

PASTA DENTAL CON FLUORURO DE AMINA EN LA PREVENCIÓN DE CARIES DENTAL: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Amine fluoride dentifrice in dental caries prevention: a literature review

Cláudio Mendes Pannuti¹, Izabel Monteiro D'Hyppolito², Laís Rueda Cruz², Carlos Guillermo Benítez Silva³, Giuseppe Alexandre Romito⁴

¹ Profesor Asociado del Departamento de Periodoncia de la FOU SP, São Paulo, Brasil

² Alumna de Maestría del programa de Posgrado en Odontología de la UERJ, Río de Janeiro, Brasil

³ Alumno de doctorado del programa de Posgrado en Ciencias Odontológicas de la FOU SP, São Paulo, Brasil

⁴ Profesor Titular del departamento de Periodoncia de la FOU SP, São Paulo, Brasil.

Recebimento: 02/04/18 - Correção: 04/05/18 - Aceite: 07/06/18

RESUMEN

Objetivos: Las pastas dentales con fluoruro de amina han sido propuestas como una alternativa superior a otras con distintos fluoruros debido a su estructura molecular. Por tanto, el objetivo de esta revisión fue describir el mecanismo de acción de las pastas dentales que contienen fluoruro de amina, así como su papel dentro de los procesos de remineralización y la evaluación de su eficacia clínica en la prevención de la caries dental.

Material y métodos: Dos investigadores realizaron búsquedas de forma independiente en las bases de datos electrónicas MEDLINE y EMBASE, sin restricción de fecha. Fueron incluidos solo estudios *in vitro*, *in situ* o ensayos clínicos controlados. Después de la lectura de los textos, fue realizada la extracción de datos. La evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos fue realizada por los mismos investigadores.

Resultados: Estudios *in vitro* e *in situ* mostraron que el AmF redujo la desmineralización y promovió la remineralización. En algunos estudios, AmF promovió mayor remineralización que los otros tratamientos. Cuatro ensayos clínicos que fueron incluidos en esta revisión sugieren que existe cierta evidencia de la superioridad de las pastas dentales con fluoruro de amina con relación a la reducción en el incremento de caries, comparados con otros grupos control.

Conclusión: Existe evidencia de que las pastas dentales que contienen fluoruro de amina actúan en el proceso de la caries dental disminuyendo la desmineralización, promoviendo la remineralización y reduciendo la formación de lesiones cavitadas.

PALABRAS CLAVE: Pastas dentales; Fluoruro; Caries dental. R Periodontia 2018; 28: 26-35.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la disminución en la prevalencia global de caries dental observada en las últimas décadas, la caries no tratada aún es el problema de salud más frecuente en el mundo, afectando cerca de 2,4 mil millones de personas (Kassebaum *et al.*, 2015). En Brasil, los estudios epidemiológicos de salud bucal realizados en las últimas décadas muestran que ha habido una reducción en los índices de caries en niños y adultos (Narvai *et al.*, 2006; Nascimento *et al.*, 2013). Esa reducción ha sido atribuida principalmente a la incorporación de fluoruros en el agua

de suministro público, la expansión en el uso de pastas dentales fluoradas y a la mejora en las condiciones de vida (Narvai *et al.*, 2006; Roncalli *et al.*, 2016). Sin embargo, la caries dental continua siendo uno de los problemas más importantes de salud pública del país y a pesar de afectar a individuos de todas las edades y niveles socio económicos, la mayor parte de la distribución de la enfermedad se encuentra concentrada en grupos poblacionales socialmente vulnerables (Narvai *et al.*, 2006).

Los fluoruros son la forma iónica del elemento químico flúor. Actualmente, se considera que el principal mecanismo de acción del flúor es local, o sea, relacionado a su presencia

y permanencia en la cavidad bucal, actuando en el proceso de desmineralización-rem mineralización de los dientes. Existen estudios que muestran que la presencia constante del flúor en la saliva y en el fluido del biofilm dental, en su forma libre y soluble, reduce la cantidad de minerales perdidos durante la desmineralización y activa la relación dosis-respuesta durante la rem mineralización (Tenuta *et al.*, 2010).

Diversos vehículos, como geles, barnices, espumas, soluciones de enjuague y pastas dentales han sido usados con la finalidad de proporcionar fluoruros para la cavidad bucal para el control de la caries dental. El cepillado con pasta dental fluorada parece ser el método más eficiente y razonable, pues además de proporcionar fluoruros para la cavidad bucal, también remueve el biofilm adherido a la superficie de los dientes, el cual es responsable por el desarrollo de la caries y la gingivitis (Tenuta *et al.*, 2010).

Existe evidencia científica originada de revisiones sistemáticas y meta análisis de ensayos clínicos controlados donde se muestra que las pastas dentales fluoradas previenen la caries dental en niños y adolescentes, sin embargo, sólo cuando la concentración de fluoruro es igual o superior a 1.000 ppm (Wong *et al.*, 2011). A pesar de que aún no existe evidencia concluyente, se cree que productos con concentraciones más elevadas de fluoruro (por ejemplo, 5.000 ppm) pueden ser especialmente benéficos para individuos con caries radicular, debido a que la dentina es más soluble que el esmalte dental (Cury *et al.*, 2014; Ekstrand, 2016).

