Splieth CH, Santamaría RM. Biomimetic Enamel Regeneration Using Self-Assembling Peptide P11-4. *Biomimetics*. 2023;8(3):290
- (9) Welk A, Ratzmann A, Reich M, Krey KF, Schwahn C. Effect of self-assembling peptide P11-4 on orthodontic treatment-induced carious lesions. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):6819.
- (10) Sindhura V, Uloopi KS, Vinay C, Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P11-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* [Internet]. 2018;36(4):352–6.
- (11) Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoedel J, Splieth CH. Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):42-47
- (12) Abdel Aziz F, Marei T, Elmalt M. Assessment of self-assembling peptide P11-4 in the treatment of white spot lesions after orthodontic treatment. *Egyptian Orthodontic Journal* [Internet]. 2020;50(12):35–48
- (13) Doberdoli D, Bommer C, Begzati A, Haliti F, Heinzl-Gutenbrunner M, Juric H. Randomized clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 for treatment of early occlusal caries. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):4195.
- (14) 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 Investig* [Internet]. 2020;24(1):123–32

- (15) Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P11 -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. J Investig Clin Dent [Internet]. 2018;9(1).
- (16) Metwally N, Niazy M, El-Malt M. Remineralization of Early Carious Lesions using Biomimetic Selfassembling Peptides Versus Fluoride agent. (In vitro and In vivo study). Al-Azhar Dent J Girls [Internet]. 2017;4(2):179–88

Financiamiento: ninguno declarado.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

