

La terapia remineralizadora en la práctica preventiva y restauradora de la Odontología

Dra. María del Carmen López Jordi – Dr. Javier Castro Vilaboa***

Resumen

El presente trabajo analiza la evidencia en referencia a la acción de agentes promotores de la remineralización de los tejidos dentarios y en particular del compuesto caseín fosfopéptido y fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP).

En las últimas dos décadas se evidencia una evolución en el abordaje de la caries dental. Se han desarrollado investigaciones continuas que han alcanzado a la práctica clínica apoyando la filosofía de Mínima Intervención y formando parte de una unidad indisoluble de retroalimentación bi direccional entre la academia y la industria odontológica.

Los conocimientos derivados de la fuerte evidencia disponible dentro del contexto del “balance de caries” representan un eje central en el desarrollo de estrategias preventivas promoviendo factores protectores para la salud de las personas grupo específicos de riesgo y comunidades.

Summary

The present work analyzes the evidence referred to the remineralization promoter agents of the dental tissue and particularly of the casein phosphopeptides and amorphous calcium phosphate complex (CPP-ACP)

In the last two decades an evolution in dental caries approach has been clear. Continuous researches have been developed and reached the clinic practice supporting the Minimal Intervention philosophy and integrating an indissoluble bidirectional feed back unit between the academy and dental industry.

The knowledge emerged from the strength of available evidence within the context of “caries balance” perform the central theme in the preventing strategies promoting protective health factors to the individual, specific risk groups and communities.

Palabras clave: Mínima Intervención, Remineralización, Prevención.

Key words: Minimal Intervention, Remineralization, Prevention.

* Prof. Tit. Cátedra de Odontopediatría. Directora Carrera de Especialización en Odontopediatría. Facultad de Odontología. UDELAR.

** Dr. en Odontología. Facultad de Odontología. UDELAR.

Introducción

La concepción moderna de caries dental como un proceso dinámico resultado de continuos mecanismos de desmineralización-remineralización de los tejidos dentarios, (esmalte, dentina y cemento) hace necesario avanzar en la profundización de la evidencia científica disponible que apoya una Odontología de Mínima Intervención (1, 2, 3).

Sus pilares fundamentales son:

- máximo confort del paciente,
- máxima preservación de los tejidos
- promoción de la capacidad reparadora

Esta filosofía dirige los esfuerzos a promover los factores protectores en el mantenimiento de la salud, la resolución primaria de las enfermedades, detectándolas precozmente y tratándolas en su nivel inicial, enfatizando los conceptos de máxima prevención, tratamiento mínimamente invasivo y controles periódicos. Su principal objetivo es fortalecer el componente educativo llegando a los pacientes a través de la información y motivación, haciendo que estos se sientan responsables de su propia salud (Mount 2000) (4).

Los estudios y conclusiones de los referentes bibliográficos regionales e internacionales destacan como ejemplos el crecimiento en la utilización de nuevos índices que verdaderamente den cuenta del estado de la condición bucal (Mount y Hume) (5); International Caries Detection and Assessment System -ICDAS II (K.R. Ekstrand y col.) (6), así como la presencia en el mercado de productos y materiales apoyando procedimientos preventivo-terapéuticos favorecedores de la remineralización tisular.

El International Caries Detection and Assessment System (ICDAS II) plantea las siguientes definiciones:

- se considera que una lesión activa tiene mayores posibilidades de transición (progresión, detención o regresión) que una lesión inactiva.
- se considera que una lesión inactiva (detenida) tiene menores posibilidades de transición que una lesión activa.

La visión clínica debe determinar la actividad de la lesión, para lo cual se establecen algunas modificaciones a los criterios básicos de Nyvad y col. de 1999 (7) que incluyen aspecto visual, sensibilidad al tacto y potencial de acumulación de placa.

Actualmente la comunidad científica acuerda necesario clasificar también a la caries dental de acuerdo al sitio anatómico que asienta la lesión: caries a nivel de la corona dentaria y de la superficie radicular ya que existen diferencias entre ambas, derivadas de las características bioquímicas de los tejidos en que se desarrollan. Como ejemplo, la dentina tiene un contenido mineral menor que el esmalte y una cristalinidad también menor, resultando más soluble que el tejido adamantino frente al ataque ácido.