Los compuestos fluorados más utilizados en las pastas dentales son el fluoruro estañoso (SnF_2), el fluoruro de sodio (NaF), el monofluorofosfato de sodio (MFP) y el fluoruro de amina (AmF u Olaflur). El AmF es un compuesto de fluoruro orgánico cuyo uso en pastas dentales comenzó a finales de los años 50. Las pastas dentales que contienen fluoruro de amina son muy populares en países como Alemania, Austria y Suiza, donde se considera que estos brindan mayor protección contra la caries que las pastas dentales a base de NaF o MFP, los cuales son los más frecuentemente utilizados en países europeos (Einwag *et al.*, 1995). La supuesta superioridad del fluoruro de amina puede estar relacionada a su estructura molecular debido a que, en este compuesto, el ion fluoruro está unido a un compuesto orgánico (amina), que tiene una molécula hidrofóbica (cola apolar) y una parte hidrofílica (cabeza amino polar). Esa estructura del AmF le brinda propiedades tensoactivas y fuerte poder adhesivo. Por tanto, el fluoruro de amina logra propagarse rápidamente por la cavidad bucal, humedecer las superficies dentales y formar una capa homogénea que recubre la superficie de los dientes. La auto alineación de la parte hidrofóbica hacia la cavidad bucal y de la parte hidrofílica hacia la superficie dental permitiría

el acúmulo de fluoruro cerca de la superficie del diente, aumentando su biodisponibilidad (Busscher *et al.*, 1988). El objetivo de esta revisión de literatura es describir el mecanismo de acción de las pastas dentales que contienen fluoruro de amina y sus efectos en el proceso de desmineralización-rem mineralización dental, así como discutir su eficacia en la prevención de la caries dental en niños y adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fue realizada una búsqueda en la base de datos MEDLINE, via PubMed, sin restricción de fecha e idioma. La estrategia de la búsqueda fue: ((((((amine fluoride) OR amine fluoride [MeSHTerms]) OR AmF) OR Elmex) OR Olaflur)) AND (((dental caries[MeSHTerms]) OR toothdemineralization [MeSHTerms]) OR DMF index[MeSHTerms])) AND (((toothpastes[MeSHTerms]) OR toothpaste[MeSHTerms]) OR dentifric*). Esa estrategia fue adaptada y usada en la búsqueda de ensayos clínicos controlados relacionados a la prevención de caries dental en la base de datos EMBASE.

Solo fueron incluidos estudios *in vitro*, *in situ* o ensayos clínicos controlados en humanos, que evaluaran pasta dental con fluoruro de amina, publicados en inglés, español o portugués. En el caso de los ensayos clínicos controlados, el objetivo de la búsqueda fue identificar estudios con individuos de cualquier edad y sexo, que hubieran usado pasta dental con fluoruro de amina comparándola a cualquier otra pasta dental (incluyendo placebos) o sin intervención, y que tuvieron como resultado una reducción en la incidencia de caries dentaria medida por el número de individuos con nueva lesión de caries o por el aumento en el número promedio de dientes/superficies cariadas, perdidos u obturados (CPOD o CPOS). Solo se incluyeron ensayos clínicos controlados con al menos 12 meses de seguimiento.

Dos investigadores capacitados (IMD; LRC) realizaron de forma independiente la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. El riesgo de sesgo fue evaluado con base en la herramienta de la Colaboración Cochrane (Higgins *et al.*, 2011). Así, para cada estudio, se evaluó si el riesgo de sesgo era alto, bajo o no claro, correspondiente a: la generación de la secuencia de asignación al azar, ocultamiento de la asignación, aleatorización de los participantes, pérdida de seguimiento y comparación entre los grupos de línea de base. Las divergencias entre los investigadores en cualquier etapa del proceso fueron discutidas y resueltas por consenso con la ayuda de un epidemiólogo con experiencia en revisiones sistemáticas.

RESULTADOS

Describiremos inicialmente los resultados de los estudios *in vitro* e *in situ* sobre el mecanismo de acción y el efecto remineralizante de las pastas dentales con fluoruro de amina en general y, en seguida, presentaremos los resultados de los ensayos clínicos controlados que investigaron el efecto sobre la incidencia de caries dentaria.

