

# Grado en ODONTOLOGÍA

## Trabajo Fin de Grado

Curso **2022** - **2023**

**USO DEL FOSFOPÉPTIDO DE LA CASEÍNA-FOSFATO DE CALCIO  
AMORFO PARA LA REMINERALIZACIÓN DE DIENTES AFECTADOS  
POR HIPOMINERALIZACIÓN INCISIVO-MOLAR: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**

Presentado por: **Benedetta CALIGNANO**

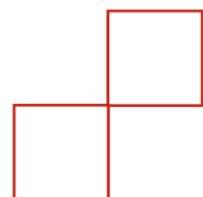
Tutor: **Paula ANDRÉS PLANELLS**

**Campus de Valencia**

Paseo de la Alameda, 7

46010 Valencia

[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)





**AGRADECIMIENTOS**

*A mio padre. A mia madre.*

*È a voi che voglio dedicare questo lavoro, riassunto del mio percorso. Grazie perché è a voi che devo ogni singola cosa, spero siate orgogliosi di me.*

*Grazie papà, perché non mi hai fatto mancare niente, dal primo istante. Mi hai spinto più di tutti in questo percorso che per me è stato tortuoso; più volte ho pensato di non farcela, ma se sono arrivata fin qui, lo devo a te.*

*Grazie mamma, per la tua enorme pazienza, perché hai sopportato più di tutti i miei pianti, i miei momenti bui, i messaggi infiniti, l'ansia per gli esami, ma anche le gioie e i momenti di spensieratezza.*

*A mio fratello, la mia metà. Ovunque andrai, qualsiasi cosa farai, io ci sarò sempre, come tu ci sarai sempre per me, ne sono sicura. In fondo, siamo due su due.*

*Alle mie nonne, le prime che hanno aspettato con ansia ogni mio ritorno a casa, e col fiato sospeso e un velo di tristezza mi chiedevano quando sarei ripartita. Questo traguardo è anche vostro.*

*Grazie alle mie colleghe, amiche, compagne di avventura Gaia e Giulia, diventate ormai parte di me. Il nostro rapporto è diventato così speciale, che, se me lo avessero detto all'inizio dell'anno, non ci avrei creduto. È stato meraviglioso sentirsi parte di un gruppo solido e in cui ci si vuole bene davvero.*

*Grazie Enrica per i tuoi preziosi consigli, per questi due anni di convivenza fantastici, seppur con alti e bassi; mi hai fatta sentire a casa in un posto che per un periodo non mi apparteneva più. Grazie per le chiacchierate, la tua costante presenza, ed anche i litigi che ci hanno rese forti ed ancora più unite.*

*Grazie Camilla, per la tua leggerezza e spontaneità, per avermi sempre ascoltata senza mai giudicare, per aver sempre avuto le parole giuste al momento giusto.*

*Grazie ai miei colleghi e compagni, per essere cresciuti insieme in questi cinque anni e per aver portato allegria e giornate indimenticabili.*

*Grazie Fede, perché amiche come te, non si trovano così facilmente. Sei sempre stata al mio fianco, non ti ho mai ringraziata abbastanza perché siamo dure con noi stesse e parliamo poco, ma tu sai quanto vali per me.*

*Grazie Mari e Chiara. La distanza, che tanto mi faceva paura, non ci ha allontanate. Sono sicura che in ogni posto del mondo, saremo sempre noi.*

*Grazie a chi, in questo ultimo anno, ha fatto parte di me, riuscendo ad entrare nel mio cuore.*

*Grazie Valencia. Ho sempre avuto verso Te un rapporto di amore e odio, un enorme conflitto. Non riuscivo a vedere la tua bellezza, perché la mia mente era in trappola. Ora ti ho tatuata sulla mia pelle e nel mio cuore, per sempre. Ti porterò con me, come il più bello dei ricordi.*

*Grazie a me stessa, per non aver mollato, per essermi rialzata. Perché in fondo me lo devo.*

*València, 2018 – 2023.*



---

**ÍNDICE**

<b>LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS</b> .....	<b>1</b>
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>2</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>3. PALABRAS CLAVES</b> .....	<b>6</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
4.1 TERMINOLOGÍA : ¿QUÉ ES EL “MIH”?	8
4.2 SIGNOS CLÍNICOS Y PROBLEMAS ASOCIADOS	8
4.3 PREVALENCIA DE MIH	9
4.4 ETIOLOGÍA DE MIH	10
4.5 DIAGNÓSTICO	11
4.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	11
4.7 ANESTESIA LOCAL	12
4.8 MANEJO PREVENTIVO DEL MIH	13
4.9 TRATAMIENTO DEL MIH	14
4.9.1 Tratamiento de los incisivos	15
4.9.2 Tratamiento de los molares	16
4.10 CASEINOFOSFOPÉPTIDOS	18
4.10.1 Acción de los caseinofosfopéptidos en la cavidad oral	19
4.10.2 El CPP-ACP para el tratamiento del MIH	20
<b>5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	<b>22</b>
5.1 JUSTIFICACIÓN	22
5.2 HIPÓTESIS	22
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
6.1 OBJETIVO GENERAL	24
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
<b>7. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>26</b>
7.1 IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO	26
7.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA DE DATOS	27
7.3 CRITERIOS DE ELECCIÓN	32
7.3.1 Criterios de inclusión	32
7.3.2 Criterios de exclusión	32

---

7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	33
7.5 EXTRACCIÓN DE DATOS .....	34
7.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD .....	35
7.7 SÍNTESIS DE DATOS .....	35
<b>8. RESULTADOS.....</b>	<b>38</b>
8.1 Selección de estudios. Flow chart .....	38
8.2. Análisis de las características de los estudios revisados .....	41
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo .....	44
8.4. Síntesis de resultados .....	48
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>56</b>
9.1 Variación en la composición del esmalte .....	56
9.2 El flúor y otros agentes remineralizantes.....	58
9.3 Evaluación DIAGNOdent.....	60
9.4 El uso del ozono para el tratamiento de la sensibilidad dental .....	61
9.5 La técnica de la microabrasión para el tratamiento de la estética en el MIH.....	61
9.6 Observaciones finales .....	62
9.7 Limitaciones del estudio .....	63
9.8 Aplicaciones futuras .....	63
<b>10. CONCLUSIONES .....</b>	<b>66</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>68</b>
<b>12. ANEXOS .....</b>	<b>74</b>





---

**LISTADO DE SÍMBOLOS Y SIGLAS**

- I. MIH : Hipomineralización incisivo- molar
- II. CPP- ACP : Fosfopéptido de la caseína- fosfato de calcio amorfo
- III. CPP : Caseinopéptidos
- IV. GIC : Cemento ionómero de vidrio
- V. FPM : Primer molar permanente
- VI. HSPM : Segundos molares primarios hipomineralizados
- VII. EAPD : European Academy of Paediatric Dentistry
- VIII. PEB : Rotura post- eruptiva
- IX. AL : Anestesia local
- X. FS : Sellador de fosas y fisuras
- XI. PMC : Corona de metal preformada
- XII. FESEM : Microscopio de barrido de emisión de campo
- XIII. SEM : Microscopio electrónico escaneado
- XIV. LF : Láser de fluorescencia
- XV. EDS : Espectroscopía de energía dispersiva
- XVI. EDX : Espectroscopía de dispersión de energía
- XVII. EVA : Escala visual analógica
- XVIII. ECA : Ensayo clínico aleatorizado
- XIX. WSL : White spot lesions
- XX. DM : Densidad mineral
- XXI. Ca : Calcio
- XXII. P : Fósforo
- XXIII. C : Carbono
- XXIV. F : Flúor
- XXV. Ca/P : Calcio/fósforo
- XXVI. Ca/C : Calcio/carbono
- XXVII. BC : Benedetta Calignano
- XXVIII. PAP : Paula Andrés Planells



## 1. RESUMEN

**Introducción:** El término Hipomineralización Incisivo-Molar (MIH) se define como una hipomineralización de origen sistémico, que se presenta como defectos cualitativos en el esmalte de uno a cuatro primeros molares permanentes y frecuentemente se asocia con incisivos afectados. Los signos clínicos y problemas asociados clasifican el MIH en leve, moderado y grave. No se considera ningún factor específico como causa de MIH, por lo tanto se desconoce su etiología. La identificación de pacientes con riesgo de MIH y el diagnóstico precoz pueden conducir a un tratamiento más eficaz y conservador.

**Material y método:** La revisión sistemática se realizó siguiendo la guía PRISMA 2020. Se siguió la estrategia de la pregunta PICO para poder formular una pregunta de investigación específica. Se realizó la búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science de la literatura publicada desde 2010 hasta 2022. Se realizó un proceso de selección en tres etapas y se valoró la calidad mediante la escala de Cochrane, Newcastle-Ottawa, Arrive y Consort.

**Resultados:** De 65 estudios, 10 fueron incluidos en el presente estudio. Fue evaluada la desviación estándar (SD) y fue calculada la media aritmética de cada estudio incluido, para la variable principal y por cada una de las variables secundarias. Hubo un aumento significativo de la remineralización del esmalte de dientes afectados por MIH al aplicar el agente CPP-ACP, evaluada a través del aumento del peso atómico (%) de las estructuras que componen el esmalte. Hubo también una disminución de la sensibilidad dental al comparar diferentes agentes remineralizantes y una mejora estética.

**Conclusión:** Se logró un aumento de la resistencia física del esmalte afectado por MIH tras la aplicación tópica de CPP-ACP. La aplicación de agentes desensibilizantes podría tener un efecto positivo en los dientes con MIH. Todos los agentes evaluados y comparados aumentaron las tasas de remineralización sin presentar ninguna diferencia estadísticamente significativa al final del periodo de seguimiento.



## 2. ABSTRACT

**Introduction:** The term Incisor-Molar Hypomineralization (MIH) is defined as a hypomineralization of systemic origin, which presents as qualitative defects in the enamel of one to four first permanent molars and is frequently associated with affected incisors. Clinical signs and associated problems classify MIH as mild, moderate and severe. No specific factor is considered as a cause of MIH, therefore its etiology is unknown. Identification of patients at risk of MIH and early diagnosis may lead to more effective and conservative treatment.

**Methods:** The systematic review was performed following the PRISMA 2020 guidelines. The PICO question strategy was followed in order to formulate a specific research question. PubMed, Scopus and Web of Science were searched for literature published from 2010 to 2022. A three-stage selection process was performed and quality was assessed using the Cochrane, Newcastle-Ottawa, Arrive and Consort scales.

**Results:** Of 65 studies, 10 were included in the present study. The standard deviation (SD) was evaluated and the arithmetic mean of each included study was calculated for the main variable and for each of the secondary variables. There was a significant increase in the remineralization of the enamel of teeth affected by MIH when applying the CPP-ACP agent, evaluated through the increase in the atomic weight (%) of the structures that compose the enamel. There was also a decrease in tooth sensitivity when comparing different remineralizing agents and an esthetic improvement.

**Conclusion:** An increase in the physical resistance of enamel affected by MIH was achieved after topical application of CPP-ACP. The application of desensitizing agents could have a positive effect on teeth with MIH. All agents evaluated and compared increased remineralization rates with no statistically significant difference at the end of the follow-up period.



---

### 3. PALABRAS CLAVES

- I. MIH
- II. Molar incisor hypomineralization
- III. Hypomineralized primary second molars
- IV. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate
- V. CPP-ACP
- VI. Casein
- VII. Hypoplastic Enamel
- VIII. Dental remineralization
- IX. Enamel remineralization
- X. Remineralization toothpaste
- XI. Tooth enamel
- XII. Tooth mousse
- XIII. Recaldent
- XIV. Dentinary hypersensitivity
- XV. Amelogenesis imperfecta
- XVI. Mineral apposition
- XVII. Enamel defects
- XVIII. Children
- XIX. Management children
- XX. Clinical management
- XXI. Pediatric Dentistry
- XXII. Permanent dentition
- XXIII. Permanent molars
- XXIV. Developmental dental defect
- XXV. Prevention
- XXVI. Fluoride
- XXVII. Laser fluorescence
- XXVIII. Scanning Electron Microscope
- XXIX. Raman spectroscopy





## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1 TERMINOLOGÍA : ¿QUÉ ES EL “MIH”?

El término Hipomineralización Incisivo-Molar (MIH) fue introducido por primera vez en 2001 por Weerheijm *et al.* y se definió como una “hipomineralización de origen sistémico, que se presenta como defectos cualitativos en el esmalte de uno a cuatro primeros molares permanentes (FPM) y frecuentemente se asocia con incisivos afectados”. En 2003, el MIH se describió como un defecto cualitativo del desarrollo del esmalte causado por una mineralización reducida y por la presencia de componentes inorgánicos del esmalte que conducen a la decoloración del esmalte y a fracturas de los dientes afectados (1). Actualmente, el MIH es un defecto de hipomineralización que afecta de uno a cuatro FPM y, ocasionalmente, involucra a incisivos permanentes (2). Para diagnosticar el MIH, al menos un FPM tiene que estar afectado, y, cuantos más molares e incisivos afectados hay, más grave es el defecto (3). Se ha sugerido que la presencia de segundos molares primarios hipomineralizados (HSPM) es un signo predictivo de MIH (4), pero la ausencia de HSPM no descarta la aparición futura de MIH (1). Respecto al término, se han observado opacidades demarcadas del mismo tipo del MIH en los segundos molares primarios, puntas de las cúspides de los caninos permanentes, segundos molares permanentes y premolares, y por lo tanto, se corre el riesgo de que la denominación MIH sea engañosa, pero por el momento es preferible mantener el término MIH con su clásica definición, ya que ha sido establecido por los criterios de la EAPD (European Academy of Paediatric Dentistry) (3).

### 4.2 SIGNOS CLÍNICOS Y PROBLEMAS ASOCIADOS

Los signos clínicos y problemas asociados con el MIH son:

- Caries : La caries se debe al esmalte hipomineralizado. El diente permanente inmaduro tiene una mayor proporción de apatita carbonatada que de hidroxiapatita. Como resultado, el esmalte en dientes con MIH es más poroso y más débil que el esmalte normal (2).

- Opacidades : Los dientes afectados muestran opacidades claramente delimitadas en la parte oclusal y bucal de la corona. Los defectos varían en color y tamaño. El color puede ser de blanco, cremoso o amarillo, a pardo. El defecto puede ser insignificante o abarcar la mayor parte de la corona.
- Desintegración del esmalte: El grado de porosidad de las zonas opacas hipomineralizadas es variable. El esmalte gravemente afectado y sometido a fuerzas masticatorias se rompe pronto, dando lugar a una dentina desprotegida (3). El diente sufre una ruptura posterior a la erupción debido a la debilidad del esmalte (2).
- Restauraciones atípicas : Se recomienda diagnosticar como afectados aquellos primeros molares permanentes y los incisivos con restauraciones que revelan extensiones similares a las del MIH.
- Sensibilidad dental : Los dientes afectados pueden tener sensibilidad elevada que puede ir desde una respuesta leve a los estímulos externos hasta una hipersensibilidad espontánea y estos dientes suelen ser difíciles de anestésiar.
- Dientes extraídos : Los dientes extraídos pueden definirse con MIH sólo en los casos en los que hay opacidades demarcadas en primeros molares permanentes.
- Problemas de manejo del comportamiento debido al miedo dental y a la ansiedad que está relacionada con el dolor que experimentan los pacientes durante múltiples citas de tratamiento.
- Dificultades ocasionales de erupción de los molares debido a la aspereza del esmalte.
- Problemas estéticos, sobre todo en dientes anteriores y por parte de los padres.
- Impacto negativo en el rendimiento escolar del niño debido a los problemas sociales y preocupaciones financieras para las familias (1).

#### **4.3 PREVALENCIA DE MIH**

El MIH es frecuente en muchas poblaciones de todo el mundo (3). Se ha demostrado que su prevalencia oscila entre el 2,8 % y el 44 %. En general, la prevalencia varía según el país, la región y el grupo de edad (2). Estudios anteriores registraron una

---

prevalencia del 5,9-14,3% en Europa, mientras que hay pocos estudios relativos a América y otras partes del mundo (5). Calcular la prevalencia exacta es difícil debido al uso de diferentes índices y criterios, la variabilidad de los exámenes y los métodos de registro (3). Actualmente, se estima que esta condición afecta a uno de cada seis niños en todo el mundo (1). A medida que las tasas de caries van disminuyendo en los países occidentales, los defectos dentales pediátricos se han hecho más evidentes, requiriendo un tratamiento más complejo y a largo plazo (5). Desde el punto de vista estadístico, existe una frecuencia relativamente alta de MIH en algunas poblaciones infantiles, entre ellos se encuentran los gemelos, debido a que tienen más problemas en el periodo neonatal. Además, es probable que haya una menor prevalencia de MIH en los niños asiáticos, pero no hay estudios que evalúen si existe un componente étnico (3).

#### **4.4 ETIOLOGÍA DE MIH**

El MIH se describió inicialmente como un defecto idiopático. Hoy en día la mayoría de los estudios sugieren que una combinación de factores puede afectar a los ameloblastos, lo que da como resultado una formación anómala del esmalte que conduce a MIH. Los ameloblastos pueden verse afectados negativamente en los periodos prenatal y postnatal del desarrollo dental por antecedentes como: bajo peso al nacer, enfermedad materna, estrés psicológico durante el embarazo, complicaciones en el parto, dioxinas en la leche materna durante la lactancia, consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo, asma, neumonía, infecciones respiratorias, otitis media, amigdalitis, varicela y uso temprano de amoxicilina en pacientes con MIH. La evidencia que implica el fluoruro, la lactancia materna, el tabaco, las infecciones respiratoria pediátrica dentro de los tres años posteriores al nacimiento, o el uso de suplementos (vitaminas, ácido fólico, hierro) durante el embarazo como factor de riesgo de MIH se considera débil (2). En el pasado, se desconocía la existencia de un componente genético en el desarrollo del MIH que hacía el individuo más susceptible de padecerlo (3). Más recientemente, han habido sugerencias de que es probable que los cambios genéticos y/o epigenéticos sean un contribuyente principal al desarrollo de MIH (4). No hay una buena explicación de por qué los defectos del esmalte se encuentran más comúnmente en las superficies oclusales o bucales. La susceptibilidad de cada niño a las enfermedades

---

en edades críticas podría explicar por qué los primeros molares permanentes se ven afectados con más frecuencia que, por ejemplo, los premolares o los segundos molares primarios, pero no hay una respuesta clara de por qué los primeros molares permanentes maxilares se ven afectados con más frecuencia que los mandibulares (3). Hoy en día no se considera ningún factor específico como causa de MIH y se desconoce su etiología (2).

#### **4.5 DIAGNÓSTICO**

El momento ideal para diagnosticar el MIH es tan pronto como sea clínicamente aparente (1). El examen de MIH debe realizarse a la edad de 8 años, porque a esta edad, todos los primeros molares y la mayoría de los incisivos han erupcionado. Para diagnosticar el MIH se utilizan los criterios de la EAPD: opacidades claramente delimitadas en la superficie oclusal y bucal de las coronas, decoloraciones blancas o de amarillo a marrón, presencia de hipersensibilidad, presencia de restauraciones atípicas, necesidad de extracción de dientes permanentes (2), dificultad para conseguir una anestesia adecuada, lesiones cariosas atípicas, roptura post-eruptiva (PEB), escasa fuerza de unión de la resina, problemas estéticos y reducción de la calidad de vida (4). El examen debe realizarse con dientes húmedos y limpios y las lesiones deben ser mayores de 1 mm para ser registradas como MIH. Cuando existen estos signos clínicos, el odontólogo debe preguntar a los padres sobre cualquier enfermedad que haya ocurrido durante el periodo prenatal, perinatal, posnatal o en los primeros tres años de vida del paciente para apoyar el diagnóstico (1).

#### **4.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial del MIH se puede hacer con las siguientes patologías :

- Fluorosis dental : Está asociada con antecedentes de ingestión de flúor durante el desarrollo del esmalte. Clínicamente, la fluorosis se presenta como opacidades blancas difusas, lineales, parcheadas sin un límite claro. La gravedad puede variar desde estrías apenas perceptibles en el esmalte hasta una gran

---

desfiguración con pérdida casi completa de la parte externa del esmalte. Afecta a los dientes en un patrón bilateral simétrico a diferencia de MIH que es asimétrico. Además, los dientes afectados por fluorosis son resistentes a la caries mientras que en MIH son propensos a la caries (1).

- Amelogenesis imperfecta : Es una condición genética que resulta en un esmalte hipoplásico, hipomaduro o hipomineralizado. En esta condición, todos los dientes en ambas denticiones están afectados, tanto temporales como permanentes, y a menudo hay antecedentes familiares (1).

- Hipoplasia: Es un defecto cuantitativo con espesor de esmalte reducido. Los bordes de las lesiones del esmalte hipoplásico son en su mayoría regulares y lisos, lo que indica una falta de esmalte en el desarrollo y antes de la erupción. Los márgenes en MIH con ruptura del esmalte post eruptivo son nítidos e irregulares debido al desgarro post eruptivo del esmalte debilitado (1).

- Lesión de mancha blanca : Es el primer signo clínico de caries. Las lesiones aparecen más calcáreas, mates o más opacas que el esmalte sano adyacente. Se pueden distinguir de MIH porque ocurren en áreas de estancamiento de placa, como el margen cervical del diente (1).

- Erosión dental : Es la pérdida progresiva e irreversible de los tejidos duros dentales por un proceso químico sin implicación bacteriana. La erosión en los niños puede estar asociada con muchos problemas clínicos: hipersensibilidad dental, oclusión alterada, dificultades para comer, mala estética, exposición pulpar, abscesos, pérdida de anatomía superficial, aumento de translucidez incisal, ausencia de esmalte. A medida que avanza la erosión, se produce el redondeo de las cúspides, surcos y bordes incisales. Los sitios comunes de erosión son las caras oclusales de los molares y las superficies incisales y palatinas de los incisivos superiores (6).

#### **4.7 ANESTESIA LOCAL**

La dificultad para anestésiar los dientes con MIH está bien documentada en la literatura. El esmalte hipomineralizado es un mal aislante y la pulpa no está bien protegida de los estímulos térmicos externos, el diente se vuelve hipersensible a las

---

temperaturas frías y calientes y es difícil de anestésiar incluso aumentando la dosis de anestésico local (AL). Se encuentran disponibles diferentes tipos de AL: lidocaína al 2% y articaína al 4% son los más utilizados. Estudios que comparan la efectividad de estos agentes AL en el bloqueo del nervio alveolar inferior, encontraron que ninguno ha demostrado tener un efecto superior al otro, mientras que los estudios que comparan su efectividad en la anestesia por infiltración mostraron que la articaína fue significativamente más efectiva. Algunos investigadores sugieren el uso de sedación por inhalación para aumentar el umbral del dolor durante el tratamiento dental. El uso de complementos anestésicos como la anestesia intraligamentaria, intraósea y palatina son una opción eficaz. Finalmente, en los casos en los que exista extrema dificultad para realizar el tratamiento propuesto y todas las opciones hayan fracasado, la anestesia general podría ser la última opción (1).

#### **4.8 MANEJO PREVENTIVO DEL MIH**

La identificación de pacientes con riesgo de MIH y el diagnóstico precoz pueden conducir a un tratamiento más eficaz y conservador (1). El manejo clínico de MIH es difícil (2). La prevención es muy importante en una edad de desarrollo temprana, ya que el diente defectuoso tiene más probabilidades de presentar caries y ruptura post-eruptiva debido a su mayor porosidad (3). Es importante empezar a acercarse a los niños afectados y a sus padres con consejos adecuados: debe recomendarse una pasta de dientes con un nivel de flúor de al menos 1.000 ppm. Recientemente, se ha demostrado que el fosfopéptido de caseína-fosfato cálcico amorfo (CPP-ACP), que proporciona un entorno supersaturado de calcio y fosfato en la superficie del esmalte, mejora la remineralización. Su recomendación en forma de dentífrico o de chicle sin azúcar puede beneficiar a aquellos pacientes que refieren un dolor leve ante estímulos externos (3). Se informa que el uso diario de CPP-ACP endurece la superficie de los dientes y reduce la sensibilidad dental (2). Para los pacientes con hipersensibilidad espontánea, puede ser útil la aplicación profesional de barniz de flúor (Duraphat 22.600ppm F) (3). El sellador de fosas y fisuras (FS) también es un procedimiento esencial para proteger los molares permanentes afectados por MIH de la ruptura pero debe volverse a aplicar o reemplazarse con un FS a base de resina cuando el diente haya erupcionado por

---

completo. El sellador de cemento de ionómero de vidrio (GIC) es una buena opción para los dientes que no han erupcionado por completo porque es fácil de aplicar y libera flúor a largo plazo; (2).

#### 4.9 TRATAMIENTO DEL MIH

Hay varias opciones de tratamiento disponibles para molares e incisivos afectados por MIH. Las modalidades van desde la restauración hasta la extracción y el posible tratamiento de ortodoncia posterior a la extracción (4). La decisión sobre qué tratamiento debe realizarse es compleja y depende de varios factores: gravedad de la afección, edad dental del paciente, cooperación del paciente, expectativas y preferencias del niño y de los padres (3), presencia de otras anomalías e impacto psicosocial en el niño (4). Para los molares afectados por MIH con potencial de PEB o sensibilidad, se debe realizar algún tipo de cobertura temprana para reducir la sensibilidad, prevenir el desarrollo de caries dental y minimizar el riesgo de PEB. De manera similar, para los incisivos afectados por MIH, las opciones deben ser mínimamente invasivas para ayudar a reducir la sensibilidad, mejorar la estética y mantener la mayor cantidad de tejido dental posible (4). Los niños con MIH reciben muchos más tratamientos dentales que los niños no afectados. Las investigaciones han demostrado que a la edad de 9 años, los niños afectados por MIH se habían sometido a tratamientos dentales en su FPM casi 10 veces más frecuentemente que los niños no afectados y que cada diente afectado había sido tratado en una media de dos veces (5). William et al. [2006] propusieron un enfoque muy útil de 6 pasos para el tratamiento del MIH: A) Identificación del riesgo; B) Diagnóstico precoz; C) Remineralización y desensibilización; D) Prevención de la caries dental y de PEB; E) Restauraciones o extracciones; F) Mantenimiento. Mathu-Muju y Wright [2006] crearon un árbol de decisiones sobre el tratamiento y propusieron un enfoque terapéutico en función del nivel de gravedad del defecto (leve, moderado, grave) y del tiempo de tratamiento necesario (a corto y largo plazo). Según los autores los defectos se dividen en 3 niveles de gravedad diferentes:

- MIH Leve: Opacidades delimitadas en zonas no sometidas a tensión del FPM, opacidades aisladas, sin pérdida de esmalte por fractura en las

---

zonas opacas, sin antecedentes de hipersensibilidad dental, sin caries asociadas al esmalte afectado y afectación incisiva leve o ausente.