Basado en estos conceptos surge la filosofía contemporánea de "intervención no invasiva" de la caries dental, adoptándose el criterio que las lesiones que involucran esmalte, dentina y cemento superficiales y/o que han progresado aún hasta el límite amelo-dentinario, pueden ser controladas y revertidas, cuando se crean las condiciones que hacen que los desafíos cariogénicos del micro ambiente sean suficientemente controlados. Este control se logra con la eficiente desorganización de la placa microbiana y muchas veces, con la utilización de agentes terapéuticos tratando los tejidos desmineralizados.

El cambio de paradigma hacia la salud se observa en que el significado de "restauración" en odontología en el nuevo modelo preconiza *tratar los tejidos dentarios afectados por el proceso carioso más que tallar los órganos dentarios.*

Revisión

Son numerosos los estudios y publicaciones científicas a través de los años que profundizan en el mecanismo de desmineralización-remineralización tanto en modelos artificiales como en seres humanos, resaltando los de Ten Cate JM y Duijsters en 1982 (8); Thylstrup A, Fejerskov O. en 1994 (9).

Asimismo, los programas iniciados en Finlandia con la utilización del xylitol (Mäkinen K. y Söderling E., 1974) y las experiencias que comenzaron en Irlanda del Norte (Lynch E., 2003) con la

utilización de la terapia con ozono junto a agentes remineralizantes, integran protocolos basados en controlar la desmineralización y promover la remineralización de los tejidos dentarios utilizando los iones presentes en el medio bucal, apoyando la filosofía ya mencionada. La acción de la saliva como factor protector extendiéndose luego a otros componentes del medio ambiente bucal ha sido objeto de múltiples estudios desde las más variadas perspectivas.

Las aplicaciones profesionales de fluoruros como barnices, geles y materiales que permiten su liberación, son frecuentemente utilizadas con fines de promover la remineralización en pacientes de alto riesgo. La fluoroterapia indicada en forma racional continúa teniendo vigencia incluso como promotora de la remineralización pero se conoce que es complejo el mecanismo por el cual el fluoruro cumple con esta propiedad.

La relación entre dieta y caries dental se inicia según algunos autores cuando Aristóteles, presumía que era producida por la ingesta de higos dulces (Foster 1927). Por muchos años la investigación científica ha establecido evidencias claras de la relación entre riesgo de caries dental y presencia de carbohidratos fermentables en el medio ambiente bucal. La evidencia actual también sugiere que el efecto cariogénico de estos carbohidratos fermentables puede ser incrementado o atenuado por otros componentes de la dieta.

Han sido identificados componentes anticariogénicos en la leche como caseína, calcio y fosfato (Schweigert et al. 1946; Shaw 1950; Bavetta y McClure 1957; Holloway et al. 1961; Reynolds y del Rio 1984; Silva et al. 1987). Los estudios de Harper DS y col. publicados en 1986 sobre el efecto cariostático de quesos con distintas características físicas y químicas (10) plantean la hipótesis que los productos lácteos (leche, quesos, caseína) pueden reducir el potencial cariogénico del sustrato. El posible mecanismo responsable de tal protección ya era propuesto como un proceso bioquímico de intercambio iónico de calcio y fosfato, reduciendo la desmineralización y favoreciendo la remineralización de los tejidos dentarios (Silva. et al 1987) (11).

En 1994 los estudios realizados por Guggenheim et al., investigando en ratas de laboratorio, demos-

traron que dietas cariogénicas que incluían CPP, reducían significativamente la colonización del *Streptococcus Sobrinus* (12). En 1996 Schupbach et al. (13) informaron que la incorporación de CPP a la película salival *in vitro* inhibía sustancialmente la adherencia del *Streptococcus Mutans* y del *S. Sobrinus* confirmando los hallazgos comunicados por Reynolds y Wong en 1983 (14). En los últimos años, agentes bioactivos basados en productos derivados de la leche se han desarrollado con la finalidad de aportar directamente al medio bucal, los elementos que favorecen la remineralización de los tejidos dentarios (calcio y fosfato) bajo condiciones cariogénicas, enriqueciendo el entorno y promoviendo la recristalización.

