

El fosfato de calcio fosfopéptido amorfo y su camino en la remineralización

The phosphopeptide amorphous calcium phosphate and its way to the remineralization

Resumen

El compuesto de Fosfato de Calcio Fosfopéptido Amorfo CCP-ACP (siglas en inglés Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate) interviene en la estructura dentaria previniendo la desmineralización y promoviendo su remineralización. Mediante esta revisión bibliográfica se explica su acción química, diferentes formas de presentación y usos en combinación con otros materiales dentales como fluoruros, resinas y cementos. Se destaca su rol en prevención de caries iniciales en tratamientos ortodónticos, así como en casos de hipersensibilidad y erosión. Se necesita mayor evidencia clínica para confirmar la efectividad del compuesto CPP-ACP.

Abstract

The Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate-CCP-ACP compound is involved in preventing tooth structure demineralization and promoting remineralization. Through this bibliographic review the chemical action, different ways of presentation and uses in combination with other dental materials such as fluorides, resins and cements are described. Its role in initial caries prevention during orthodontic treatment is highlighted, and in cases of hypersensitivity and erosion. More clinical evidence is needed to confirm the effectiveness of CPP-ACP.

Descriptor: CPP-ACP, fosfato de calcio fosfopéptido amorfo, remineralización

Keyword: CPP-ACP, casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate, remineralization

María Gabriela Acosta*
Douglas Rodríguez**
Iliana Nazar***

*Profesora del Departamento de Atención del Niño y del Adolescente.
Autora responsable

**Profesor asociado del Departamento de Ciencias Básicas

***Profesora asistente, Departamento de Prostodoncia y Oclusión y materia iniciación a la operatoria dental y oclusión

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CARABOBO, VENEZUELA

Acosta, M.G., Rodríguez, D., Nazar, I. El fosfato de calcio fosfopéptido amorfo y su camino a la remineralización. Oral Año 14. Núm. 45. 2013. 1007-1010

Recibido: Octubre, 2012. Aceptado: Febrero, 2013.

Oral. Año 14 No. 45, Agosto, 2013.

La evidencia científica ha demostrado que es normal que el esmalte se desmineralice gradualmente, debido a la pérdida de iones tanto de calcio como de fosfato y, a su vez, se remineralice, gracias al mantenimiento de la saliva, el balance mineral y el pH bucal, los cuales, protegen el medio bucal y ayudan a prevenir la destrucción del diente. Sin embargo, este balance puede ser afectado, inclinándose principalmente en favor de la desmineralización. Afortunadamente, para compensar este desbalance ocurre el proceso de remineralización, el cual precipita el calcio, fosfato y otros iones en la superficie del esmalte parcialmente desmineralizado¹.

La remineralización es un proceso natural que compensa la desmineralización que produce las lesiones cariosas. Sin embargo, solo en los últimos años esta terapéutica ha sido aceptada. Cuando el desafío bacteriano es alto o los componentes salivales son puestos a un lado, este proceso se hace insuficiente para detener o revertir el proceso carioso. Surge entonces, la necesidad de encontrar formas de mejorar el proceso de remineralización y de transferir esos conocimientos a la terapia clínica². En el pasado, la investigación sobre la enfermedad caries dental era dividida estrictamente en dos tópicos, "Tejido Duro" y "Microbiológico". Sin embargo, actualmente se desarrollan nuevas estrategias para promover la remineralización. Siendo este un tema muy amplio y que contiene una gama de terapias que protegen los tejidos dentarios y la biopelícula³.

Es de destacar, que el uso clínico de iones de calcio y fosfato para la remineralización no ha sido exitoso en el pasado, debido a la baja solubilidad de fosfato de calcio, particularmente en presencia de iones de fluoruro. El fosfato de calcio insoluble no es fácil de aplicar, ya que, no se deposita efectivamente en la superficie dentaria y requiere de un ácido para que se solubilice y produzca iones capaces de difundirse dentro de las lesiones de la superficie del esmalte. En contraste, los iones de calcio y fosfato solubles pueden ser usados solo a muy bajas concentraciones debido a la insolubilidad intrínseca del fosfato de calcio, particularmente el fluorofosfato de calcio. Los iones solubles de calcio y fosfato no se incorporan sustancialmente a la placa dental, ni se localizan en la superficie dentaria para producir un efectivo gradiente de concentración y difundirse al interior de la superficie del esmalte⁴.