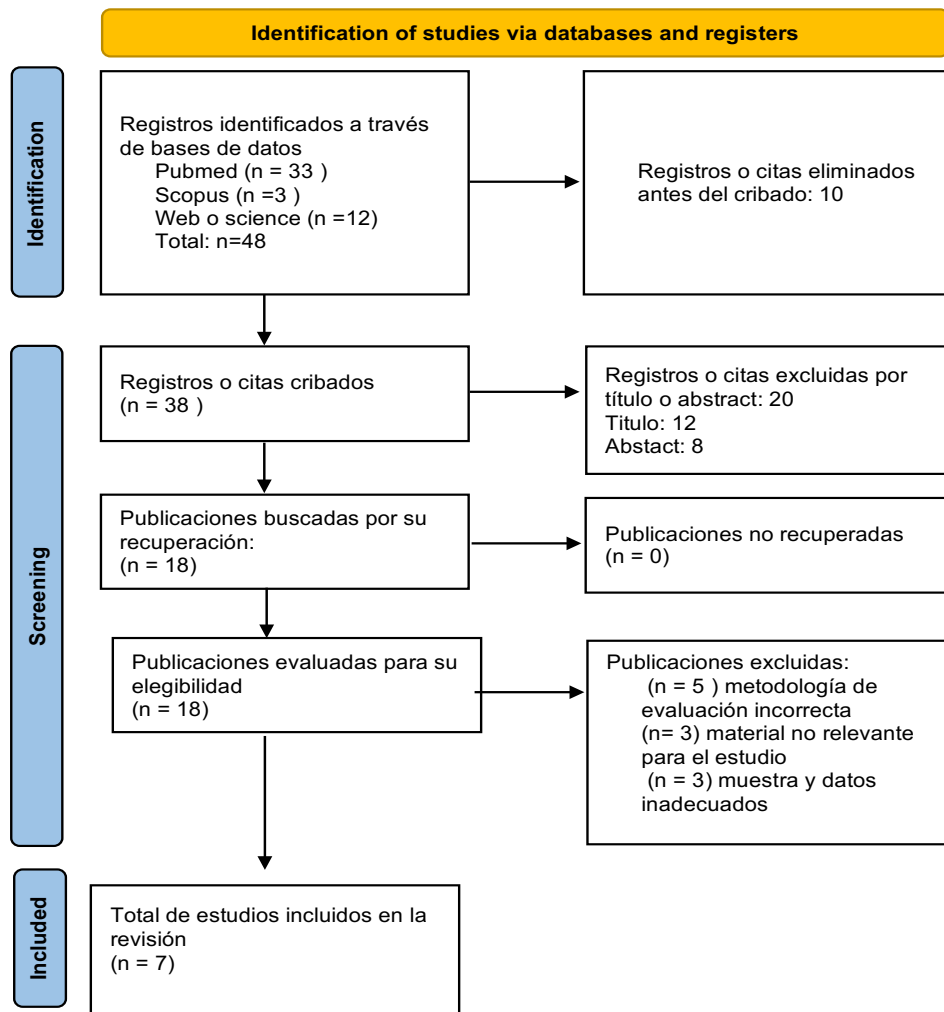


Tabla 1, evaluación de sesgo según la escala CHOCRAINE

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Bröseler et al. 2023 (14)	+	?	+	?	+	+
Doberdoli et al. 2021 (13)	?	+	+	+	+	+
Kind et al. 2022 (7)	+	+	+	+	-	+
Schlee et al. 2019 (15)	-	?	?	+	?	?
Sedlakova Kondelova et al. 2020 (6)	+	+	+	+	+	+
Alkilzy et al. 2018 (11)	+	?	+	+	-	+

Tabla 2, evaluación de sesgo según la escala CONSORT

	Aleatorización	Presentación de pacientes	Análisis estadístico	Resultados completos	Riesgo de sesgo	Calidad metodológica
Sindhura et al. 2020 (10)	-	-	+	+	Moderado	Baja

REMINERALIZATION OF INCIPIENT CARIES IN CHILDREN: SYSTEMATIC REVIEW

Running title: Remineralization of incipient caries in children

Authors:

Emma Crisciti¹, Belen Pla Vila ²

¹ 5th year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia, Valencia, Spain.

² Professor of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Valencia, Valencia, Spain. Professor Faculty of Dentistry, European University of Valencia, Valencia, Spain.

Corresponding and reprints author

Belen Pla Vila

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

belen.pla@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction: The self-assembling peptide P11-4 is an effective biomimetic innovation for treating incipient caries, as it promotes deep and homogeneous enamel regeneration without the need for invasive procedures. Its application is particularly useful in pediatric dentistry due to its safety, biocompatibility, and ability to preserve dental structures non-aggressively.

Objective: To evaluate the effectiveness of the self-assembling peptide P11-4 in the remineralization of incipient caries in children, analyzing its impact on enamel integrity and its viability as a preventive treatment in pediatric dentistry.

Materials and Methods: An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science on the effectiveness of the self-assembling peptide P11-4 in remineralizing incipient caries in children. Clinical studies with at least 3 months of follow-up were selected, excluding those involving advanced caries, lacking specific data on P11-4, or conducted in animals.

Results: Seven studies were analyzed, while 41 were excluded due to inadequate methodology or non-pediatric populations. Most were clinical trials in children with incipient caries (ICDAS 1–2), evaluating the efficacy of P11-4. All showed significant improvement in enamel remineralization, measured through microhardness, laser fluorescence, and techniques such as SEM and EDX. P11-4 proved to be safe, non-invasive, easy to apply, and effective even in hard-to-reach areas, without adverse effects. Its biomimetic and lasting action makes it a promising tool for conservative and regenerative pediatric dentistry.

Discussion: P11-4 is a safe and effective option for treating incipient caries in children, offering regenerative effects superior to fluoride and avoiding invasive

interventions. Despite some methodological limitations, results support its clinical application and future research.

Key words: Enamel regeneration, P11-4, Initial caries, Self-assembling peptide, Regeneration, Pediatric dentistry, Biomineralization/formation.