Desarrollo

El agente se basa en un nanocomplejo derivado de la proteína de la leche, caseín-fosfopéptido (CPP) con fosfato de calcio amorfo (ACP) y se ha propuesto un mecanismo anticariogénico multifactorial del compuesto CPP-ACP (Recaldent™).

Este agente se encuentra en el mercado, en diferentes presentaciones;

- en crema, de uso tópico (GC Corporation).
 - concentración al 10%. MI Paste™ o Tooth Mousse™ con Recaldent™ (CPP-ACP).
 - concentración al 10% más 900 ppm de Fluor. MI Paste Plus™ o Tooth Mousse Plus™ con Recaldent™ (CPP-ACFP).
- en goma de mascar o chiclets con 18,8 mg. de Recaldent™, Beldent White Extra Care y Trident White (Cadbury Schweppes).

Los estudios del Prof. Eric Reynolds en 1981 y su equipo de la Universidad de Melbourne, Australia, reportan investigaciones que concluyen que la leche, leche concentrada, en polvo y quesos cuentan con actividad anticariogénica en animales y en modelos de caries *in situ*. En 1984 se iniciaron las investigaciones en ratas, demostrando la acción de la caseína como promotora de la remineralización de las lesiones cariosas en el esmalte, manteniendo una supersaturación mineral (15).

Publicaciones de los últimos años (16-19) conti-

núan profundizando en la temática y actualmente se acuerda que el complejo CPP-ACP ha demostrado sin lugar a dudas su acción preventiva en la desmineralización del esmalte y en la promoción de la remineralización de la superficie adamantina en lesiones cariosas tanto en animales como en humanos. A modo de ejemplo resulta interesante la revisión sistemática realizada por Yengopal, Mickenautsch, Leal, Becerra y Cruvinel (IADR 2006) siguiendo la metodología recomendada por el grupo de Medicina basada en la Evidencia de la Universidad de McMaster, Canadá (20) que establece:

- El Casein phosphopeptide - amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) es un péptido derivado de la caseína con el agregado de calcio y fosfato actuando como un reservorio cuando es incorporado a la placa y a la superficie dentaria. El nano complejo CPP-ACP libera iones de calcio y fosfato mediante un mecanismo pH dependiente manteniendo un medio supersaturado en relación a la hidroxiapatita, reduciendo la desmineralización y favoreciendo la remineralización.
- CPP-ACP ha demostrado tener potencial anticariogénico en experimentos *in situ* en el laboratorio, en animales y en humanos. El CPP-ACP puede acceder a la superficie dentaria a través de varios productos: gomas de mascar, crema o mousse de uso tópico, enjuagatorios, dentífricos y en materiales de restauración (vidrio- ionómeros) debido a su biodisponibilidad.
- Estudios de caso-control como los de Shen P, et al (2001), Reynolds EC, et al (2003), Cai F, et al (2003) y Iijima Y, et al (2004) (21) realizados en adultos, mostraron un incremento significativo en la remineralización de lesiones iniciales de esmalte comparadas con un grupo control. Se observa razonable evidencia referente a:
 - a) la remineralización de las lesiones sub-superficiales de esmalte catalogada de buena a razonable utilizando: gomas de mascar libres de azúcar conteniendo CPP-ACP.
 - b) la ácido-resistencia de lesiones sub-superficiales de esmalte que fueron remineralizadas con gomas de mascar libres de azúcar conte-

niendo CPP-ACP.

c) la retención en placa y en las lesiones remineralizadas de esmalte de varios compuestos de calcio usando enjuagatorios o gomas de mascar libres de azúcar.

d) la reducción en el potencial de erosión de bebidas ácidas (para deportistas) con el agregado de bajas concentraciones (<1.0%) de CPP-ACP sin una significativa alteración de su gusto.

- El agregado de fluoruro al CPP-ACP (CPP-ACFP) genera un nuevo producto incorporando el fluoruro al nano-complejo.

La investigación científica en el presente está dirigida a comprobar la eficiencia remineralizante de las fórmulas disponibles en el mercado en forma de pasta, especialmente sobre la superficie dentaria, su acción en caries radicular y en el tratamiento de lesiones por erosión a consecuencia del consumo de bebidas.

Composición

MI Paste es un excelente vehículo para proporcionar calcio y fosfato en forma iónica generando la lenta liberación de sus componentes a nivel de la superficie dentaria y con propiedades de difusión a la subsuperficie.