1. Mecanismo de acción del fluoruro de amina

De modo general, la acción de los fluoruros en el proceso de desmineralización-remineralización del esmalte depende de su biodisponibilidad en la saliva y en el biofilm dental. A su vez, esa biodisponibilidad depende de la solubilidad del compuesto fluorado y de su adsorción a la superficie del diente. Diferentes compuestos fluorados usados en pastas dentales están asociados a diferentes concentraciones de fluoruro en la saliva. Mientras el fluoruro de sodio es instantáneamente disociado en la saliva, el monofluorofosfato de sodio requiere hidrólisis para liberación de los iones fluoruro, y el fluoruro de amina puede unirse a los constituyentes orgánicos de la saliva y del biofilm y, por lo tanto, liberar fluoruro más lentamente que las otras dos formulaciones (Naumova *et al.*, 2010). Un ensayo clínico de diseño cruzado (*cross-over*) con diez voluntarios adultos saludables en el que se compararon pastas dentales con diferentes compuestos (AmF, MFP y NaF) en concentraciones de 250 a 1450 ppm F, mostró una mayor concentración salivar de fluoruro cuando fueron usadas pastas dentales con 1400 ppm de fluoruro de amina, encontrándose hasta 120 minutos después del uso del producto (Issa *et al.*, 2004). Adicionalmente, en un experimento *in vitro* que tenía el objetivo de probar diferentes pastas dentales usando 90 premolares humanos como unidad experimental, fue encontrado un mayor contenido de fluoruro en la capa superficial del esmalte de dientes tratados con *Elmex anticaries*, conteniendo AmF (Arnold *et al.*, 2006). Por otro lado, en un estudio reciente (Naumova *et al.*, 2012) no hubo diferencia en la biodisponibilidad de fluoruro en la saliva y biofilm después del cepillado con pastas dentales conteniendo AmF o NaF. Un estudio clínico posterior del mismo grupo (Naumova *et al.*, 2016) mostró que las concentraciones de fluoruro aumentaron drásticamente después del cepillado con pasta dental que contenía AmF, especialmente en la lengua y en el biofilm de las caras palatinas, indicando que AmF y NaF pueden tener afinidad por diferentes áreas en la cavidad bucal. Otro aspecto interesante, es la asociación entre la concentración de AmF de la pasta dental, y la biodisponibilidad de fluoruro en la saliva. Al comparar los niveles de fluoruro salivar en niños, después del cepillado con pastas dentales

con 250 ppm, 500 ppm o 1250 ppm de fluoruro de amina, se observó que la concentración residual de fluoruro en la saliva fue mayor cuando fueron utilizadas pastas dentales con mayor concentración de AmF (Nazzari *et al.*, 2016).

Se ha demostrado también, que las pastas dentales con AmF tienen la capacidad de reducir la formación y el crecimiento del biofilm dental. Esa capacidad puede ser explicada por las siguientes propiedades del AmF: 1) formación de una capa de fluoruro sobre la superficie dental dificultando la adhesión de bacterias y la formación del biofilm, 2) interacción con la película adquirida salival, así como con la pared celular de las bacterias (ambas cargadas negativamente), debido a su naturaleza catiónica, reduciendo la adhesión de las bacterias a la superficie dental, 3) efecto bactericida en función del componente amino (orgánico). De hecho, estudios previos mostraron la susceptibilidad a AmF de *S. sanguis* y *S. sobrinus*, en su forma planctónica y dentro de biofilms (Embleton *et al.*, 1998; Shani *et al.*, 2000). Estudios *in vitro* más recientes confirman esas propiedades mostrando, por ejemplo, que el AmF puede interactuar con la pared celular de bacterias por medio de interacción electrostática y adsorberse a la película adquirida salival, afectando la adhesión inicial de las bacterias y reduciendo la viabilidad de microorganismos en el biofilm (van der Mei *et al.*, 2008). Por otro lado, un estudio *in vitro* en un modelo de biofilm polimicrobiano mostró un efecto limitado del AmF en la viabilidad bacteriana, pero un efecto inhibitorio claro en la actividad metabólica del biofilm (Exterkate *et al.*, 2010). Fue probado también, *in vitro*, el efecto de la pasta dental con AmF en la formación del biofilm, comparándola con diferentes productos con actividad antimicrobiana. Se observó que la pasta dental que contenía mayores concentraciones de AmF proporcionó la mayor reducción de formación de biofilm (Brambilla *et al.*, 2014).

2. Estudios *in vitro* e *in situ* sobre el poder remineralizante de las pastas dentales con AmF

Se infiere que el AmF proporciona mayor remineralización que otros compuestos fluorados debido a una mayor capacidad de adherirse a la superficie dental y liberar fluoruros lentamente, lo que proporcionaría mayor tiempo de acción remineralizante. Siete artículos *in vitro* e *in situ* sobre efecto de AmF en la remineralización dentaria fueron identificados en la búsqueda bibliográfica realizada (Tabla 1). En todos los estudios, el tratamiento con AmF redujo la desmineralización y promovió la remineralización. En los estudios de Altenburger *et al.* (2009), Ten Cate *et al.* (2008) y Arnold *et al.* (2006), la remineralización fue mayor en el grupo que utilizó AmF, en comparación con las otras pastas dentales. Por otra parte, el estudio de Wierichs *et al.* (2017) mostró mayor

TABLA 1 – ESTUDIOS *IN VITRO* E *IN VIVO* SOBRE REMINERALIZACIÓN DENTAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON FLUORURO DE AMINA