- **MIH Moderado:** Pueden estar presentes restauraciones atípicas intactas, opacidades demarcadas en el tercio oclusal e incisal de los dientes sin ruptura posteruptiva del esmalte, PEB, caries limitadas a 1 o 2 superficies sin afectación cuspídea, sensibilidad dental normal, preocupaciones estéticas expresadas por el paciente o los padres.
- **MIH Severo:** Presencia de PEB que ocurre cuando el diente está erupcionando, antecedentes de sensibilidad dental, caries generalizadas asociadas con el esmalte afectado, destrucción de corona que avanza rápidamente hasta afectar a la pulpa dental, restauraciones atípicas defectuosas, el paciente o los padres expresan preocupaciones estéticas (5).

#### **4.9.1 Tratamiento de los incisivos**

Las preocupaciones estéticas son comunes en pacientes con MIH con afectación de incisivos. Estos dientes deben tratarse desde un enfoque conservador ya que son dientes anteriores inmaduros con pulpas grandes y sensibles. Los defectos de color amarillo-blanquecino son menos severos que los defectos de color amarillo-marrón y los defectos en los incisivos son más leves que los de los molares (1). Para el manejo de incisivos, la microabrasión es eficaz para los problemas estéticos asociados con MIH leve. La microabrasión implica la eliminación de una pequeña cantidad de esmalte superficial (<100 µm) y la erosión utilizando ácido clorhídrico al 18% o ácido fosfórico al 37,5% con una pasta abrasiva. Posteriormente, la aplicación domiciliaria de CPP-ACP mejora la remineralización de la superficie del esmalte tratado. Sin embargo, esta técnica se limita a la capa superficial (defectos poco profundos) del esmalte hipomineralizado. También se ha demostrado que la infiltración de resina Icon® (DMG America, Englewood, NJ, EE. UU.) es beneficiosa en el manejo estético de los incisivos afectados por MIH. Este material elimina la superficie de las manchas de esmalte hipomineralizado utilizando un grabador de ácido clorhídrico al 15% que permite la penetración de la resina, pero esta técnica requiere más investigación (2). Los defectos de color amarillo o amarillo-marrón son de espesor total, mientras que los de color



---

amarillo-crema o blanco-crema son menos porosos y de profundidad variable, por eso, los primeros defectos pueden responder ocasionalmente al blanqueo con peróxido de carbamida y los últimos a la microabrasión. Sin embargo, el blanqueamiento en niños pequeños puede inducir hipersensibilidad, irritación de la mucosa y alteraciones de la superficie del esmalte, mientras que la microabrasión puede provocar la pérdida de esmalte (3). Wright [2002] sugirió la técnica de “grabado-hipoclorito sodico-sellado” para eliminar las manchas de color marrón-amarillento. Primero se debe grabar el diente afectado con ácido fosfórico al 37% durante 60 segundos, seguido de la aplicación continua de hipoclorito de sodio al 5% como agente blanqueador durante 5 a 10 minutos. Luego, el diente debe volver a grabarse y cubrirse con una capa protectora, como un FS transparente. Con esta técnica se pueden eliminar las manchas amarillo-marrones dejando un aspecto moteado blanco más aceptable estéticamente (1). Estas modalidades son importantes hacia la época de la dentición mixta tardía, cuando los pacientes suelen empezar a expresar su preocupación por las decoloraciones leves. Este enfoque conservador debe utilizarse como primera línea de tratamiento antes de tratamientos más invasivos como restauraciones de resina, carillas o coronas (3). Las restauraciones de resina compuesta y las carillas brindan buenos resultados para los grandes defectos del esmalte y pueden lograr una estética satisfactoria. Sin embargo, estos tratamientos pueden no ser efectivos para los incisivos inmaduros, que tienen pulpa de gran tamaño y contornos gingivales inestables (2). La elección entre carillas directas e indirectas depende de la elección y habilidad personal del clínico y del coste implicado. Además, si el diente no es completamente maduro, la continua recesión del margen gingival de los dientes anteriores durante el desarrollo implica problemas posteriores con la estética para las carillas de cobertura total (5). Por lo tanto, las carillas de porcelana están indicadas para pacientes mayores de 18 años cuando el margen gingival ha madurado (1).

#### **4.9.2 Tratamiento de los molares**

Los molares afectados por MIH son frágiles y la caries puede desarrollarse rápidamente. El objetivo principal debe ser el alivio del dolor porque puede estar relacionado con la inflamación pulpar crónica. La elección de los materiales depende de

---

la gravedad del defecto y de la cooperación del niño (2). Para el diseño de la cavidad se han propuesto dos enfoques empíricos sobre dónde deben extenderse los márgenes de la restauración: A) eliminación de todo el esmalte defectuoso; B) eliminación sólo del esmalte poroso, hasta que se sienta resistencia con la sonda. El primer enfoque proporciona un esmalte sano para la adhesión, pero se elimina un exceso de tejido dental. El segundo enfoque es menos invasivo, pero los márgenes pueden tener un alto riesgo de ruptura debido a una adhesión defectuosa. Respecto a las restauraciones con cemento de ionómero de vidrio (GIC) se incluye el GIC convencional, los GIC modificados con resina y las resinas compuestas modificadas con poliácidos. Estos materiales tienen capacidad de adhesión tanto al esmalte como a la dentina. Una de las principales ventajas es su liberación de flúor a largo plazo y su hidrofilia para su uso en condiciones de control de humedad inadecuadas. Sin embargo, debido a sus peores propiedades mecánicas, no se recomienda su uso en zonas de carga en molares con MIH, sino que sólo pueden utilizarse como restauración intermedia (subcapa bajo la restauración de composite). En cuanto a las restauraciones de resina compuesta, se ha demostrado que tiene una estabilidad a largo plazo mucho mayor en comparación con otros materiales de restauración en dientes con MIH, con una tasa de supervivencia media de 5,2 años y una tasa de éxito del 74% al 100% durante un periodo de seguimiento de 4 años (3). En molares afectados por MIH con daño moderado a severo, las restauraciones de cobertura total con una corona de metal preformado (PMC) son el tratamiento de elección. Las PMC tienen altas tasas de supervivencia a largo plazo y pueden prevenir una mayor ruptura del esmalte posterior a la erupción, controlar la sensibilidad dental y establecer contactos interproximales y oclusales correctos (2). Sin embargo, puede ser necesaria una reducción severa de los tejidos dentales para la inserción de las coronas. Generalmente, para los niños pequeños no se recomiendan las coronas de cobertura total (3). Como afirmaron Koch y García-Godoy, [2000]: "La colocación puede ser difícil debido a coronas cortas, pulpas grandes, pérdida previa de esmalte y colocación subgingival de los márgenes de la corona. El material de impresión debe permitir una buena humectación de las superficies dentales. Los materiales de impresión de poliéter requieren un largo tiempo de fraguado. El tratamiento requiere la fabricación de una corona provisional, y el paciente debe cooperar, mantener un buen estado de higiene oral y, preferiblemente, tener un bajo riesgo de desarrollar caries"(5). Sin embargo, es

---

necesario realizar más investigaciones clínicas para justificar su uso a largo plazo y evaluar más a fondo la posibilidad de utilizar materiales alternativos del color del diente en lugar de diversas aleaciones, porqué el uso de estas últimas no sería bien aceptado por los padres en la actualidad (3). Para molares severamente afectados de mal pronóstico a largo plazo, la extracción puede ser la única opción y se recomienda en la etapa óptima de desarrollo entre 8 y 10 años (4). Cualquier extracción de un FPM sólo debe llevarse a cabo teniendo en cuenta las posibles complicaciones ortodónticas. Si la condición ortodóntica fuera favorable, la edad dental ideal para extraer el FPM defectuoso sería entre los 8.5 y 9 años de edad para permitir que los segundos molares permanentes deriven hacia la posición del FPM estableciendo una oclusión aceptable. Cuando se extrae un FPM inferior, debe considerarse la extracción compensatoria del FPM superior para permitir la inclinación mesial del segundo molar permanente. Asimismo, debe investigarse una extracción compensatoria del molar o premolar contralateral para evitar el desplazamiento de la línea media, especialmente en casos de apiñamiento (3).

#### **4.10 CASEINOFOSFOPÉPTIDOS**

Los caseinofosfopéptidos (CPP) son péptidos fosforilados derivados de la caseína (proteína de la leche) que tienen propiedades de unión y solubilización de una amplia gama de minerales como calcio, magnesio, hierro. Se han asociado con una mejoría en la salud bucal, en particular por su papel en la promoción de la remineralización del esmalte dental, combatiendo así el desarrollo de la caries dental. El fosfato de calcio amorfo (ACP) es el precursor de la hidroxiapatita que en presencia de agua, se puede convertir en hidroxiapatita. Se han utilizado combinaciones de CPP y ACP para la remineralización de la superficie del esmalte y para reducir su tasa de descalcificación. Se ha informado que los CPP estabilizan el fosfato de calcio amorfo y exhiben propiedades anticariogénicas. En la cavidad oral el CPP-ACP puede actuar sobre los dientes a diferentes niveles : A) Esmalte y dentina: lugar donde se produce la unión del ACP a la hidroxiapatita; B) Placa: el CPP-ACP puede difundirse en la placa dental y mostrar una capacidad amortiguadora que contrarresta la caída de pH causada por las bacterias acidogénicas. Un tercio de su aplicación comercial, se ha dirigido a aplicaciones

---

de higiene bucal, en formato de dentífricos y chicles, ya que los CPP se han asociado con la regresión de la caries dental, propiedades anticálcico y desensibilizantes a nivel dental. Hay una citotoxicidad baja para la pasta dentífrica de CPP-ACP, por lo tanto, se clasifica como seguro para su uso en aplicaciones tópicas para odontología (7).

#### **4.10.1 Acción de los caseinofosfopéptidos en la cavidad oral**

La remineralización se define como la restauración de la apatita dental perdida. La desmineralización y la remineralización son eventos cíclicos y una interrupción en el equilibrio general de ambos procesos puede ser perjudicial para la reparación dental (es decir, cuando la desmineralización ocurre a un ritmo más rápido que la remineralización). Si las lesiones se detectan en una etapa temprana, se pueden revertir con un procedimiento no invasivo para evitar el desarrollo de caries, por tanto, las lesiones deben repararse mediante diferentes estrategias que favorezcan la remineralización. Para ser considerado como un agente remineralizante eficaz, un producto debe aumentar la remineralización, disminuir la desmineralización y permanecer en la superficie del esmalte. Los requisitos básicos para los agentes de remineralización incluyen : (A) ser seguro para el uso humano y exhibir una bioactividad efectiva; (B) mostrar precipitación rápida en dientes parcialmente desmineralizados; (C) transformarse en una apatita estable resistente al ataque posterior de bacterias y otros agentes de erosión; (D) mostrar una acción beneficiosa sobre el fluoruro; (E) ser más eficaz que la desmineralización que se produce de forma natural tras la erosión por saliva. De hecho, la incorporación de CPP-ACP en un dentífrico con 1100 ppm de fluoruro resultó provocar una mayor remineralización que cuando se usó fluoruro solo. También se demostró que el CPP-ACP remineraliza el interior de las lesiones, mientras que los productos de fluoruro solo remineralizan las superficies de las lesiones. En el mercado se encuentran disponibles diferentes productos comerciales enriquecidos en fosfato de calcio para la remineralización de la superficie dental como el Recaldent™ que es un complejo CPP estable y altamente soluble cargado con iones de calcio, fosfato e hidróxido, que aportó un aumento de calcio de 6.5 veces y fosfato de 7.9 veces en la concentración de saliva tras su utilización, en comparación con un producto placebo. El Recaldent transporta más iones de calcio, fosfato e hidróxido, por lo tanto, se ha

---

documentado que es un agente anticariogénico eficiente. También se ha descrito que es menos amargo y tiene un menor potencial alergénico en comparación con la caseína. El Recaldent contiene CPP derivados de leche bovina y se utiliza en productos como chicles de azúcar blanco “Trident”, chicles sin azúcar “Recaldent”, Recaldent mints™ y “MI Paste”(Tooth Mousse). Se ha informado sobre la aplicación exitosa de CPP-ACP para reducir el dolor experimentado por sujetos susceptibles a la hipersensibilidad de la dentina. La eliminación del dolor se pudo ver en el 28% de los dientes después del tratamiento, pero este efecto pareció ser limitado en el tiempo ya que la sensación de dolor se experimentó nuevamente 7 días después de la interrupción de la aplicación de CPP-ACP. Otras aplicaciones de CPP-ACP se encuentran para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria, pero este no fue tan eficaz como otros agentes que ya estaban en el mercado (7).

#### **4.10.2 El CPP-ACP para el tratamiento del MIH**

Es posible mejorar la mineralización de los dientes afectados por MIH después de la erupción, sin embargo, una resolución completa parece ser difícil debido a la profundidad y grosor de las lesiones. Para remineralizar los dientes con MIH, se recomienda el uso a largo plazo de productos que contengan CPP-ACP, especialmente en etapas tempranas donde el esmalte superficial de los dientes recién erupcionados no está completamente maduro. El ingrediente CPP-ACP tiene la capacidad de unirse fuertemente con la biopelícula en los dientes y también puede estabilizar los iones de calcio, fosfato y fluoruro dentro de la saliva por la presencia de CPP que previene la precipitación espontánea y permite la penetración de estos iones profundamente en la lesión subsuperficial. “Tooth Mousse” (GC Corporation, Tokio, Japón) y “MI Paste Plus” (GC Corporation, Tokio, Japón) son los productos dentales más utilizados que contienen CPP-ACP. El primero tiene un 10 % de CPP-ACP, mientras que el segundo tiene un 10% de CPP-ACP más un 0,2 % de NaF (900 ppm Fluor). Se ha demostrado que el uso combinado de fluoruro y CPP-ACP brinda mayores beneficios que el uso de los dos agentes por separado. Cabe señalar que los productos están contraindicados en niños alérgicos a la proteína de la leche debido a la presencia de caseína (1).



## **5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

### **5.1 JUSTIFICACIÓN**

Este estudio se realiza para conocer si existe remineralización en el esmalte de dientes afectados por MIH, al utilizar el agente CPP-ACP. El estudio resultaría útil para informar a los padres/tutores y a los odontólogos sobre los efectos de este agente y su acción preventiva frente al MIH, con el objetivo de aportar beneficios a estos dientes. El estudio informa también sobre la toma precoz de medidas preventivas, diagnóstico temprano y pronóstico para mejorar el manejo del MIH. En la actualidad existen pocas revisiones sistemáticas y estudios sobre la relación entre la utilización de CPP-ACP y la Hipomineralización Incisivo-Molar y estos estudios a veces declaran que se necesita investigar más el tema para obtener información más segura y relevante, puesto que el tema del MIH es un tema muy actual, descubierto en 2001 y estudiado hace pocos años, pero del que todavía se desconoce mucha información.

### **5.2 HIPÓTESIS**

La hipótesis de este trabajo considera que el uso del Fosfopéptido de la caseína-Fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) en pacientes odontopediátricos afectados por hipomineralización incisivo-molar, aporta una buena remineralización en el esmalte dental. El uso de este agente remineralizante será efectivo para mantener el avance del MIH, y así ralentizar el progreso de la patología.





## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

1. Evaluar si el agente CPP-ACP aporta remineralización en el esmalte dental de pacientes afectados por MIH.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar si el agente CPP-ACP disminuye la hipersensibilidad dentinaria, típica de pacientes con MIH.
2. Comparar el CPP- ACP con otros agentes remineralizantes para evaluar su eficacia frente a otros.
3. Evaluar si el CPP-ACP aporta mejoría en la estética de incisivos afectados por MIH.



## 7. MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo la declaración de la Guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (8) que son los elementos de informe preferidos para las Revisiones Sistemáticas y Metanálisis (*Anexo 1*).

### 7.1 IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO

Se siguió la estrategia de la pregunta “PICO” para poder formular una pregunta de investigación específica y adecuada al tema y poder centrar la búsqueda en un tema específico. Se integraron los estudios que involucran pacientes odontopediátricos con MIH. La investigación consiste en evaluar si se produce remineralización en dientes con el MIH al aplicar el agente fosfopeptido de la caseína-fosfato de calcio amorfo sobre dientes de pacientes afectados. Se comparó el CPP-ACP con otros agentes remineralizantes. Se realizó una tabla resumida de la pregunta “PICO” (*Tabla 1*).

**Tabla 1** : resumen de la pregunta PICO

<b>P</b>	Pacientes odontopediátricos afectados por Hipomineralización Incisivo - Molar
<b>I</b>	Uso de agente fosfopeptido de la caseína – fosfato de calcio amorfo (CPP – ACP)
<b>C</b>	Otros agentes remineralizantes o la no utilización de CPP - ACP
<b>O</b>	Mejores resultados en la remineralización del esmalte

Así, se obtuvo la siguiente pregunta de investigación que consiste en una pregunta sobre pronóstico: “En un grupo de pacientes odontopediátricos afectados por MIH, el uso de CPP-ACP respecto a los que utilizan otros agentes remineralizantes o no usan ninguno, obtienen mejores resultados en cuanto a la remineralización del esmalte?”

## 7.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA DE DATOS

Una vez enfocado el tema, se llevó a cabo una búsqueda automatizada y detallada de la literatura publicada desde Abril de 2010 hasta Octubre de 2022. La última fecha de búsqueda fue en febrero 2023. Se utilizaron tres bases de datos para encontrar referencias relevantes: PubMed/Medline, Scopus y Web of Science. Además, se realizaron otras búsquedas manuales o cruzadas a partir de las referencias de los artículos seleccionados, para encontrar publicaciones adicionales que no se encontraron en las bases de datos usadas previamente. Se incluyeron los estudios que valoraron la asociación entre el MIH y uso de CPP - ACP como resultados primarios.

Para realizar una búsqueda efectiva :

- La búsqueda de PUBMED/MEDLINE fue la siguiente :

```
(((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization[MeSH Terms])) OR (Hypomineralization, Molar Incisor[MeSH Terms])) OR (Hypoplastic enamel[MeSH Terms])) AND (((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent))) AND (((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND ((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity)) ("MIH"[All Fields] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms] OR "dental enamel hypoplasia"[MeSH Terms]) AND ("casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[Supplementary Concept] OR "casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[All Fields] OR "casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[All Fields] OR "casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[Supplementary Concept] OR "casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[All Fields] OR "cpp acp"[All Fields]) OR ("casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[Supplementary Concept] OR "casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[All Fields] OR "tooth mousse"[All Fields]) OR ("casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[Supplementary Concept] OR "casein phosphopeptide
```

amorphous calcium phosphate nanocomplex"[All Fields] OR "gc tooth mousse"[All Fields]) OR ("casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[Supplementary Concept] OR "casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate nanocomplex"[All Fields] OR "recaldent"[All Fields])) AND ("tooth remineralization"[MeSH Terms] OR ("tooth"[All Fields] AND "remineralization"[All Fields]) OR "tooth remineralization"[All Fields] OR ("remineralization"[All Fields] AND "tooth"[All Fields]) OR "remineralization tooth"[All Fields] OR (("remineralization"[All Fields] OR "remineralize"[All Fields] OR "remineralized"[All Fields] OR "remineralizing"[All Fields]) AND ("toothpaste s"[All Fields] OR "toothpastes"[MeSH Terms] OR "toothpastes"[All Fields] OR "toothpaste"[All Fields])) OR (("remineralization"[All Fields] OR "remineralize"[All Fields] OR "remineralized"[All Fields] OR "remineralizing"[All Fields]) AND ("agent"[All Fields] OR "agents"[All Fields])) AND (((("dental enamel"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "enamel"[All Fields]) OR "dental enamel"[All Fields] OR "enamel"[All Fields] OR "enamels"[All Fields] OR "enamel s"[All Fields] OR "enameled"[All Fields] OR "enameling"[All Fields] OR "enamelling"[All Fields]) AND ("remineralization"[All Fields] OR "remineralize"[All Fields] OR "remineralized"[All Fields] OR "remineralizing"[All Fields])) OR ("dentinary"[All Fields] AND "hypersensitivity"[All Fields]))

- La búsqueda de SCOPUS fue la siguiente :

(ALL((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization)) OR (Hypomineralization, Molar Incisor)) OR (Hypoplastic enamel)) AND ALL((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent)) AND ALL(((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents)) AND ALL((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity))) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"DENT"))

- La búsqueda de WEB OF SCIENCE (WoS) fue la siguiente :

((TS((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization)) OR (Hypomineralization, Molar Incisor)) OR (Hypoplastic enamel))) AND TS((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth

---

mousse)) OR (retardent))) AND TS=( ((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND TS=(((Enamel remineralization) OR (dentiary hypersensitivity)) OR ((Enamel remineralization) AND (dental hypersensitivity)))

Se enfocaron las búsquedas en “Terminos Mesh” y “All fields” para la base de datos de PubMed/Medline; En “All fields” (todos los campos) para Scopus, y por “Topic” para Web of Science. Se realizaron todas las búsquedas entre el mes de Octubre de 2022 y el mes de Febrero de 2023, en las tres bases de datos escogidas. Las búsquedas realizadas se resumen en una tabla con información acerca de la búsqueda realizada, el número de artículos encontrados y la fecha de búsqueda en función de la base de datos en la cual se realizó (*Tabla 2*).

**Tabla 2** : Tabla resumida de las búsquedas

Base de datos	Búsqueda	N° de artículos encontrados	Fecha de búsqueda
PubMed	(((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization[MeSH Terms])) OR (Hypomineralization, Molar Incisor[MeSH Terms])) OR (Hypoplastic enamel[MeSH Terms])) AND (((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent))) AND (((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND ((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity))	20	Octubre 2022 – Febrero 2023
Scopus	(ALL(((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization)) OR (Hypomineralization, Molar Incisor)) OR (Hypoplastic enamel)) AND ALL((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent)) AND ALL(((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents)) AND ALL((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity))) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"DENT"))	38	Octubre 2022 – Febrero 2023
WoS	((((TS=(((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization)) OR (Hypomineralization, Molar Incisor)) OR (Hypoplastic enamel)))) AND TS=((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (retardent))) AND TS= ((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND TS=(((Enamel remineralization) OR (dentiary hypersensitivity)) OR ((Enamel remineralization) AND (dentinal hypersensitivity)))	7	Octubre 2022 – Febrero 2023

Para realizar esta búsqueda se emplearon varias palabras claves tales como : Molar incisor hypomineralization, Hypomineralized primary second molars , Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex, Casein , Hypoplastic Enamel, Remineralization, Dental remineralization, Enamel remineralization, Remineralization toothpaste, Tooth, Tooth enamel, Toothpaste, Tooth mousse, Recaldent, Dentinary hypersensitivity, Amelogenesis imperfecta, Mineral apposition, Mineralized tissue , Dentistry , Enamel , Enamel defects, Children, Management children, Clinical management, Pediatric Dentistry, Permanent dentition, Permanent molars, Developmental dental defect, Etiology, Prevention, Prevalence rates, Hardness tests, Fluoride, Laser , Laser fluorescence, Supportive Oral Care, Scanning Electron Microscope, Raman spectroscopy, así como las abreviaturas principales de “MIH” y “CPP-ACP”. Se estudiaron las palabras claves, primero en español, delimitando el tema, luego en inglés para realizar la búsqueda en las distintas bases de datos y también se estudiaron las abreviaturas y siglas correspondientes. Las palabras claves se pueden observar en la (Tabla 3). Además, se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR”.

**Tabla 3 :** Tabla de las palabras claves empleadas para el presente estudio

Palabra clave del tema (en Español)	Palabra clave para la búsqueda (en Inglés)	Abreviaturas/Siglas
Hipomineralización Incisivo – Molar	Molar - Incisor Hypomineralization	MIH
Fosfopéptido de la caseína – fosfato de calcio amorfo	Casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate nanocomplex OR tooth mousse OR GC tooth mousse OR Recaldent.	CPP - ACP



---

### **7.3 CRITERIOS DE ELECCIÓN**

#### **7.3.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron los estudios que tratan acerca del MIH y acerca del fosfopéptido de la caseína – fosfato de calcio amorfo, relacionados entre ellos. También estudios que incluyen a niños con MIH (bien sea de grado leve, moderado o grave) a los que se le aplica el agente CPP – ACP, y además estudios de dientes extraídos afectados por MIH a los que se les aplica CPP – ACP. Se incluyen estudios que hablan de otros agentes remineralizantes, de remineralización de esmalte, de hipersensibilidad dentinaria. Artículos en inglés, Italiano o español y artículos publicados entre 2010 y 2022, se incluyeron también en el presente estudio. Se incluyeron varios tipos de estudios tales como : estudios En vivo e In vitro, estudios clínicos aleatorizados, estudios pilotos, estudios comparativos, estudios de serie de casos, estudios de cohortes, estudios longitudinales. Los criterios de inclusión se resumen en la (Tabla 4).

#### **7.3.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron de la búsqueda tipos de estudios como : revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, meta- análisis, estudios en animales y estudios de un sólo caso. Se excluyeron también los artículos que tratan sólo de hipomineralización incisivo – molar (sin relación con CPP – ACP) y estudios que tratan sólo de Fosfopéptido de la caseína – fosfato de calcio amorfo (sin relación con MIH). Finalmente, se excluyeron los estudios que incluyen niños mayores de 17 años y pacientes alérgicos a la proteína de la leche (caseína) presente en el CPP-ACP. Los criterios de exclusión se resumieron junto a los criterios de inclusión en la (Tabla 4).

**Tabla 4** : Tabla resumida de los criterios de inclusión y de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios sobre pacientes odontopediátricos con MIH o dientes extraídos con MIH donde se aplica CPP – ACP.	Estudios que hablan sólo de CPP – ACP o estudios que hablan sólo de MIH.
Artículos en español, italiano e inglés.	Estudios que NO relacionan el CPP-ACP con el MIH.
Fecha de publicación : entre 2010 y 2022.	Estudios que incluyen niños mayores de 17 años y pacientes alérgicos a la proteína de la leche (caseína).
Estudios en vivo, estudios in vitro, estudios clínicos aleatorizados, estudios pilotos, estudios comparativos, estudios de serie de casos, estudios de cohorte, estudios longitudinales.	Artículos de : revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, meta- análisis, estudios en animales y estudios de un caso.