Introduction:

Dental caries is one of the most prevalent diseases worldwide, particularly in childhood and adolescence, affecting 35% of the global population without proper treatment (1). It is an infectious bacterial disease that causes progressive enamel demineralization due to acids produced by bacteria such as *Streptococcus mutans*, which are associated with sugar consumption (2). Its etiology is multifactorial, involving biological, environmental, and behavioral factors, and if left untreated, it can lead to pain, functional problems, and tooth loss (2,3). In response to this issue, modern dentistry has shifted toward less invasive approaches, prioritizing enamel remineralization as an effective strategy to reverse early lesions without resorting to traditional restorative methods (4). Although fluoride has been the cornerstone of prevention, its action is limited in deeper lesions, prompting the search for more effective alternatives (5). In this context, self-assembling peptides such as P11-4 have emerged as promising biomimetic options, capable of inducing deep enamel regeneration through the formation of a matrix that guides hydroxyapatite nucleation, without the need for invasive procedures (6,7). These agents allow for homogeneous and deep remineralization, are compatible with fluoride use, and are highly accepted in pediatric dentistry due to their non-traumatic nature (8,9). Moreover, by preserving primary teeth, they contribute to the proper development of the permanent dentition and prevent the functional and psychological impact of aggressive treatments during childhood (10). Incorporating technologies such as P11-4 not only improves children's oral health but also promotes a conservative and cost-effective public health approach (11). Despite its advantages, long-term clinical studies are still needed to confirm its widespread efficacy (6,12,13).

Materials and Methods:

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

-Focus question:

The research question was structured using the PIO format:

P (Population): Children with incipient caries (ICDAS 1 or 2) in primary or young permanent teeth.

I (Intervention): Application of self-assembling peptide (P11-4) for remineralization of carious lesions.

O (Outcomes):

OX: Improvement in enamel remineralization and reduction in the progression of incipient caries (ICDAS 1–2) in primary or young permanent dentition in children.

O1: Degree of enamel remineralization.

O2: Clinical viability of the self-assembling peptide P11-4 in pediatric dentistry.

-Eligibility Criteria:

Inclusion criteria:

- Type of study: Randomized clinical trials, observational studies (cohorts), and case series in humans, with ≥5 participants, published in English or Spanish up to December 2023.
- Type of patient: Children with incipient caries (ICDAS 1 or 2) in primary or young permanent teeth, treated with P11-4.
- Type of intervention: Application of self-assembling peptides (P11-4), with a minimum follow-up of 3 months.
- Type of outcome:

Primary: Enamel remineralization (microhardness, OCT).

Secondary: Structural integrity, caries progression, remineralized thickness, porosity, and adverse effects.

Exclusion criteria:

The following were excluded from the analysis: reviews, case reports, letters to the editor, commentaries, and expert opinions, as well as animal studies, due to the lack of direct clinical evidence in humans. Studies involving only patients with advanced caries (ICDAS ≥ 3) or cavitated lesions were excluded, since the aim was to evaluate the effectiveness of P11-4 in incipient caries. Additionally, studies assessing other remineralizing treatments such as fluoride, CPP-ACP, or nano-hydroxyapatite without reporting specific results for P11-4 were excluded. Studies with a follow-up period shorter than 3 months or those that did not provide relevant data on primary (degree of remineralization) or secondary variables (structural integrity, remineralized thickness, caries progression, or treatment safety) were also not considered.

-Information sources and data strategy:

An automated search was conducted in three major databases (PubMed, Scopus, and Web of Science) using the following keywords: "Dental Caries", "Initial Caries Lesions", "Incipient Caries", "Early Caries", "Enamel Demineralization", "Remineralization", "Enamel Remineralization", "Tooth Remineralization", "Children", "Pediatric Dentistry", "Child", "Self-Assembling Peptide P11-4", "SAP P11-4", "Auto-assembling Peptide", "Autoensamblado Peptide", "P11-4 Peptide". Keywords were combined using Boolean operators AND, OR, and NOT, as well as controlled vocabulary terms (MeSH for PubMed) in order to obtain the most comprehensive and relevant search results.

The PubMed search strategy was as follows:

("Dental Caries"[Mesh] OR "Initial Caries Lesions" OR "Incipient Caries" OR "Early Caries" OR "Enamel Demineralization") AND ("Remineralization" OR "Enamel Remineralization" OR "Tooth Remineralization") AND ("Children" OR "Pediatric Dentistry" OR "Child") AND ("Self-Assembling Peptide P11-4" OR "SAP P11-4" OR "Auto-assembling Peptide" OR "Autoensamblado Peptide" OR "P11-4 Peptide").

