

MINISTERIO DE SALUD
DIVISION DE PLANIFICACION Y PRESUPUESTO
DEPARTAMENTO DE CALIDAD DE PRESTADORES
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud

EFECTIVIDAD DEL GLICEROFOSFATO DE CALCIO COMO AGENTE REPARADOR DE CARIES DENTALES

EFFECTIVIDAD DEL GLICEROFOSFATO DE CALCIO COMO AGENTE REPARADOR DE CARIES DENTALES (Informe preliminar)

Miguel Araujo A.¹
Patricia Kraemer D.²

1. INTRODUCCION

El presente informe responde a una solicitud del Departamento de Salud Bucal de la División de Rectoría y Regulación Sanitaria, para evaluar la evidencia científica disponible sobre la efectividad del glicerofosfato de calcio presente en pastas dentífricas, en el tratamiento de las caries dentales. Lo anterior, en el contexto de una campaña publicitaria que afirma que este agente tendría capacidad "reparadora" de las caries, lo que ha desatado polémica en cuanto al significado y los fundamentos técnicos de esa afirmación.

En rigor, la campaña señala que el producto *"repara y protege los dientes de tu familia día a día"*, que el calcio activo *"entrega Calcio activo, el cual trabaja directamente en estos daños incipientes del esmalte dental, reponiendo el Calcio perdido"*, que *"trabaja sobre los daños microscópicos producidos por las bacterias en los dientes"*, que el resultado es *"esmalte dental mucho más fuerte, enriquecido con Calcio, y más protegido contra las caries"*, y que *"logra con sus ingredientes retardar el aparecimiento de caries"*³.

La página web de la empresa (Unilever) señala que el ingrediente activo al que se atribuye este efecto reparador es el Glicerofosfato de Calcio.

2. DEFINICION DEL PROBLEMA

La polémica en torno a la actividad del compuesto tiene a lo menos dos perspectivas:

a). Por una parte, se relaciona con el uso del término *"reparación"*. Al respecto, parece encontrarse suficientemente aceptado entre la comunidad odontológica que la enfermedad tiene fases incipientes de daño, que existen procesos de desmineralización y remineralización que ocurren de manera regular en los individuos, y que dichos procesos se consideran asociados al desarrollo de las caries. Parece existir además consenso en cuanto a que existen métodos efectivos para la prevención primaria de las caries o para revertir o detener la progresión de caries tempranas, tales como las intervenciones a base

¹ Médico encargado Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud - Análisis de evidencias y redacción

² Documentalista Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud - Búsqueda bibliográfica

³ <http://www.pepsodent.cl>

de flúor, que actuarían precisamente promoviendo la remineralización de las lesiones incipientes ¹.

La propiedad del término reparación no parece, de acuerdo a lo expuesto, contrario al uso aceptado para referirse al mecanismo de acción de ciertos productos sobre las lesiones incipientes. Documentos del National Institutes of Health de EE.UU. y de investigadores ligados a él utilizan de hecho frases tales como "arresting or reversing the disease at an early stage", y "methods used in the prevention and repair of carious tissues" al abordar el tema. ²

Esta faceta de la discusión no tiene, en consecuencia, una respuesta "científica", sino que su solución se encuentra más bien en el terreno de la semántica.

Lo que no es semántico es la vinculación que se hace entre este mecanismo de acción y una supuesta protección o retardo en la aparición de caries, es decir, con un efecto clínico final. A esto se refiere la segunda perspectiva del análisis.

b). ¿ Cuál es la calidad de la evidencia científica que resulta exigible, para poder afirmar ante la comunidad que un producto efectivamente actúa de una manera determinada, y produce ciertos efectos específicos ?.