#### 7.4 PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (BC, PAP) de manera independiente. En la primera etapa se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizaba el cribado por el resumen y abstract y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de material remineralizante del esmalte, tipo de intervención, número de pacientes, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado. El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-stadistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

---

## 7.5 EXTRACCIÓN DE DATOS

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso en la *Tabla 5* de los Anexos, según los criterios : autores con el año de publicación, tipo de estudio (estudios In vitro, Ensayos clínicos, Estudio piloto, Estudios experimentales, Estudios comparativos, Estudios de casos y controles y Estudio de Cohorte), número de pacientes (excepto en los estudios In vitro) , edad del paciente (excepto en los estudios In vitro) , tiempo de seguimiento, tipo de defecto (tipología y color de las lesiones de MIH), dientes afectados y número, grado de remineralización logrado, desensibilización dental lograda, medición de variables, y ganancia estética en los que estaba disponible. Por lo tanto, los objetivos del siguiente estudio son: la evaluación del agente CPP-ACP y su grado de remineralización del esmalte dental (objetivo principal), el grado de disminución de la hipersensibilidad dentinaria, y por último la comparación entre el CPP-ACP y otros agentes remineralizantes (objetivos secundarios). Para medir la remineralización del esmalte lograda (objetivo principal), las variables encontradas se dividen en 3 grupos. Se utilizaron en la mayoría de los casos varios microscopios (Grupo 1): Microscopio de barrido de emisión de campo (FESEM), Microscopio de luz polarizada, Microscopio electrónico escaneando (SEM). Además las pruebas que miden la dureza del esmalte del diente afectado (Grupo 2), utilizando la Prueba de microdureza de Vickers y, por último, pruebas que utilizan el paso de haz de luz o de rayos a través de dientes hipomineralizados (Grupo 3): Láser de fluorescencia (LF), Espectroscopia Raman, Espectroscopia de energía dispersiva (EDS). La forma de medición de esta variable principal (remineralización del esmalte dental) de cada uno de los estudios se describe en la Tabla 5 en el apartado de los Anexos. Para medir la disminución de la hipersensibilidad dentinaria (objetivo secundario) se utilizaron pruebas objetivas como: pruebas objetivas con DIAGNOdent (KaVo) y Láser de fluorescencia o también pruebas subjetivas como la escala visual analógica (EVA) para medir la intensidad del dolor referida por cada paciente. Otro objetivo secundario fue evaluar la ganancia estética de los incisivos afectados por MIH, esta variable se ha medido a través de fotografías.

---

## 7.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (BC, PAP) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios In-vitro se utilizó la Escala modificada de ARRIVE y CONSORT (9).

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos aleatorizados (estudio experimental), se utilizó la Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>). Las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, de “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se consideraba que el estudio presentaba un sesgo posible que debilitaba la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

Para la evaluación de la calidad de los estudios prospectivos de Cohorte (estudios observacionales), se utilizó la ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (10) Se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas  $>6$  y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación  $\leq 6$ .

Para las revistas de la búsqueda manual no se utilizaron escalas de evaluación de calidad. El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (11).

## 7.7 SÍNTESIS DE DATOS

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de los resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el tipo de estudio. Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de resultados dados por microscopía electrónica y técnicas de fluorescencia en la mayoría de los casos, y/o índices de dureza del esmalte para averiguar la remineralización dental, fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos y resumidos. Para la remineralización de esmalte se calculó el valor medio de la microdureza, dada por

cambios en el contenido mineral y el índice de despolarización de calcio y fosfato, la desviación estándar y los rangos de las lecturas de fluorescencia láser para cada producto dental aplicado. Para la hipersensibilidad dental calculamos las medias encontradas a través la aplicación de estímulos mecánicos y térmicos. Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio. Un metaanálisis no se pudo llevar a cabo por la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, por lo que los resultados se enfocaron hacia un estudio descriptivo de las variables.

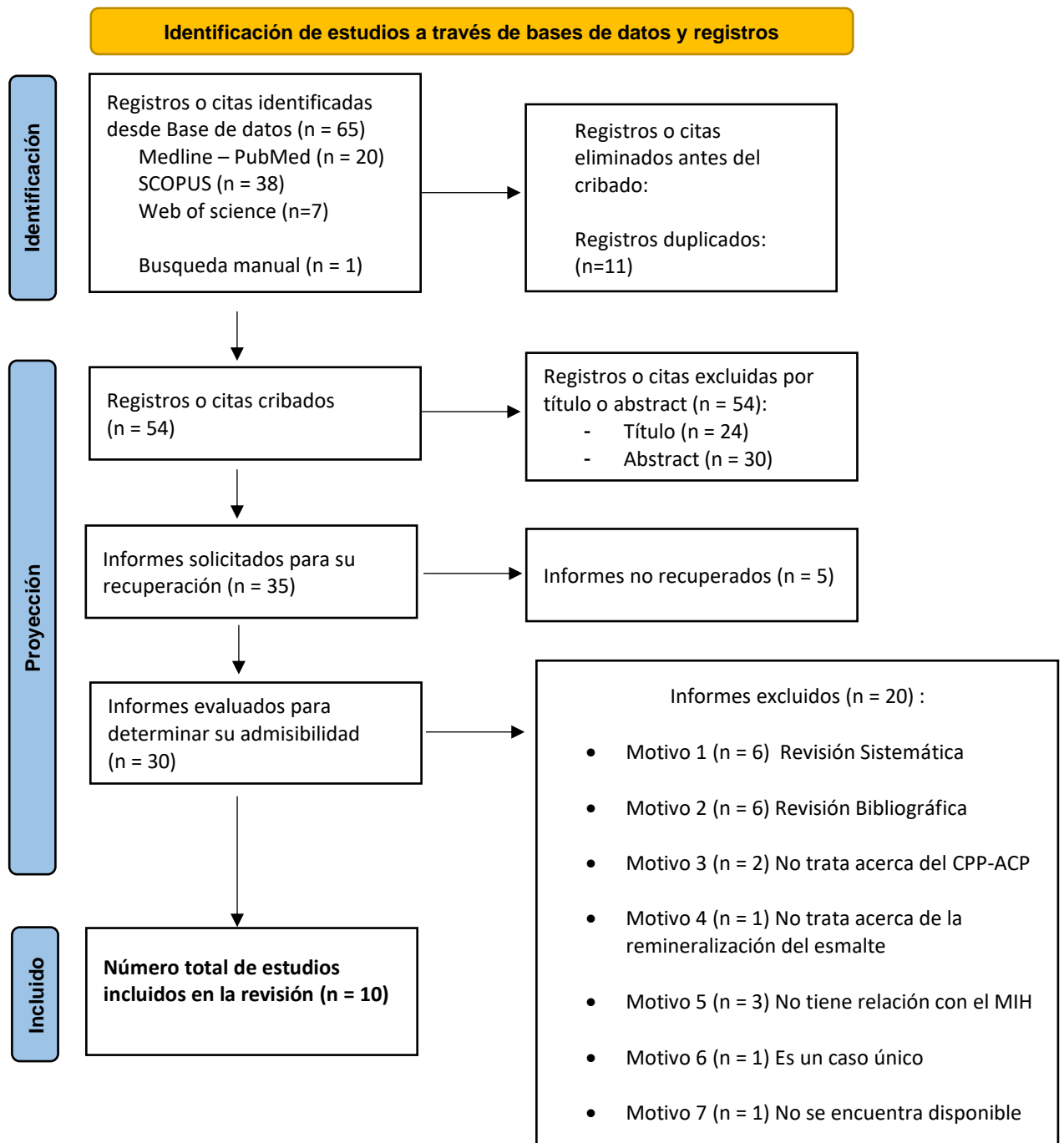


---

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 65 artículos del proceso de búsqueda inicial : Medline-PubMed (n = 20) , SCOPUS (n = 38) y Web Of Science (n = 7). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (de la lista de referencias y de las fuentes primarias), obteniendo así un total de 66 artículos. De estas publicaciones, 24 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por título y resumen. Los artículos en texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 11 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados en la presente revisión sistemática. La información relacionada con los artículos excluidos y las razones de su exclusión (proceso de cribado), se presenta en la Tabla 6. Los detalles de la búsqueda bibliográfica y del proceso de selección de artículos se resumieron en el Flow Chart de PRISMA (Figura1). El valor k para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,65 para títulos y resúmenes y de 0,70 para textos completos, lo que indica un acuerdo y una fuerza de concordancia “buena” en ambos casos, según los criterios de Landis y Koch (12).



**Figura 1:** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.



**Tabla 6** : Artículos excluidos y su razón de exclusión de la presente revisión sistemática.

<b>AUTOR Y AÑO</b>	<b>PUBLICACIÓN</b>	<b>MOTIVO DE EXCLUSIÓN</b>
<i>Cabalén M.B.y cols. 2022.</i>	International Dental Journal	Revisión sistemática
<i>Cagna D.R. y cols. 2022.</i>	Journal of Prosthetic Dentistry	Revisión bibliográfica
<i>Somani C. y cols. 2022.</i>	European Archives of Pediatric Dentistry	Revisión sistemática
<i>Ehlers V. y cols. 2021.</i>	Oral Health and Preventive Dentistry	No habla del CPP-ACP
<i>Prathima G.S. y cols. 2021.</i>	International Journal of Clinical Pediatric Dentistry	No trata acerca de la remineralización del esmalte
<i>Saitoh M. y cols. 2021.</i>	Japanese Dental Science Review	Revisión sistemática
<i>Solinas G. y cols. 2021.</i>	Case Reports in Dentistry	No trata acerca del CPP-ACP
<i>Warner C. y cols. 2021.</i>	Dental Update	No está relacionado con el MIH
<i>Zhao X. y cols. 2021.</i>	BMC Oral Health Research	No está relacionado con el MIH
<i>Olmo-González B. y cols. 2020.</i>	Pediatric Dental Journal	Revisión bibliográfica
<i>Cunha Coelho A.S. Y cols. 2019.</i>	Journal of Esthetic and Restorative Dentistry	Revisión sistemática
<i>Almuallem Z. D. y cols. 2018.</i>	British Dental Journal	Revisión bibliográfica
<i>Salanitri S. y cols. 2013</i>	Australian Dental Journal	Revisión bibliográfica
<i>Mastroberardino S. y cols. . 2012.</i>	Case Reports in Dentistry	Es un estudio de un caso
<i>Nongonierma A.B. y cols. 2012.</i>	Caries Research	Revisión bibliográfica
<i>Zhou S.L. Y cols. 2012.</i>	Journal of Dentistry	No trata acerca del MIH
<i>Lygidakis N.A. 2010.</i>	European Archives of Pediatric Dentistry	Revisión sistemática
<i>Lygidakis N.A. y cols. 2010.</i>	EAPD Policy Document	Revisión bibliográfica
<i>Taji S. y cols. 2010.</i>	Australian Dental Journal	Revisión sistemática
<i>Pasini M. y cols. 2017</i>	Minerva Stomatology	No se encuentra disponible

---

## 8.2. Análisis de las características de los estudios revisados

Los presentes estudios revisados se publicaron entre el año 2011 y el 2022 y los tipos de estudio eran: estudios In-vitro (1-5); estudios prospectivos de Cohorte (6-8); estudios experimentales, en particular dos Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) (9,10) y uno no aleatorizado (11). Se realizaron en varios países de 4 continentes diferentes: Asia (n=5) (5,6,8,9,10), Europa (n= 3) (1,3,11), Sudamérica (n=2) (4,7), y por último Oceanía (n=1) (2). En cuanto a los participantes, el tamaño de la muestra de los estudios incluidos fue de un total de 723 niños dividiéndose en hombres y mujeres, en los estudios que lo especificaban. La edad de los niños participantes osciló entre los 6 años y los 17 años, siendo similar el número de hombres y mujeres incluidos. Se emplearon los criterios diagnósticos de la EAPD en las investigaciones cuando fue necesario. La totalidad de los estudios se sometió al proceso de calibración de los examinadores. De los 10 estudios, sólo 6 se refieren a la aleatorización de los pacientes, mientras que en los otros 5 estudios la selección de los pacientes no fue aleatorizada. La Tabla 7 muestra las características descriptivas más relevantes de los 10 estudios, y los clasifica en relación al tipo de estudio, el país donde se realizó, el número de pacientes incluidos, la edad y el sexo, las condiciones de exploración, la calibración de los examinadores (que fue positiva en todos los casos) y la aleatorización de los pacientes.

**Tabla 7 :** Descripción de las características de los estudios incluidos.

Título, Autor, Año	Tipo de estudio	País	N° Pacientes	Edad pacientes	Hombres	Mujeres	Condición de exploración	Aleatorización
<p><i>"Evaluation of the Efficacy of CPP-ACP Remineralizing Mousse in MIH White and Yellow Opacities: In Vitro Vickers Microhardness Analysis"</i>.</p> <p><b>Cardoso Martins I. y cols., 2022 (13).</b></p>	In -Vitro	Portugal	-	-	-	-	Consentimiento informado verbal. Cada diente extraído, se almacenó y conservó en una solución de cloramina al 1% refrigerada durante 1 semana y luego en la solución de Hank.	No
<p><i>"Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro"</i>.</p> <p><b>Crombie F. y cols., 2013 (14).</b></p>	In -Vitro	Australia	-	-	-	-	Los dientes se esterilizaron en formol neutro tamponado con fosfato al 10% durante 2 semanas, y luego se enjuagaron con agua destilada y se mantuvieron en un entorno húmedo hasta su uso. Los dientes se decoronaron y las lesiones se asignaron aleatoriamente a dos grupos experimentales. Las lesiones se desgastaron con discos Sof-Lex™ (3M ESPE) humedecidos y gruesos, medianos, finos y superfinos, ejerciendo una ligera presión con el dedo durante 10-15 s cada uno, eliminando 50-75 μm de esmalte para eliminar la capa superficial. A continuación, un grupo fue pretratado con una irrigación de NaOCl al 0,95% durante 2 minutos, seguida de agua destilada durante 2 minutos. Se prepararon soluciones de fosfopéptido de caseína al 1% y fosfato de fluoruro de calcio amorfo (CPP- ACFP) a pH 5,5. Los dientes se suspendieron en 2 ml de la solución remineralizante a 37°C durante 14 días, con un cambio diario de la solución. Las muestras se radiografiaron y las imágenes radiográficas producidas se examinaron con microscopía de luz transmitida.	Si
<p><i>"In vitro polarized Raman analysis for the evaluation of the efficacy of CPP-ACP remineralizing mousse in tooth hypomineralization"</i>.</p> <p><b>Franco S. y cols., 2021 (15).</b></p>	In -Vitro	Portugal	-	-	-	-	Se realizó un protocolo de recolección de saliva. El donante tuvo que usar hilo dental y cepillarse los dientes con un cepillo suave, una pasta dental con flúor y esperar una hora sin comer ni beber. La saliva se recolectó 5 minutos después de que el donante tragara toda la saliva de la cavidad oral.	No
<p><i>"An evaluation of remineralised MIH using CPP-ACP and fluoride varnish: An in-situ and in-vitro study"</i>.</p> <p><b>Kumar A. y cols., 2022 (16).</b></p>	In -Vitro	India	30	8 - 16	11	19	Consentimiento informado. Después de la extracción, los primeros molares permanentes se lavaron con agua corriente para eliminar la sangre y se fijaron en una solución de formol al 10% durante 24 horas. Se seccionó cada muestra de diente y se prepararon dos placas de esmalte de 3×2×2 mm <sup>3</sup> . Uno de estos dos cortes de esmalte se analizó en la línea de base y sirvió de control para el segundo corte, que se	Si

## RESULTADOS

							incorporó al aparato de ortodoncia que llevaban los pacientes.	
<p><i>"The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on molar-incisor hypomineralisation: A pilot study".</i></p> <p><b>Bakkal M. y cols., 2017 (17).</b></p>	Cohorte	Turquía	461	7- 12	-	-	Consentimiento informado. Se examinaron los sujetos bajo la luz del quirófano dental estándar. Se realizó una profilaxis oral profesional a todos, utilizando una pasta profiláctica no fluorada para eliminar la placa y los residuos. A continuación se evaluó el grado de MIH a todos los sujetos.	No
<p><i>"Comparison of Mineral Density in Molar Incisor Hypomineralization applying fluoride varnishes and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate".</i></p> <p><b>Biondi A. y cols., 2017 (18).</b></p>	Cohorte	Argentina	55	6- 17	-	-	Consentimiento informado. Todos los pacientes recibieron indicaciones sobre la dieta y la higiene bucal con pasta dental fluorada de 1000 ppm. Las lesiones de caries abiertas se inactivaron con un material reforzado de óxido de zinc y eugenol (IRM® Dentsply). 29 niños fueron tratados con 3 aplicaciones de barniz de fluoruro de sodio al 5% (Colgate Duraphat®) durante 1 minuto; 16 niños fueron tratados con CPP-ACP (GC America, MI Paste Recaldent®), y 10 niños fueron tratados con barniz de fluoruro de sodio al 5% con fosfato tricálcico (3M ESPE, Clinpro). La densidad mineral de 92 dientes con MIH sin pérdida de sustancia del esmalte (37 tratados con Duraphat®, 33 con Recaldent® y 22 con ClinproTM) se evaluó con DIAGNOdent (KaVo Alemania). Todas las determinaciones fueron realizadas por un único operador que fue calibrado en el uso del aparato y que calibró el instrumento antes de cada lectura siguiendo las recomendaciones del fabricante.	No
<p><i>"Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molar-incisor hypomineralization".</i></p> <p><b>Ozgul B. y cols., 2013 (19).</b></p>	Cohorte	Turquía	42	7- 12	33	9	Consentimiento informado oral y escrito. Se pidió a los sujetos que calificaran su dolor según la EVA, que representaban distintos niveles de dolor, desde "sin dolor" (0) hasta "dolor insoportable" (10), para facilitar que los niños expresaran con precisión la gravedad de su hipersensibilidad. Antes de la aplicación tópica de los agentes desensibilizantes, las zonas a tratar se limpiaron con piedra pómez y con rollos de algodón. También se proporcionó a los pacientes cepillos de dientes, dentífricos e instrucciones de higiene oral idénticos para minimizar las diferencias relacionadas con la higiene oral. Las respuestas a los estímulos de frío se registraron antes del tratamiento e inmediatamente después, una semana después y cuatro semanas después del tratamiento.	Si
<p><i>"Effects of different remineralization agents on MIH defects : a randomized clinical study"</i></p> <p><b>Can I. y cols., 2022 (20).</b></p>	ECA	Turquía	67	6- 9	30	37	Consentimiento informado. Al menos un primer molar con una lesión de color blanco cremoso y/o amarillo-marrón sin pérdida de sustancia ni tratamiento restaurador previo. Todos los exámenes han sido realizados por un odontólogo pediátrico calibrado. Los dientes se examinaron sin secar, se limpiaron con la ayuda de algodón en presencia de un exceso de placa. Se aconsejó a los pacientes que se cepillaran los dientes dos veces al día utilizando una pasta dentífrica con 1.450 ppm de flúor. La evaluación clínica de los dientes en las sesiones de control fue realizada por otro odontólogo calibrado.	Si

<p><i>"In vivo comparative evaluation of esthetics after microabrasion and microabrasion followed by casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate on molar incisor hypomineralization-affected incisors".</i></p> <p><b>Bhandari R. y cols., 2019</b> (21).</p>	<p>ECA</p>	<p>India</p>	<p>-</p>	<p>7- 16</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Consentimiento informado. Las superficies de esmalte fueron pulidas (goma de pulir en forma de copa y pasta profiláctica con flúor). Fotografías clínicas estandarizadas se tomaron antes del procedimiento (T1), inmediatamente después del procedimiento (T2) y 6 meses después de la infiltración del procedimiento (T3). Se hicieron 30s. de secado de la lesión. Las fotografías se capturaron con una cámara digital, lente macro, y flash.</p>	<p>Si</p>
<p><i>"MIH supplementation strategies: Prospective clinical and laboratory trial".</i></p> <p><b>Baroni C. y cols., 2011</b> (22).</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Italia</p>	<p>30</p>	<p>6- 9</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Consentimiento informado. Los niños fueron sometidos a diagnóstico, radiografías de aleta de mordida y profilaxis mediante gasas limpias. Se aconsejó a los padres que siguieran las instrucciones para el mantenimiento diario. Los niños fueron sometidos a un programa de seguimiento de cuatro meses.</p>	<p>No</p>

### 8.3. Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

De los 10 artículos elegidos para la presente revisión sistemática, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo mediante la escala COCHRANE para los estudios experimentales ECA (ensayos clínicos aleatorizados) (n=3) (22,24,25) en la Tabla 8. Estos estudios dan un mayor nivel de evidencia y de recomendación, pero el sesgo de informe, es decir, la descripción selectiva fue el ítem de mayor riesgo de sesgo. Como se puede ver en la escala Cochrane, tenemos un ALTO RIESGO DE SESGO porque no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados. Además, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo mediante la escala Newcastle - Ottawa Scale (NOS) en la Tabla 9 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios prospectivos de Cohortes (estudios observacionales). De estos tres estudios (n=3), dos artículos presentan 5 estrellas (19,20) o sea un ALTO RIESGO DE SESGO (cuando tenemos una puntuación ≤ 6), mientras que un solo artículo presenta 7 estrellas (18), es decir, un BAJO RIESGO DE SESGO (en el caso de una puntuación de estrellas >6). Por último, para la evaluación de los estudios In-Vitro (n=4) fue utilizada la escala de ARRIVE Y CONSORT modificada (Tabla 10). Todas las escalas fueron traducidas en español y las escalas completas con descripción de cada ítem las representamos en los ANEXOS. Los artículos que obtuvieron una puntuación entre 0 y 3 se clasificaron como de bajo riesgo

de sesgo, los que obtuvieron puntuaciones entre 4 y 7 como de riesgo moderado y los que obtuvieron puntuaciones entre 8 y 10 como de alto riesgo. Según los resultados obtenidos, no se consideró ningún estudio de alto riesgo de sesgo y no se excluyó ningún estudio por este motivo. El grado de acuerdo entre los dos revisores (BC y PAP) fue de 85.38% y el Valor K (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0,65 (acuerdo “bueno”) según la escala de Landis & Koch (11).

**Tabla 8 :** Medición del riesgo de sesgo de los estudio randomizados según la guía Cochrane.

	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
<i>Bhandari R. y cols. 2019 (21).</i>	+	+	+	-	-	+
<i>Baroni C. y cols. 2011 (23).</i>	+	+	+	-	-	-
<i>Can I. y cols. 2022 (24).</i>	+	+	+	+	-	-

**Tabla 9 :** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandono	Total
<i>Ozgul B. y cols. 2013 (19)</i>	★	-	★	-	★	★	★	-	-	5
<i>Biondi A. y cols. 2017 (18)</i>	★	-	★	★	★	-	-	-	★	5
<i>Bakkal M. y cols 2017 (17)</i>	★	★	★	★	★	-	★	-	★	7

**Tabla 10** : Escala modificada de Arrive y Consort para Estudios In-vitro.

ITEMS												
	<u>1.</u> Título	<u>2.</u> Resumen	<u>3.</u> Introducción	<u>4.</u> Introducción	<u>5.</u> Métodos	<u>6.</u> Métodos	<u>7.</u> Métodos	<u>8.</u> Métodos	<u>9.</u> Resultados	<u>10.</u> Discusión	<u>11.</u> Declaración de conflictos potenciales y divulgación de financiamiento	<u>12.</u> Publicación en una revista revisada por pares
<i>Kumar A. y cols. 2022 (17).</i>	2	3	1	1	3	3	3	1	2	2	1	1
<i>Cardoso-Martins I. y cols. 2022 (13).</i>	2	2	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2
<i>Franco S. y cols. 2021 (15).</i>	2	1	1	1	3	1	3	1	3	2	1	1
<i>Crombie F. y cols. 2013 (14).</i>	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1



---

#### 8.4. Síntesis de resultados

Las variables de la siguiente revisión sistemática fueron estudiadas mediante mediciones y herramientas diferentes: un estudio (n=1) (13) utiliza el Test de la Microdureza de Vickers, dos estudios (n=2) (24), (17) utilizan el método de la fluorescencia láser o DIAGNOdent, un estudio (n=1) (19) utiliza la escala visual analógica EVA, dos estudios (n=2) (15), (25) utilizan la espectroscopía Raman polarizada, dos estudios (n=2) (26), (21) evalúan los resultados clínicamente y a través de fotografías, tres estudios (n=3) (16), (14), (22) utilizan diferentes tipos de microscopia (FESEM: Microscopio de barrido de emisión de campo; EDS: Espectroscopía de energía dispersiva; Microrradiografía transversal, Microscopía de luz polarizada; SEM: Microscopía electrónica de barrido; ESEM: microscopía electrónica de barrido ambiental). Cada estudio, en su desarrollo, utilizó una o más mediciones.

Esta revisión sistemática analiza un total de 723 pacientes pediátricos, todos afectados por hipomineralización incisivo-molar. La muestra ha sido sacada de los 10 artículos analizados, que tuvieron un tiempo de seguimiento de media de 8.5 meses y, el número total de dientes examinados fue de 607 entre molares y/o incisivos que presentaban lesiones opacas tanto blanco-amarillas como amarillo-marrones. Para analizar los resultados de los artículos de investigación se aplicó y se evaluó la eficacia de diferentes agentes remineralizantes, y sobre todo del fosfopéptido de la caseína fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) que fue el objetivo principal del estudio. Los resultados de estos estudios tuvieron como objetivo averiguar si estos agentes remineralizantes pueden mejorar significativamente los niveles de calcio (Ca), fósforo (P) y flúor (F) en el esmalte, y si también mejora su microestructura, disminuyendo su porosidad (y así la sensibilidad dental) y aumentando la homogeneidad. Además, se encontró que el CPP-ACP tuvo una mayor eficacia en la deposición mineral que el barniz de flúor, a largo plazo. Se encontró que los tratamientos con estos agentes remineralizantes pueden tener un efecto positivo en la reducción de la hipomineralización en las superficies de esmalte de los dientes diagnosticados con MIH durante un período de tiempo relativamente corto, o sea entre un mes y 45 días.

Siguiendo la variable principal de nuestra revisión sistemática, a todos los dientes se les aplicó el agente CPP-ACP para evaluar la remineralización del esmalte afectado. A continuación se presenta una tabla (Tabla 11) donde se valora el valor medio y la desviación estándar (SD), utilizando como unidad de medida el porcentaje (%) de peso atómico de los elementos que componen el esmalte. Como se puede ver, efectivamente, el uso del CPP-ACP logra la remineralización del esmalte en dientes con MIH en opacidades blancas como amarillas.







**Tabla 11** : Explicación de la variable principal : remineralización del esmalte afectado por MIH utilizando el agente CPP-ACP.

Autor y año	Antes del CPP-ACP		Después del CPP-ACP	
	Media (%)	SD	Media (%)	SD
Cardoso I. y cols. 2022 (13)	15,48	± 2,32	17,22	± 8,26
Olgen IC. y cols. 2022 (24)	-	-	4,42	± 6,31
Kumar A. y cols. 2022 (16)	-	-	7,02	± 3,84
Franco S. y cols. 2021 (15)	0,24	± 0,003	0,021	± 0,001
Bhandari R. y cols. 2019 (21)	0,9	± 0,3	7,4	± 2,1
Bakkal M. y cols. 2017 (17)	-	-	2,78	± 0,56
Biondi AM. y cols. 2017 (18)	-	-	21,92	± 4,95
Crombie FA. Y cols. 2013 (14)	1,828	± 0,46	17,7	± 5,7
Ozgul BM. y cols. 2017 (19)	-	-	3,79	± 0,34
Baroni C. y cols. 2011 (22)	15,10	± 17,35	19,7	± 1,25
<b>Resultados finales</b>	<b>6,70</b>	<b>± 6,68</b>	<b>10,19</b>	<b>± 2,74</b>

---

Para la primera variable secundaria descrita, fue evaluada la sensibilidad dental a través del estudio de un solo artículo encontrado. Los dientes diagnosticados con MIH fueron evaluados en cuanto a la sensibilidad a los estímulos fríos utilizando una escala visual analógica (EVA). Se pidió a los sujetos que calificaran su dolor (dado por la hipersensibilidad dental) según la EVA, representada sobre una hoja que presentaba seis caras diferentes con los distintos niveles de dolor, desde "sin dolor" (0) hasta "dolor insoportable" (10) (Figura 2). Las imágenes visuales de la EVA se diseñaron para facilitar que los niños expresaran con precisión la gravedad de su hipersensibilidad.