Asimismo, se afirma que la caseína forma nanoclusters en la leche, lo que sugiere ser un mecanismo que evita la calcificación patológica y regula el flujo de calcio en los tejidos y fluidos biológicos expuestos, o que contienen altas concentraciones de calcio⁵.

Por otro lado, los probióticos, incluyendo el yogurt, son agentes que se usan como una acción terapéutica, que beneficia la salud bucal, que incluye el control de la caries⁶⁻⁷.

Del mismo modo, las fosfoproteínas y los fosfopéptidos con clusters de residuos ácidos se encuentran en toda la naturaleza, donde ayudan en la prevención de la precipitación no deseada de fosfato de calcio sólido. Los residuos ácidos, particularmente fosfoserina, interactúan con el calcio y estabilizan las agrupaciones de calcio y fosfato. La saliva y la leche son dos ejemplos de fluidos biológicos que contienen tales fosfoproteína/fosfopéptido-fosfatos de calcio estabilizados, ambos

comparten un camino evolutivo similar.

La saliva ha demostrado tener mucho potencial en la remineralización y es de importancia crítica para mantener el contenido mineral de los dientes en el ambiente oral. Igualmente, la leche puede ser modificada enzimáticamente para liberar fosfopéptidos de caseína que permiten estabilizar altas concentraciones de calcio y fosfato⁸.

En el mismo orden de ideas, el Fosfopéptido de Caseína (CCP) contiene la secuencia activa (-Ser(p)-Ser(p)-Ser(p)-Glu-Glu-) la cual, tiene la habilidad de estabilizar los iones de calcio y fosfato como nanoclusters en una solución metaestable. A través de esta secuencia activa, el CPP se une a la formación de nanoclusters de iones de calcio y fosfato para formar nanocomplejos de 1,5nm de radio, y a su vez, previene el crecimiento de los nanoclusters al tamaño crítico necesario para la nucleación y fase de transformación⁹. El CPP puede estabilizar más de 100 veces al fosfato de calcio de lo que se logra normalmente en una solución acuosa¹⁰.

El CPP-ACP y la caries dental

La caries dental se inicia con la desmineralización del tejido duro del diente, mediante el ataque de ácidos orgánicos producidos a través de carbohidratos fermentados por las bacterias cariogénicas de la placa dental. Los iones de flúor, en presencia de iones de calcio y fosfato, pueden ayudar a reemplazar la pérdida de minerales de las lesiones de caries tempranas, ya que, la remineralización tiene el potencial de tener una mayor ventaja en el tratamiento, que el manejo clínico de la enfermedad. La literatura indica que por cada dos² iones de fluoruro son requeridos diez¹⁰ iones de calcio y seis⁴ iones de fosfato para formar una unidad de fluorapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6F_2]$. Así que, en una aplicación tópica de iones de fluoruro, la disponibilidad de iones de calcio y fosfato puede ser la limitante, para que ocurra la remineralización en el esmalte y esto es altamente exacerbado en condiciones de xerostomía. Es decir, el aporte de iones de calcio y fosfato biodisponible, juega un papel importante en el tratamiento de manejo de lesiones tempranas de caries⁴.

Estudios in vivo e in vitro en roedores, han demostrado que el CPP-ACP reduce el desarrollo de la caries, inhibe la desmineralización de los tejidos duros del diente y, a su vez, promueve la remineralización. Más allá de esto, el CPP-ACP en estudios clínicos controlados ha revelado enlentecer significativamente la progresión de la caries dental y de promover la regresión de lesiones tempranas. Unidos a esto, existe evidencia del uso clínico del CPP-ACP como coadyuvante en el tratamiento no invasivo de lesiones tempranas de caries en presencia de flúor⁴. Es decir, el CPP-ACP con flúor potencia significativamente la remineralización¹¹.