Tratándose de una intervención preventiva o terapéutica, dudosamente podría discutirse hoy en día, que las conclusiones sobre su efectividad deben sustentarse necesariamente en los resultados de ensayos clínicos randomizados (ECR) adecuados, y que cualquier otra evidencia, originada en estudios de menor rigor, sólo puede considerarse preliminar. Excepciones a este criterio pueden plantearse cuando, por ejemplo, existen razones éticas que imposibilitan la conducción de un ECR, o eventualmente frente a estudios observacionales con resultados contundentes.

Más aún, la evidencia debe ser directa, es decir, referirse a estudios en seres humanos (los estudios en animales sólo aportan información preliminar sobre seguridad y mecanismos de acción, pero no sobre efectividad en el hombre), y con el mismo compuesto cuyas propiedades se pretende demostrar.

En cuanto a los estudios in vitro y en modelos experimentales de laboratorio, ampliamente utilizados en la investigación sobre caries ^{3 4}, sus resultados tampoco pueden considerarse evidencia definitiva, y ya existen ejemplos de falta de consistencia entre éstos y ensayos posteriores en seres humanos (ej. mientras los estudios de laboratorio anticipaban un efecto anti-caries para el trimetafosfato de sodio en combinación con flúor, ensayos clínicos a tres años no lograron demostrarlo) ⁵. Para esto existen diversas explicaciones teóricas, por ejemplo:

- La mayor remineralización con el compuesto en condiciones de laboratorio pudiera corresponder simplemente a la aceleración de un proceso que de todas formas iba a producirse en las lesiones en las que fue observado

- La mayor remineralización podría constituir un efecto transitorio, que no tiene influencia en la incidencia de aparición de caries cavitadas en el mediano o largo plazo

Por último, dado que la evaluación de los desenlaces en este tipo de lesiones puede variar por elementos subjetivos ^{6 7}, es importante que los estudios sean particularmente

rigurosos en la estandarización de los criterios diagnósticos⁸, y que los examinadores sean ciegos al tratamiento.

La presente revisión se centró entonces en la efectividad del glicerofosfato de calcio sobre la prevención de las caries.

3. METODOS

3.1 Búsqueda Bibliográfica

Fuentes:

- Medline 1966 a la fecha (Pubmed)
- Listas de referencias de manuscritos de NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Dental Caries Throughout Life <http://www.nidcr.nih.gov/>
- Cochrane Controlled Trials Register 3rd Quarter 2002
- Se solicitó a la empresa fabricante (Unilever) los antecedentes de un estudio citado en su página Web, en el que se habría evaluado el producto en Escocia durante dos años.

Palabras clave: Dentifricies (MeSH), Toothpaste(MeSH), Glycerophosphate(MeSH), Dental Caries(MeSH). Texto libre: calcium, demineralization, remineralization, prevention, repair

Filtros metodológicos:

PubMed Limits: Human, Clinical Trials, Randomized Controlled Trials

PubMed Clinical Queries: Therapy (emphasis sensitivity/specificity)

Filtros para ensayos clínicos:

- (controlled clinical trials[mesh:no exp] or randomized controlled trials[mesh:no exp] or research design [mesh] or multicenter studies[mesh:no exp] or single-blind method [mesh:no exp] or clinical trial[ptyp] or ((single[tw] or double[tw] or triple[tw]) and (mask*[tw] or blind*[tw])) or placebos[mesh:noexp] or placebo*[tw]))
- (randomized controlled trial [PTYP] OR drug therapy [SH] OR therapeutic use [SH:NOEXP] OR random* [WORD])

3.2 Criterios de Inclusión

- Ensayos clínicos controlados en seres humanos
- Comparación de tratamiento activo a base de dentífrico fluorado sin glicerofosfato de calcio, con el mismo dentífrico fluorado con glicerofosfato de calcio

4. RESULTADOS

4.1 Artículos incluidos en la revisión:

Mainwaring, 1983⁹: Ensayo randomizado en sujetos entre 11 y 12 años, en el que se comparó el uso de un dentífrico con carbonato de calcio de base y monofluorofosfato de sodio al 0.76% (control activo; n=230), y la misma mezcla más glicerofosfato de Calcio al 0,13% (n=241).