Partiendo de los resultados de la EVA, se evaluó entonces la disminución de la sensibilidad dental utilizando los agentes mencionados anteriormente (Flúor, CPP-ACP y CPP-ACPF) con o sin suplemento de ozono (Tabla 12), que tiene el efecto de ocluir los tubulos dentinarios y disminuir la sensibilidad presente en los dientes con MIH. El ozono fue estudiado porque podría potenciar o no el efecto de los agentes remineralizantes. En todos los casos, excepto para el CPP-ACPF, el ozono potenció el efecto de dichos agentes, tanto del flúor, como del CPP-ACP, pero no apoyando del todo nuestra hipótesis. El agente con mejor resultado final fue el CPP-ACP con ozono. En la siguiente tabla se indica la media (representada por números derivados de la EVA, la cual no posee unidad de medida, puesto que es una variable subjetiva) tras la aplicación de los agentes remineralizantes, y la SD.

<i>Escala visual analógica (EVA)</i>		
<i>Interpretación</i>	<i>Escala</i>	<i>Figura</i>
No dolor	0	
Dolor leve y molesto	1-2	
Dolor persistente, incomodo, molesto	3-4	
Dolor angustioso, miserable	5-6	
Dolor intenso, espantoso, horrible	7-8	
Peor dolor posible, insoportable	9-10	

**Figura 2 :** Representación de la escala visual analógica EVA

**Tabla 12 :** Explicación de la variable secundaria : disminución de la sensibilidad dentaria tras la aplicación de CPP-ACP u otros agentes.

<i>Autor y año</i>	<i>Agente aplicado</i>											
	Barniz de flúor		Ozono + barniz de flúor		CPP-ACP		Ozono + CPP-ACP		CPP-ACPF		Ozono + CPP-ACPF	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
<i>Ozgul BM. y cols. 2017 (19)</i>	<b>1,75</b>	<b>± 0,36</b>	<b>2,40</b>	<b>± 0,22</b>	<b>3,79</b>	<b>± 0,34</b>	<b>4,18</b>	<b>± 0,26</b>	<b>2,91</b>	<b>± 0,34</b>	<b>2,47</b>	<b>± 0,29</b>

---

De acuerdo con el objetivo secundario descrito, se compara el agente CPP-ACP (Recaldent®) con otros agentes remineralizantes: barniz de flúor (Clinpro® y Duraphat®) y CPP-ACPF (CPP-ACP + 900ppm de flúor). Aquí se mide, a través de la SD y la media aritmética, el porcentaje (%) del peso atómico de los minerales que componen el esmalte, que se ve aumentado después de la aplicación de dichos agentes. Los resultados nos indican que el flúor es el mejor agente remineralizante, sólo si hablamos de periodos a corto plazo como indica la siguiente tabla (Tabla 13). Se ha descrito que, a largo plazo, como por ejemplo en un seguimiento de seis meses, los mejores resultados respecto a la remineralización del esmalte, los proporciona el CPP-ACP, seguido por el CPP-ACPF. Este último tiene más ventajas respecto al flúor, primero porque su aplicación es posible en el propio hogar por parte del paciente (y no viene aplicado por un profesional en la consulta, como pasa con el flúor), y segundo porque a altas concentraciones no resulta ser tóxico. A largo plazo, para las lesiones de MIH leves, el mejor agente remineralizante parece ser Recaldent®, seguido por Duraphat® y Clinpro®, mientras que para las lesiones moderadas Clinpro® parece ser el mejor agente remineralizante, seguido por Recaldent® y Duraphat®.

**Tabla 13** : Explicación de la variable secundaria : comparación entre el CPP-ACP y otros agentes remineralizantes aplicados en el esmalte afectado por MIH

Autor y año	CPP-ACP (Recaldent®)		FLÚOR		CPP-ACPF	
	Media (%)	SD	Media (%)	SD	Media (%)	SD
Olgen IC. y cols. 2022 (24)	4,42	± 6,31	5,43	± 4,82	7,28	± 4,43
Kumar A. y cols. 2022 (16)	7,02	± 3,84	8,47	± 3,74	-	-
Bakkal M. y cols 2017 (17)	2,78	±0,56	-	-	3,96	±0,24
Biondi AM. y cols.2017 (18)	21,92	±4,95	<b>Clinpro®</b> 21,52	<b>Clinpro®</b> ±2,17	-	-
			<b>Duraphat®</b> 28,09	<b>Duraphat®</b> ±4,01		
Ozgul BM. y cols. 2017 (19)	3,79	±0,34	1,75	± 0,36	2,91	±0,34
<b>Resultados finales</b>	<b>7,98</b>	<b>±2,37</b>	<b>10,87</b>	<b>±1,58</b>	<b>4,71</b>	<b>±1,95</b>

Por último, fue evaluada la variable secundaria que consistía en analizar la mejora estética, aplicando a los dientes CPP-ACP después de la técnica de microabrasión en los días 0, 30 y 45. El resultado estético fue evaluado, en la mayoría de los estudios, clínicamente y a través de fotografías y se dedujo que no fue una medida objetiva y fiable. En un solo estudio, la mejora de la estética, fue evaluada a través de la fluorescencia laser (LF) que mide la fluorescencia del diente a través su unidad de medida iF (intensidad de la radiación fluorescente). Nuestros resultados acerca de la mejora de la estética, aunque son limitados, con la presencia de un solo estudio (Tabla 14), confirman que el uso del CPP-ACP después de la microabrasión aumentaría la estética en los incisivos con MIH.

**Tabla 14** : Explicación de la variable secundaria : uso del CPP-ACP después de la microabrasión para la mejora de la estética

<b>Cambio de la fluorescencia del esmalte</b>					
<b>Autor y año</b>		<b>Antes del CPP-ACP</b>		<b>Después del CPP-ACP</b>	
		Media (iF)	SD	Media (iF)	SD
<i>Bhandari R. y cols. 2019 (21)</i>	<i>Día 0</i>	5,9	± 4,3	7,4	± 4,7
	<i>Día 30</i>	6,2	± 5,5	10,9	± 5,5
	<i>Día 45</i>	8,8	± 6,0	11,4	± 6,2
		<b>= 6,96</b>	<b>= ± 0,71</b>	<b>= 9,9</b>	<b>= ± 0,61</b>





## 9. DISCUSIÓN

Las lesiones presentes en los dientes afectados por el MIH se consideran la causa de los defectos cualitativos del esmalte (18). El diagnóstico del MIH se realiza en función del aspecto clínico de las lesiones, pero dada la falta de criterios definidos y las discrepancias entre autores, este método es subjetivo y poco fiable. Un tratamiento eficaz para los dientes afectados por MIH es una cuestión que preocupa con mucha frecuencia a la mayoría de los clínicos. Según *William y cols. (2006)* y *Crombie y cols. (2008)*, muchas de las directrices y recomendaciones publicadas para su tratamiento incluyen la aplicación de agentes remineralizantes, como son los fluoruros de alta concentración, el CPP-ACP y el CPP- ACPF (14,27). La mayoría de los estudios In-vitro han llegado a la conclusión de que la gravedad del defecto puede evaluarse utilizando la fluorescencia láser como método para cuantificar la densidad mineral (DM). El método ha sido validado por varios estudios y ha demostrado ser eficaz para evaluar la remineralización en superficies de esmalte lisas. La fluorescencia láser permite estimar cuantitativamente la DM de forma no invasiva, evaluar la gravedad de los defectos en los dientes afectados antes del tratamiento, y evaluar la eficacia de los productos utilizados para tratar las lesiones relacionadas con la caries (18).

### 9.1 Variación en la composición del esmalte

En el esmalte sano, los cristales de apatita se organizan en forma perpendicular a la superficie del esmalte. Se ha demostrado, mediante espectroscopia Raman, que la disposición de los cristales de apatita está alterada en el esmalte desmineralizado, la estructura está más desordenada y los cristales no son paralelos entre sí. Los dientes afectados por MIH tienen en su microestructura bastones desorganizados de cristales de hidroxiapatita, que conllevan a una reducción de las propiedades mecánicas como son la dureza y el módulo de elasticidad. Según *Cvek y cols. (28)* los dientes sanos tienen una mayor proporción de microcristales bien orientados, lo que significa que el grado de alineación de los microcristales de hidroxiapatita es una propiedad que puede ayudar a determinar la resistencia mecánica del diente (15). La concentración total de minerales en los dientes con MIH es de entre un 5-20% inferior a la que se encuentra en los molares

sanos. Las áreas hipomineralizadas tienen una disminución significativa de fósforo (P) y un aumento de carbono (C) y magnesio (Mg) y exhiben una menor relación calcio/carbono (Ca/C) (13). *Fearne y cols. (2004)* (29) observaron esta disminución del contenido mineral en dientes con MIH mediante la técnica de microtomografía de Rayos X y vieron que existe una relación calcio/fósforo (Ca/P) reducida ( $=1,4$ ) en el esmalte afectado por MIH y no tratado, en comparación con el esmalte sano normal ( $=1,8$ ). En el estudio de *Bertacci y cols. (2007)* (30), después de 6 meses de aplicación de los agentes remineralizantes, observaron una mejora significativa en el porcentaje de peso atómico de Ca/P (16). Esto se debe a que en dientes jóvenes, el esmalte se comporta como una membrana permeable a los iones pequeños, lo que justifica los suplementos con Ca y P; y también funciona como una membrana semipermeable a las moléculas grandes, lo que justifica estos suplementos con péptidos de caseína. Otros estudios *In-vitro*, se centraron en comprender la naturaleza de esta hipomineralización congénita midiendo la composición y describiendo la morfología del esmalte MIH en dientes extraídos. Se informó de que los picos resultantes del análisis EDX (espectroscopía a energía dispersa) del esmalte normal mostraban un alto porcentaje de Ca y P (*Jälevik y cols. 2001*) (31). Por el contrario, en los dientes con MIH no tratados, se documentó un aumento del contenido de carbono relacionado con una disminución de Ca y P. La relación Ca/P disminuye ligeramente, mientras que el contenido mineral total se reduce al 20% del peso del diente control, con un aumento relativo de la sustancia orgánica (*Jälevik y cols. 2000; Schulze y cols. 2004; Farah y cols. 2010*) (31)(32)(33). *Arnold y cols. (2007)* (34) proporcionaron los siguientes valores para el esmalte normal joven utilizando el análisis EDX: Carbono (C)  $18,2 \pm 5,9$ ; Calcio (Ca)  $33,9 \pm 6,9$ ; Fósforo (P)  $16,7 \pm 2,3$ ; y relación Ca/P  $2,0 \pm 0,15$ . Estos estudios confirman que la relación Ca/P en el esmalte no tratado con MIH es similar tanto en dientes con MIH tratados, como en tejido sano, entonces las diferencias tienen lugar sólo en los picos respectivos de Ca y P. Los resultados sugieren que el uso de una mezcla de iones de Ca y P podría estar indicado en el tratamiento de los dientes con MIH, donde dichos minerales son deficientes (22). La incorporación de una fuente extrínseca en la estructura de apatita de los cristales de esmalte produce cambios en las propiedades fisicoquímicas y mecánicas del esmalte (13).

---

## 9.2 El flúor y otros agentes remineralizantes

*Restrepo y cols.* (35) utilizaron la LF (fluorescencia láser) para medir la densidad mineral (DM), y no encontraron efectos beneficiosos tras cuatro aplicaciones separadas de barnices fluorados. Según los datos obtenidos, *Duraphat*<sup>®</sup> mostró los mejores resultados, seguido de *Clinpro*<sup>®</sup> en lesiones de MIH moderadas. No obstante, los presentes resultados no permiten concluir que el barniz de fluoruro de sodio al 5% (*Duraphat*<sup>®</sup>) fuera superior al CPP-ACP (*Recaldent*<sup>®</sup>) (18). En la actualidad el flúor sigue siendo uno de los productos más utilizados para el tratamiento de la caries dental, para la remineralización (25), y para lograr la desensibilización dental. Se recomienda el uso de una pasta de dientes con una concentración de flúor de al menos 1.000 ppm para los niños con MIH, independientemente de la edad (19). Sin embargo, su alta concentración y exposición prolongada durante la formación del esmalte, podría provocar fluorosis dental que se manifiesta como manchas moteadas y esmalte frágil. En general, la exposición a concentraciones de flúor superiores a 1,5-3,0 ppm puede considerarse tóxica para los dientes. Su toxicidad ha promovido la búsqueda de otras alternativas de remineralización igualmente eficaces y con menos efectos secundarios (*Tartaglia y cols.* 2019) (36). Como alternativa menos tóxica se han utilizado diferentes productos a base de Ca y P para la aposición de minerales sobre el esmalte dental. *Recaldent*<sup>™</sup>, es un producto remineralizante comercialmente disponible y utilizado en la práctica común por profesionales de la salud. Se observaron diferencias significativas para el P y el ortofosfato durante el almacenamiento, lo que sugiere que algunos componentes de la saliva podrían favorecer la aposición mineral proporcionada por este producto. Sin embargo, *Recaldent*<sup>™</sup> no mostró el resultado de remineralización esperado en dientes con caries artificiales; mientras que *Zero* (2009) (37) indica que *Recaldent*<sup>™</sup> mostró un efecto potencial de remineralización en sus resultados In-situ. Además, en el estudio de *Indrapriyadharshini y cols.* (2018) (38) se describe un posible efecto remineralizante del CPP-ACP cuando se usa en altas concentraciones (10%) en productos comerciales como *GC Tooth mousse*, *MI Paste* y *MI Paste Plus*. Cuando se agrega flúor a los productos que contienen CPP-ACP, el efecto de mineralización final mejora considerablemente (25). Al comparar varios estudios, fue posible observar un aumento de la organización de los cristales de apatita del esmalte después del tratamiento con CPP-ACP. Los resultados

---

obtenidos de este estudio son indicativos de que la resistencia mecánica de las opacidades hipomineralizadas aumenta después del tratamiento con CPP-ACP (15). *Fagrell y cols. (2008)* (39) eligió el CPP-ACPF como agente remineralizante, ya que se ha demostrado que promueve altos niveles de retorno mineral. Asimismo, *Mayne y cols. (2011)* (40) encontraron un 43% de retorno mineral en lesiones cariosas artificiales tras una aplicación de 30 días de CPP-ACPF. La reducción de la porosidad puede explicar la mejora de la sensibilidad dental tras el uso de cremas comerciales con CPP-ACP, al disminuir los estímulos térmicos y táctiles y reducir las vías de entrada de bacterias y los cambios inflamatorios pulpares asociados (14). Según los datos obtenidos, hubo una mayor mejora en la microdureza del esmalte de los dientes afectados en el grupo de opacidades blancas en comparación con el grupo de las opacidades amarillas en las áreas de transición e hipomineralizadas. Esta diferencia podría explicarse por la menor porosidad y el menor número de grietas prismáticas de las lesiones blancas en comparación con el grupo de las opacidades amarillas. El aumento de la microdureza en estas áreas después de la aplicación del agente remineralizante sugiere que es menos probable que ocurra una fractura del esmalte cuando los dientes están sujetos a cargas oclusales. La mejora de la resistencia física del esmalte afectado por MIH después de la aplicación tópica de CPP-ACP puede deberse a un aumento en el contenido mineral (13). En los dientes con MIH, el contenido orgánico aumenta y la dureza mineral del esmalte se reduce. El hecho de que CPP-ACP y CPP-ACPF hayan dado lugar a un aumento más rápido de los valores de remineralización en comparación con el barniz de flúor sugiere que las pastas con CPP-ACP son superiores y más rápidas en términos de tiempo de acción. Las pastas CPP-ACP, en comparación con el barniz de flúor, también pueden ser eficaces para prevenir la formación de caries en las fisuras de los dientes con un defecto blanco cremoso. En un seguimiento clínico de 18 meses, *Nogueira y cols.*(41) determinaron que sólo el barniz de flúor no prevenía la formación de la descomposición post-eruptiva en los defectos amarillos y marrones. *Llena y cols.* (42) afirmaron de forma similar que las pastas con CPP-ACPF actuaron más rápidamente sobre las lesiones del esmalte que las pastas con CPP-ACP y los barnices de flúor. Se ha afirmado que la aplicación de pastas que contienen CPP-ACP a los dientes con MIH puede inducir la remineralización y aliviar la sensibilidad en los dientes defectuosos. *Crombie y cols.*(14) en su estudio in vitro, determinaron que el contenido mineral podía aumentarse

---

aplicando CPP- ACPF durante 14 días y que la maduración potencial del esmalte podía mejorarse reduciendo la porosidad en el defecto. *Pasini y cols.* (43) informaron que el uso de CPP-ACP da lugar a una mejora significativa de la sensibilidad dental en pacientes con MIH en comparación con el uso de pasta dentífrica con flúor. En el presente estudio se comprobó que el CPP-ACPF es un agente de remineralización más rápido incluso en dientes con defectos de color amarillo-marrón y que proporcionó la mayor protección contra la caries y la pérdida de material. Sin embargo, a largo plazo, la diferencia entre los grupos desapareció. Además, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al final del estudio, la velocidad de remineralización de los agentes utilizados fue diferente, ya que el barniz de flúor fue el más lento en proporcionar remineralización. Estos resultados muestran que la eficacia temprana de los barnices de flúor es relativamente baja en dientes con defectos de MIH (24).

### 9.3 Evaluación DIAGNOdent

*Farah y cols.* (33) informaron acerca de la fuerte correlación que existe entre las mediciones de DIAGNOdent y las propiedades mecánicas del esmalte con MIH. Los valores altos de DIAGNOdent indican propiedades mecánicas bajas, que son directamente proporcionales al bajo contenido mineral. Los investigadores determinaron que la disminución de los valores del módulo elástico y de la dureza y el aumento de los valores de DIAGNOdent estaban asociados entre sí, y como resultado, afirmaron que el efecto de los agentes de remineralización en los dientes con defectos debería evaluarse con DIAGNOdent. *Bakkal y cols.* (17) utilizaron las mediciones de DIAGNOdent para controlar la eficacia de las pastas CPP-ACP y CPP-ACPF en dientes con MIH. Se utilizó el dispositivo DIAGNOdent para controlar numéricamente la remineralización, la caries y la pérdida de material en dientes con MIH y para comparar los materiales utilizados entre sí. Desafortunadamente, los estudios han demostrado que las mediciones de DIAGNOdent se ven afectadas por el cálculo dental, la placa, las obturaciones de composite, los selladores de fisuras y la decoloración de los dientes y, dado que esto podría ser un límite del estudio, se terminó su seguimiento (24).

#### 9.4 El uso del ozono para el tratamiento de la sensibilidad dental

Para mejorar la sensibilidad dental se ha utilizado el ozono, pero el número de estudios es muy limitado (19). *Ozgul y cols. (2013)* (19) evaluaron la eficacia de la CPP-ACP y el barniz de flúor con y sin ozono en la hipersensibilidad de los dientes afectados por el MIH y encontraron que el CPP-ACP con ozono era más eficaz para reducir la hipersensibilidad, seguido por CPP-ACP solo y el barniz de flúor (16). Además, *Abdelaziz y cols. (2011)* (44) afirmaron que, dado que el gas ozono mejora la permeabilidad tubular de la dentina, no debería utilizarse solo para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria, sino que podría considerarse un complemento de los desensibilizantes que contienen flúor para mejorar la oclusión tubular. De manera contraria, *Azarpazhooh y cols. (2009)* (45) descubrieron que la aplicación clínica del ozono proporcionaba un alivio inmediato del dolor, pero este alivio no difería significativamente del de un placebo. *Dähnhardt y cols. (2008)* (46) observaron que la terapia con ozono no reducía la hipersensibilidad dentinaria (19).

#### 9.5 La técnica de la microabrasión para el tratamiento de la estética en el MIH

Otra técnica puesta en discusión fue la microabrasión, utilizada para producir resultados estéticos más satisfactorios. *Bishara y cols. (2008)* (47) encontraron que cuando se usa fluoruro en alta concentración para tratar el esmalte desmineralizado, solo remineraliza la capa superficial dejando poroso el esmalte subsuperficial y, por lo tanto, dejando una mancha blanca visible que representa un riesgo estético en los dientes anteriores. Por lo tanto, concluyeron que para remineralizar dicha mancha blanca, se debe usar una baja concentración de iones de calcio y fluoruro para penetrar en las porosidades del esmalte debajo de la superficie. El uso de fluoruro y CPP-ACP en la reducción de la lesión de WSL (manchas blancas iniciales) es significativamente eficaz. Para la reducción de las WSL, el CPP-ACP puede ser más ventajoso en comparación con el fluoruro solo. *Ardu y cols. (48)* recomendaron un protocolo de aplicación de CPP-ACP en el hogar después de la microabrasión para obtener los resultados estéticos deseados. El CPP-ACP fue utilizado como producto de estabilización y puede remineralizar el esmalte en concentraciones de 0,5% y 1,0% *In-vitro*. *Reynolds*

---

y cols. (49) establecieron que el fluoruro solo podía remineralizar la capa superficial, por el contrario, el CPP-ACP remineraliza las porosidades del subsuelo. *Schmidlin y cols.* (50) concluyeron que después de la microabrasión de las lesiones desmineralizadas, la luminiscencia y la fluorescencia de la superficie del esmalte disminuyeron en comparación con el esmalte desmineralizado no tratado. Se apreció una pequeña reducción en la blancura y también un ligero cambio en el color total de las decoloraciones de los dientes blancos justo después del tratamiento de microabrasión, seguido de *Tooth Mousse Plus* como agente remineralizante hasta los 6 meses. Resultados contrarios fueron observados por *Pliska y cols.* (51) que concluyeron que el tratamiento de microabrasión, con o sin CPP-ACP, mejoró la fluorescencia y, por lo tanto, redujo las WSL (21).

### 9.6 Observaciones finales

La evidencia actual de los estudios clínicos indica que varios enfoques pueden ser efectivos en la remineralización y desensibilización de los dientes afectados por MIH, incluso el cuidado bucal habitual con una pasta de dientes con fluoruro, el uso de barnices de fluoruro o pastas CPP-ACP (26). Las preparaciones tópicas que incluyen CPP-ACP al 10 %, CPP-ACP al 10 % con 900 ppm de fluoruro (CPP-ACPF) y barniz de fluoruro mostraron éxito en la remineralización de los dientes afectados por MIH (4). No está claro cómo se comparan entre sí los barnices de fluoruro y las pastas CPP-ACP, ya que existen resultados contradictorios en la literatura con respecto a sus efectos de remineralización y desensibilización (26).

---

### 9.7 Limitaciones del estudio

1. El estudio está basado en pacientes odontopediátricos, presentando así un número limitado de muestra y un periodo de aplicación a corto plazo de las pastas que contienen CPP-ACP. Por lo tanto se necesitan más estudios clínicos para validar los resultados en una aplicación a largo plazo.
2. Los pacientes pediátricos con MIH alérgicos a la caseína, la proteína de la leche contenida en el agente CPP-ACP, se introdujeron en los criterios de exclusión y, por lo tanto, se redujo aún más el tamaño de la muestra.
3. En lesiones de MIH severas (de grado III o avanzado), en las que la extracción o la prótesis son las únicas opciones disponibles, el agente CPP-ACP estudiado en la revisión sistemática, no es útil y por esto, su uso no está justificado.
4. Los objetivos secundarios de la revisión sistemática acerca de la disminución de la sensibilidad dental y acerca de la mejora de la estética, sólo se encuentran en un artículo acerca de cada tema, teniendo así estudios limitados.
5. La dureza del esmalte y su remineralización, se evaluaron en los diferentes artículos utilizados para la revisión sistemática, de diferentes maneras y con diferentes instrumentos.
6. Hasta la fecha del presente estudio, el MIH se diagnostica a través del análisis clínico y directo de las lesiones y no existe ningún método diagnóstico completamente objetivo.
7. Se encuentran pocos artículos en la base de datos sobre la relación entre CPP-ACP y dientes con MIH, ya que Recaldent se empezó a comercializar a partir del 2002.

### 9.8 Aplicaciones futuras

El aumento del contenido mineral de los dientes afectados por MIH puede mejorar la resistencia física del esmalte afectado, los síntomas de sensibilidad y la apariencia. Sin embargo, ninguno de estos estudios ha demostrado un cambio clínico informado por el paciente. Se necesitan medidas de resultado claramente validadas para verificar un aumento en el contenido de minerales, antes de que se pueda hacer una recomendación firme en el uso de estos productos para aumentar el contenido de minerales de los dientes hipomineralizados y, lo que es más importante, una mejora



clínica (4). Por lo tanto, se necesitan más estudios bien realizados que evalúen el contenido mineral del esmalte afectado por MIH, la sensibilidad del diente y la descomposición del esmalte para formar recomendaciones clínicas sólidas (26). Se necesita, por último, que haya un protocolo normalizado para diagnosticar el MIH por parte de la EAPD.



## 10. CONCLUSIONES

1. En cuanto a la remineralización del esmalte en dientes afectados por MIH, se concluye que, después la aplicación tópica de CPP-ACP, se mostró un aumento significativo de su resistencia física.
2. En relación a la disminución de la sensibilidad dental, se concluye que el ozono prolongó el efecto desensibilizante del CPP-ACP, pero no el de CPP-ACPF.
3. En lo que respecta a la comparación entre CPP-ACP con otros agentes, se concluye que todos los agentes evaluados aumentaron las tasas de remineralización tanto en los defectos de color blanco-crema como en los de color amarillo-marrón sin presentar ninguna diferencia estadísticamente significativa al final del periodo de seguimiento.
4. En cuanto a la mejora de la estética se concluye que la microabrasión seguida por el CPP-ACP o CPP-ACPF, puede mejorar la estética de las lesiones de MIH de grado I con el tiempo, logrando buenos resultados.



---

**11. BIBLIOGRAFÍA**

1. Almualllem Z. Dr, Busuttil-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (Mih) – an overview. *Br Dent J.* 2018;225(7):601–9.
2. Saitoh M, Shintani S. Molar incisor hypomineralization : A review and prevalence in Japan. *Japanese Dental Science Review.* 2021;57:71–7.
3. Lygidakis NA, Wong F, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor Hypomineralisation ( MIH ) An EAPD Policy Document. 2010;11(2):75–81.
4. Somani C, Taylor GD, Garot E, Rouas P, Lygidakis NA, Wong FSL. An update of treatment modalities in children and adolescents with teeth affected by molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry.* 2022;23(1):39–64.
5. Lygidakis NA. Treatment modalities in children with teeth affected by molar-incisor enamel hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):65–74.
6. Taji S, Seow WK. A literature review of dental erosion in children. *Aust Dent J.* 2010;55(4):358–67.
7. Nongonierma AB, Fitzgerald RJ. Biofunctional properties of caseinophosphopeptides in the Oral Cavity. *Caries Res.* 2012;46(3):234–67.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010; 8(5):336–41.
9. Faggion CM. Guidelines for reporting pre-clinical in vitro studies on dental materials. *J Evid Based Dent Pract.* 2012 Dec; 12(4):182–9.
10. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010 Sep; 25(9):603–5.
11. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers – PubMed.
12. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers – PubMed.