Por otro lado, un estudio de Walker y col evaluó la capacidad del CPP-ACP para remineralizar lesiones superficiales de esmalte, adicionándolo a la leche bovina in situ. A cada sujeto le suministraban 200ml de leche con 2 o 5 gramos de CPP-ACP una vez al día durante tres semanas consecutivas y lo compararon con un grupo control que consumía leche sin CPP-ACP. Posteriormente, se midió la remineralización mediante microradiografías y microdensitometría. Los resultados mostraron que en los tres

grupos hubo remineralización, sin embargo, en los grupos con CPP-ACP se produjo una remineralización significativamente mayor que en el grupo control. Por lo que se concluyó que la adición de 2 a 5 gramos de CPP-ACP a la leche aumenta sustancialmente su habilidad para remineralizar lesiones superficiales del esmalte¹².

El Flúor y el CPP-ACP

La evidencia científica ha demostrado que hay una relación directa entre el flúor y la prevención de la caries dental¹³ y que unido a otros compuestos, potencia su efecto. Un estudio realizado por Vale y col evaluó si el flúorofosfato acidulado usado en dentífrico de 1100ppm podría proporcionar una protección adicional a la dentina, comparado con una pasta dental de 1100 ppm sola, y demostró que esa combinación proveía una ayuda suplementaria contra la caries radicular que el dentífrico solo¹⁴.

Sin embargo, aun cuando el uso de flúor ha sido exitoso para reducir la caries dental, existe la necesidad de desarrollar y evaluar nuevos enfoques y productos prometedores en la prevención de esta enfermedad. Nuevos protocolos de prevención de caries deberían abarcar flúor y otros agentes que mejoren el balance entre desmineralización y remineralización y, a su vez, se base en el uso de estrategias antimicrobianas. Lo que sería una diferencia al enfoque tradicional restaurativo, donde la caries dental debe ser diagnosticada desde sus estadios más tempranos, cuando un tratamiento no quirúrgico puede ser logrado².

En el mismo orden de ideas, existen reportes que indican que el CPP-ACP puede reforzar el efecto de las pastas dentales con flúor para la prevención de la caries. El nanocomplejo de CPP-ACP localizado en la placa y en la superficie dental puede amortizar la actividad de los iones libres de calcio y fosfato, manteniendo un estado de supersaturación con respecto al esmalte dental, previniendo la desmineralización del esmalte y promoviendo la remineralización¹⁵. Estudios in vitro usando pastas dentales con flúor y sin flúor, agregándoles CPP-ACP, han demostrado que el efecto remineralizador es mejor en las cremas con flúor, demostrando una diferencia significativa a los 21 días de uso¹⁶.

Asimismo, un estudio hecho en Venezuela evaluó el efecto de una crema dental con un compuesto de arginina bicarbonato /carbonato de calcio y se comparó con dentífricos con flúor, en niños entre 11 y 12 años de edad, encontrándose que el dentífrico con compuestos derivados de calcio fue más efectivo en inhibir la iniciación de la caries y su progresión que las pastas dentales con flúor¹⁷. Igualmente, varios estudios revelan efectos sinérgicos de CPP-ACP y flúor en la reducción de la caries dental¹⁸⁻¹⁹.

Sin embargo, un estudio encontró que la aplicación diaria de pasta dental con flúor y CPP-ACP usada en dientes primarios de niños preescolares durante un año, no le agregó efecto significativo en la prevención de la caries²⁰. De igual forma, Pulido y col en un estudio in vitro no encontraron resultados satisfactorios en dentífricos con CPP-ACP al ser comparadas con pastas dentales con flúor. La crema dental con alta concentración de fluoruro de sodio (5000ppm) fue la que mostró una reducción en la progre-

sión de las lesiones existentes de caries²¹.