Publicación	Diseño de estudio	Intervenciones	Desenlace primario	Resultado
Arnold <i>et al.</i> , 2006	Estudio <i>in vitro</i> con premolares humanos extraídos	Dientes inmersos e <i>slurries</i> de pastas dentales placebo, AmF (Elmex Anticaries), AmF (Elmex Sensitive), fluoruro de sodio (Blend-a-med Complete) y monofluorofosfato de sodio (Colgate GRF)	Re-mineralización evaluada con microscopía de luz polarizada y análisis cuantitativo de energía dispersiva	Hubo mayor remineralización del cuerpo de la lesión después del uso de Elmex Anticaries, Elmex Sensitive y Colgate GRF. Fue observado mayor contenido de calcio en el grupo Elmex Anticaries
Ten Cate <i>et al.</i> , 2008	Estudio <i>in vitro</i> con dientes bovinos. Modelo de pH cíclico	Inmersión en soluciones con 0, 500, 1500, 5000 ppm de NaF o AmF	Aumento y pérdida mineral evaluado por el cambio en el contenido de calcio en las soluciones y por microradiografía transversal	Tratamiento con 5000 ppm F aumentó la remineralización e inhibió la desmineralización. Hubo pequeñas diferencias en favor de AmF
Altenburger <i>et al.</i> , 2009	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, <i>in situ</i> . Uso de prótesis que contenían bloques de esmalte bovino	Aplicación de soluciones con 0,5% AmF, 1% AmF o placebo	Aumento de mineral y reducción de la profundidad de la lesión, evaluada a través de microradiografía transversal	Incremento de mineral fue mayor después del tratamiento con soluciones con AmF. La remineralización fue mayor después del tratamiento con 1% AmF
Laheji <i>et al.</i> , 2010	Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, <i>in situ</i> . Uso de prótesis con bloques de esmalte y dentina bovinos.	Cepillado (2X/día) con pasta dental con 1.400 ppm de AmF y enjuague (1X/día) con 250 ppm de AmF/NaF) o placebo	Pérdida ósea mineral evaluada por microradiografía transversal	Aumento de mineral fue mayor en el grupo que usó enjuague con AmF/NaF.
Ekambaram 2011	Estudio <i>in vitro</i> con dientes humanos deciduos. Modelo de pH cíclico	Tratamiento con <i>slurries</i> de pastas dentales con 500 ppm AmF, 500 ppm MFP, 500 ppm MFP y xilitol, o 500 ppm NaF.	Profundidad de la lesión evaluada por microscopía de luz polarizada y microradiografía.	Tratamiento con 500 ppm NaF promovió la remineralización (reducción de la profundidad de la lesión). Pastas dentales con AmF, MFP y MFP con xilitol desaceleraron la progresión de la desmineralización.
Naumova <i>et al.</i> , 2012	Estudio <i>in vitro</i> con dientes humanos extraídos. Modelo de pH cíclico	Tratamiento con soluciones con 100, 10 y 0.1 ppm de AmF	Extensión de la capa superficial y del cuerpo de la lesión medido con microscopio de luz polarizada.	Re-mineralización del cuerpo de la lesión después del tratamiento con 100 ppm de AmF. La extensión del cuerpo de la lesión fue menor con mayores concentraciones de flúor.
Wierichs <i>et al.</i> , 2017	Estudio <i>in vitro</i> con dientes bovinos. Modelo de pH cíclico.	Cepillado (2X/día) con <i>slurries</i> de pasta dental de AmF (1400 ppm F), NaF (1450 ppm F), SnF ₂ /NaF (1100 ppm F/350 ppm F), y sin flúor	Aumento y pérdida mineral evaluada por microradiografía transversal	Pastas dentales con AmF y NaF indujeron incremento mineral significativo, comparado a las demás pastas

F, Fluoruro; AmF, Fluoruro de amina; NaF, Fluoruro de sodio; MFP, monofluorofosfato de sodio.

remineralización después del tratamiento con AmF y NaF, en comparación con las demás pastas dentales fluoradas. Se puede observar una tendencia de mayor remineralización y de menor desmineralización cuando son utilizadas mayores concentraciones de flúor (Ten Cate *et al.*, 2008; Altenburger *et al.*, 2009; Naumova *et al.*, 2012).

3. Ensayos clínicos controlados sobre el efecto de las pastas dentales con AmF en la prevención de caries dental

En la búsqueda de ensayos clínicos controlados que evaluaron la reducción de la incidencia de caries con el uso de pasta dental con AmF se identificaron 6 artículos (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979; Cahen *et al.*, 1982) describiendo los resultados de 4 de los estudios, en los cuales 2.886 individuos fueron analizados. Los participantes fueron niños o adolescentes, con una edad inicial que oscilaba entre 6 y 14 años, la pasta dental fue utilizada en el cepillado en casa, sin supervisión. En todos los estudios, la pasta dental con AmF fue comparada a una pasta dental placebo, sin fluoruro. En dos estudios también hubo un grupo que recibió pasta dental con otro compuesto fluorado (MFP o SnF₂). Fueron registradas únicamente lesiones de caries en dentina y en uno de los estudios (Marthaler, 1974), los dientes y las superficies extraídas por caries no fueron registradas en el cálculo de CPOD y CPOS, respectivamente. No fueron relatados posibles efectos colaterales. En un estudio (Ringelberg *et al.*, 1979), el 25% de la muestra respondió a un cuestionario sobre el sabor de la pasta dental y de esos, 64,7% manifestaron haber gustado del sabor de la pasta dental con AmF. La tabla 2 destaca las características principales de los estudios incluidos.

Ninguno de los estudios fue considerado de bajo riesgo de sesgo en todos los aspectos analizados. Sin embargo, en todos hubo aleatorización de los examinadores, en 3 (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979) la experiencia de caries de los grupos experimental y control fue semejante en el inicio del estudio y en 3 (Marthaler, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979; Cahen *et al.*, 1982) hubo cegamiento de los participantes. Fue identificado alto riesgo de sesgo solo en el ítem "datos incompletos o ausentes" en 3 estudios (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979), en función de elevada atrición: el porcentaje de pérdidas varió de 26,7% (Ringelberg *et al.*, 1978) a 77,8% (Marthaler, 1968). En dos estudios, la aleatorización pareció haber sido realizada correctamente (Marthaler, 1965, 1968; Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979). En los demás no se disponía de información suficiente para realizar la

evaluación. Lo mismo ocurrió con el sigilo de la asignación, en donde el riesgo de sesgo fue considerado "no claro" para todos los estudios.