Filters applied: Humans, English, French, Italian, Spanish.

-Search strategy:

The initial search was conducted in the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, identifying a total of 33 articles related to the remineralization of incipient caries using the P11-4 peptide. The selection process was carried out in three stages by two reviewers (EC, BPV). In the first stage, titles were screened to eliminate irrelevant publications. In the second stage, abstracts were reviewed, and finally, in the third stage, full texts were assessed based on the previously defined eligibility criteria. Additional filters were applied: “scientific article” and “published within the last 10 years.”

-Data extraction:

To evaluate the effectiveness of the self-assembling peptide P11-4 in the remineralization of incipient caries, variables related to both the characteristics of the sample and the specific effects of the treatment will be analyzed. The participants' age will be recorded, and study groups will be classified based on whether they received P11-4, a conventional treatment, or no treatment. Lesion location will also be identified, distinguishing between primary and young permanent teeth, and the ICDAS classification will be applied, considering only incipient lesions (grades 1 and 2).

The primary variable will be the degree of enamel remineralization, measured using microhardness (KHN), comparing values before and after treatment. Secondary variables will include the structural restoration of enamel assessed through scanning electron microscopy (SEM) and energy-dispersive spectroscopy (EDS) to detect hydroxyapatite crystals; reduction in caries lesion progression; and decreased enamel porosity, quantified through electron imaging.

-Quality and risk assessment:

Risk of bias assessment was carried out independently to evaluate the methodological quality of the included studies. For randomized clinical trials (RCTs) and case series, the Cochrane Handbook 5.1.0 was applied, classifying studies as low risk (full compliance with methodological criteria), high risk (failure to meet one or more criteria compromising result validity), or unclear risk (lack of clear information). For in vitro studies, a modified version of the

CONSORT scale was used, assessing aspects such as randomization, transparency in data reporting, appropriate use of statistical analysis, and completeness of results reporting. Full results of this assessment are presented in Tables 1 and 2 in the results section.

-Data synthesis:

To summarize and compare the results of the studies analyzed on the self-assembling peptide P11-4, means were grouped by treatment group, calculating weighted averages based on the number of teeth treated or participants per study. Variables such as degree of remineralization, thickness of the remineralized layer, porosity, and structural restoration were adjusted according to the number of teeth, while caries progression and treatment safety were adjusted based on the number of participants. Each mean was weighted proportionally and summed to obtain a representative combined value, allowing for more accurate comparisons despite sample size differences. A meta-analysis was not performed due to the limited number of comparative RCTs; thus, the results are presented descriptively, highlighting observed trends in the effectiveness of P11-4 for remineralizing incipient caries. This synthesis provides a clear and useful perspective for interpreting the clinical value of the treatment.

Results:

-Study selection:

The literature search yielded a total of 48 articles from three databases: PubMed (33), Web of Science (12), and Scopus (3). Ten duplicate articles were identified and removed, leaving 38 publications for screening. In the first screening phase, 20 articles were excluded—10 based on the title and 10 based on the abstract. These were re-evaluated in a second round, but none met the inclusion criteria. During the full-text review phase, 18 articles were assessed, of which 11 were excluded: five due to inadequate methodology for evaluating the relevant parameters, three for irrelevant materials used, and three for insufficient data. Ultimately, 7 valid articles were selected for inclusion in the study.