13. Cardoso-Martins I, Arantes-Oliveira S, Coelho A, Pessanha S, F. Marques P. Evaluation of the Efficacy of CPP-ACP Remineralizing Mousse in MIH White and Yellow Opacities—In Vitro Vickers Microhardness Analysis. *Dent J.* 2022;10(10).
14. Crombie FA, Cochrane NJ, Manton DJ, Palamara JEA, Reynolds EC. Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro. *Caries Res.* 2013;47(3):259–63.
15. Franco S, Cardoso-Martins I, Arantes-Oliveira S, Pessanha S, Marques PF. In vitro polarized Raman analysis for the evaluation of the efficacy of CPP-ACP remineralizing mousse in tooth hypomineralization. *Results Chem.* 2021 Jan;3.
16. Kumar A, Goyal A, Gauba K, Kapur A, Singh SK, Mehta SK. An evaluation of remineralised MIH using CPP-ACP and fluoride varnish: An in-situ and in-vitro study. *European Archives of Paediatric Dentistry.* 2022;23(1):79–87.
17. Bakkal M, Abbasoglu Z, Kargul B. The effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on molar-incisor hypomineralisation: A pilot study. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(2):163–7.
18. Biondi AM, Cortese SG, Babino L, Fridman DE. Comparison of Mineral Density in Molar Incisor Hypomineralization applying fluoride varnishes and casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate. 2017;30:118–23.
19. Özgül BM, Saat S, Sönmez H, Öz FT. Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molar-incisor hypomineralization. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* 2013;38(2):101–5.
20. Can I, Hayriye O, Tugba S. Effects of different remineralization agents on MIH defects : a randomized clinical study. *Clin Oral Investig.* 2022;3227–38.
21. Bhandari R, Thakur S, Singhal P, Chauhan D, Jayam C, Jain T. In vivo comparative evaluation of esthetics after microabrasion and microabrasion followed by casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate on molar incisor hypomineralization-affected incisors. *Contemp Clin Dent.* 2019;10(1):9–15.
22. Baroni C, Marchionni S. MIH supplementation strategies: Prospective clinical and laboratory trial. *J Dent Res.* 2011;90(3):371–6.
23. MIH Supplementation Strategies : Prospective Clinical and. 2011;
24. Olgen IC, Sonmez H, Bezgin T. Effects of different remineralization agents on MIH defects: a randomized clinical study. *Clin Oral Investig.* 2022;26(3):3227–38.

- 
25. Gutiérrez-prieto SJ, Sequeda-castañeda LG, Chacín-nieto GMP, Jaramillo A V, Gloria DRC, Cáceres, Galvis-rinc CM, Abello MP, Gamboa-jaimés FO. In vitro mineral apposition analysis of two Colombian plant extracts on Amelogenesis imperfecta teeth. 2022;(July 2021):336–49.
  26. Papageorgiou SN, van Waas H. Prophylaxis and Desensitizing of MIH Teeth. In: Bekes K, editor. MOLAR INCISOR HYPOMINERALIZATION: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment; 2020. p. 113–25.
  27. William V, Messer LB, Burrow MF. Molar Incisor Hypomineralization: Review and Recommendations for Clinical Management.
  28. Cevc G, Cevc P, Schara M, Skalerič U. The caries resistance of human teeth is determined by the spatial arrangement of hydroxyapatite microcrystals in the enamel. *Nature* 1980; 286(5771):425–6.
  29. Fearne J, Anderson P, Davis GR. 3D X-ray microscopic study of the extent of variations in enamel density in first permanent molars with idiopathic enamel hypomineralisation. *Br Dent J.* 2004 May 22; 196(10):634–8.
  30. Bertacci A, Chersoni S, Davidson CL, Prati C. In vivo enamel fluid movement. *Eur J Oral Sci.* 2007 Jun; 115(3):169–73.
  31. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010; 11(2):59–64.
  32. Schulze KA, Balooch M, Balooch G, Marshall GW, Marshall SJ. Micro-Raman spectroscopic investigation of dental calcified tissues. *J Biomed Mater Res A.* 2004 May 1, 69(2):286–93.
  33. Farah RA, Swain M V., Drummond BK, Cook R, Atieh M. Mineral density of hypomineralised enamel. *J Dent.* 2010 Jan ; 38(1):50–8.
  34. Arnold WH, Gaengler P. Quantitative analysis of the calcium and phosphorus content of developing and permanent human teeth. *Ann Anat.* 2007 Mar 12; 189(2):183–90.
  35. Restrepo M, Jeremias F, Santos-Pinto L, Cordeiro RCL, Zuanon ACC. Effect of Fluoride Varnish on Enamel Remineralization in Anterior Teeth with Molar Incisor Hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent.* 2016; 40(3):207–10.

- 
36. Tartaglia GM, Tadakamadla SK, Connelly ST, Sforza C, Martín C. Adverse events associated with home use of mouthrinses: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019; 10.
  37. Zero DT. Recaldent- evidence for clinical activity. *Adv Dent Res.* 2009;21(1):30-4.
  38. Indrapriyadharshini K, Madan Kumar P, Sharma K, Iyer K. Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions - A systematic review. *Indian J Dent Res.* 2018 Jul 1; 29(4):487–96.
  39. Fagrell TG, Lingström P, Olsson S, Steiniger F, Norén JG. Bacterial invasion of dentinal tubules beneath apparently intact but hypomineralized enamel in molar teeth with molar incisor hypomineralization. *Int J Paediatr Dent.* 2008 Sep; 18(5):333–40.
  40. Mayne RJ, Cochrane NJ, Cai F, Woods MG, Reynolds EC. In-vitro study of the effect of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate on iatrogenic damage to enamel during orthodontic adhesive removal. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011 Jun; 139(6).
  41. Nogueira VKC, Mendes Soares IP, Fragelli CMB, Boldieri T, Manton DJ, Bussaneli DG, et al. Structural integrity of MIH-affected teeth after treatment with fluoride varnish or resin infiltration: An 18-Month randomized clinical trial. *J Dent.* 2021 Feb 1; 105.
  42. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study – PubMed.
  43. Pasini M, Giuca MR, Scatena M, Gatto R, Caruso S. Molar incisor hypomineralization treatment with casein phosphopeptide and amorphous calcium phosphate in children. *Minerva Stomatol.* 2018 Feb 1;67(1):20–5.
  44. Raafat Abdelaziz R, Mosallam RS, Yousry MM. Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontol Scand.* 2011 Nov; 69(6):395–400.
  45. Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Fillery ED. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial. *J Endod.* 2009 Jan; 35(1):1–9
  46. Treating sensitive cervical areas with ozone. A prospective controlled clinical trial – PubMed.



- 
47. Bishara SE, Ostby AW. White Spot Lesions: Formation, Prevention, and Treatment. 2008;
  48. Minimally invasive treatment of white spot enamel lesions – PubMed.
  49. Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker GD, Morgan M V., et al. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2008 Apr; 87(4):344–8.
  50. Penetration of a bonding agent into De- and remineralized enamel in vitro – PubMed.
  51. Pliska BT, Warner GA, Tantbirojn D, Larson BE. Treatment of white spot lesions with ACP paste and microabrasion. *Angle Orthod.* 2012 Sep;82(5):765–9.



## 12. ANEXOS

**Tabla 1 :** Resumen de la pregunta PICO

<b>P</b>	Pacientes odontopediátricos afectados por Hipomineralización Incisivo - Molar
<b>I</b>	Uso de agente fosfopéptido de la caseína – fosfato de calcio amorfo (CPP – ACP)
<b>C</b>	Otros agentes remineralizantes o la no utilización de CPP - ACP
<b>O</b>	Mejores resultados en la remineralización del esmalte

**Tabla 2:** Resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

BASE DE DATOS	BÚSQUEDA	Nº DE ARTÍCULOS	FECHA DE BÚSQUEDA
<b>PubMed</b>	(((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization[MeSH Terms])) OR (Hypomineralization, Molar Incisor[MeSH Terms])) OR (Hypoplastic enamel[MeSH Terms])) AND (((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent))) AND (((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND ((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity))	20	10/2022 – 02/2023
<b>Scopus</b>	(ALL(((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization)) OR (Hypomineralization, Molar Incisor)) OR (Hypoplastic enamel)) AND ALL((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent)) AND ALL(((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents)) AND ALL((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity))) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"DENT"))	38	10/2022 – 02/2023
<b>Web Of Science</b>	((((TS=(((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization)) OR (Hypomineralization, Molar Incisor)) OR (Hypoplastic enamel))) AND TS=((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (retardent))) AND TS= ((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND TS=(((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity)) OR ((Enamel remineralization) AND (dentinal hypersensitivity)))	7	10/2022 – 02/2023

**Tabla 3:** Tabla de las palabras claves empleadas para el presente estudio

Palabras clave del tema (en Español)	Palabras clave para la búsqueda (en Inglés)	Abreviaturas/Siglas
Hipomineralización Incisivo – Molar	Molar - Incisor Hypomineralization	MIH
Fosfopéptido de la caseína – fosfato de calcio amorfo	Casein phosphopeptide- amorphous calcium phosphate nanocomplex OR tooth mousse OR GC tooth mousse OR Recaldent.	CPP - ACP

**Tabla 4:** Tabla resumida de los criterios de inclusión y de los criterios de exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios sobre pacientes odontopediátricos con MIH o dientes extraídos con MIH donde se aplica CPP – ACP.	Estudios que hablan sólo de CPP – ACP o estudios que hablan sólo de MIH.
Artículos en español, italiano e inglés.	Estudios que NO relacionan el CPP-ACP con el MIH.
Fecha de publicación : entre 2010 y 2022.	Estudios que incluyen niños mayores de 17 años y pacientes alérgicos a la proteína de la leche (caseína).
Estudios en vivo, estudios in vitro, estudios clínicos aleatorizados, estudios pilotos, estudios comparativos, estudios de serie de casos, estudios de cohorte, estudios longitudinales.	Artículos de : revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, meta- análisis, estudios en animales y estudios de un caso.

**Tabla 5 a** : Registro de la forma de medición de la variable principal.

AUTORES Y AÑO	VARIABLE PRINCIPAL : REMINERALIZACIÓN DEL ESMALTE	MÉTODOS DE MEDICIÓN
<b>Cardoso-Martins I. y cols. 2022 (13).</b>	Prueba de Microdureza Vickers	Cada muestra se sacó de la solución de Hanks, se lavó con agua destilada durante 5 segundos, se secó con papel absorbente, se colocó en un soporte y se analizó con la prueba de microdureza Vickers (Vickers Hardness tester, Duramin 5, Struers) antes y después del tratamiento. La microdureza se midió en tres áreas diferentes de cada muestra (4 mediciones se realizaron en el área hipomineralizada, 4 en el área de transición y 4 fuera del área hipomineralizada), y los resultados se registraron para su análisis.
<b>Olgen IC. y cols. 2022 (24).</b>	Método de fluorescencia láser, DIAGNOdent (KaVo)	Se realizaron mediciones con el método de fluorescencia láser (DIAGNOdent, KaVo, Biberach, Alemania), tomadas en la zona del defecto del diente con MIH, en la zona intacta más alejada fuera de los límites del defecto en el mismo diente y en el diente de control. Dado que la placa afecta a las mediciones, los dientes se limpiaron con cepillos de cerdas antes de cada medición y se secaron al aire. Para las mediciones de fluorescencia láser de las superficies dentales evaluadas visualmente bajo la luz se seleccionó la punta A del aparato DIAGNOdent (KaVo, Biberach, Alemania) y se calibró el aparato según las instrucciones del fabricante. Cada medición se repitió 3 veces y se registró el valor medio de las mediciones. El aparato se recalibró antes de cada medición.
<b>Gutiérrez-Prieto SJ. y cols. 2022 (25).</b>	Espectroscopía Raman	El procedimiento de espectroscopia Raman fue el siguiente: cada muestra se colocó en un portaobjetos y se puso en el espectroscopio. Se incidió un haz de luz en un punto previamente establecido en el esmalte del diente y se realizó la lectura a través de uno de los software's descritos. ToupView permitía la inspección de superficies y OceanView permitía leer los espectros.
<b>Kumar A. y cols. 2022 (16).</b>		Las placas de esmalte se colocaron bajo un Microscopio de Barrido de Emisión

	Microscopio de barrido de emisión de campo (FESEM) + espectroscopía de energía dispersa (EDS)	de Campo (FESEM) para analizar la ultraestructura y bajo Espectroscopía de Energía Dispersiva (EDS) para evaluar el contenido mineral. Las placas de esmalte se lavaron, se secaron y se fijaron a un soporte de aluminio con una cinta adhesiva doble; la superficie del esmalte montado se pulverizó con platino utilizando una unidad de pulverización de platino fino al vacío y posteriormente se formó una capa de platino en todas las superficies de las placas de esmalte. Las imágenes se obtuvieron utilizando un detector de electrones secundario a una distancia de 10 mm, una alta tensión de 10 kV y una sonda de 500 A con aumentos de 1000×, 2000×
<b>Franco S. y cols. 2021 (15).</b>	Microscopía Raman polarizada	Previo al análisis Raman, los dientes pasaron por un protocolo profiláctico. Se utilizó un cepillo de pulido con pasta de piedra pómez en pieza de mano de baja rotación (0,04 mg de piedra pómez; 0,8 mL de agua) durante 60 s. Luego, las muestras se lavaron con agua destilada durante 60 s y se sometieron a un baño de ultrasonido en etanol al 100 % durante otros 60 s utilizando el dispositivo de limpieza electrónico Branson® M2800-E, Emerson. Las muestras se almacenaron en la solución de Hanks en el refrigerador durante un máximo de 3 días hasta las mediciones de Raman. Buchwald et al. evaluaron la influencia de la solución de almacenamiento en el esmalte humano, considerando los diversos parámetros que se evalúan con microscopía Raman y no encontraron diferencias significativas después del almacenamiento en solución de Hank por un período de hasta 90 días.
<b>Papageorgiou, S.N. y cols. 2020 (26).</b>	Clínicamente	Este capítulo describe los diferentes enfoques sugeridos para la profilaxis y la desensibilización de los dientes MIH y evalúa críticamente la evidencia existente de estudios clínicos que podrían usarse para recomendaciones clínicas.
<b>Bhandari R. y cols. 2019 (21).</b>	Fotografías y método CIELAB	La evaluación fotográfica fue realizada por dos examinadores capacitados; las fotografías se designaron aleatoriamente para evitar el sesgo de medición. Posteriormente, las

		<p>decoloraciones de los dientes blancos se delinearon en la pantalla y se tomaron los colores de las decoloraciones de los dientes blancos en tres puntos (en el centro, en la periferia y uno entre estos dos puntos de la lesión) para obtener una puntuación promedio y se midió usando el espacio de color método CIELAB (Commission Internationale de l'Eclairage).</p>
<b>Bakkal M. y cols. 2017 (17).</b>	DIAGNOdent (KaVo)	<p>Tras el aislamiento de los dientes, se utilizó el DIAGNOdent con sonda oclusal para obtener valores cuantitativos de las superficies de esmalte hipomineralizadas. Todas las mediciones se realizaron con la misma sonda (DIAGNODENT light probe A). Antes de su uso diario, el DIAGNOdent se calibró con respecto a un estándar cerámico según las directrices del fabricante. Tras el secado al aire durante unos 5 s con la jeringa de aire de la unidad dental, se tomaron al menos tres lecturas de cada zona hipomineralizada, y la media se re guardó como las lecturas de referencia.</p>
<b>Biondi AM. y cols. 2017 (18).</b>	Laser de fluorescencia (LF), DIAGNOdent (KaVo)	<p>Todas las determinaciones fueron realizadas por un único operador que fue calibrado en el uso del aparato y que calibró el instrumento antes de cada lectura siguiendo las recomendaciones del fabricante. Después de secar el esmalte con una jeringa triple durante aproximadamente 8", se midió la fluorescencia láser (LF) de las superficies lisas del esmalte con opacidades de color blanco cremoso (Mi) y marrón amarillento (Mo) de más de 2 mm de diámetro. Los valores de LF se registraron en el día 0 (línea de base) y en los días 15, 30 y 45; los agentes remineralizantes se aplicaron inmediatamente después de las lecturas de LF en la línea de base y en los días 15 y 30. Los datos correspondientes a las lesiones de Mi y Mo se analizaron por separado; se calculó para cada paciente el LF medio de los dientes examinados en la línea de base y a los 15, 30 y 45 días, así como el porcentaje de variación del LF medio a lo largo del periodo de 45 días.</p>
<b>Crombie FA. y cols. 2013 (14).</b>		<p>Las imágenes radiográficas producidas se examinaron con microscopía de luz</p>

	<p>Microrradiografía transversal y Microscopía de luz polarizada</p>	<p>transmitida y las imágenes se capturaron con Image Pro Plus (Media Cybernetics, EE.UU.) y se analizaron con Image ToolTM (UTHSCSA, EE.UU.). Se midió el espesor de la sección y se utilizó la ecuación de Ang- mar et al. [1963] para determinar el contenido mineral (vol% min). Para cada lado de prueba y control de una lesión se tomaron seis perfiles de línea a cada lado de la interfaz. Tras la microrradiografía, las muestras se examinaron con un microscopio de luz polarizada utilizando aire, agua y soluciones de Thoulet con índices de refracción de 1,41 y 1,47 como medios de imbibición.</p>
<p><b>Ozgül BM. Y cols. 2013 (19).</b></p>	<p>Escala visual analógica (EVA).</p>	<p>Las respuestas a los estímulos de frío se registraron mediante la EVA antes del tratamiento e inmediatamente después, una semana después y cuatro semanas después del tratamiento. A las cuatro semanas, tras el registro de las puntuaciones de la EVA, se repitió el protocolo de tratamiento y se registraron las respuestas a los estímulos de frío inmediatamente y después de 8 semanas (tres meses después del tratamiento inicial). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0.</p>
<p><b>Baroni C. y cols. 2011 (22).</b></p>	<p>Biopsias in vitro SEM (scanning electron microscopy) y análisis ESEM/espectroscopía EDX (Energy Dispersive X-ray Analysis)</p>	<p>Biopsias in vitro SEM: se tomaron 15 cúspides o biopsias laterales de elementos sometidos a restauración antes del tratamiento reconstructivo (T0), desgastando perpendicularmente la superficie porosa hasta el esmalte normal con una fresa de diamante redonda de pequeño tamaño (FG 200 Intensiv, Swiss Dental Products, Grancia, Suiza), y fracturando después la cúspide con unas pinzas. Se desgastaron y fracturaron 15 fragmentos más después de que los pacientes hubieran tomado el suplemento durante 3 años (T3). Estas biopsias mínimamente invasivas se eligieron de tejidos no cariosos y se obtuvieron de dientes restaurados temporalmente con bandas de ortodoncia cementadas y rellenas con óxido de zinc-eugenol (IRM) o con relleno temporal. Las muestras se fijaron, se deshidrataron y se sometieron a un tratamiento de paladio-oro para su análisis por MEB a bajo y alto aumento. ESEM/EDX : Se recogieron</p>



		15 fragmentos T0 no suplementados y 15 fragmentos T3 suplementados, se refrigeraron y se analizaron mediante ESEM (Quanta 200, FEI, Hillsboro, OR, USA)/EDX (INCA 300, Oxford Instrument, Tubney Woods, Abingdon, Oxfordshire, UK) a bajo y alto aumento.
--	--	---

**Tabla 5 b** : Características de los estudios incluidos.

AUTOR Y AÑO	TIPO DE ESTUDIO	Nº PACIENTES	EDAD PACIENTES	TIEMPO SEGUIMIENTO (mes)	TIPO DE DEFECTO	DIENTES AFECTADOS	REMINERALIZACIÓN	DESENSIBILIZACIÓN	VARIABLE
<i>Cardoso Martins I. y cols. 2022 (13)</i>	In-Vitro	-	-	1	Lesiones blancas y amarillas	15	Si	No	Prueba Microdureza Vickers
<i>Olgen I.C. y cols. 2022 (24)</i>	ECA	67	6-9	24	Defectos blanco-crema y amarillo-marrón	120	Si	No	Fluorescencia láser DIAGNOdent (KaVo)
<i>Kumar A. y cols. 2022 (16)</i>	ECA	30	8-16	6	Hipomineralización	30	Si	No	Microscopio de barrido de emisión de campo (FESEM) + espectroscopía de energía dispersa (EDS)
<i>Franco S. y cols. 2021 (15)</i>	In- Vitro	-	-	-	Opacidades blancas y amarillas	12	Si	No	Microscopía Raman polarizada
<i>Papageorgiou, S.N. y cols. 2020 (26)</i>	Ensayo Clínico	-	-	1	Hipomineralización	-	Si	Si	Clínicamente
<i>Bhandari R. y cols. 2019 (21)</i>	ECA	-	7-16	6	MIH Grado I	46	Si	No	Fotografías + método CIELAB

<b>Bakkal M. y cols. 2017 (17)</b>	Estudio piloto	461	7-12	1	Hipomineralización con color blanco, cremoso o amarillo, marrón claro +hipersensibilidad	38	Si	Si	Fluorescencia láser DIAGNOdent (KaVo)
<b>Biondi A.M. y cols. 2017 (18)</b>	Estudio Experimental	55	6-17	1.5	Lesiones leves y moderadas	92	Si	Si	Fluorescencia láser DIAGNOdent (KaVo)
<b>Crombie F.A. y cols. 2013 (14)</b>	In - Vitro	-	-	0.5	Hipomineralización con porosidad variable	6	Si	No	Micro-radiografía transversal y microscopía de luz polarizada
<b>Ozgül B.M. y cols. 2013 (19)</b>	Estudio de Cohorte	42	7-12		Lesión blanco-crema y amarillo-marrón	120	Si	Si	Escala visual analógica (EVA)
<b>Baroni C. y cols. 2011 (22)</b>	Ensayo Clínico	30	6-9	36	Hipomineralización	-	Si	No	SEM (microscopía electrónica de barrido) + ESEM (microscopía electrónica de barrido ambiental)

**Tabla 10:** Escala modificada de Arrive y Consort para Estudios In-vitro (N=5) completa con descripción de cada ítem.

<u>Autor y año</u> : Kumar A. y cols. , 2022 (16).		
<u>ÍTEM</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>	<u>GRADO</u>
1	<b><u>Título</u></b>	(1)Inexacto/no conciso <b>(2)Conciso/adecuado</b>
2	<b><u>Resumen:</u></b> ya sea un resumen estructurado de los antecedentes, objetivos de investigación, métodos experimentales clave, principal hallazgos y conclusión del estudio o auto contenido (debe contener suficiente información para permitir una buena comprensión de la justificación del enfoque).	(1)Claramente inadecuado (2)Posiblemente precisa <b>(3)Claramente precisa</b>
3	<b><u>Introducción:</u></b> experimental y antecedentes, explicación, enfoque de justificación/hipótesis.	<b>(1)Insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente/algo información (3)Claramente cumple/suficiente
4	<b><u>Introducción:</u></b> objetivos de preprimaria y secundaria para el experimentos (objetivos primarios/secundarios específicos).	<b>(1)No está claramente establecido</b> (2)Claramente establecido
5	<b><u>Métodos:</u></b> diseño del estudio explicado número de experimentos y grupos de control, pasos para reducir el sesgo (demostrando la consistencia del experimento (hecho más de una vez), detalle suficiente para la replicación, cegamiento en la evaluación, etc.).	(1)Claramente insuficiente (2)Posiblemente suficiente <b>(3)Claramente suficiente</b>
6	<b><u>Métodos:</u></b> detalles precisos del procedimiento experimental (es decir, cómo, cuándo, dónde y por qué).	(1)Claramente insuficiente (2)Posiblemente suficiente <b>(3)Claramente suficiente</b>
7	<b><u>Métodos:</u></b> Cómo se determinó el tamaño de la muestra (detalles del control y grupo experimental) y cálculo del tamaño de la muestra.	(1)Si (2)Incierto/incompleto <b>(3)Adecuado/claro</b>
8	<b><u>Métodos:</u></b> detalles de métodos y análisis estadísticos (métodos estadísticos utilizados para comparar grupos).	<b>(1)Si</b> (2)Incierto/incompleto (3)Adecuado/claro
9	<b><u>Resultados:</u></b> explicación de cualquier dato excluido, resultados de cada análisis con una medida de precisión como desviación o error estándar o intervalo de confianza.	(1)Si <b>(2)Incierto/incompleto</b> (3)Adecuado/claro
10	<b><u>Discusión:</u></b> interpretación/implicación científica, limitaciones, y generalizabilidad/traducción.	(1)Claramente inadecuado <b>(2)Posiblemente exacto</b> (3)Claramente precisa
11	<b><u>Declaración de conflictos potenciales y divulgación de financiamiento.</u></b>	<b>(1) No</b> (2) Si
12	<b><u>Publicación en una revista revisada por pares.</u></b>	<b>(1)No</b> (2)Si

<u>Autor y año</u> : Cardoso-Martins I. y cols. , 2022 (13).		
<u>ÍTEM</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>	<u>GRADO</u>
1	<b><u>Título</u></b>	(1)Inexacto/no conciso <b>(2)Conciso/adecuado</b>
2	<b><u>Resumen:</u></b> ya sea un resumen estructurado de los antecedentes, objetivos de investigación, métodos experimentales clave, principal hallazgos y conclusión del estudio o auto contenido (debe contener suficiente información para permitir una buena comprensión de la justificación del enfoque).	(1)Claramente inadecuado <b>(2)Posiblemente precisa</b> (3)Claramente precisa
3	<b><u>Introducción:</u></b> experimental y antecedentes, explicación, enfoque de justificación/hipótesis.	(1)Insuficiente <b>(2)Posiblemente suficiente/algo información</b> (3)Claramente cumple/suficiente
4	<b><u>Introducción:</u></b> objetivos de preprimaria y secundaria para el experimentos (objetivos primarios/secundarios específicos).	<b>(1)No está claramente establecido</b> (2)Claramente establecido
5	<b><u>Métodos:</u></b> diseño del estudio explicado número de experimentos y grupos de control, pasos para reducir el sesgo (demostrando la consistencia del experimento (hecho más de una vez), detalle suficiente para la replicación, cegamiento en la evaluación, etc.).	(1)Claramente insuficiente <b>(2)Posiblemente suficiente</b> (3)Claramente suficiente
6	<b><u>Métodos:</u></b> detalles precisos del procedimiento experimental (es decir, cómo, cuándo, dónde y por qué).	<b>(1)Claramente insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente (3)Claramente suficiente
7	<b><u>Métodos:</u></b> Cómo se determinó el tamaño de la muestra (detalles del control y grupo experimental) y cálculo del tamaño de la muestra.	(1)Si <b>(2)Incierto/incompleto</b> (3)Adecuado/claro
8	<b><u>Métodos:</u></b> detalles de métodos y análisis estadísticos (métodos estadísticos utilizados para comparar grupos).	(1)Si (2)Incierto/incompleto <b>(3)Adecuado/claro</b>
9	<b><u>Resultados:</u></b> explicación de cualquier dato excluido, resultados de cada análisis con una medida de precisión como desviación o error estándar o intervalo de confianza.	<b>(1)Si</b> (2)Incierto/incompleto (3)Adecuado/claro
10	<b><u>Discusión:</u></b> interpretación/implicación científica, limitaciones, y generalizabilidad/traducción.	(1)Claramente inadecuado <b>(2)Posiblemente exacto</b> (3)Claramente precisa
11	<b><u>Declaración de conflictos potenciales y divulgación de financiamiento.</u></b>	<b>(1) No</b> (2) Si
12	<b><u>Publicación en una revista revisada por pares.</u></b>	(1)No <b>(2)Si</b>