En tres estudios, con un seguimiento de entre 3 y 7 años, fue encontrada diferencia estadísticamente significativa entre el aumento de caries en el grupo que recibió pasta dental con AmF y el grupo que recibió pasta dental placebo, favoreciendo a la pasta dental con AmF (Marthaler, 1965, 1968, 1974; Cahen *et al.*, 1982). Uno de esos estudios también probó una pasta dental con MFP. La reducción del porcentaje de caries con relación al placebo fue de 7% y 20% (CPOD) y de 5% y 21% (CPOS) con el MFP y el AmF, respectivamente (Cahen *et al.*, 1982). En otro estudio, con evaluaciones realizadas después de 18 y 30 meses, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los aumentos de caries observados con las pastas dentales con AmF y SnF₂ y la pasta dental placebo (Ringelberg *et al.*, 1978; Ringelberg *et al.*, 1979). La Tabla 3 muestra los resultados detallados por período de seguimiento y el tipo de intervención en el grupo control en cada ensayo clínico incluido. Esta revisión de literatura muestra que pastas dentales con fluoruro de amina tienen la capacidad de interferir en el proceso de desmineralización-remineralización dentaria, reduciendo la desmineralización y promoviendo la remineralización a través de diversos mecanismos, siendo también capaces de promover la reducción en la incidencia de caries dentaria cuando son usados en el cepillado dental por niños y adolescentes en casa.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión muestra mayor biodisponibilidad de flúor después del cepillado con pasta dental con AmF (Issa *et al.*, 2004; Arnold *et al.*, 2006). Es posible observar una disposición de mayores concentraciones de flúor en la saliva después del uso de productos con mayor concentración de AmF (Issa *et al.*, 2004; Nazzari *et al.*, 2016), es decir, que la mayor retención de flúor fue observada con productos que contenían 1450ppm F; concentración encontrada en la mayoría de las pastas dentales con AmF comercializadas.

Con respecto a la remineralización, el análisis de los dos estudios *in situ* y de los seis estudios *in vitro* mostró que productos con AmF tienen la propiedad de reducir la desmineralización y promover la remineralización. Fue observada una mayor tendencia de remineralización después de la utilización de AmF, cuando se comparó con los demás productos fluorados (Altenburger *et al.*, 2009; Ten Cate *et al.*, 2008; Wierichs *et al.*, 2017). También fue posible observar una tendencia de mayor remineralización y menor desmineralización cuando se utilizaron mayores concentraciones de AmF (Ten Cate *et al.*, 2008; Altenburger *et al.*, 2009; Naumova *et al.*, 2012), corroborando los resultados

TABLA 2 – PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE PREVENCIÓN DE CARIES CON PASTA DENTAL CON FLUORURO DE AMINA INCLUIDOS

Estudio, País	Duración total del seguimiento	Número de participantes al inicio del estudio (Ni) y número de participantes analizados (Nf) por período de seguimiento	Edad de los participantes en años y experiencia de caries al inicio del estudio (CPOS o CPOD)	Compuesto fluorado y abrasivos usados en la pasta dental (Grupo experimental)	Compuesto fluorado y abrasivos usados en la pasta dental (Grupo control)
Marthaler 1968 Suiza	7 años	Ni= 959 Nf= 343 (3 años); Nf= 213 (7 años).	6 a 9 años CPOS Control = 3,19 CPOS Experimental = 3,45 11 a 14 años CPOS Control = 19,34 CPOS Experimental = 18,50	AmF 242 (0,025 % F) más AmF 297 (0,1 %F) con Metafosfato insoluble.	Sin fluoruro con Metafosfato insoluble.
Marthaler 1974 Suiza	6 años	Ni= 161 Nf= 109	7,48 años b (grupo Experimental); 7,52 años b (grupo control) CPOD Control = 1,81 CPOD Experimental = 1,74	AmF 242 (0,025 % F) más AmF 297 (0,1 %F) con Metafosfato insoluble (ELMEX®).	Sin fluoruro con Metafosfato insoluble.
Ringelberg 1979 Estados Unidos	30 meses	Ni= 739 Nf= 542 (18 meses); Nf=462 (30 meses).	11 años b CPOS Experimental = 4,16 CPOS Control/Placebo= 4,37 CPOS Control/ SnF2= 4,40	Dos fluoruros de amina no especificados (1250 ppm F). Abrasivo no reportado.	Sin fluoruro (abrasivo no reportado) o SnF2 (1000 ppm F) con Pirofosfato de calcio (CREST®).
Cahen 1982 Francia	3 años	Ni= 2.500 Nf= 2.008	7,02 añosb Experiencia de caries de los participantes al inicio del estudio no reportada.	AmF 1,97% (0,15% F) con Metafosfato de sodio insoluble.	Sin fluoruro con Metafosfato de sodio insoluble. o MFP 1,14% (0,15% F) con Carbonato de calcio, sodio y silicatos de aluminio.