- Study characteristics:

Most of the included randomized clinical trials used either the patient or the tooth as the unit of randomization, with split-mouth or parallel designs, evaluating the effectiveness of the self-assembling peptide P11-4 in incipient carious lesions. Of the 7 selected articles, 5 were RCTs (13, 14, 7, 6, 11), one was a case series (15), and one was an in vitro study (10). Regarding the types of lesions treated: 3 studies focused on early buccal lesions, 1 on non-cavitated occlusal lesions, 1 on early proximal lesions, 1 on artificial in vitro lesions, and 1 on early generalized lesions. The RCTs included a total of 317 patients, mostly children or adolescents with ICDAS 1–2 caries in primary or young permanent teeth. The lesions treated were mainly occlusal and proximal. The main evaluation criterion was lesion regression, measured through laser fluorescence, ICDAS-II, Nyvad criteria, electron microscopy, and digital morphometry. The in vitro study provided evidence on hydroxyapatite formation, microhardness, and biomineralization. All studies focused on non-cavitated initial lesions (13, 14, 7, 6, 11, 15, 10). The in vitro study (10) used artificial lesions assessed via SEM and EDX. The case series (15) did not include a control group, unlike the RCTs which did. Methodological designs ranged from split-mouth to quadruple-blind, with follow-up periods from 3 weeks to 12 months (mostly ≥ 6 months). Clinical results consistently showed signs of remineralization or significant lesion regression in the P11-4 treated groups. Sedlakova et al. (6) and Bröseler et al. (14) reported improvements over placebo at 6 and 12 months. Doberdoli et al. (13) found higher efficacy combining P11-4 with varnish or SAPM. Schlee et al. (15) observed total or partial regression in 20 out of 28 lesions after 12 months. Sindhura et al. (10) demonstrated structural remineralization with hydroxyapatite formation. Alkilzy et al. (11) and Kind et al. (7) confirmed the biomimetic action of P11-4, capable of forming a three-dimensional matrix that guides enamel regeneration.

-Risk of Bias

Of the 7 studies included, 6 were classified as low risk of bias and high methodological quality (14, 13, 7, 10, 6, 11), and 1 as moderate risk with medium quality (15), according to the Cochrane scale (Table 1). According to the CONSORT scale, the in vitro study (10) showed moderate risk and low

methodological quality (Table 2). The main biases identified were lack of randomization and blinding in non-controlled studies. Three studies showed statistical limitations, affecting the strength of their conclusions.

-Synthesis of results:

Degree of enamel remineralization:

The reviewed studies confirm that the self-assembling peptide P11-4 (SAP P11-4) induces significant enamel remineralization in incipient carious lesions, both in vitro and in clinical trials. In the study by Sindhura et al. (10), an increase in the Ca/P ratio up to 1.95 ± 0.10 at 3 months was observed, indicating deep and uniform remineralization. Kind et al. (7) also reported a significant improvement in enamel mineral density using micro-CT. In clinical trials, Bröseler et al. (14) demonstrated a 15.6% reduction in lesion size after 180 days with SAP P11-4, compared to progression in the fluoride varnish group. Doberdoli et al. (13) observed improved laser fluorescence values (-8.5 with SAP P11-4 vs. $+5.5$ with fluoride). Sedlakova Kondelova et al. (6) reported a 19% morphometric regression with SAP P11-4 compared to placebo, and 18% compared to fluoride, also showing that SAP P11-4 + fluoride was superior to fluoride alone. Alkilzy et al. (11) reported an 80% caries inactivation rate with SAP P11-4 + fluoride, versus 34% with fluoride alone. Finally, Schlee et al. (15) showed positive outcomes in proximal lesions in a case series, although without a control group. Overall, the data support that SAP P11-4 promotes hydroxyapatite formation within the lesion, outperforming fluoride's surface-limited action, and presents itself as an effective biomimetic alternative for early enamel regeneration.

Clinical Viability of the Self-Assembling Peptide P11-4 in Pediatric Dentistry:

The clinical application of the self-assembling peptide P11-4 (SAP P11-4) has proven to be safe, effective, and viable for the non-invasive treatment of incipient caries in pediatric and adolescent populations. Its biomimetic mechanism of action and ease of use make it a valuable tool in minimally invasive dentistry. In the study by Doberdoli et al. (13), involving 90 children and adolescents, the combination of SAP P11-4 with fluoride varnish or home-use gel (SAPM) led to greater lesion regression, improved ICDAS scores, and

higher caries inactivation compared to fluoride alone, without adverse effects. Bröseler et al. (14) confirmed these findings, observing significant remineralization in early buccal lesions. Sedlakova Kondelova et al. (6), in a quadruple-blind trial, also reported greater lesion volume regression with SAP P11-4 compared to fluoride and placebo, even in combination. Schlee et al. (15), in a prospective study on proximal lesions, highlighted SAP P11-4's ability to halt progression without invasive restorations. Structurally, Kind et al. (7) demonstrated the formation of deep hydroxyapatite within the lesion, promoting homogeneous remineralization. Sindhura et al. (10) validated its effect on microhardness and enamel structure, bringing it closer to healthy tissue. Finally, Alkilzy et al. (11) emphasized its safety, ease of application, and compatibility with pediatric practice. Overall, the evidence supports the integration of SAP P11-4 into pediatric dentistry, aligned with principles of minimal intervention and tissue preservation, reducing the need for invasive treatments and improving long-term oral health.

Discussion:

P11-4 is an effective, safe, and minimally invasive self-assembling peptide for treating incipient caries in children, promoting enamel remineralization and reducing lesion progression. Its use is supported by clinical evidence and is well accepted in pediatric dentistry.

Degree of Enamel Remineralization:

Enamel remineralization through the self-assembling peptide P11-4 has proven to be an effective and minimally invasive strategy for treating incipient caries. Clinical studies such as those by Bröseler et al. (14), Doberdoli et al. (13), and Sedlakova et al. (6) show a significant reduction in lesion size and greater caries inactivation compared to fluoride or placebo. Structurally, Sindhura et al. (10) reported a higher Ca/P ratio with P11-4 compared to CPP-ACP, indicating dense hydroxyapatite formation, while Metwally et al. (16) observed improvements in surface roughness and ICDAS scores. Meta-analyses by Wierichs et al. (5) and Aparna et al. (1) confirmed significant benefits in laser fluorescence, VAS, and clinical criteria such as Nyvad. Additionally, reviews by Dawasaz et al. (4) and Alkilzy et al. (8) support its biomimetic action and

synergistic effect with fluoride or CPP-ACP. Its detection through QLF, laser fluorescence, and impedance has been validated (13). Overall, studies support P11-4 as a promising regenerative alternative, although long-term studies are needed to confirm the stability of the remineralized tissue.

Clinical Viability of the Self-Assembling Peptide P11-4 in Pediatric Dentistry:

Various clinical, in vitro, and systematic review studies support the viability of the self-assembling peptide P11-4 as a non-invasive remineralizing treatment in pediatric dentistry. Doberdoli et al. (13) demonstrated its efficacy in combination with fluoride varnish or SAPM for the regression of occlusal lesions, while Sedlakova et al. (6) reported significant improvements with a single application in six weeks. Bröseler et al. (14) confirmed its long-lasting effect in the regression of white spot lesions for up to 360 days. Aparna et al. (1) and Wierichs et al. (5) concluded that P11-4 is superior to fluoride and CPP-ACP in several clinical parameters. Metwally et al. (16) validated its practical effectiveness through improvements in surface roughness and ICDAS scores. Sindhura et al. (10) confirmed greater mineral deposition through structural analysis. Dawasaz et al. (4) and Alkilzy et al. (8) highlighted its biomimetic mechanism and compatibility with minimally invasive principles. Schlee et al. (15) documented positive outcomes in proximal lesions without the need for restorations. Finally, Kind et al. (7) and Alkilzy et al. (11) supported its safety, ease of use, and acceptability in children. Overall, P11-4 offers an effective and well-tolerated alternative for the remineralization of incipient caries in pediatric patients.

References:

- (1) Aparna BK, Yashoda R, Manjunath P. Remineralization of early enamel caries lesions using self-assembling peptides P11-4: Systematic review and meta-analysis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2022;12(3):324-331.
- (2) Veiga N, Aires D, Douglas F, Pereira M, Vaz A, Rama L, Silva M, Miranda V, Pereira F, Vidal B, Plaza J, Bexiga F. *Dental Caries: A Review.* *J Dent Oral Health.* 2016;2(5):043.
- (3) Mathur VP, Dhillon JK. Dental caries: A disease which needs attention. *Indian J Pediatr [Internet].* 2018;85(3):202–6.