<u>Autor y año</u> : Franco S. y cols. , 2021 (15).		
<u>ÍTEM</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>	<u>GRADO</u>
1	<u>Título</u>	(1)Inexacto/no conciso <b>(2)Conciso/adecuado</b>
2	<u>Resumen</u> : ya sea un resumen estructurado de los antecedentes, objetivos de investigación, métodos experimentales clave, principal hallazgos y conclusión del estudio o auto contenido (debe contener suficiente información para permitir una buena comprensión de la justificación del enfoque).	<b>(1)Claramente inadecuado</b> (2)Posiblemente precisa (3)Claramente precisa
3	<u>Introducción</u> : experimental y antecedentes, explicación, enfoque de justificación/hipótesis.	<b>(1)Insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente/algo información (3)Claramente cumple/suficiente
4	<u>Introducción</u> : objetivos de preprimaria y secundaria para el experimentos (objetivos primarios/secundarios específicos).	<b>(1)No está claramente establecido</b> (2)Claramente establecido
5	<u>Métodos</u> : diseño del estudio explicado número de experimentos y grupos de control, pasos para reducir el sesgo (demostrando la consistencia del experimento (hecho más de una vez), detalle suficiente para la replicación, cegamiento en la evaluación, etc.).	(1)Claramente insuficiente (2)Posiblemente suficiente <b>(3)Claramente suficiente</b>
6	<u>Métodos</u> : detalles precisos del procedimiento experimental (es decir, cómo, cuándo, dónde y por qué).	<b>(1)Claramente insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente (3)Claramente suficiente
7	<u>Métodos</u> : Cómo se determinó el tamaño de la muestra (detalles del control y grupo experimental) y cálculo del tamaño de la muestra.	(1)Si (2)Incierto/incompleto <b>(3)Adecuado/claro</b>
8	<u>Métodos</u> : detalles de métodos y análisis estadísticos (métodos estadísticos utilizados para comparar grupos).	<b>(1)Si</b> (2)Incierto/incompleto (3)Adecuado/claro
9	<u>Resultados</u> : explicación de cualquier dato excluido, resultados de cada análisis con una medida de precisión como desviación o error estándar o intervalo de confianza.	(1)Si (2)Incierto/incompleto <b>(3)Adecuado/claro</b>
10	<u>Discusión</u> : interpretación/implicación científica, limitaciones, y generalizabilidad/traducción.	(1)Claramente inadecuado <b>(2)Posiblemente exacto</b> (3)Claramente precisa
11	<u>Declaración de conflictos potenciales y divulgación de financiamiento.</u>	<b>(1) No</b> (2) Si
12	<u>Publicación en una revista revisada por pares.</u>	<b>(1)No</b> (2)Si

<u>Autor y año</u> : Crombie F. y cols. , 2013 (14).		
<u>ÍTEM</u>	<u>DESCRIPCIÓN</u>	<u>GRADO</u>
1	<b><u>Título</u></b>	(1)Inexacto/no conciso <b>(2)Conciso/adecuado</b>
2	<b><u>Resumen:</u></b> ya sea un resumen estructurado de los antecedentes, objetivos de investigación, métodos experimentales clave, principal hallazgos y conclusión del estudio o auto contenido (debe contener suficiente información para permitir una buena comprensión de la justificación del enfoque).	<b>(1)Claramente inadecuado</b> (2)Posiblemente precisa (3)Claramente precisa
3	<b><u>Introducción:</u></b> experimental y antecedentes, explicación, enfoque de justificación/hipótesis.	<b>(1)Insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente/algo información (3)Claramente cumple/suficiente
4	<b><u>Introducción:</u></b> objetivos de preprimaria y secundaria para el experimentos (objetivos primarios/secundarios específicos).	<b>(1)No está claramente establecido</b> (2)Claramente establecido
5	<b><u>Métodos:</u></b> diseño del estudio explicado número de experimentos y grupos de control, pasos para reducir el sesgo (demostrando la consistencia del experimento (hecho más de una vez), detalle suficiente para la replicación, cegamiento en la evaluación, etc.).	<b>(1)Claramente insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente (3)Claramente suficiente
6	<b><u>Métodos:</u></b> detalles precisos del procedimiento experimental (es decir, cómo, cuándo, dónde y por qué).	<b>(1)Claramente insuficiente</b> (2)Posiblemente suficiente (3)Claramente suficiente
7	<b><u>Métodos:</u></b> Cómo se determinó el tamaño de la muestra (detalles del control y grupo experimental) y cálculo del tamaño de la muestra.	(1)Si <b>(2)Incierto/incompleto</b> (3)Adecuado/claro
8	<b><u>Métodos:</u></b> detalles de métodos y análisis estadísticos (métodos estadísticos utilizados para comparar grupos).	(1)Si <b>(2)Incierto/incompleto</b> (3)Adecuado/claro
9	<b><u>Resultados:</u></b> explicación de cualquier dato excluido, resultados de cada análisis con una medida de precisión como desviación o error estándar o intervalo de confianza.	<b>(1)Si</b> (2)Incierto/incompleto (3)Adecuado/claro
10	<b><u>Discusión:</u></b> interpretación/implicación científica, limitaciones, y generalizabilidad/traducción.	(1)Claramente inadecuado <b>(2)Posiblemente exacto</b> (3)Claramente precisa
11	<b><u>Declaración de conflictos potenciales y divulgación de financiamiento.</u></b>	<b>(1) No</b> (2) Si
12	<b><u>Publicación en una revista revisada por pares.</u></b>	<b>(1)No</b> (2)Si

***Anexo 1 : Guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses).***

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	0
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2 – 4
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	9 – 21
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	23 – 25
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	33 – 34
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	28 – 32
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	28 – 32
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	34
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	35
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	36 – 37
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	36 – 37
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	-
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	37 – 37
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	34 – 37
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	34 – 37
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	39
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	33 – 34
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	42
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	-
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	43 – 45
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	45 – 46
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	-



Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	57 – 63
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	63 – 64
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	63 – 64
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	64 – 66
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	-
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	-
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

**Anexo 2** : Artículo

**USE OF AMORPHOUS CASEIN PHOSPHOPEPTIDE-  
CALCIUM PHOSPHATE FOR REMINERALIZATION OF  
TEETH AFFECTED BY INCISOR-MOLAR  
HYPOMINERALIZATION: A SYSTEMATIC REVIEW.**

**Short title : Use of CPP-ACP for remineralization of teeth affected by  
MIH: A Systematic Review.**

**Authors:**

**Benedetta CALIGNANO <sup>1</sup> ; Paula ANDRÉS PLANELLS <sup>2</sup> .**

1 Student of the European University of Valencia, Spain. Faculty of Health Sciences.  
Department of Dentistry.

2 Professor at the European University of Valencia, Spain. Faculty of Health Sciences.  
Department of Dentistry.

**Correspondence address:**

Benedetta Calignano

Paseo Alameda 7, Valencia

46010 – Valencia

[calignano\\_benedetta@hotmail.it](mailto:calignano_benedetta@hotmail.it)

## **Abstract**

**Introduction:** The term Incisor-Molar Hypomineralization (MIH) is defined as a hypomineralization of systemic origin, which is presented as qualitative defects in the enamel of one to four first permanent molars and it is frequently associated with affected incisors. Clinical signs and associated problems classify MIH as mild, moderate and severe. No specific factor is considered as a cause of MIH, therefore its etiology is unknown. Identification of patients at risk for MIH and early diagnosis may lead to more effective and conservative treatment.

**Objectives:** To evaluate whether CPP-ACP provides remineralization in the dental enamel of patients affected by MIH and whether it reduces dentin hypersensitivity. To compare CPP-ACP with other remineralizing agents to evaluate its efficacy in comparison with others, as well as to evaluate whether it improves the esthetics of incisors.

**Method:** The systematic review was carried out following the PRISMA 2020 guidelines. The literature published from 2010 to 2022 was searched in PubMed, Scopus and Web of Science.

**Results:** Of 65 studies, 10 were included in the present study. The standard deviation (SD) was evaluated and the arithmetic mean of each included study was calculated for the main variable and for each of the secondary variables. There was a significant increase in the remineralization of the enamel of teeth affected by MIH when applying the CPP-ACP agent, evaluated through the increase in the atomic weight (%) of the structures that compose the enamel. There was also a decrease in tooth sensitivity when comparing different remineralizing agents and an esthetic improvement. **Discussion:** Despite the limitations, the CPP-ACP agent seems to achieve a good remineralization of the dental enamel, as well as an improvement in dentin hypersensitivity and esthetics.

**Key words:** *Molar incisor hypomineralization, Hypomineralized primary second molars, Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, Casein, Hypoplastic Enamel, Dental remineralization, Toothpaste, Tooth mousse, Recaldent, Dentinary hypersensitivity.*

## **Introduction**

The term Incisor-Molar Hypomineralization (MIH) was first introduced in 2001 and was defined as a "hypomineralization of systemic origin, presenting as qualitative defects in the enamel of one to four first permanent molars (FPM) and frequently associated with affected incisors"(1). To diagnose MIH, at least one FPM has to be affected, and the more molars and incisors affected, the more severe the defect it is. Regarding the term, demarcated opacities of the same type as MIH have been observed in primary second molars, cusp tips of permanent canines, permanent second molars and premolars, and therefore, there is a risk that the term MIH may be misleading, but for the time being it is preferable to keep the term MIH with its classical definition, as it has been established by the EAPD (European Academy of Paediatric Dentistry) criteria (2). The clinical signs and problems associated with MIH are multiple and include: caries, opacities, enamel disintegration (3), atypical restorations, tooth sensitivity, presence of extracted teeth, behavioral management problems due to dental fear and anxiety related to pain experienced by patients, occasional molar eruption difficulties, esthetic problems, negative impact on the child's performance, and financial concerns for families (1). Its prevalence has been shown to range from 2.8% to 44% and varies by country, region and age group. MIH was initially described as an idiopathic defect; today no specific factor is considered as a cause of MIH and its etiology is unknown (3). The ideal time to diagnose MIH is as soon as it is clinically apparent (1). The examination for MIH should be performed at the age of 8 years, since all first molars and most of the incisors have erupted. The EAPD criteria are used for diagnosis (4). In the examination, the lesions must be larger than 1 mm to be registered as MIH. Identification of patients at risk for MIH and early diagnosis can lead to more effective and conservative treatment (1). According to the authors the defects are divided into 3 different severity levels: mild, moderate and severe and depending on the severity and the type of tooth, molar or incisor, one treatment or another will be needed. The aim of the present review was to systematically review the following question: "In a group of pediatric dentistry patients affected by MIH, does the use of CPP-ACP with respect to those using other

remineralizing agents or none at all, obtain better results in terms of enamel remineralization?"

### **Material and methods**

The present systematic review was conducted following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guideline statement (5).

### **PICO question**

The question format was established according to the PICO structured question:

- P (population): Pediatric dentistry patients affected by Incisor-Molar Hypomineralization.
  - I (intervention): Use of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate casein-phosphopeptide agent (CPP-ACP).
  - C (comparison): Other remineralizing agents or no use of CPP-ACP
  - O (results): Better results in enamel remineralization.
- 
- O1: To evaluate if the CPP-ACP agent provides remineralization in the dental enamel of patients affected by MIH.
  - O2: To evaluate if the CPP-ACP agent decreases dentin hypersensitivity, typical of patients with MIH.
  - O3: To compare CPP-ACP with other remineralizing agents to evaluate its efficacy against others.
  - O4: To evaluate if CPP-ACP provides improvement in the esthetics of incisors affected by MIH.

### **Eligibility Criteria**

Inclusion criteria were:

- Type of patient: Studies on pediatric dentistry patients with MIH or extracted teeth with MIH where CPP - ACP is applied.
- Type of article: Articles in English, Italian and Spanish.
- Date of publication : between 2010 and 2022.

- Type of studies: In vivo studies, in vitro studies, randomized clinical studies, pilot studies, comparative studies, case series studies, Cohort studies, longitudinal studies.

The exclusion criteria were: studies that only discuss CPP-ACP or studies that only discuss MIH, studies that do not relate CPP-ACP to MIH, studies that include children older than 17 years and patients allergic to milk protein (casein), and by type of article: systematic reviews, literature reviews, meta-analyses, animal studies and single-case studies. No restrictions were imposed according to the year of publication. When necessary, authors were contacted to clarify missing information.

### **Information sources and search strategy**

An automated search was carried out in three major databases (PubMed, Scopus and Web of Science) with the following keywords: “Molar incisor hypomineralization”, “Hypomineralized primary second molars”, “Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate”, “Casein”, “Hypoplastic Enamel”, “Dental remineralization”, “Toothpaste”, “Tooth mousse”, “Recaldent”, “Dentinary hypersensitivity”. Keywords were combined with AND and OR Boolean operators, as well as controlled terms ("MeSH" for Pubmed) in an attempt to obtain the best and broadest search results. The Pubmed search was as follows: ((((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization[MeSH Terms])) OR (Hypomineralization, Molar Incisor[MeSH Terms])) OR (Hypoplastic enamel[MeSH Terms])) AND (((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent))) AND (((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND ((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity)). Filters: Humans, English, French, Italian, Spanish. In order to identify any eligible studies that the initial search might have missed, the search was completed with a review of the references provided in the bibliography of each of the studies. Alternatively, a hand search of scientific articles was conducted.

### **Study selection process**

A three-stage selection process was carried out. The selection of studies was carried out independently by two reviewers (BC, PAP). The first stage was filtered by titles in order to eliminate irrelevant publications. In the second stage we screened by abstract and abstract and selected according to study type, type of enamel remineralizing material, type of intervention, number of patients, and outcome variables. In the third stage, we filtered according to the reading of the full text and proceeded to data extraction using a data collection form previously developed to confirm the eligibility of the studies. Disagreements between reviewers at each stage were resolved by discussion and, when necessary, a third reviewer was consulted. The degree of agreement regarding the inclusion of potential studies was calculated by k-statistics (Cohen kappa test) for the second and third screening stages.

### **Data extraction**

The following information was extracted from the studies and was arranged according to the criteria: authors with year of publication, type of study, number of patients, patient age, follow-up time, type of defect (typology and color of MIH lesions), teeth affected and number, degree of remineralization achieved, dental desensitization achieved, measurement of variables, and esthetic gain where available. To measure the enamel remineralization achieved (main objective), the variables found were divided into 3 groups. Several microscopes were used in most cases (Group 1): Field Emission Scanning Emission Microscope (FESEM), Polarized Light Microscope, Scanning Electron Microscope (SEM). In addition tests measuring the hardness of the affected tooth enamel (Group 2), using Vickers Microhardness Test and; finally tests using DiagnoDent KaVo, Fluorescence Laser (LF), Raman Spectroscopy, Energy Dispersive Spectroscopy (EDS). (Group 3). To measure the decrease in dentin hypersensitivity (secondary objective), subjective tests such as the visual analog scale (VAS) were used to measure the intensity of pain reported by each patient. Another secondary objective was to evaluate the esthetic gain of the incisors affected by MIH, this variable was measured by means of photographs.



### **Quality assessment**

The assessment of the risk of bias was evaluated by two reviewers (BC, PAP) with the aim of analyzing the methodological quality of the included articles. The modified ARRIVE and CONSORT Scale (6) was used to assess the quality of the in-vitro studies. For the evaluation of the quality of the randomized clinical studies (experimental study), the Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>) was used. For the quality assessment of prospective cohort studies (observational studies), the NEWCASTLE-OTTAWA SCALE was used (7). It was considered "low risk of bias" in the case of a star score >6 and "high risk of bias" in the case of a score  $\leq 6$ . The degree of inter-examiner agreement of the methodological quality assessment was obtained with Cohen's kappa test, following the scale proposed by Landis and Koch (8).

### **Data synthesis**

In order to summarize and compare the variables of the results between the different studies, the means of the values of the main variables were grouped according to the type of study. Since the means found in the studies analyzed came from results given by electron microscopy and fluorescence techniques in most cases, and/or enamel hardness indexes to determine dental remineralization, it was necessary to calculate the weighted mean in order to obtain more representative and summarized results. For enamel remineralization the mean value of microhardness, given by changes in mineral content and calcium and phosphate depolarization index, standard deviation and ranges of laser fluorescence readings were calculated for each dental product applied. For dental hypersensitivity we calculated the means found through the application of mechanical and thermal stimuli. This was done for all the outcome variables analyzed and for each of the study groups.

## **Results**

### **Selection of studies**

A total of 65 articles were obtained from the initial search process: Medline-PubMed (n = 20), SCOPUS (n = 38) and Web Of Science (n = 7). In addition, 1 additional study was obtained through the manual search, thus obtaining a total of 66 articles. Of these publications, 24 were identified as potentially eligible articles by screening by title and

abstract. Full-text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 10 articles met the inclusion criteria and were incorporated into the present systematic review. Details of the literature search and article selection process were summarized in the PRISMA Flow Chart (Fig. 1). The K value for interexaminer agreement on the inclusion of studies was 0.65 for titles and abstracts and 0.70 for full texts, indicating "good" agreement and strength of agreement in both cases, according to the criteria of Landis and Koch (8).

### **Analysis of the characteristics of the reviewed studies**

The present studies reviewed were published between 2011 and 2022 and were: In-vitro studies, prospective Cohort studies, experimental studies, in particular two Randomized Clinical Trials (RCT) and one non-randomized. They were conducted in several countries in 4 different continents: Asia (n=5), Europe (n=3), South America (n=2) and finally Oceania (n=1). As for the participants, the sample size of the included studies was a total of 723 children. The age of the participating children ranged from 6 years to 17 years, with similar numbers of males and females included. All the studies underwent the process of examiner calibration. Of the 10 studies, only 6 involved randomization of patients, while in the other 5 studies patient selection was not randomized.

### **Assessment of methodological quality**

Of the 10 articles chosen for the present systematic review, risk of bias assessment was performed using the COCHRANE scale for experimental RCTs (randomized clinical trials) in Fig.2. In addition, risk of bias assessment was performed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) in Fig.3 to assess the risk of bias of prospective Cohort studies (observational studies). Of these three studies (n=3), two articles present 5 stars or HIGH RISK OF BIAS (when we have a score  $\leq 6$ ), while a single article presents 7 stars, or LOW RISK OF BIAS (in the case of a star score  $>6$ ). Finally, for the evaluation of the In-Vitro studies (n=4), the modified ARRIVE AND CONSORT scale was used (Fig.4). Articles scoring between 0 and 3 were classified as low risk of bias, those scoring between 4 and 7 as moderate risk, and those scoring between 8 and 10 as high risk. The degree of agreement between the two reviewers (BC and PAP) was 85.38% and the K-value (Cohen kappa test) on inter-

reviewer agreement on methodological quality was 0.65 ("good" agreement) according to the Landis & Koch scale (8).

## **Synthesis of results**

### **Remineralization of enamel affected by MIH**

Following the main variable of our systematic review, the CPP-ACP agent was applied to all the teeth to evaluate the remineralization of the affected enamel. Table 1 assesses the mean value and standard deviation (SD), using as unit of measurement the percentage (%) of atomic weight of the elements that compose the enamel. The use of CPP-ACP achieves remineralization of enamel in teeth with MIH in white as well as yellow opacities.

### **Dental sensitivity**

Tooth sensitivity was evaluated through the study of a single article found. Teeth diagnosed with MIH were evaluated for sensitivity to cold stimuli using a visual analog scale (VAS). Subjects were asked to rate their pain (given by tooth hypersensitivity) according to the VAS, represented on a sheet presenting six different faces with the different levels of pain, from "no pain" (0) to "unbearable pain" (10). The visual images of the VAS were designed to facilitate children to accurately express the severity of their hypersensitivity. Decreased tooth sensitivity was then assessed using the agents: Fluoride, CPP-ACP and CPP-ACPF, all with or without ozone supplementation, which has the effect of occluding the dentinal tubules and decreasing the sensitivity present in teeth with MIH. Ozone was studied because it could potentiate or not the effect of remineralizing agents. In all cases, except for CPP-ACPF, ozone enhanced the effect of both fluoride and CPP-ACP. The agent with the best final result was CPP-ACP with ozone. Table 2 shows the mean (represented by numbers derived from the VAS, which has no unit of measurement, since it is a subjective variable) after the application of the remineralizing agents, and the SD.

### **Comparisons with other remineralizing agents**

The CPP-ACP agent (Recaldent®) was compared with other remineralizing agents: fluoride varnish (Clinpro® and Duraphat®) and CPP-ACPF (CPP-ACP + 900ppm fluoride). The percentage (%) of the atomic weight of the minerals that make up the enamel, which is increased after the application of these agents, was measured by means of the SD and the arithmetic mean. The results indicate that fluoride is the best remineralizing agent, only if we talk about short-term periods as shown in Table 3. It has been described that, in the long term (six months), the best results with respect to enamel remineralization are provided by CPP-ACP, followed by CPP-ACPF; the latter has more advantages with respect to fluoride, first because its application is possible at home by the patient and then because at high concentrations it is not toxic. In the long term, for mild MIH lesions, the best remineralizing agent seems to be Recaldent®, followed by Duraphat® and Clinpro®, while for moderate lesions Clinpro® seems to be the best remineralizing agent, followed by Recaldent® and Durapath®.

#### Evaluation of incisor esthetics

Finally, the variable consisting of analyzing the esthetic improvement was evaluated by applying CPP-ACP to the teeth after the microabrasion technique on days 0, 30 and 45. The esthetic result was evaluated, in most of the studies, clinically and through photographs and it was deduced that it was not an objective and reliable measure. In only one study, the improvement of esthetics was evaluated through laser fluorescence (LF), which measures the fluorescence of the tooth through its unit of measurement iF (intensity of fluorescent radiation). Our results on the improvement of esthetics, although limited (Table 4) confirm that the use of CPP-ACP after microabrasion would increase esthetics in incisors with MIH.

#### Discussion

Effective treatment of teeth affected by MIH is a matter of frequent concern to most clinicians. According to William et al. (2006) and Crombie et al. (2008), many of the published guidelines and recommendations for treatment include the application of remineralizing agents, such as high concentration fluorides, CPP-ACP and CPP-ACPF (9-10). Most in-vitro studies have concluded that the severity of the defect can be assessed using laser fluorescence as a method to quantify mineral density (MD).

### Variation in enamel composition

In healthy enamel, apatite crystals are arranged perpendicular to the enamel surface. It has been demonstrated by Raman spectroscopy that the arrangement of apatite crystals is altered in demineralized enamel, the structure is more disordered and the crystals are not parallel to each other. Teeth affected by MIH have disorganized rods of hydroxyapatite crystals in their microstructure, leading to a reduction in mechanical properties such as hardness and modulus of elasticity (12). The total mineral concentration in teeth with MIH is 5-20% lower than that found in healthy molars (13). In the study by Bertacci et al. (2007) (14), after 6 months of application of remineralizing agents, a significant improvement in the Ca/P atomic weight percentage was observed (15), since in young teeth, the enamel behaves as a membrane permeable to small ions, which justifies supplementation with Ca and P, and also functions as a membrane semi-permeable to large molecules, which justifies these supplements with casein peptides(16). The results suggest that the use of a mixture of Ca and P ions could be indicated in the treatment of teeth with MIH, where these minerals are deficient (17).

### Fluoride and other remineralizing agents

According to the data obtained by Restrepo et al (18), Duraphat® showed the best results, followed by Clinpro® in moderate MIH lesions. However, the present results do not allow the conclusion that 5% sodium fluoride varnish (Duraphat®) was superior to CPP-ACP (Recaldent®) (11). Currently, fluoride continues to be one of the most widely used products for the treatment of dental caries, for remineralization (19), and to achieve dental desensitization (20). However, its high concentration and prolonged exposure during enamel formation results in dental fluorosis. Its toxicity has promoted the search for other remineralization alternatives equally effective and with fewer side effects (Tartaglia et al. 2019) (21). As a less toxic alternative, Recaldent™, is a remineralizing product commercially available and used in common practice by health professionals. The study by Indrapriyadarshini et al. (2018) (22) describes a possible remineralizing effect of CPP-ACP when used in high concentrations (10%) in commercial products such as GC Tooth mousse, MI Paste and MI Paste Plus. When fluoride is added to products containing CPP-ACP, the final mineralization effect is considerably improved

(19). The results obtained from this study are indicative that the mechanical strength of hypomineralized opacities increases after treatment with CPP-ACP (12). The reduction of porosity may explain the improvement of tooth sensitivity after the use of commercial creams with CPP-ACP, by decreasing thermal and tactile stimuli and reducing bacterial entry pathways and associated pulpal inflammatory changes (9)(13), it is suggested that pastes with CPP-ACP are superior and faster in terms of time of action. In the present study, CPP-ACPF was found to be a faster remineralization agent. However, in the long term, the difference between the groups disappeared. In addition, although there were no statistically significant differences between the groups at the end of the study, the speed of remineralization of the agents used was different, with fluoride varnish being the slowest in providing remineralization. These results show that the early efficacy of fluoride varnishes is relatively low in teeth with MIH defects (23).

#### The use of ozone for the treatment of tooth sensitivity

Ozgul et al. (2013) (20) evaluated the efficacy of CPP-ACP and fluoride varnish with and without ozone on hypersensitivity in MIH-affected teeth and found that CPP-ACP with ozone was more effective in reducing hypersensitivity, followed by CPP-ACP alone and fluoride varnish (15). Furthermore, Abdelaziz et al. (2011) (24) stated that since ozone gas improves dentin tubular permeability, it should not be used alone for the treatment of dentin hypersensitivity, but could be considered as an adjunct to fluoride-containing desensitizers to improve tubular occlusion (20).