La composición química del agente de acuerdo al fabricante es: agua, glycerol, CPP-ACP, D-sorbitol, Xylitol, CMC-Na, propilenglicol, SiO₂, TiO₂, ZnO₂, H₃PO₄, MgO₂, goma de Guar, sacarina, etil p-hidroxibenzoato, butil p-hidroxibenzoato y propil p-hidroxibenzoato. Presenta un valor de pH de 7.8.

CPP-ACP (patentado bajo el nombre Recaldent™) conforma un complejo de Fosfato de Calcio Amorfo (ACP-poco soluble), estabilizado por un Fosfopéptido (CPP). (22, 23). Se obtiene por digestión de la caseína a través de la actividad de la tripsina, con el agregado de fosfato de calcio y su posterior purificación por ultrafiltrado. Esta parte peptídica (CPP) mantiene el calcio y el fosfato en una forma amorfa y soluble (Fig. 1), iones calcio y fosfato biodisponibles.

En contacto con la placa y con la superficie dentaria, CPP-ACP se une a ellas aumentando el nivel

de fosfato de calcio y resultando en un reservorio de calcio y fosfato, pH dependiente, estableciendo una supersaturación de estos iones respecto al esmalte dentario.

Datos publicados de los estudios de E. Reynolds entre 1994-98 resumen la acción del CPP-ACP de la manera siguiente:

- disminución significativa de la actividad de caries en caras libres:
 - al 0.1% < 14%
 - al 1.0% < 55%
- comportamiento similar en fisuras (resultados levemente inferiores).
- dos exposiciones diarias: <19% la pérdida mineral.
- en placa aumenta:
 - 144% el contenido de calcio
 - 160% el contenido de fosfato inorgánico
- concentraciones de 0.5 a 1.0% reducen la actividad de caries de manera similar a los resultados obtenidos con 500 ppm de fluoruro.

Mecanismo de acción

El complejo CPP-ACP se adhiere a los tejidos blandos, la placa, la película y la hidroxiapatita proporcionando calcio y fosfato amorfo tanto a la saliva como al líquido extracelular de la placa microbiana.

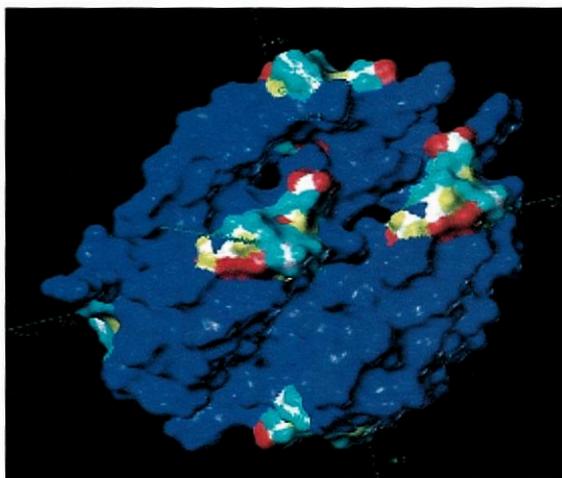


Fig. 1 - Dr. K. Cross

El suministro de calcio y fosfato biodisponibles actúa favoreciendo la remineralización, amorti-

guando los momentos de acidez y reduciendo el efecto de la placa cariogénica sobre la estructura del diente. Un análisis de la química del proceso de desmineralización y remineralización indica que la fuente principal de la pérdida de mineral en el proceso de caries es la destrucción de la apatita con la formación de agua como subproducto y la salida de una asociación neutral de calcio, hidrógeno y fosfato a través de la superficie porosa del esmalte.

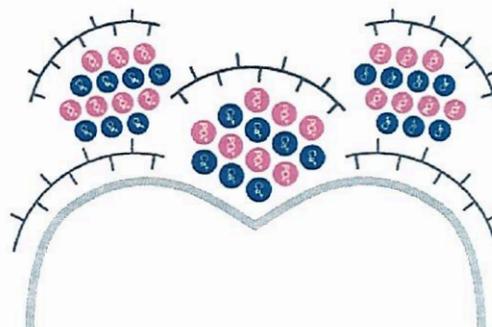


Fig. 2 - GC Corporación

Cuando el CPP-ACP queda en contacto con la superficie dentaria, interactúa con los iones hidrógeno formando la mencionada asociación de calcio, hidrógeno y fosfato que por gradiente de difusión ingresa a la estructura del diente reaccionando con el agua consumiéndola y generando la recrystalización del tejido (Fig 2).