Del mismo modo, la hipersensibilidad dentinaria es una queja dental muy común y en casos severos puede impedir actividades como comer, tomar bebidas frías o calientes e incluso hablar, interfiriendo en el desenvolvimiento habitual del individuo, debido a esto, mucha investigación se ha realizado tratando de entender y resolver este padecimiento. Recientemente, se ha diseñado una nueva tecnología que usa 8% de arginina y carbonato de calcio, agregando esta formulación a los productos de cuidado oral como pastas dentales y pastas profilácticas, las cuales han demostrado su efectividad y su habilidad de proveer un alivio instantáneo²².

También, la desmineralización en los pacientes con ortodoncia representa un problema grave y, aunque el flúor ayuda con este inconveniente, se necesitan usar opciones de tratamientos adicionales. El dentífrico "MI Paste Plus" ha sido diseñado para el tratamiento de las lesiones blancas durante los tratamientos ortodóncicos, demostrando que ayuda a prevenir su aparición, así como a disminuir las lesiones blancas ya presentes²³.

Actualmente, se han elaborado terapias de cemento resinoso y CPP para evitar lesiones incipientes alrededor de los brackets en pacientes con tratamientos ortodóncicos. Sin embargo, aun los resultados no son significativos y ameritan más investigación²⁴. En un estudio aleatorio doble ciego de 12 semanas hecho por Beerens y col no se encontró diferencia significativa en la remineralización de lesiones blancas al eliminar los brackets y comparar el uso de una pasta con CPP-ACP y una pasta control²⁵. Así como tampoco, Turssi y col encontraron diferencias significativas al estudiar su efecto remineralizador en el esmalte tratado con ácidos²⁶.

Por otro lado, el nanocomplejo CPP-ACP incorporado en el chicle sin azúcar, ha demostrado que ayuda en la remineralización in situ de las lesiones superficiales del esmalte, aumentando la concentración de calcio en saliva por períodos de tiempo prolongados, ayudando así a la remineralización de la superficie dentaria²⁷. Recaldent TM es un complejo único que contiene fosfato de calcio amorfo (ACP) y fosfopéptido de caseína (CPP), obtenido de la caseína de la leche. Este complejo CPP-ACP logra una fuerte unión con la biopelícula del diente y forma un reservorio de calcio y fosfato que posteriormente se incorpora a la superficie del esmalte y la dentina²⁸.

También, han sido diseñadas mentas sin azúcar que contienen un complejo de arginina-bicarbonato/carbonato de calcio, presentado comercialmente como CaviStat, la cual ha demostrado ser capaz de inhibir la iniciación de la caries así como su progresión. Esta afirmación hace inferir que la elaboración de esta tecnología es simple y económica y que reduce sustancialmente una de las enfermedades más prevalentes en los niños²⁹.

Asimismo, se está estudiando la incorporación de CPP-ACP a compuestos de peróxidos de hidrógeno y carbamida a manera de evitar la pérdida de minerales durante el blanqueamiento. Hasta ahora, los resultados sugieren que esta incorporación de CPP-ACP no afecta la eficacia del blanqueamiento dental, no obstante, se necesitan más estudios³⁰.

Además del efecto remineralizador en la prevención de la

caries que tiene el CPP-ACP, recientemente se ha encontrado evidencia que el mismo puede proteger al diente contra la erosión³¹. Del mismo modo, en estudios in vitro se ha encontrado que al añadir CPP-ACP al 0.2% a bebidas gaseosas se puede reducir significativamente la erosión de bebidas gaseosas en la superficie dentaria³².

CPP-ACP con Cementos

La incorporación de CPP-ACP a los ionómeros de vidrio ha sido probada en laboratorios con resultados alentadores. Ha demostrado inhibir la desmineralización y mejorar la remineralización, adicionalmente aumentar la liberación de flúor en condiciones neutrales y ácidos, sin afectar adversamente sus propiedades físicas, como tiempo de fraguado, resistencia a la compresión y adherencia³³.