#### Microabrasion technique for aesthetic treatment at MIH

Microabrasion was used to produce more satisfactory esthetic results. Bishara et al. (2008) (26) found that when fluoride in high concentration is used to treat demineralized enamel, it only remineralizes the surface layer leaving the subsurface enamel porous and, therefore, leaving a visible white stain that poses an esthetic risk in anterior teeth. The use of fluoride and CPP-ACP in the reduction of WSL lesion (initial white stains) is significantly effective; CPP-ACP may be more advantageous compared to fluoride alone. Reynolds et al. (27) established that fluoride alone could remineralize the surface layer, on the contrary, CPP-ACP or a combination of these two could remineralize subsurface porosities. Schmidlin et al. (28) concluded that after microabrasion of demineralized

lesions, the luminescence and fluorescence of the enamel surface decreased compared with untreated demineralized enamel. A small reduction in whiteness and also a slight change in the overall color of white tooth discolorations was seen just after microabrasion treatment, followed by Tooth Mousse Plus as a remineralizing agent up to 6 months.

### **Bibliography**

- (1) Almualllem Z, Busuttil-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) - an overview. *Br Dent J.* 2018 Oct 5.
- (2) Saitoh M, Shintani S. Molar incisor hypomineralization: A review and prevalence in Japan. *Jpn Dent Sci Rev.* 2021 Nov;57:71-77.
- (3) Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010 Apr;11(2):75-81.
- (4) Somani C, Taylor GD, Garot E, Rouas P, Lygidakis NA, Wong FSL. An update of treatment modalities in children and adolescents with teeth affected by molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2022 Feb;23(1):39-64.
- (5) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007. Epub 2010 Feb 18. Erratum in: *Int J Surg.* 2010;8(8):658.
- (6) Faggion C *The journal of evidence-based dental practice* (2012) 12(4) 182-189
- (7) Stang A *European journal of epidemiology* (2010) 25(9) 603-605
- (8) Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics.* 1977 Jun;33(2):363-74.
- (9) Crombie FA, Cochrane NJ, Manton DJ, Palamara JE, Reynolds EC. Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro. *Caries Res.* 2013;47(3):259-63.

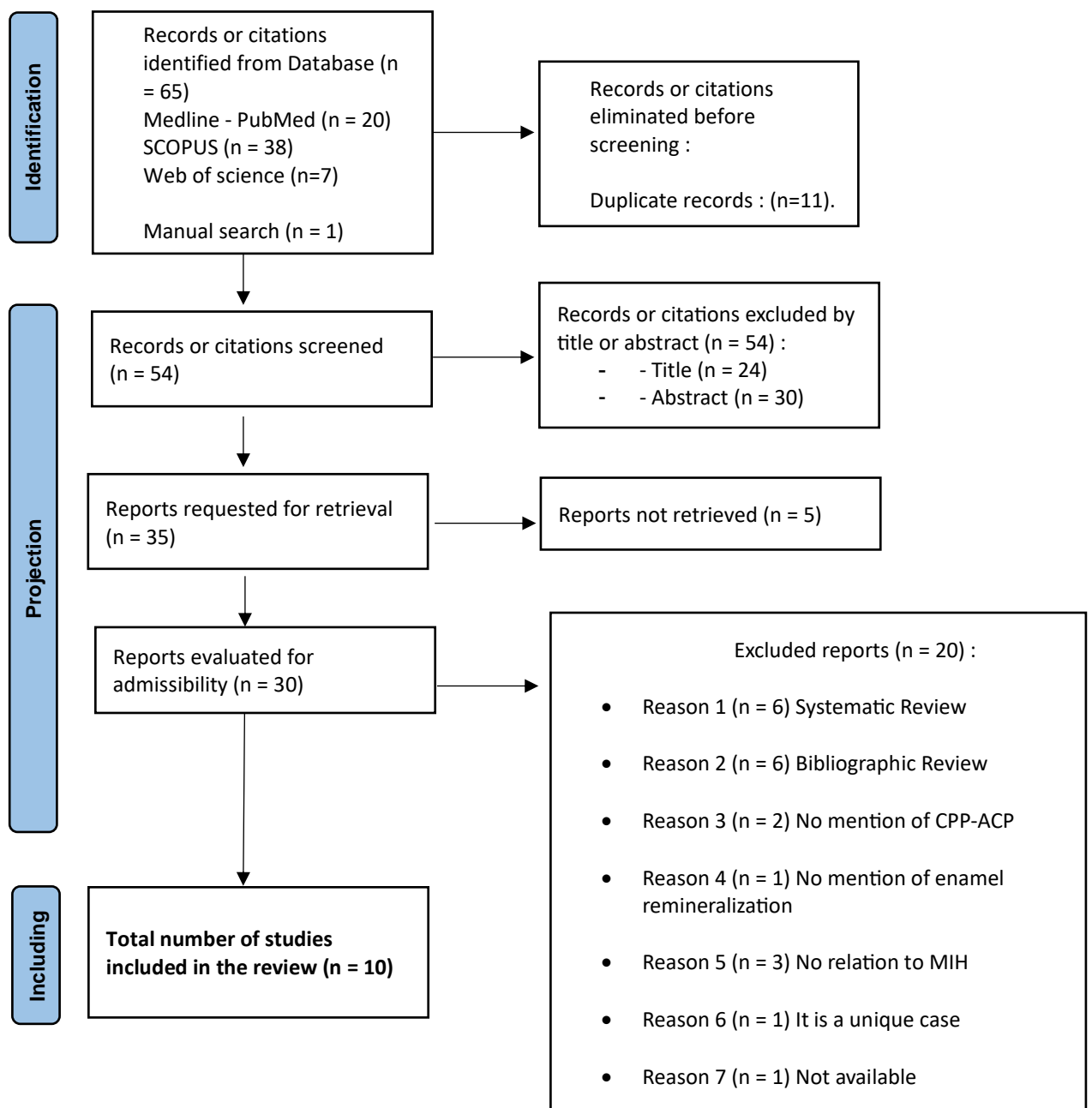
- (10) William V, Messer LB, Burrow MF. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*. 2006 May-Jun;28(3):224-32.
- (11) Biondi AM, Cortese SG, Babino L, Fridman DE. Comparison of Mineral Density in Molar Incisor Hypomineralization applying fluoride varnishes and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Acta Odontol Latinoam*. 2017 Dec;30(3):118-123. English.
- (12) Franco S, Cardoso-Martins I, Marques RESULTS IN CHEMISTRY (2021)
- (13) Cardoso-Martins I, Arantes-Oliveira S, Coelho A, Pessanha S, F Marques P. Evaluation of the Efficacy of CPP-ACP Remineralizing Mousse in MIH White and Yellow Opacities-In Vitro Vickers Microhardness Analysis. *Dent J (Basel)*. 2022 Oct 2;10(10):186.
- (14) Bertacci A, Chersoni S, Davidson CL, Prati C. In vivo enamel fluid movement. *Eur J Oral Sci*. 2007 Jun;115(3):169-73.
- (15) Kumar A, Goyal A, Gauba K, Kapur A, Singh SK, Mehta SK. An evaluation of remineralised MIH using CPP-ACP and fluoride varnish: An in-situ and in-vitro study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):79-87.
- (16) Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010 Apr;11(2):59-64.
- (17) Baroni C, Marchionni S. MIH supplementation strategies: prospective clinical and laboratory trial. *J Dent Res*. 2011 Mar;90(3):371-6.
- (18) Restrepo M, Jeremias F, Santos-Pinto L, Cordeiro RC, Zuanon AC. Effect of Fluoride Varnish on Enamel Remineralization in Anterior Teeth with Molar Incisor Hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 2016;40(3):207-10.
- (19) Gutiérrez-Prieto SJ, Sequeda-Castañeda LG, Penedo-Jaramillo GM, Chacín-Nieto AV, Contreras-Cáceres DR, Moreno-Abello GC, Galvis-Rincón MP, Gamboa-Jaimes FO, Luengas-Caicedo PE. In vitro mineral apposition analysis of two Colombian plant extracts on Amelogenesis imperfecta teeth. *Clin Exp Dent Res*. 2022 Feb;8(1):336-349.
- (20) Ozgül BM, Saat S, Sönmez H, Oz FT. Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molar-incisor hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 2013 Winter;38(2):101-5.



- (21) Tartaglia GM, Tadakamadla SK, Connelly ST, Sforza C, Martín C. Adverse events associated with home use of mouthrinses: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf.* 2019 Sep 23.
- (22) Indrapriyadharshini K, Madan Kumar PD, Sharma K, Iyer K. Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions - A systematic review. *Indian J Dent Res.* 2018 Jul-Aug;29(4):487-496.
- (23) Olgen IC, Sonmez H, Bezgin T. Effects of different remineralization agents on MIH defects: a randomized clinical study. *Clin Oral Investig.* 2022 Mar;26(3):3227-3238.
- (24) Raafat Abdelaziz R, Mosallam RS, Yousry MM. Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontol Scand.* 2011 Nov;69(6):395-400.
- (25) Dähnhardt JE, Gygax M, Martignoni B, Suter P, Lussi A. Treating sensitive cervical areas with ozone. A prospective controlled clinical trial. *Am J Dent.* 2008 Apr;21(2):74-6.
- (26) Bishara S, Ostby A. *Seminars in Orthodontics.* 14(3):174-182.
- (27) Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker GD, Morgan MV, Reynolds C. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):344-8.
- (28) Schmidlin PR, Zehnder M, Pasqualetti T, Imfeld T, Besek MJ. Penetration of a bonding agent into De- and remineralized enamel in vitro. *J Adhes Dent.* 2004 Summer;6(2):111-5.

**Financing:** none declared.

**Conflict of interest:** none declared.



**Figure 1:** Search flow diagram and title selection process during the systematic review.

**Figure 2** : Measurement of the risk of bias of randomized studies according to the Cochrane guidelines.

	Generate randomized sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding evaluation of results (detection bias)	Follow-up and exclusions (attrition bias)	Selective description (reporting bias)	Other biases
Bhandari R. y cols. 2019 (21).	+	+	+	-	-	+
Baroni C. y cols. 2011 (23).	+	+	+	-	-	-
Can I. y cols. 2022 (24).	+	+	+	+	-	-

**Figure 3** : Measurement of the risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational cohort studies with no control group.

	Cohort representativeness	Selection of unexposed cohort	check exhibition	Demonstration of no variable presence of interest at the beginning of the period	Comparability (most important factor)	Comparability (other factors)	measurement results	sufficient monitoring	Abandonment rate	Total
Bakkal M. y cols 2017 (17)	★	★	★	★	★	-	★	-	★	7
Biondi A. y cols. 2017 (18)	★	-	★	★	★	-	-	-	★	5
Ozgul B. y cols. 2013 (19)	★	-	★	-	★	★	★	-	-	5

**Figure 4** : Modified Arrive and Consort Scale for In-vitro Studies.

ITEMS												
	1. Title	2. Abstract	3. Introduction	4. Introduction	5. Methods	6. Methods	7. Methods	8. Methods	9. Results	10. Discussion	11. Potential conflicts of interest statement and funding disclosure	12. Publication in a peer-reviewed journal
<i>Kumar A. y cols. 2022 (17).</i>	2	3	1	1	3	3	3	1	2	2	1	1
<i>Cardoso-Martins I. y cols. 2022 (13).</i>	2	2	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2
<i>Franco S. y cols. 2021 (15).</i>	2	1	1	1	3	1	3	1	3	2	1	1
<i>Crombie F. y cols. 2013 (14).</i>	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1

**Table 1** : Explanation of the main variable: remineralization of enamel affected by MIH using the CPP-ACP agent.

Author and year	Before CPP-ACP		After CPP-ACP	
	Media (%)	SD	Media (%)	SD
<i>Cardoso I. y cols., 2022 (13)</i>	15,48	± 2,32	17,22	± 8,26
<i>Olgen IC. y cols., 2022 (24)</i>	-	-	4,42	± 6,31
<i>Kumar A. y cols., 2022 (16)</i>	-	-	7,02	± 3,84
<i>Franco S. y cols., 2021 (15)</i>	0,24	± 0,003	0,021	± 0,001
<i>Bhandari R. y cols., 2019 (21)</i>	0,9	± 0,3	7,4	± 2,1
<i>Bakkal M. y cols., 2017 (17)</i>	-	-	2,78	± 0,56
<i>Biondi AM. y cols., 2017 (18)</i>	-	-	21,92	± 4,95
<i>Crombie FA. Y cols., 2013 (14)</i>	1,828	± 0,46	17,7	± 5,7
<i>Ozgul BM. y cols., 2017 (19)</i>	-	-	3,79	± 0,34
<i>Baroni C. y cols., 2011 (22)</i>	15,10	± 17,35	19,7	± 1,25
<b>Final results</b>	<b>6,70</b>	<b>± 6,68</b>	<b>10,19</b>	<b>± 2,74</b>

**Table 2 :** Explanation of the secondary variable: decrease in tooth sensitivity after application of CPP-ACP or other agents.

Author and year	Agent applied											
	Fluoride varnish		Ozone + fluoride varnish		CPP-ACP		Ozone + CPP-ACP		CPP-ACPF		Ozone + CPP-ACPF	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
<i>Ozgul B.M. y cols., 2017 (19)</i>	<b>1,75</b>	<b>± 0,36</b>	<b>2,40</b>	<b>± 0,22</b>	<b>3,79</b>	<b>± 0,34</b>	<b>4,18</b>	<b>± 0,26</b>	<b>2,91</b>	<b>± 0,34</b>	<b>2,47</b>	<b>± 0,29</b>

**Table 3 :** Explanation of the secondary variable: comparison between CPP-ACP and other remineralizing agents applied to enamel affected by MIH.

Author and year	CPP-ACP (Recaldent®)		FLURIDE VARNISH		CPP-ACPF	
	Media (%)	SD	Media (%)	SD	Media (%)	SD
<i>Olgen I.C. y cols., 2022 (24)</i>	4,42	± 6,31	5,43	± 4,82	7,28	± 4,43
<i>Kumar A. y cols., 2022 (16)</i>	7,02	± 3,84	8,47	± 3,74	-	-
<i>Bakkal M. y cols., 2017 (17)</i>	2,78	±0,56	-	-	3,96	±0,24
<i>Biondi A.M. y cols., 2017 (18)</i>	21,92	±4,95	<b>Clinpro®</b> 21,52	<b>Clinpro®</b> ±2,17	-	-
			<b>Duraphat®</b> 28,09	<b>Duraphat®</b> ±4,01		
<i>Ozgul BM. y cols., 2017 (19)</i>	3,79	±0,34	1,75	± 0,36	2,91	±0,34
<b>Final results</b>	<b>7,98</b>	<b>±2,37</b>	<b>10,87</b>	<b>±1,58</b>	<b>4,71</b>	<b>±1,95</b>

**Table 4** : Explanation of the secondary variable: use of CPP-ACP after microabrasion to improve esthetics.

<b>Change in enamel fluorescence</b>					
<b>Author and year</b>		<b><u>Before CPP-ACP</u></b>		<b><u>After CPP-ACP</u></b>	
		Media (iF)	SD	Media (iF)	SD
<i>Bhandari R. y cols., 2019 (21)</i>	<i>Day 0</i>	5,9	± 4,3	7,4	± 4,7
	<i>Day 30</i>	6,2	± 5,5	10,9	± 5,5
	<i>Day 45</i>	8,8	± 6,0	11,4	± 6,2
		<b>= 6,96</b>	<b>= ± 0,71</b>	<b>= 9,9</b>	<b>= ± 0,61</b>

# USO DEL FOSFOPÉPTIDO DE LA CASEÍNA-FOSFATO DE CALCIO AMORFO PARA LA REMINERALIZACIÓN DE DIENTES AFECTADOS POR HIPOMINERALIZACIÓN INCISIVO-MOLAR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

**Título corto : Uso del CPP-ACP para la remineralización de dientes afectados por MIH: Una Revisión Sistemática.**

**Autores :**

**Benedetta CALIGNANO <sup>1</sup> ; Paula ANDRÉS PLANELLS <sup>2</sup> .**

<sup>1</sup> Alumna de la Universidad Europea de Valencia, España. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología.

<sup>2</sup> Profesora de la Universidad Europea de Valencia, España. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Odontología.

**Dirección de correspondencia:**

Benedetta Calignano

Paseo Alameda 7, Valencia

46010 – Valencia

[calignano\\_benedetta@hotmail.it](mailto:calignano_benedetta@hotmail.it)

## **Resumen**

**Introducción:** El término Hipomineralización Incisivo-Molar (MIH) se define como una hipomineralización de origen sistémico, que se presenta como defectos cualitativos en el esmalte de uno a cuatro primeros molares permanentes y frecuentemente se asocia con incisivos afectados. Los signos clínicos y los problemas asociados clasifican el MIH en leve, moderado y grave. No se considera ningún factor específico como causa de MIH, por lo tanto se desconoce su etiología. La identificación de pacientes con riesgo de MIH y el diagnóstico precoz pueden conducir a un tratamiento más eficaz y conservador.

**Objetivos:** Evaluar si el CPP-ACP aporta remineralización en el esmalte dental de pacientes afectados por MIH y si disminuye la hipersensibilidad dentinaria. Comparar el CPP- ACP con otros agentes remineralizantes para evaluar su eficacia frente a otros, así como evaluar si aporta mejoría en la estética de incisivos.

**Material y método:** La revisión sistemática se realizó siguiendo la guía PRISMA 2020. Se realizó la búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science de la literatura publicada desde 2010 hasta 2022.

**Resultados:** De 65 estudios, 10 fueron incluidos en el presente estudio. Fue evaluada la desviación estándar (SD) y fue calculada la media aritmética de cada estudio incluido, para la variable principal y por cada una de las variables secundarias. Hubo un aumento significativo de la remineralización del esmalte de dientes afectados por MIH al aplicar el agente CPP-ACP, evaluada a través del aumento del peso atómico (%) de las estructuras que componen el esmalte. Hubo también una disminución de la sensibilidad dental al comparar diferentes agentes remineralizantes y una mejora estética.

**Discusión:** A pesar de las limitaciones, el agente CPP-ACP parece conseguir una buena remineralización del esmalte dentario, así como una mejora en la hipersensibilidad dentinaria y estética.

**Palabras claves:** *Hipomineralización de incisivos molares, Hipomineralización de segundos molares primarios, Fosfopéptido de caseína-fosfato cálcico amorfo, Caseína, Esmalte hipoplásico, Remineralización dental, Pasta dentífrica, Espuma dentífrica, Recaldent, Hipersensibilidad dentinaria.*



## **Introducción**

El término Hipomineralización Incisivo-Molar (MIH) fue introducido por primera vez en 2001 y se definió como una “hipomineralización de origen sistémico, que se presenta como defectos cualitativos en el esmalte, y que afecta de uno a cuatro primeros molares permanentes (FPM) y frecuentemente se asocia con incisivos afectados”(1). Para diagnosticar el MIH, al menos un FPM tiene que estar afectado, y, cuantos más molares e incisivos afectados haya, más grave es el defecto. Respecto al término, se han observado opacidades demarcadas del mismo tipo del MIH en los segundos molares primarios, puntas de las cúspides de los caninos permanentes, segundos molares permanentes y premolares, y por lo tanto, se corre el riesgo de que la denominación MIH sea engañosa, pero por el momento es preferible mantener el término MIH con su clásica definición, ya que ha sido establecido por los criterios de la EAPD (European Academy of Paediatric Dentistry) (2). Los signos clínicos y los problemas asociados al MIH son múltiples e incluyen: caries, opacidades, desintegración del esmalte (3), restauraciones atípicas, sensibilidad dental, presencia de dientes extraídos, problemas de manejo del comportamiento por el dolor que experimentan los pacientes, dificultades ocasionales de erupción de los molares, problemas estéticos, impacto negativo en el rendimiento del niño, y preocupaciones financieras para las familias (1). Se ha demostrado que su prevalencia oscila entre el 2,8 % y el 44 % y varía según el país, la región y el grupo de edad. El MIH se describió inicialmente como un defecto idiopático; hoy en día no se considera ningún factor específico como causa de MIH y se desconoce su etiología (3). El momento ideal para diagnosticar el MIH es tan pronto como sea clínicamente aparente (1). El examen de MIH debe realizarse a la edad de 8 años, ya que todos los primeros molares y la mayoría de los incisivos han erupcionado. Para su diagnóstico se utilizan los criterios de la EAPD (4). En el examen las lesiones deben ser mayores de 1 mm para ser registradas como MIH. La identificación de pacientes con riesgo de MIH y el diagnóstico precoz pueden conducir a un tratamiento más eficaz y conservador (1). Según los autores los defectos se dividen en 3 niveles de gravedad diferentes: leve, moderado y grave y según la gravedad y el tipo de diente, molar o incisivo, se necesitará un tratamiento u otro. El objetivo de la presente revisión fue revisar sistemáticamente la siguiente pregunta: “En un grupo de

pacientes odontopediátricos afectados por MIH, el uso de CPP-ACP respecto a los que utilizan otros agentes remineralizantes o no usan ninguno, ¿obtienen mejores resultados en cuanto a la remineralización del esmalte?”

### **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) (5).

### **Pregunta PICO:**

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

**P** (población): Pacientes odontopediátricos afectados por Hipomineralización Incisivo-Molar

**I** (intervención): Uso de agente fosfopéptido de la caseína-fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP)

**C** (comparación): Otros agentes remineralizantes o la no utilización de CPP-ACP

**O** (resultados): Mejores resultados en la remineralización del esmalte

- O1: Evaluar si el agente CPP-ACP aporta remineralización en el esmalte dental de pacientes afectados por MIH.
- O2: Evaluar si el agente CPP-ACP disminuye la hipersensibilidad dentinaria, típica de pacientes con MIH.
- O3: Comparar el CPP- ACP con otros agentes remineralizantes para evaluar su eficacia frente a otros.
- O4: Evaluar si el CPP-ACP aporta mejoría en la estética de incisivos afectados por MIH.

### **Criterios de elegibilidad**

Los criterios de inclusión fueron:

- Tipo de paciente: Estudios sobre pacientes odontopediátricos con MIH o dientes extraídos con MIH donde se aplica CPP – ACP.
- Tipo de artículo : Artículos en español, italiano e inglés.

- Fecha de publicación : entre 2010 y 2022.
- Tipo de estudios: Estudios en vivo, estudios in vitro, estudios clínicos aleatorizados, estudios pilotos, estudios comparativos, estudios de serie de casos, estudios de Cohorte, estudios longitudinales.

Los criterios de exclusión fueron: estudios que tratan sólo acerca del CPP – ACP o sólo de MIH, estudios que no relacionan el CPP-ACP con el MIH, estudios que incluyen niños mayores de 17 años y pacientes alérgicos a la proteína de la leche (caseína), y por el tipo de artículo: revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, meta- análisis, estudios en animales y estudios de un caso. No se impusieron restricciones según el año de publicación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores para aclarar la información que faltaba.

### **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: “Molar incisor hypomineralization”, “Hypomineralized primary second molars”, “Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate”, “Casein”, “Hypoplastic Enamel”, “Dental remineralization”, “Toothpaste”, “Tooth mousse”, “Recaldent”, “Dentinary hypersensitivity”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND y OR, 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: ((((((MIH) OR (Molar Incisor Hypomineralization[MeSH Terms])) OR (Hypomineralization, Molar Incisor[MeSH Terms])) OR (Hypoplastic enamel[MeSH Terms])) AND (((((casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate nanocomplex) OR (CPP - ACP)) OR (tooth mousse)) OR (GC tooth mousse)) OR (recaldent))) AND (((remineralization tooth) OR (remineralization toothpaste)) OR (remineralizing agents))) AND ((Enamel remineralization) OR (dentinary hypersensitivity)). Filters: Humans, English, French, Italian, Spanish. Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios. Por otra parte, se llevó a cabo una búsqueda manual de artículos científicos.

### **Proceso de selección de los estudios**

Se realizó un proceso de selección en tres etapas. La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos revisores (BC, PAP) de manera independiente. En la primera etapa se filtró por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En la segunda etapa se realizó el cribado por el resumen y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de material remineralizante del esmalte, tipo de intervención, número de pacientes, y variables de resultado. En la tercera etapa se filtró según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios. Los desacuerdos entre los revisores, en cada una de las fases, se resolvieron mediante discusión y, cuando fue necesario, un tercer revisor fue consultado. El grado de acuerdo respecto a la inclusión de los estudios potenciales fue calculado por k-statistics (Cohen kappa test) para la segunda y la tercera etapa de selección.

### **Extracción de datos**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se dispuso según los criterios: autores con el año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, edad del paciente, tiempo de seguimiento, tipo de defecto (tipología y color de las lesiones de MIH), dientes afectados y número, grado de remineralización logrado, desensibilización dental lograda, medición de variables, y ganancia estética en los que estaba disponible. Para medir la remineralización del esmalte lograda (objetivo principal) , las variables encontradas se dividen en 3 grupos. Se utilizaron en la mayoría de los casos varios microscopios (Grupo 1): Microscopio de barrido de emisión de campo (FESEM), Microscopio de luz polarizada, Microscopio electrónico escaneando (SEM). Además se midió la dureza del esmalte del diente afecto (Grupo 2), utilizando la Prueba de microdureza de Vickers y; por último, pruebas que utilizan DiagnoDent KaVo, Láser de fluorescencia (LF), Espectroscopía Raman, Espectroscopía de energía dispersa (EDS). (Grupo 3). Para medir la disminución de la hipersensibilidad dentinaria (objetivo secundario) se utilizaron pruebas subjetivas como la escala visual analógica (EVA) para medir la intensidad del dolor referida por cada paciente. Otro objetivo secundario fue

evaluar la ganancia estética de los incisivos afectados por MIH, esta variable se midió a través de fotografías.

### **Valoración de la calidad**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por dos revisores (BC, PAP) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios In-vitro se utilizó la Escala modificada de ARRIVE y CONSORT (6). Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos aleatorizados (estudio experimental), se utilizó la Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>). Para la evaluación de la calidad de los estudios prospectivos de Cohorte (estudios observacionales), se utilizó la ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (7). Se consideró “bajo riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación de estrellas  $>6$  y “alto riesgo de sesgo” en el caso de una puntuación  $\leq 6$ . El grado de acuerdo inter-examinador de la evaluación de la calidad metodológica se obtuvo con la prueba kappa de Cohen, siguiendo la escala propuesta por Landis y Koch (8).

### **Síntesis de datos**

Con la finalidad de resumir y comparar las variables de los resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el tipo de estudio. Puesto que las medias encontradas en los estudios analizados procedían de resultados dados por microscopía electrónica y técnicas de fluorescencia en la mayoría de los casos, y/o índices de dureza del esmalte para averiguar la remineralización dental, fue necesario calcular la media ponderada con el fin de obtener unos resultados más representativos y resumidos. Para la remineralización de esmalte se calculó el valor medio de la microdureza, dada por cambios en el contenido mineral y el índice de despolarización de calcio y fosfato, la desviación estándar y los rangos de las lecturas de fluorescencia láser para cada producto dental aplicado. Para la hipersensibilidad dental calculamos las medias encontradas a través la aplicación de estímulos mecánicos y térmicos. Esto se hizo para todas las variables de resultado analizadas y para cada uno de los grupos de estudio.