El compuesto Casein phosphopeptide presenta la capacidad de estabilizar el fosfato de calcio en la superficie dentaria manteniendo altas concentraciones de calcio y fosfato en forma iónica y promoviendo de este modo la remineralización de los tejidos duros.

La actividad preventiva y anticariogénica del CPP-ACP se explica por un triple mecanismo (Figs. 3, 4 y 5):

1. la capacidad de liberar calcio y fosfato en forma iónica al medio bucal por un mecanismo pH dependiente, generando la promoción de la remineralización de los tejidos duros.
2. la capacidad buffer del agente, controla los procesos de desmineralización. Los estudios han evidenciado la acción amortiguadora de la caseína en el grado de acidez de la placa microbiana.

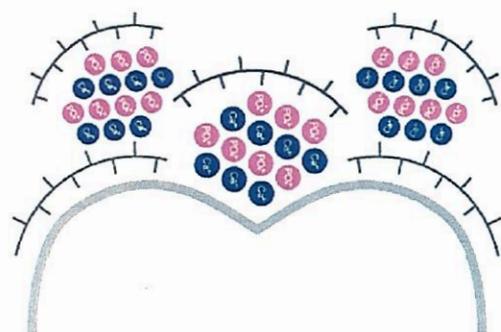


Fig. 3 - GC Corporación

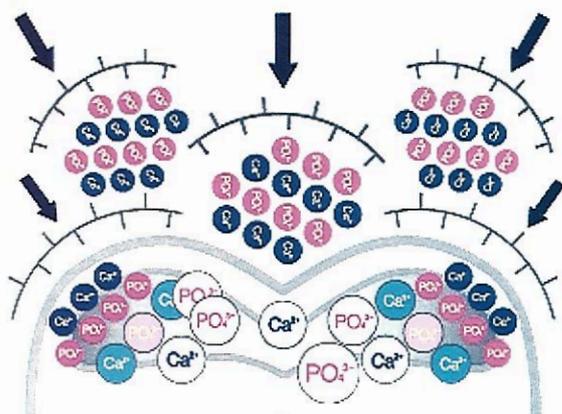


Fig. 4 - GC Corporación

- Los estudios de Rose RK. Publicados en el año 2000, (24, 25) demostraron la adherencia del CPP-ACP a los Streptococcus Mutans de la placa microbiana. Microfotografías electrónicas de placa supragingival informadas por Reynolds, permiten observar la presencia de densas partículas de CPP-ACP asociadas con la membrana bacteriana (Streptococcus Mutans) y en la matriz intercelular. La presencia CPP-ACP genera un importante reservorio de calcio y una lenta difusión de calcio libre. Esta situación además de intervenir en el proceso de remineralización, también puede tener efectos bacteriostáticos o bactericidas si la concentración de calcio supera 1 mmol/l según sugieren los estudios realizados por Trombe et. al 1992. (26).



Fig. 5 - Prof. E.C. Reynolds

Asociación con fluoruros

Las publicaciones más recientes (2008) analizan la acción conjunta del fluoruro y el CPP-ACP y presentan avances en su análisis:

- Cochrane N J, Saranathan, S, Cai F, Cross K J, Reynolds EC. (27) analizan el efecto remineralizante en la subsuperficie de una lesión de caries por la acción de una solución estabilizada de caseín fosfopéptido con calcio, fosfato y fluoruro. La remineralización de la subsuperficie de la lesión cariosa se observó a todos los valores de pH testados (7.0 a 4.5) pero con un máximo a pH 5.5. Las soluciones con CPP-ACFP produjeron una remineralización mayor que las de CPP-ACP a pH 5.5 y más bajo y concluyen que el mineral formado corresponde a fluorapatita e hidroxiapatita respectivamente.
- Otro trabajo de Reynolds E C, Cai F, Cochrane N, Shen P, Walker GD. (28) también profundiza en el efecto sinérgico del fluoruro y el casein fosfopeptido-fosfato de calcio amorfo en la actividad anticaries. El mencionado efecto sinérgico debe atribuirse, según los autores, a la formación de un compuesto CPP-ACFP (fluor fosfato de calcio amorfo). Este estudio determinó la potencialidad del CPP-ACP en presencia de iones fluoruro para aumentar la incorporación de éste en la placa supra gingival y en la superficie del esmalte y conjuntamente contar con una fuerte acción promotora de la remineralización tisular. Los

fluoruros incorporados son a baja concentración ya que las concentraciones altas promueven la formación de Fluoruro de calcio en la superficie pudiendo obstruir las vías de difusión.