- (4) Dawasaz AA, Togoo RA, Mahmood Z, Azlina A, Ponnuraj KT. Effectiveness of Self-Assembling Peptide (P11-4) in Dental Hard Tissue Conditions: A Comprehensive Review. *Polymers*. 2022;14(4):792.
- (5) Wierichs RJ, Carvalho TS, Wolf TG. Efficacy of a self-assembling peptide to remineralize initial caries lesions - A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2021;109:103652
- (6) Sedlakova Kondelova P, Mannaa A, Bommer C, et al. Efficacy of P11-4 for the treatment of initial buccal caries: a randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2020;10:20211
- (7) Kind L, Stevanovic S, Wuttig S, et al. Biomimetic Remineralization of Carious Lesions by Self-Assembling Peptide. *J Dent Res*. 2017;96(7):790-797
- (8) Alkilzy M, Qadri G, Splieth CH, Santamaría RM. Biomimetic Enamel Regeneration Using Self-Assembling Peptide P11-4. *Biomimetics*. 2023;8(3):290
- (9) Welk A, Ratzmann A, Reich M, Krey KF, Schwahn C. Effect of self-assembling peptide P11-4 on orthodontic treatment-induced carious lesions. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):6819.
- (10) Sindhura V, Uloopi KS, Vinay C, Chandrasekhar R. Evaluation of enamel remineralizing potential of self-assembling peptide P11-4 on artificially induced enamel lesions in vitro. *J Indian Soc Pedod Prev Dent [Internet]*. 2018;36(4):352–6.
- (11) Alkilzy M, Santamaria RM, Schmoeckel J, Splieth CH. Treatment of Carious Lesions Using Self-Assembling Peptides. *Adv Dent Res*. 2018;29(1):42-47
- (12) Abdel Aziz F, Marei T, Elmall M. Assessment of self-assembling peptide P 11-4 in the treatment of white spot lesions after orthodontic treatment. *Egyptian Orthodontic Journal [Internet]*. 2020;50(12):35–48
- (13) Doberdoli D, Bommer C, Begzati A, Haliti F, Heinzel-Gutenbrunner M, Juric H. Randomized clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 for treatment of early occlusal caries. *Sci Rep [Internet]*. 2020;10(1):4195.
- (14) Bröseler F, Tietmann C, Bommer C, Drechsel T, Heinzel-Gutenbrunner M, Jepsen S. Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide P11-4 in the treatment of early caries. *Clin Oral Investig [Internet]*. 2020;24(1):123–32
- (15) Schlee M, Schad T, Koch JH, Cattin PC, Rathe F. Clinical performance of self-assembling peptide P11 -4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series. *J Investig Clin Dent [Internet]*. 2018;9(1).

(16) Metwally N, Niazy M, El-Malt M. Remineralization of Early Carious Lesions using Biomimetic Selfassembling Peptides Versus Fluoride agent. (In vitro and In vivo study). Al-Azhar Dent J Girls [Internet]. 2017;4(2):179–88

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Fig. 1: PRISMA flowchart of searching and selection process of titles during systematic review