CPOS = número promedio de superficies cariadas, perdidas u obturadas por caries; CPOD= número promedio de dientes cariados, perdidos u obturados por caries; AmF = fluoruro de amina, F=fluoruro, MFP=monofluorofosfato de sodio, SnF2=fluoruro estañoso

a Número de participantes presentados en la tabla se refiere a la suma de los individuos asignados en los grupos de interés para esta revisión: control (pasta dental placebo o con otro compuesto fluorado) y experimental (pasta dental con AmF).

b Promedio de edad

de estudios con otras pastas dentales fluoradas (Tenuta *et al.*, 2010; Wong *et al.*, 2011).

Una revisión Cochrane que incluyó 74 ensayos clínicos aleatorizados o cuasi aleatorizados probando pastas dentales con diferentes compuestos fluorados concluyó que, en 3 años, el uso de pastas dentales fluoradas permite reducir el CPOS de niños y adolescentes en un 24% en promedio (Marinho *et*

al., 2003). En los estudios incluidos en esta revisión, en los que las diferencias entre los incrementos de caries en los grupos AmF y placebo fueron estadísticamente significativas, la reducción en el porcentaje del CPOS en el grupo experimental en comparación al grupo control (fracción prevenida) varió entre 19,7% y 32,4%. Encontrándose que, pese a que ningún estudio incluido en esta revisión fue considerado como de

TABLA 3 – RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE PREVENCIÓN DE CARIES CON PASTA DENTAL CON FLUORURO DE AMINA, DE ACUERDO CON LOS PERÍODOS DE SEGUIMIENTO Y TIPO INTERVENCIÓN EN EL GRUPO CONTROL.

Estudio, año (Franja etaria al inicio del estudio)	Número de participantes evaluados en cada período de seguimiento	Medida del resultado	Incremento en caries dental	
			Grupo Experimental Promedio (dp)	Grupo Control Promedio (dp)
Marthaler, 1968 (6-9 años)	3 años de seguimiento Nt= 145 Nc(pasta dental sin F) = 124	CPOD	2,57 (2,13)	3,81 (2,65)*
		CPOS	5,31 (3,75)	7,71 (4,70)*
	(11-14 años)	Nt= 42 Nc (pasta dental sin F) = 32	CPOD	5,12 (3,04)
(6-9 años)a	7 años de seguimiento Nt= 114 Nc (pasta dental sin F) = 99	CPOS	11,33 (7,59)	15,25 (8,55)*
		CPOD	8,21 (4,08)	11,39 (4,84)*
Marthaler, 1974 (6-9 años)	6 años de seguimiento Nt= 50 Nc (pasta dental sin F) = 59	CPOS	16,08 (9,60)	23,79 (12,79)*
		COD	3,26 (2,64)	4,88 (3,09)*
		COS	5,62 (5,46)	8,39 (5,77)*
		Número de participantes con nueva lesión de caries (n)	37	54
Ringelberg, 1979 (promedio de edad 11 años)	18 meses de seguimiento Nt=219 Nc (pasta dental sin F) = 108	CPOD	2,13 (2,37) a	2,42 (2,28) b
		CPOS	3,82 (4,29) a	4,33 (4,26) b
	Nc (pasta dental SnF2) = 215	CPOD	2,13 (2,37) a	2,10 (2,35) b
		CPOS	3,82 (4,29) a	3,70 (4,25) b
	30 meses de seguimiento Nt= 186 Nc (pasta dental sin F) = 92	CPOD	2,81 (2,86)	3,31 (3,07)
		CPOS	5,12 (6,00)	5,99 (6,81)
Nc (pasta dental SnF2) = 184	CPOD	2,81 (2,86)	2,92 (2,98)	
	CPOS	5,12 (6,00)	5,14 (5,70)	
Cahen, 1982 (6-8 años)	3 años de seguimiento Nt= 668 Nc (pasta dental sin F) = 708	CPOD	1,45 (0,05)	1,78 (0,13)*
		CPOS	3,25 (0,12)	4,05 (0,13)*
	Nc (pasta dental MFP) = 632	CPOD	1,45 (0,05)	1,72 (0,05)
	CPOS	3,25 (0,12)	3,85 (0,13)	

Nt=número de participantes analizados en el grupo experimental; Nc= número de participantes analizados en el grupo control; CPOD= número promedio de dientes cariados, perdidos u obturados por caries; CPOS= número medio de superficies cariadas, perdidas u obturadas por caries; COD= número promedio de dientes cariados, o restaurados; COS= número promedio de superficies cariadas o restauradas; F= fluoruro; MFP= monofluorofosfato de sodio; SnF2= fluoruro estañoso.