El estudio cumple criterios mínimos de validez interna de acuerdo a la escala de Jadad para ensayos clínicos^{10 11} (ver Tabla 1). El seguimiento se prolongó por cuatro años, y si bien las pérdidas fueron altas, fueron suficientemente explicadas por los autores, y no existen razones para sospechar algún sesgo por este concepto. El estudio utiliza una medida de resultado clínica y radiológica, descrita en detalle y reproducible.

Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en favor del glicerofosfato de Calcio, respecto a la aparición de caries, en algunas de las superficies evaluadas, pero no sobre la combinación de todas ellas (p=0.06), ni en las superficies oclusales (p=0.26). No se aportan intervalos de confianza de los resultados obtenidos.

Posteriormente, los autores excluyen del análisis a los sujetos sin caries al inicio del estudio, con lo que obtienen significación estadística en el resultado combinado (todas las superficies), pero este análisis de subgrupos no fue considerado prospectivamente en el diseño del estudio, y sólo aparece justificado en la discusión final. Pese a ello, en favor de los resultados en el subgrupo, se puede citar que este fue el único subgrupo analizado, y que existía evidencia previa de que no era esperable observar un efecto protector del glicerofosfato de Calcio en los sujetos libres de caries (DFS 0) al inicio de su aplicación.

En conclusión, el estudio de Mainwaring muestra una tendencia a menores incrementos en la aparición de caries en los pacientes tratados con glicerofosfato de Calcio, pero estos hallazgos sólo alcanzan significación estadística en variables de resultado parciales, o cuando se analiza el subgrupo de individuos más susceptibles a la ocurrencia de caries.

Naylor, 1979¹²: Ensayo randomizado en sujetos entre 11 y 12 años, en el que se comparó el uso de un dentífrico con carbonato de calcio de base y monofluorofosfato de sodio al 0.76% (control activo; n=319), y la misma mezcla más glicerofosfato de Calcio al 0,13% (n=319).

El estudio cumple criterios mínimos de validez interna de acuerdo a la escala de Jadad para ensayos clínicos^{13 14} (Tabla 1). El seguimiento se prolongó por tres años, con un 20% de pérdidas de seguimiento, que no produjeron desbalances entre los grupos. El estudio utiliza una medida de resultado clínica y radiológica, descrita en detalle y reproducible.

Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas, ni tampoco una tendencia determinada, en favor del grupo tratado con glicerofosfato de Calcio, respecto a la aparición de caries, aún después de estratificar los pacientes según la calidad de su estado de higiene oral.

Tal como en el caso anterior, el estudio fue "no supervisado", lo que incrementa su validez externa (posibilidad de que los resultados representen mejor el comportamiento de la tecnología en la comunidad). Sin perjuicio de eso, en el estudio de Naylor se estableció

indirectamente, a través de la evaluación del estado de higiene oral de los sujetos, que la adherencia y calidad del aseo dental fue alta en general.

Tabla 1: Criterios de validez interna de ensayos clínicos sobre la efectividad del Glicerofosfato de Calcio para la prevención de caries dentales

Estudio	Randomización	Doble ciego	Pérdidas de seguimiento
Mainwaring, 1983	Si, adecuada (tabla de n° aleatorios)	Si, adecuado	Descritas
Naylor, 1979	Si, adecuada (tabla de n° aleatorios)	Si, adecuado	Descritas

4.2 Artículos excluidos de la revisión:

Edgar, 1978¹⁵: Estudio controlado que no describe el método de asignación de los pacientes, de bajo tamaño muestral (n=8), sin cálculo de poder, que analizó la aplicación experimental de glicerofosfato de Calcio en solución de sacarosa a través de un método estandarizado (9 veces por día, 2 minutos cada vez). El estudio no evaluó incidencia de caries, sólo cambios sugerentes de remineralización.