## **Resultados**

### **Selección de estudios**

Se obtuvieron un total de 65 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline-PubMed (n = 20), SCOPUS (n = 38) y Web Of Science (n = 7). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual, obteniendo así un total de 66 artículos. De estas publicaciones, 24 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por título y resumen. Los artículos en texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 10 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incorporados en la presente revisión sistemática. Los detalles de la búsqueda bibliográfica y del proceso de selección de artículos se resumieron en el Flow Chart de PRISMA (Fig.1). El valor K para el acuerdo interexaminador sobre la inclusión de los estudios fue de 0,65 para títulos y resúmenes y de 0,70 para textos completos, lo que indica un acuerdo y una fuerza de concordancia “buena” en ambos casos, según los criterios de Landis y Koch (8).

### **Análisis de las características de los estudios revisados**

Los presentes estudios revisados se publicaron entre el año 2011 y el 2022 y fueron: estudios In-vitro, estudios prospectivos de cohorte, estudios experimentales, en particular dos Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) y uno no aleatorizado (EC). Se realizaron en varios países de 4 continentes diferentes: Asia (n=5), Europa (n= 3), Sudamérica (n=2) y por último Oceanía (n=1). En cuanto a los participantes, el tamaño de la muestra de los estudios incluidos fue de un total de 723 niños. La edad de los niños participantes osciló entre 6 años y los 17 años, siendo similar el número de hombres y mujeres incluidas. La totalidad de los estudios se sometió al proceso de calibración de los examinadores. De los 10 estudios, sólo 6 se refirieron a la aleatorización de los pacientes, mientras que en los otros 5 estudios la selección de los pacientes no fue aleatorizada.

### **Evaluación de la calidad metodológica**

De los 10 artículos elegidos para la presente revisión sistemática, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo mediante la escala COCHRANE para los estudios experimentales ECA

(ensayos clínicos aleatorizados) en la Figura 2. Además, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo mediante la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) en la Figura 3 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios prospectivos de Cohortes (estudios observacionales). De estos tres estudios (n=3), dos artículos presentan 5 estrellas o sea un ALTO RIESGO DE SESGO (cuando tenemos una puntuación  $\leq 6$ ), mientras que un solo artículo presenta 7 estrellas, es decir, un BAJO RIESGO DE SESGO (en el caso de una puntuación de estrellas  $>6$ ). Por último, para la evaluación de los estudios In-Vitro (n=4) fue utilizada la escala de ARRIVE Y CONSORT modificada (Figura 4). Los artículos que obtuvieron una puntuación entre 0 y 3 se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo, los que obtuvieron puntuaciones entre 4 y 7 como de riesgo moderado y los que obtuvieron puntuaciones entre 8 y 10 como de alto riesgo. El grado de acuerdo entre los dos revisores (BC y PAP) fue de 85.38% y el Valor K (Cohen kappa test) sobre el acuerdo entre los revisores de la calidad metodológica fue de 0,65 (acuerdo "bueno") según la escala de Landis & Koch (8).

### **Síntesis de resultados**

#### **Remineralización del esmalte afectado por MIH**

Siguiendo la variable principal de nuestra revisión sistemática, a todos los dientes se les aplicó el agente CPP-ACP para evaluar la remineralización del esmalte afectado. En la Tabla 1 se valora el valor medio y la desviación estándar (SD), utilizando como unidad de medida el porcentaje (%) de peso atómico de los elementos que componen el esmalte. El uso del CPP-ACP logra la remineralización del esmalte en dientes con MIH en opacidades blancas como amarillas.

#### **Sensibilidad dental**

Fue evaluada la sensibilidad dental a través del estudio de un solo artículo encontrado. Los dientes diagnosticados con MIH fueron evaluados en cuanto a la sensibilidad a los estímulos fríos utilizando una escala visual analógica (EVA). Se pidió a los sujetos que calificaran su dolor (dado por la hipersensibilidad dental) según la EVA, representada sobre una hoja que presentaba seis caras diferentes con los distintos niveles de dolor, desde "sin dolor" (0) hasta "dolor insoportable" (10). Las imágenes visuales de la EVA se diseñaron para facilitar que los niños expresaran con precisión la gravedad de su

hipersensibilidad. Se evaluó entonces la disminución de la sensibilidad dental utilizando los agentes: Flúor, CPP-ACP y CPP-ACPF, todos con o sin suplemento de ozono, ya que tiene el efecto de ocluir los tubulos dentinarios y disminuir la sensibilidad presente en los dientes con MIH. El ozono fue estudiado porque podría potenciar o no el efecto de los agentes remineralizantes. En todos los casos, excepto para el CPP-ACPF, el ozono potenció el efecto tanto del flúor, como del CPP-ACP. El agente con mejor resultado final fue el CPP-ACP con ozono. En la Tabla 2 se indica la media (representada por números derivados de la EVA, la cual no posee unidad de medida, puesto que es una variable subjetiva) tras la aplicación de los agentes remineralizantes, y la SD.

#### Comparaciones con otros agentes remineralizantes

Se comparó el agente CPP-ACP (Recaldent®) con otros agentes remineralizantes: barniz de flúor (Clinpro® y Duraphat®) y CPP-ACPF (CPP-ACP + 900ppm de flúor). Se midió, a través de la SD y la media aritmética, el porcentaje (%) del peso atómico de los minerales que componen el esmalte, que se ve aumentado después de la aplicación de dichos agentes. Los resultados nos indican que el flúor es el mejor agente remineralizante, sólo si hablamos de periodos a corto plazo como indica la Tabla 3. Se ha descrito que, a largo plazo (seis meses), los mejores resultados respecto a la remineralización del esmalte, los proporciona el CPP-ACP, seguido por el CPP-ACPF; este último tiene más ventajas respecto al flúor, primero porque su aplicación es posible en el propio hogar por parte del paciente y luego porque a altas concentraciones no resulta ser tóxico. A largo plazo, para las lesiones de MIH leves, el mejor agente remineralizante parece ser Recaldent®, seguido por Duraphat® y Clinpro®, mientras que para las lesiones moderadas Clinpro® parece ser el mejor agente remineralizante, seguido por Recaldent® y Duraphat®.

#### Evaluación de la estética de los incisivos

Por último, fue evaluada la variable que consistía en analizar la mejora estética, aplicando a los dientes CPP-ACP después de la técnica de microabrasión en los días 0, 30 y 45. El resultado estético fue evaluado, en la mayoría de los estudios, clínicamente y a través de fotografías y se dedujo que no fue una medida objetiva y fiable. En un solo estudio, la mejora de la estética, fue evaluada a través de la fluorescencia láser (LF) que



mide la fluorescencia del diente a través su unidad de medida iF (intensidad de la radiación fluorescente). Nuestros resultados acerca de la mejora de la estética, aunque son limitados (Tabla 4) confirman que el uso del CPP-ACP después de la microabrasión aumentaría la estética en los incisivos con MIH.

### **Discusión**

Un tratamiento eficaz para los dientes afectados por MIH es una cuestión que preocupa con mucha frecuencia a la mayoría de los clínicos. Según *William y cols. (2006)* y *Crombie y cols. (2008)*, muchas de las directrices y recomendaciones publicadas para su tratamiento incluyen la aplicación de agentes remineralizantes, como son los fluoruros de alta concentración, el CPP-ACP y el CPP-ACPF (9-10). La mayoría de los estudios In-vitro han llegado a la conclusión de que la gravedad del defecto puede evaluarse utilizando la fluorescencia láser como método para cuantificar la densidad mineral (DM).

### **Variación en la composición del esmalte**

En el esmalte sano, los cristales de apatita se organizan en forma perpendicular a la superficie del esmalte. Se ha demostrado, mediante espectroscopía Raman, que la disposición de los cristales de apatita está alterada en el esmalte desmineralizado, la estructura está más desordenada y los cristales no son paralelos entre sí. Los dientes afectados por MIH tienen en su microestructura bastones desorganizados de cristales de hidroxiapatita, que conllevan a una reducción de las propiedades mecánicas como dureza y el módulo de elasticidad (12). La concentración total de minerales en los dientes con MIH es de entre el 5-20% inferior a la que se encuentra en los molares sanos (13). En el estudio de *Bertacci y cols. (2007)* (14), después de 6 meses de aplicación de los agentes remineralizantes, se observó una mejora significativa en el porcentaje de peso atómico de Ca/P (15), ya que en los dientes jóvenes, el esmalte se comporta como una membrana permeable a los iones pequeños, lo que justifica la suplementación con Ca y P, y también funciona como una membrana semipermeable a las moléculas grandes, lo que justifica estos suplementos con péptidos de caseína(16). Los resultados sugieren que el uso de una mezcla de iones de Ca y P podría estar indicado en el tratamiento de los dientes con MIH, dónde dichos minerales son deficientes (17).

### **El flúor y otros agentes remineralizantes**

Según los datos obtenidos por *Restrepo y cols.* (18), *Duraphat*<sup>®</sup> mostró los mejores resultados, seguido de *Clinpro*<sup>®</sup> en lesiones de MIH moderadas. No obstante, los presentes resultados no permiten concluir que el barniz de fluoruro de sodio al 5% (*Duraphat*<sup>®</sup>) fuera superior al CPP-ACP (*Recaldent*<sup>®</sup>) (11). En la actualidad el flúor sigue siendo uno de los productos más utilizados para el tratamiento de la caries dental, para la remineralización (19), y para lograr la desensibilización dental (20). Sin embargo, su alta concentración y exposición prolongada durante la formación del esmalte, puede dar como resultado fluorosis dental. Su toxicidad ha promovido la búsqueda de otras alternativas de remineralización igualmente eficaces y con menos efectos secundarios (*Tartaglia y cols.* 2019) (21). Como alternativa menos tóxica, *Recaldent*<sup>™</sup>, es un producto remineralizante comercialmente disponible y utilizado en la práctica común por profesionales de la salud. En el estudio de *Indrapriyadharshini y cols.* (2018) (22) se describe un posible efecto remineralizante del CPP-ACP cuando se usa en altas concentraciones (10%) en productos comerciales como *GC Tooth mousse*, *MI Paste* y *MI Paste Plus*. Cuando se agrega flúor a los productos que contienen CPP-ACP, el efecto de mineralización final mejora considerablemente (19). Los resultados obtenidos de este estudio son indicativos de que la resistencia mecánica de las opacidades hipomineralizadas aumenta después del tratamiento con CPP-ACP (12). La reducción de la porosidad puede explicar la mejora de la sensibilidad dental tras el uso de cremas comerciales con CPP-ACP, al disminuir los estímulos térmicos y táctiles y reducir las vías de entrada de bacterias y los cambios inflamatorios pulpares asociados (9)(13), se sugiere que las pastas con CPP-ACP son superiores y más rápidas en términos de tiempo de acción. En el presente estudio se comprobó que el CPP-ACPF es un agente de remineralización más rápido. Sin embargo, a largo plazo, la diferencia entre los grupos desapareció. Además, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al final del estudio, la velocidad de remineralización de los agentes utilizados fue diferente, ya que el barniz de flúor fue el más lento en proporcionar remineralización. Estos resultados muestran que la eficacia temprana de los barnices de flúor es relativamente baja en dientes con defectos de MIH (23).

### El uso del ozono para el tratamiento de la sensibilidad dental

*Ozgul y cols. (2013) (20)* evaluaron la eficacia de la CPP-ACP y el barniz de flúor con y sin ozono en la hipersensibilidad de los dientes afectados por el MIH y encontraron que el CPP-ACP con ozono era más eficaz para reducir la hipersensibilidad, seguido por CPP-ACP solo y el barniz de flúor (15). Además, *Abdelaziz y cols. (2011) (24)* afirmaron que, dado que el gas ozono mejora la permeabilidad tubular de la dentina, no debería utilizarse solo para el tratamiento de la hipersensibilidad dentinaria, sino que podría considerarse un complemento de los desensibilizantes que contienen flúor para mejorar la oclusión tubular (20).

### La técnica de la microabrasión para el tratamiento de la estética en el MIH

La microabrasión fue utilizada para producir resultados estéticos más satisfactorios. *Bishara y cols. (2008) (26)* encontraron que cuando se usa fluoruro en alta concentración para tratar el esmalte desmineralizado, solo remineraliza la capa superficial dejando poroso el esmalte subsuperficial y, por lo tanto, dejando una mancha blanca visible que representa un riesgo estético en los dientes anteriores. El uso de fluoruro y CPP-ACP en la reducción de la lesión de WSL (manchas blancas iniciales) es significativamente eficaz; el CPP-ACP puede ser más ventajoso en comparación con el fluoruro solo. *Reynolds y cols. (27)* establecieron que el fluoruro solo podía remineralizar la capa superficial, por el contrario, el CPP-ACP o una combinación de estos dos podía remineralizar las porosidades del subsuelo. *Schmidlin y cols. (28)* concluyeron que después de la microabrasión de las lesiones desmineralizadas, la luminiscencia y la fluorescencia de la superficie del esmalte disminuyeron en comparación con el esmalte desmineralizado no tratado. Se apreció una pequeña reducción en la blancura y también un ligero cambio en el color total de las decoloraciones de los dientes blancos justo después del tratamiento de microabrasión, seguido de *Tooth Mousse Plus* como agente remineralizante hasta los 6 meses.

## **Bibliografia**

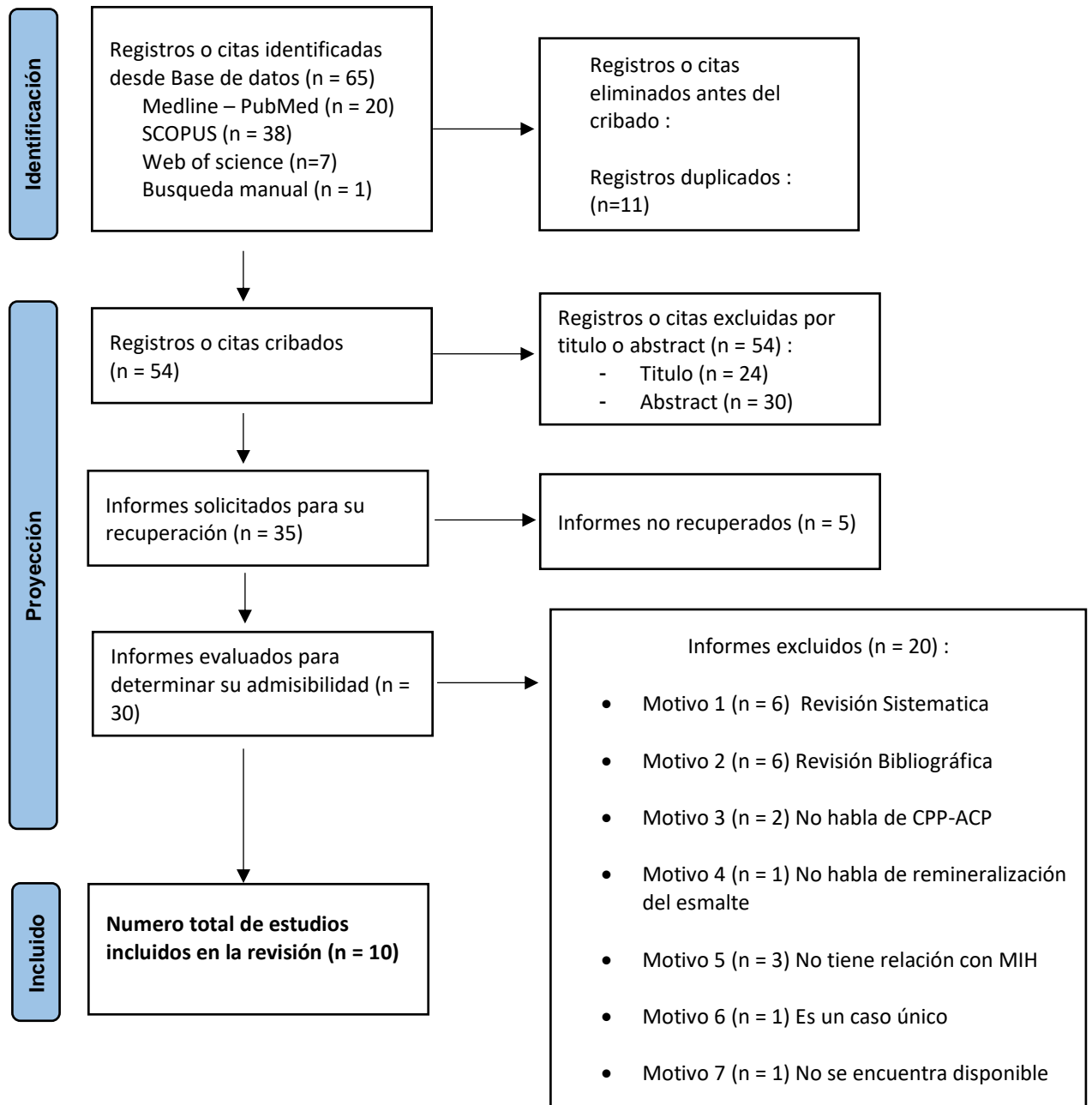
- (1) Almualllem Z, Busuttil-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) - an overview. *Br Dent J*. 2018 Oct 5.
- (2) Saitoh M, Shintani S. Molar incisor hypomineralization: A review and prevalence in Japan. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021 Nov;57:71-77.
- (3) Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010 Apr;11(2):75-81.
- (4) Somani C, Taylor GD, Garot E, Rouas P, Lygidakis NA, Wong FSL. An update of treatment modalities in children and adolescents with teeth affected by molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):39-64.
- (5) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007. Epub 2010 Feb 18. Erratum in: *Int J Surg*. 2010;8(8):658.
- (6) Faggion C *The journal of evidence-based dental practice* (2012) 12(4) 182-189
- (7) Stang A *European journal of epidemiology* (2010) 25(9) 603-605
- (8) Landis JR, Koch GG. An application of hierarchical kappa-type statistics in the assessment of majority agreement among multiple observers. *Biometrics*. 1977 Jun;33(2):363-74.
- (9) Crombie FA, Cochrane NJ, Manton DJ, Palamara JE, Reynolds EC. Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro. *Caries Res*. 2013;47(3):259-63.
- (10) William V, Messer LB, Burrow MF. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*. 2006 May-Jun;28(3):224-32.
- (11) Biondi AM, Cortese SG, Babino L, Fridman DE. Comparison of Mineral Density in Molar Incisor Hypomineralization applying fluoride varnishes and

- casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Acta Odontol Latinoam*. 2017 Dec;30(3):118-123. English.
- (12) Franco S, Cardoso-Martins I, Marques PRESULTS IN CHEMISTRY (2021)
- (13) Cardoso-Martins I, Arantes-Oliveira S, Coelho A, Pessanha S, F Marques P. Evaluation of the Efficacy of CPP-ACP Remineralizing Mousse in MIH White and Yellow Opacities-In Vitro Vickers Microhardness Analysis. *Dent J (Basel)*. 2022 Oct 2;10(10):186.
- (14) Bertacci A, Chersoni S, Davidson CL, Prati C. In vivo enamel fluid movement. *Eur J Oral Sci*. 2007 Jun;115(3):169-73.
- (15) Kumar A, Goyal A, Gauba K, Kapur A, Singh SK, Mehta SK. An evaluation of remineralised MIH using CPP-ACP and fluoride varnish: An in-situ and in-vitro study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):79-87.
- (16) Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010 Apr;11(2):59-64.
- (17) Baroni C, Marchionni S. MIH supplementation strategies: prospective clinical and laboratory trial. *J Dent Res*. 2011 Mar;90(3):371-6.
- (18) Restrepo M, Jeremias F, Santos-Pinto L, Cordeiro RC, Zuanon AC. Effect of Fluoride Varnish on Enamel Remineralization in Anterior Teeth with Molar Incisor Hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 2016;40(3):207-10.
- (19) Gutiérrez-Prieto SJ, Sequeda-Castañeda LG, Penedo-Jaramillo GM, Chacín-Nieto AV, Contreras-Cáceres DR, Moreno-Abello GC, Galvis-Rincón MP, Gamboa-Jaimes FO, Luengas-Caicedo PE. In vitro mineral apposition analysis of two Colombian plant extracts on Amelogenesis imperfecta teeth. *Clin Exp Dent Res*. 2022 Feb;8(1):336-349.
- (20) Ozgül BM, Saat S, Sönmez H, Oz FT. Clinical evaluation of desensitizing treatment for incisor teeth affected by molar-incisor hypomineralization. *J Clin Pediatr Dent*. 2013 Winter;38(2):101-5.
- (21) Tartaglia GM, Tadakamadla SK, Connelly ST, Sforza C, Martín C. Adverse events associated with home use of mouthrinses: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Sep 23.

- (22) Indrapriyadharshini K, Madan Kumar PD, Sharma K, Iyer K. Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions - A systematic review. *Indian J Dent Res.* 2018 Jul-Aug;29(4):487-496.
- (23) Olgen IC, Sonmez H, Bezgin T. Effects of different remineralization agents on MIH defects: a randomized clinical study. *Clin Oral Investig.* 2022 Mar;26(3):3227-3238.
- (24) Raafat Abdelaziz R, Mosallam RS, Yousry MM. Tubular occlusion of simulated hypersensitive dentin by the combined use of ozone and desensitizing agents. *Acta Odontol Scand.* 2011 Nov;69(6):395-400.
- (25) Dähnhardt JE, Gygax M, Martignoni B, Suter P, Lussi A. Treating sensitive cervical areas with ozone. A prospective controlled clinical trial. *Am J Dent.* 2008 Apr;21(2):74-6.
- (26) Bishara S, Ostby A. *Seminars in Orthodontics.* 14(3):174-182.
- (27) Reynolds EC, Cai F, Cochrane NJ, Shen P, Walker GD, Morgan MV, Reynolds C. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *J Dent Res.* 2008 Apr;87(4):344-8.
- (28) Schmidlin PR, Zehnder M, Pasqualetti T, Imfeld T, Besek MJ. Penetration of a bonding agent into De- and remineralized enamel in vitro. *J Adhes Dent.* 2004 Summer;6(2):111-5.

**Financiamiento:** ninguno declarado.

**Conflicto de interés:** ninguno declarado.



**Figura 1:** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Figura 2 :** Medición del riesgo de sesgo de los estudio randomizados según la guía Cochrane.

	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
Bhandari R. y cols. 2019 (21).	+	+	+	-	-	+
Baroni C. y cols. 2011 (23).	+	+	+	-	-	-
Can I. y cols. 2022 (24).	+	+	+	+	-	-

**Figura 3 :** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable interés al inicio	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Bakkal M. y cols 2017 (17)	★	★	★	★	★	-	★	-	★	7
Biondi A. y cols. 2017 (18)	★	-	★	★	★	-	-	-	★	5
Ozgul B. y cols. 2013 (19)	★	-	★	-	★	★	★	-	-	5



**Figura 4** : Escala modificada de Arrive y Consort para Estudios In-vitro.

	ITEMS											
	1. Título	2. Resumen	3. Introducción	4. Introducción	5. Métodos	6. Métodos	7. Métodos	8. Métodos	9. Resultados	10. Discusión	11. Declaración de conflictos potenciales y divulgación de financiamiento	12. Publicación en una revista revisada por pares
Kumar A. y cols. 2022 (17).	2	3	1	1	3	3	3	1	2	2	1	1
Cardoso-Martins I. y cols. 2022 (13).	2	2	2	1	2	1	2	3	1	2	1	2
Franco S. y cols. 2021 (15).	2	1	1	1	3	1	3	1	3	2	1	1
Crombie F. y cols. 2013 (14).	2	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1

**Tabla 1** : Explicación de la variable principal : remineralización del esmalte afectado por MIH utilizando el agente CPP-ACP.

Autor y año	Antes del CPP-ACP		Después del CPP-ACP	
	Media (%)	SD	Media (%)	SD
Cardoso I. y cols., 2022 (13)	15,48	± 2,32	17,22	± 8,26
Olgen I.C. y cols., 2022 (24)	-	-	4,42	± 6,31
Kumar A. y cols., 2022 (16)	-	-	7,02	± 3,84
Franco S. y cols., 2021 (15)	0,24	± 0,003	0,021	± 0,001
Bhandari R. y cols., 2019 (21)	0,9	± 0,3	7,4	± 2,1
Bakkal M. y cols., 2017 (17)	-	-	2,78	± 0,56
Biondi A.M. y cols., 2017 (18)	-	-	21,92	± 4,95
Crombie F.A. Y cols., 2013 (14)	1,828	± 0,46	17,7	± 5,7
Ozgul B.M. y cols., 2017 (19)	-	-	3,79	± 0,34
Baroni C. y cols., 2011 (22)	15,10	± 17,35	19,7	± 1,25
<b>Resultados finales</b>	<b>6,70</b>	<b>± 6,68</b>	<b>10,19</b>	<b>± 2,74</b>

**Tabla 2 :** Explicación de la variable secundaria : disminución de la sensibilidad dentaria tras la aplicación de CPP-ACP u otros agentes.

Autor y año	Agente aplicado											
	Barniz de flúor		Ozono + barniz de flúor		CPP-ACP		Ozono + CPP-ACP		CPP-ACPF		Ozono + CPP-ACPF	
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD
Ozgul B.M. y cols., 2017 (19)	1,75	± 0,36	2,40	± 0,22	3,79	± 0,34	4,18	± 0,26	2,91	± 0,34	2,47	± 0,29

**Tabla 3 :** Explicación de la variable secundaria : comparación entre CPP-ACP y otros agentes remineralizantes aplicados en el esmalte afectado por MIH

Autor y año	CPP-ACP (Recaldent®)		FLÚOR		CPP-ACPF	
	Media (%)	SD	Media (%)	SD	Media (%)	SD
Olgen I.C. y cols., 2022 (24)	4,42	± 6,31	5,43	± 4,82	7,28	± 4,43
Kumar A. y cols., 2022 (16)	7,02	± 3,84	8,47	± 3,74	-	-
Bakkal M. y cols., 2017 (17)	2,78	±0,56	-	-	3,96	±0,24
Biondi A.M. y cols., 2017 (18)	21,92	±4,95	<b>Clinpro®</b> 21,52	<b>Clinpro®</b> ±2,17	-	-
			<b>Duraphat®</b> 28,09	<b>Duraphat®</b> ±4,01		
Ozgul BM. y cols., 2017 (19)	3,79	±0,34	1,75	± 0,36	2,91	±0,34
<b>Resultados finales</b>	<b>7,98</b>	<b>±2,37</b>	<b>10,87</b>	<b>±1,58</b>	<b>4,71</b>	<b>±1,95</b>

**Tabla 4** : Explicación de la variable secundaria : uso del CPP-ACP después de la microabrasión para la mejora de la estética

<b>Cambio de la fluorescencia del esmalte</b>					
<b>Autor y año</b>		<b>Antes del CPP-ACP</b>		<b>Después del CPP-ACP</b>	
		Media (iF)	SD	Media (iF)	SD
<i>Bhandari R. y cols., 2019 (21)</i>	<i>Día 0</i>	5,9	± 4,3	7,4	± 4,7
	<i>Día 30</i>	6,2	± 5,5	10,9	± 5,5
	<i>Día 45</i>	8,8	± 6,0	11,4	± 6,2
		<b>= 6,96</b>	<b>= ± 0,71</b>	<b>= 9,9</b>	<b>= ± 0,61</b>