* diferencia estadísticamente significativa entre grupo experimental y grupo control; p<0,05

a en el seguimiento de 7 años fueron examinados solo los participantes que tenían de 6 a 9 años al inicio del estudio.

b valores ajustados para nivel inicial de caries, raza, sexo y examinador.

bajo riesgo de sesgo, el efecto protector contra la caries dentaria otorgado por las pastas dentales a base de AmF que fue observado se encuentra en el nivel esperado. En la comparación indirecta con pastas dentales que contienen otros compuestos fluorados, fue observada la superioridad del AmF con relación al MFP (Cahen *et al.*, 1982). Sin embargo, en el estudio en que ese resultado fue encontrado, pese a que las dos pastas dentales poseen la misma concentración de fluoruro, el producto con MFP contenía abrasivo a base de calcio en su formulación. Como ese tipo de abrasivo es capaz de interferir con la solubilidad del MFP, la efectividad del producto a base de MFP pudo haber sido comprometida (Cury *et al.*, 2014). Hoy en día, las pastas dentales con MFP y abrasivos a base de calcio suelen ser producidos con 1.450 ppm de F para que, aunque se formen compuestos insolubles en el interior del tubo, una cantidad suficiente de F permanezca biodisponible y el efecto cariostático de la pasta dental no se reduzca (Ricomini Filho *et al.*, 2012). Aunque ya se sabe que una mayor concentración de F en la pasta dental está asociada a una mayor protección contra la caries, la influencia del tipo de compuesto fluorado sobre el tamaño de ese efecto protector aún debe ser investigada (Marinho *et al.*, 2003). Tampoco se sabe si la reducción en la incidencia de caries con el uso en casa de pasta de dientes con AmF que fue observada en los dientes permanentes de individuos jóvenes también ocurriría en individuos de mayor edad portadores de caries radicular. Esa hipótesis merece ser comprobada en ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados.

CONCLUSIÓN

Existe evidencia proveniente de estudios *in vitro* e *in situ* y de ensayos clínicos controlados de que las pastas dentales con fluoruro de amina actúan en el proceso de caries dentaria disminuyendo la desmineralización, promoviendo la remineralización y reduciendo la formación de lesiones cavitadas en las superficies de los dientes permanentes de niños y adolescentes.

ABSTRACT

Objective: Amine fluoride dentifrices have proposed as a superior alternative to other fluorides because of its molecular structure. Thus, the aim of this review was to describe the mechanism of action of tooth pastes containing amino fluorides, its effect in the remineralisation process and the evaluation of its clinical efficacy in the prevention of dental caries.

Material and methods: A research in MEDLINE and

EMBASE was conducted independently by two researchers with no date restriction. *In vitro*, *in situ* or randomized controlled trials were included. After text reading data extraction was conducted. Risk of bias assessment was performed for the randomized trials.

Results: *In vitro* and *in situ* studies observed that AmF reduced demineralization and increased remineralization. In some studies, AmF promoted greater remineralization than the other treatments. Four randomized trials included in this review suggest that there is some evidence of superiority of the amine fluoride dentifrices in the reduction of caries increment, when compared to control groups.

Conclusion: There is evidence that suggest that toothpastes containing amino fluoride have an impact on the process of dental caries, reducing demineralization, promoting remineralisation and reducing the formation of carious lesions.