Curnow, 2002¹⁶: Corresponde al estudio citado por la empresa en su sitio Web. Es un ensayo clínico en el que se realizó una randomización por grupos, en el que se compara una intervención consistente en cepillado supervisado con una pasta fluorada que contiene además glicerofosfato de calcio, versus no intervención. Esta investigación, en consecuencia, no permite sacar ninguna conclusión sobre la efectividad del glicerofosfato como tal en la prevención de caries. A eso se suman otras limitaciones metodológicas, como el hecho de que el análisis se realizó sobre los datos de los pacientes individuales, y no sobre los resultados promedio de los grupos, como correspondía.

5. CONCLUSIONES

A partir de la presente revisión, no existe evidencia concluyente respecto al beneficio clínico de la utilización del glicerofosfato de Calcio incorporado en un dentífrico fluorado, sobre la prevención de caries dentales.

6. REFERENCIAS

¹ National Institutes of Health. Diagnosis and Management of dental Caries Throughout Life. Consensus Development Conference Statement, March 26-28, 2001.

² Clarkson BH, Rafter M, Dent B. Emerging methods used in the prevention and repair of carious tissues. Journal of Dental Education. 2001; 65(10):1114-1119

³ Featherstone JD. Modeling the caries-inhibitory effects of dental materials. Dent Mater 1996 May;12(3):194-7

-
- ⁴ White DJ. The application of in vitro models to research on demineralization and remineralization of the teeth. *Adv Dent Res* 1995 Nov;9(3):175-93; discussion 194-7
- ⁵ Roberts AJ. Role of models in assessing new agents for caries prevention--non-fluoride systems. *Adv Dent Res* 1995 Nov;9(3):304-11; discussion 312-4 [Unilever Dental Research, Port Sunlight Laboratory, Bebington, Wirral, UK.]
- ⁶ Bulman JS, Osborn JF. Measuring diagnostic consistency *Br Dent J* 1989 May 20;166(10):377-81
- ⁷ Fleiss JL, Slakter MJ, Fischman SL, Park MH, Chilton NW. Inter-examiner reliability in caries trials. *J Dent Res* 1979 Feb;58(2):604-9
- ⁸ Heifetz SB, Brunelle JA, Horowitz HS, Leske GS. Examiner consistency and group balance at baseline of a caries clinical trial. *Community Dent Oral Epidemiol* 1985 Apr;13(2):82-5
- ⁹ Mainwaring PJ, Naylor MN. A four-year clinical study to determine the caries-inhibiting effect of calcium glycerophosphate and sodium fluoride in calcium carbonate base dentifrices containing sodium monofluorophosphate. *Caries Res.* 1983;17(3):267-76.
- ¹⁰ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay DM. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
- ¹¹ Jadad AR. Meta-analysis of randomised clinical trials in pain relief. DPhil thesis, University of Oxford, 1994.
- ¹² Naylor MN, Glass RL. A 3-year clinical trial of calcium carbonate dentifrice containing calcium glycerophosphate and sodium monofluorophosphate. *Caries Res.* 1979;13(1):39-46.
- ¹³ Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay DM. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
- ¹⁴ Jadad AR. Meta-analysis of randomised clinical trials in pain relief. DPhil thesis, University of Oxford, 1994.
- ¹⁵ Edgar WM, Geddes DA, Jenkins GN, Rugg-Gunn AJ, Howell R. Effects of calcium glycerophosphate and sodium fluoride on the induction in vivo of caries-like changes in human dental enamel. *Arch Oral Biol.* 1978;23(8):655-61.
- ¹⁶ Curnow MM, Pine CM, Burnside G, Nicholson JA, Chesters RK, Huntington E. A randomised controlled trial of the efficacy of supervised toothbrushing in high-caries-risk children. *Caries Res.* 2002 Jul-Aug;36(4):294-300.