Acción en dentina

Las investigaciones actualmente buscan profundizar el estudio de la aplicación de MI Paste (Tooth Mousse) a la superficie dentinaria para observar su posible capacidad de prevenir la desmineralización.

Se plantea la hipótesis de que el agente mencionado libera aminoácidos capaces de aceptar protones iónicos. Un posible mecanismo que explique el proceso sería que la presencia de CPP-ACP en la superficie dentinaria actuaría como una barrera inerte previniendo la difusión de los protones. Los resultados de este estudio han demostrado además que CPP-ACP favorece la remineralización de lesiones de dentina artificiales (Figs. 6 y 7). Estos hallazgos son consistentes con los estudios previos sobre el potencial remineralizador que ha evidenciado el CPP-ACP sobre el tejido adamantino.

La publicación de K. Yamaguchi y col. (2007) (29) para la determinación del efecto de CPP-ACP en pasta sobre la desmineralización en dentina de bovinos plantea que el Casein fosfopéptido y el del Fosfato de calcio amorfo tiene un efecto protector en la erosión dentaria disminuyendo la desmineralización y promoviendo la remineralización o la combinación de ambos procesos.

La técnicas de medición no invasivas por ultrasonido se han utilizado en muchos campos y las propiedades sónicas del esmalte y la dentina han sido investigadas por varios autores [Maev et al., 2002; John, 2005; Watanabe et al., 2004].

Se acepta que estos tejidos resultan de la mezcla homogénea de dos componentes: proteínas y apatita y que presentan diferencias en la velocidad del sonido relacionadas al grado de mineralización y de la estructura histológica como consecuencia que la velocidad del sonido aumenta proporcionalmente con la concentración volumétrica del mineral, (Lees, 1971). Un estudio previo de Yamaguchi et al. (2006) demostró que los cambios en el contenido mineral en el esmalte podían ser

detectados por la velocidad del sonido y además que CPP-ACP favorecía la remineralización. EL presente estudio evaluó efecto del CPP-ACP en pasta sobre el proceso de desmineralización dentinaria utilizando como indicador de la pérdida de mineral las técnicas de ultrasonido demostrando su acción preventiva de la pérdida de mineral.

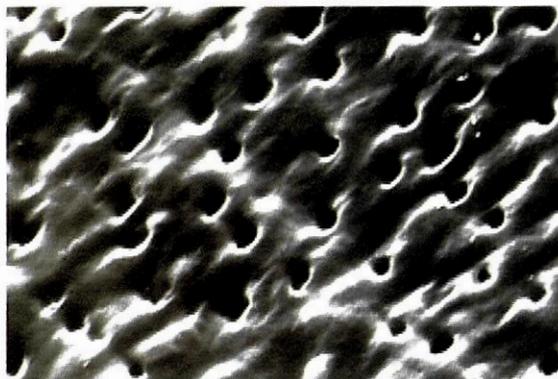


Fig. 6 - Microfotografía de tejido dentinario expuesto a nivel cervical. Prof. E.C. Reynolds

La dentina expuesta a soluciones desmineralizantes cuando fue tratada con CPP-ACP no cambió la velocidad del sonido en forma significativa con el tiempo. Con base a lo expresado por Reynolds (1998) el depósito de ACP en la superficie tisular, tiene una acción buffer en la actividad iónica de calcio y fosfato colaborando en el mantenimiento de un estado de sobresaturación que disminuye la desmineralización y refuerza la remineralización.