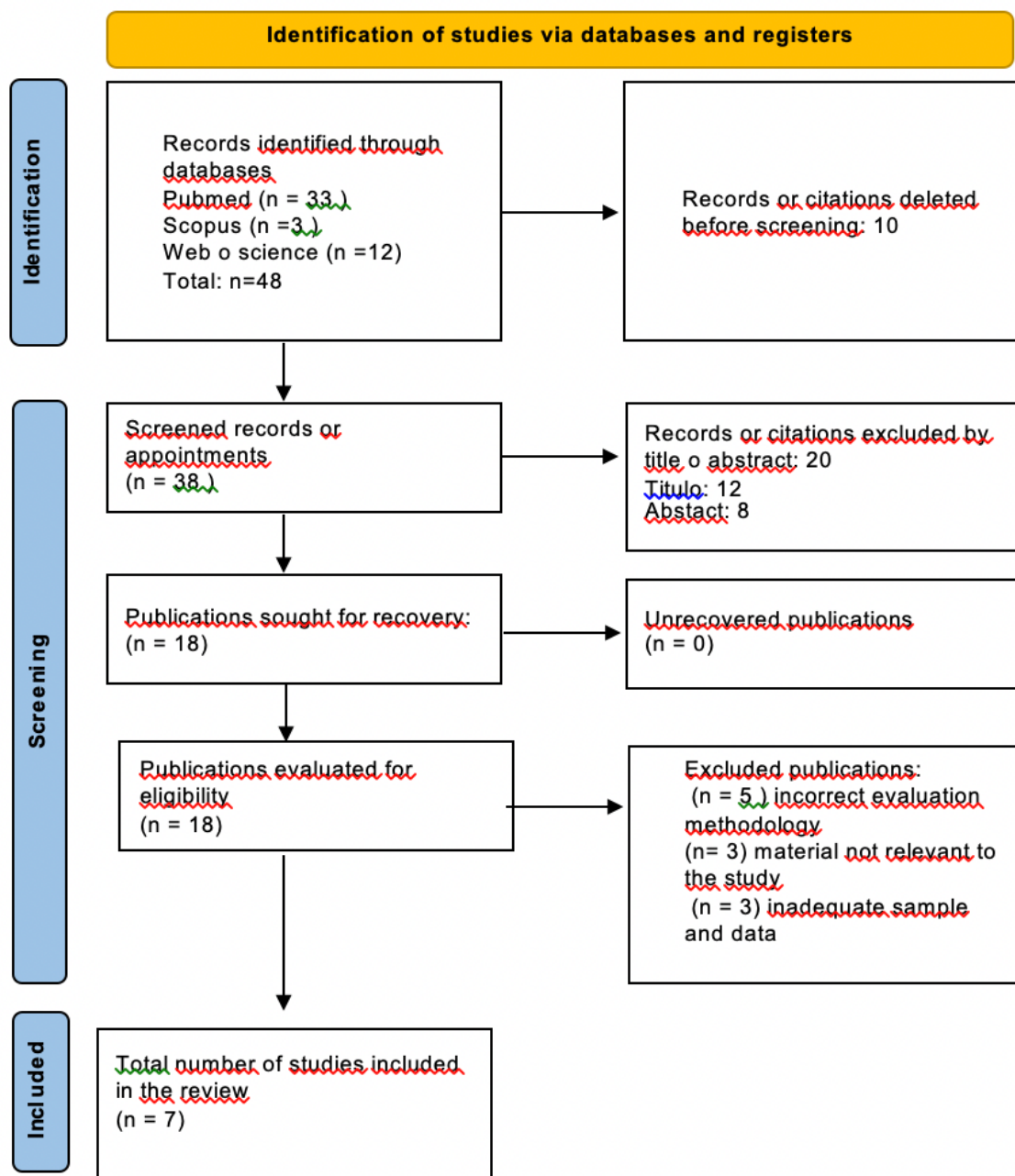


Table 1, bias assessment according to the CHOCRAINE scale

	Generate randomized sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Follow-up and exclusions (attrition bias)	Selective description (reporting bias)	Other biases
Bröseler et al. 2023 (14)	+	?	+	?	+	+
Doberdoli et al. 2021 (13)	?	+	+	+	+	+
Kind et al. 2022 (7)	+	+	+	+	-	+
Schlee et al. 2019 (15)	-	?	?	+	?	?
Sedlakova Kondelova et al. 2020 (6)	+	+	+	+	+	+
Alkilzy et al. 2018 (11)	+	?	+	+	-	+

Tabla 2, evaluación de sesgo según la escala CONSORT

	Randomization	Patient presentation	Statistical analysis	Full results	Risk of bias	Methodological quality
Sindhura et al. 2020 (10)	-	-	+	+	Moderate	Low