UNITERMS: Toothpastes; Fluorides; Dental caries.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Prof.^a Branca Heloisa de Oliveira por el apoyo en la resolución de las discordancias durante el proceso de identificación, evaluación en cuanto a la elegibilidad, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos controlados incluidos en esta revisión. Los autores, también agradecen a la Latin American Oral Health Association (LAOHA) por el apoyo en la realización de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W: Global Burden of Untreated Caries: A Systematic Review and Metaregression. *J Dent Res* 2015;94:650-658.
- 2- Narvai PC, Frazao P, Roncalli AG, Antunes JL: [Dental caries in Brazil: decline, polarization, inequality and social exclusion]. *Rev Panam Salud Publica* 2006;19:385-393.
- 3- Nascimento S, Frazao P, Bousquat A, Antunes JL: [Dental health in Brazilian adults between 1986 and 2010]. *Rev Saude Publica* 2013;47 Suppl 3:69-77.
- 4- Roncalli AG, Sheiham A, Tsakos G, Araújo-Souza GC, Watt RG: Social Factors Associated with the Decline in Caries in Brazilian Children between 1996 and 2010. *Caries Res* 2016;50:551-559.
- 5- Tenuta LM, Cury JA: Fluoride: its role in dentistry. *Braz Oral Res* 2010;24 Suppl 1:9-17.
- 6- Wong MC, Clarkson J, Glenny AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, Walsh T, Worthington HV: Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes. *J Dent Res* 2011;90:573-579.
- 7- Cury JA, Tenuta LM: Evidence-based recommendation on toothpaste use. *Braz Oral Res* 2014;28 Spec no. 1:1-7.
- 8- Ekstrand KR: High Fluoride Dentifrices for Elderly and Vulnerable Adults: Does It Work and if So, Then Why? *Caries Res* 2016;50 Suppl 1:15-21.
- 9- Einwag J, Hellwig E, Hotz P, Stadler P: The relative caries-inhibiting efficacy of amine fluoride and sodium fluoride in compatible dentifrices--results of a consensus conference. *Quintessence Int* 1995;26:707-713.
- 10- Busscher HJ, Uyen HM, De Jong HP, Arends J, Kip GA: Adsorption of aminefluorides on human enamel. *J Dent* 1988;16:166-171.
- 11- Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, ed Version 5.1.0 [updated March 2011]. London: John Wiley & Sons 2011
- 12- Naumova EA, Gaengler P, Zimmer S, Arnold WH: Influence of individual saliva secretion on fluoride bioavailability. *The open dentistry journal* 2010;4:185-190.
- 13- Issa AI, Toumba KJ: Oral fluoride retention in saliva following toothbrushing with child and adult dentifrices with and without water rinsing. *Caries Res* 2004;38:15-19.
- 14- Arnold WH, Dorow A, Langenhorst S, Gintner Z, Banoczy J, Gaengler P: Effect of fluoride toothpastes on enamel demineralization. *BMC Oral Health* 2006;6:8.
- 15- Naumova EA, Kuehnl P, Hertenstein P, Markovic L, Jordan RA, Gaengler P, Arnold WH: Fluoride bioavailability in saliva and plaque. *BMC Oral Health* 2012;12:3.
- 16- Naumova EA, Dickten C, Jung R, Krauss F, Rubesamen H, Schmutsch K, Sandulescu T, Zimmer S, Arnold WH: Dynamics of Fluoride Bioavailability in the Biofilms of Different Oral Surfaces after Amine Fluoride and Sodium Fluoride Application. *Sci Rep* 2016;6:18729.
- 17- Nazzal H, Duggal MS, Kowash MB, Kang J, Toumba KJ: Comparison of residual salivary fluoride retention using amine fluoride toothpastes in caries-free and caries-prone children. *Eur Arch Paediatr Dent* 2016;17:165-169.
- 18- Embleton JV, Newman HN, Wilson M: Influence of growth mode and sucrose on susceptibility of *Streptococcus sanguis* to amine fluorides and amine fluoride-inorganic fluoride combinations. *Applied and environmental microbiology* 1998;64:3503-3506.
- 19- Shani S, Friedman M, Steinberg D: The anticariogenic effect of amine fluorides on *Streptococcus sobrinus* and glucosyltransferase in biofilms. *Caries Res* 2000;34:260-267.
- 20- van der Mei HC, Engels E, de Vries J, Busscher HJ: Effects of amine fluoride on biofilm growth and salivary pellicles. *Caries Res* 2008;42:19-27.
- 21- Exterkate RA, Crielaard W, Ten Cate JM: Different response to amine fluoride by *Streptococcus mutans* and polymicrobial biofilms in a novel high-throughput active attachment model. *Caries Res* 2010;44:372-379.
- 22- Brambilla E, Ionescu A, Cazzaniga G, Edefonti V, Gagliani M: The influence of antibacterial toothpastes on in vitro *Streptococcus mutans* biofilm formation: a continuous culture study. *Am J Dent* 2014;27:160-166.
- 23- Altenburger MJ, Schirrmeister JF, Lussi A, Klasser M, Hellwig E. In situ fluoride retention and remineralization of incipient carious lesions after the application of different concentrations of fluoride. *Eur J Oral Sci.* 2009 Feb;117:58-63.
- 24- ten Cate JM, Buijs MJ, Miller CC, Exterkate R a. M. Elevated fluoride products enhance remineralization of advanced enamel lesions. *J Dent Res.* 2008;87:943-7.
- 25- Wierichs RJ, Kogel J, Lausch J, Esteves-Oliveira M, Meyer-Lueckel H. Effects of Self-Assembling Peptide P11-4, Fluorides, and Caries Infiltration on Artificial Enamel Caries Lesions in vitro. *Caries Res.* 2017;51:451-9.
- 26- Laheij AMGA, van Strijp AJP, van Loveren C. In situ remineralisation of enamel and dentin after the use of an amine fluoride mouthrinse in addition to twice daily brushings with amine fluoride toothpaste. *Caries Res.* 2010;44:260-6.
- 27- Ekambaran M, Itthagarun A, King NM. Comparison of the remineralizing potential of child formula dentifrices. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21:132-40.
- 28- Marthaler TM: The caries-inhibiting effect of amine fluoride dentifrices in children during three years of unsupervised use. *Br Dent J* 1965;119:153-163.

- 29- Marthaler TM: Caries-inhibition after seven years of unsupervised use of an amine fluoride dentifrice. *Br Dent J* 1968;124:510-515.
- 30- Marthaler TM: Caries-inhibition by an amine fluoride dentifrice results after 6 years in children with low caries activity. *Helvetica odontologica acta* 1974;18:Suppl 8:35-44.
- 31- Ringelberg ML, Webster DB, Jr., Dixon DO: Effects of an amine fluoride dentifrice and mouthrinse on the dental caries of school children after 18 months. *The Journal of preventive dentistry* 1978;5:26-30.
- 32- Ringelberg ML, Webster DB, Dixon DO, LeZotte DC: The caries-preventive effect of amine fluorides and inorganic fluorides in a mouthrinse or dentifrice after 30 months of use. *J Am Dent Assoc* 1979;98:202-208.
- 33- Cahen PM, Frank RM, Turlot JC, Jung MT: Comparative unsupervised clinical trial on caries inhibition effect of monofluorophosphate and amine fluoride dentifrices after 3 years in Strasbourg, France. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982;10:238-241.
- 34- Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, Logan S: Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002278.
- 35- Ricomini Filho AP, Tenuta LM, Fernandes FS, Calvo AF, Kusano SC, Cury JA: Fluoride concentration in the top-selling Brazilian toothpastes purchased at different regions. *Braz Dent J* 2012;23:45-48.

Dirección para correspondencia:
Cláudio Mendes Pannuti
Facultad de Odontología de la Universidad de São Paulo
Avenida Lineu Prestes, 2227
Cidade Universitária – São Paulo – SP – Brasil
CEP: 05508-000 – São Paulo – SP – Brasil
E-mail: pannuti@usp.br