Fig. 7- Microfotografía de tejido dentinario remineralizado. Prof. E.C. Reynolds

El estudio de referencia demostró que dos aplicaciones diarias de CPP-ACP en pasta resultan en el mantenimiento de la velocidad del sonido

normal estimada para dentina sana en contraposición de lo que sucedió con los especímenes tratados con una pasta placebo en los cuales se observó una reducción de esa velocidad. Por lo tanto los resultados indican la efectividad del CPP-ACP en la prevención de la desmineralización del tejido dentinario.

Esta conclusión se basa en la ausencia de signos de desmineralización (analizados por el SEM) en los especímenes tratados con CPP-ACP *in vitro*.

Los trabajos de Rahiotis y Vougiouklakis (2007) (30), tuvieron como objetivo determinar *in vitro* el efecto del complejo CPP-ACP en pasta disponible comercialmente en la desmineralización de dentina humana sana y en su potencial remineralizador en lesiones artificiales de caries dentinarias analizadas con la espectroscopía infrarroja (análisis MIR-FTIR). Los autores concluyen que la presencia de CPP-ACP en la superficie dentinaria de dientes humanos, previene la actividad desmineralizadora y refuerza los procesos de remineralización por los mecanismos antes mencionados. Asimismo, plantean que estas observaciones permitirían recomendar la utilización de CPP-ACP como preventivo de caries radicular.

Discusión

Es evidente el avance que se ha generado en las últimas dos décadas en referencia a la evolución en el abordaje de las enfermedades más prevalentes en el área odontológica.

En este marco se han desarrollado cambios que han alcanzado a la práctica clínica y también a la formación de los recursos humanos que abordan la problemática de la salud oral. Indudablemente los cambios mencionados forman parte de una unidad indisoluble de retroalimentación bidireccional entre la academia y la industria odontológica.

En el área que motiva el presente trabajo se ha abierto un campo muy importante en el tratamiento de las lesiones iniciales de caries así como en la prevención del proceso carioso. La evidencia muestra la acción de agentes promotores de la remineralización de los tejidos dentarios desde edades tempranas. Los beneficios alcanzan en la

práctica asistencial a pacientes:

- de alto riesgo,
- discapacitados / especiales
- que cursan situaciones de riesgo: fisiológicas (gestantes, adolescentes) o patológicas (diabéticos, oncológicos, pacientes HIV +),
- pacientes con disturbios alimentarios (bulimia, anorexia).
- portadores de aparatología ortodóncica o protésica.

Conclusión

La protocolización y por lo tanto el uso racional y apropiado del CPP-ACP será sin duda en los próximos años el eje central del desarrollo de esta nueva estrategia preventiva apoyada en la promoción de factores protectores generando evidencia científica válida para el beneficio de la salud de personas, grupos de riesgo y comunidades.

Referencias bibliográficas

1. TYAS MJ, ASAVICE KJ, FRENCKEN JE, MOUNT GJ. Minimal Intervention Dentistry – a review. FDI Commission Project 1-97. Int Dent J. 2000.
2. FDI Policy Statement. Minimal Intervention in the Management of Dental Caries. FDI General Assembly: October 2002. Vienna.
3. BURKE FJ. From extension for prevention to prevention of extension: (minimal intervention dentistry). Dental Update 2003.
4. MOUNT GJ; NGO H. Minimal Intervention: A new concept for operative dentistry. Quintessence Int. Vol. 31, N° 8, 527-533, 2000.
5. MOUNT GJ, HUME MW. A revised classification of caries lesions by site and size. Quintessence International 1997 MI: 2000, Vol. 31, Issue 8.
6. INTERNATIONAL CARIES DETECTION AND ASSESSMENT SYSTEM (ICDAS II). Workshop held in Baltimore, Maryland, March 12-14 2005. Sponsored by the National Institute of Dental and Craniofacial Research, the American Dental Association, and the International Association for Dental Research.

7. NYVAD B, MACHIULSKIENE V, BAEUM V. Reliability of a new caries diagnostic system differentiating between active and inactive caries lesions. *Caries Res* 1999; 33: 252-260.
8. ten CATE JM, DUIJSTERS PPE. Alternating demineralization and remineralization of artificial enamel lesions. *Caries Research* 1982.
9. THYLSTRUP A, FEJERSKOV O. Textbook of clinical cariology. Copenhagen: Munksgaard. 1994.
10. HARPER DS, OSBORN JC, HEFFEREN JJ, CLAYTON R. Cariostatic evaluation of cheeses with diverse physical and compositional characteristics. *Caries Research* 1986; 20: 123-30.
11. SILVA MFdeA, BURGESS RC, SANDHAM HJ, JENKINS, GN. Effects of water soluble components of cheese on experimental caries in humans. *J Dent Res* 1987; 66:38-41.
12. GUGGENHEIM B, NEESER JR, GOLLIARD M, SCHUPBACH P. Salivary pellicle modified by milk components mediates caries protection. *Caries Res* 1994 ; 28:182.
13. SCHUPBACH P, NEESER JR, GOLLIARD M, ROUVET M, GUGGENHEIM B. Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *J Dent Res* 1996; 75:1779-88.
14. REYNOLDS EC, Wong A. Effect of adsorbed protein on hydroxyapatite zeta potential and *Streptococcus mutans* adherence. *Infect Immun* 1983; 39:1285-90,
15. REYNOLDS EC, DEL RIO A. Effect of casein and whey protein solutions on the caries experience and feeding patterns of the rat. *Archives of Oral Biology* 1984;29: 927-33.
16. REYNOLDS EC, CAIN CJ, WEBER FL, BLACK CL, RILEY PF, JOHNSON IH, et al. Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat. *Journal of Dental Research* 1995; 74: 1272-9.
17. REYNOLDS EC. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *Journal of Dental Research* 1997; 76: 1587-95.
18. REYNOLDS EC, BLACK CL, CAI F, CROSS KJ, EAKINS D, HUQ NL, et al. Advances in enamel remineralisation: casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. *Journal of Clinical Dentistry* 1999; 10:86-8.
19. REYNOLDS EC, CAI F, SHEN P, WALKER GD. Retention in plaque and remineralization of enamel lesions by various forms of calcium in a mouthrinse or sugar-free chewing gum. *Journal of Dental Research* 2003; 82:206-11.
20. SUSAN E. SUTHERLAND. Evidence-based Dentistry: Part IV. Research Design and Levels of Evidence. *J Can Dent Assoc* 2001; 67.
21. IJIMA Y, CAI F, SHEN P, WALKER G, REYNOLDS C, REYNOLDS E.C. Acid resistance of Enamel Subsurface lesions remineralized by a sugar-free chewing gum containing Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate. *Caries Research* 2004; 38: 551-556.
22. REYNOLDS EC. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized by casein phosphopeptides: a review. *Spec Care Dentist*. 1998 Jan-Feb; 18(1):8-16.
23. CROSS KJ, HUQ NL, PALAMARA JE, PERICH JW, REYNOLDS EC. Physicochemical characterization of casein phosphopeptide – amorphous calcium phosphate nanocomplexes. *J Biol Chem*. 2005
24. ROSE RK. Effects of an anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. *Arch Oral Biol*. 2000 Jul; 45 (7) 569-75.
25. ROSE RK. Binding characteristics of streptococcus mutans for calcium and casein phosphopeptide. *Caries Res*. 2000 Sep-Oct: 34(5):427-31
26. TROMBE M.C, CLAVE C, MANIAS J M. Calcium regulation of growth and differentiation in *Streptococcus pneumoniae*. *J Gen Microbiol* 1992; 139: 433-439.
27. COCHRANE NJ, SARANTHAN S, CAI F, CROSS KJ, REYNOLDS EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilized solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Research*, 42:88-97, 2008.
28. REYNOLDS EC, CAI F, COCHRANE N, SHEN P, WALKER GD. Fluoride and Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate. *Journal of Dental Research*, 87(4):344-348, 2008.
29. YAMAGUCHI K, MIYAZAKIM M, TAKA-

- AWA T, INAGE H, KUROKAWA H. Ultrasonic determination of the effect of Casein phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate on the demineralization of bovine dentin. Caries Res 2007; 41:204-2007.
30. RAHIOTIS C, VOUGIOUKLAKIS G. Effect of a CPP-ACP agent on the demineralization and remineralization of dentine in vitro. Journal of Dentistry 35, 2007: 695-698.
- Agradecimiento:
Los esquemas y fotografías pertenecen a:
www.recaldent.com
www.gcamerica.com

Dra. María del Carmen López Jordi: dra.lopezjordi@gmail.com
Dr. Javier Castro Vilboa: javier.cvs@gmail.com