Igualmente, Al Zraikat y col realizaron un estudio donde incorporaron hasta un 5% de CPP-ACP a un ionómero de vidrio convencional (GIC-Fuji VII), dando como resultado una disminución de la resistencia tanto compresiva como traccional y un aumento del tiempo de fraguado, sin embargo, los valores se mantuvieron dentro de los límites de aceptación de la ISO, asimismo, afirmaron que el esmalte desmineralizado adyacente al GIC con CPP-ACP fue significativamente remineralizado en comparación con el esmalte cercano al GIC de control y concluyeron que la incorporación de 3% de CCP-ACP tiene el potencial de mejorar su capacidad anticariogénica sin afectar las propiedades mecánicas³⁴.

Por otro lado, Cheng y col realizaron un estudio con una resina compuesta integrada por un nanorelleno de partículas de fosfato de calcio amorfo (ACP), dimetacrilato de amonio cuaternario (QADM) y un refuerzo de vidrio inmerso en el componente orgánico de la resina y dos resinas compuestas comerciales como control. Las tres resinas compuestas se infectaron con *Streptococcus mutans*, almacenándose en agua por 180 días, concluyendo que el compuesto ACP-QADM disminuye la actividad metabólica de biofilms, las unidades formadoras de colonias (UFC) y el ácido láctico. Además, presentan propiedades antibacterianas fuertes y duraderas, unido a su capacidad ya demostrada de liberación de iones de CA-PO₄ podrían ser útiles para la inhibición de la caries secundaria³⁵.

Actualmente, en un estudio realizado se investigaron las propiedades físicas de algunos cementos temporarios a base de óxido de zinc sin eugenol a los cuales se le agregó más del 8% de CPP-ACP, donde no se encontraron efectos adversos en el espesor de la película, resistencia a la compresión y resistencia a la tracción diametral. La investigación en solubilidad sugiere que el CPP-ACP se expulsa del cemento de óxido de zinc sin eugenol haciéndolo un ambiente acuoso. Aun queda un camino largo de recorrer en este tópico³⁶.

Infelizmente, se necesitan más estudios clínicos ya que los conocimientos reportados ofrecen evidencia insuficiente de la efectividad de los derivados de la caseína, específicamente el CPP-ACP, para hacer conclusiones a largo término en la prevención de la caries y en el tratamiento de la dentina hipersensible o sequedad de la boca³⁷.

Bibliografía

- 1.-Simeone, G. Usos y efectos del Fosfato de Calcio Amorfo (FCA) en la Odontología restauradora y preventiva. Acta Odontológica de Venezuela 2010;48:3. Disponible en: www.actaodontologica.com/edocopmes/2012/3/art24.asp Consulta el: 6/8/2012
- 2.-Taleb, H., Rashed, M., El-bardissy, A., Bin Alshaibah, W. Comparison of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and fluoride gel in remineralization of demineralized human enamel surfaces. Indian Journal of Dentistry 2012;3(2):53-57.
- 3.-Ten Cate, J. Novel Anticaries and Remineralizing Agents: Prospects for the Future J Dent Res 2012;91(9):813-5.
- 4.-Reynolds, E. Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate: The Scientific Evidence. Adv Dent Res 2009;21:25-29.
- 5.-Holt, C., Wahlgren, N., Drakenberg, T. Ability of a beta-casein phosphopeptide to modulate the precipitation of calcium phosphate by forming amorphous dicalcium phosphate nanoclusters. Biochem J 1996;314:1035-9.
- 6.-Coglar, E., Kargul, B., Tanboga, I. Bacteriotherapy and probiotics'role on oral health. Oral Dis 2005; 11(3):131-7.
- 7.-Acosta, M. Los prebióticos y su posible uso en Odontología. Clínica al Día 2006; 14(4):173-80.
- 8.-Cochrane, N., Reynolds, E. Calcium phosphopeptides-mechanisms of action and evidence for clinical efficacy. Adv Dent Res 2012;24(2):41-7.
- 9.-Shen, P., Cai, F., Nowicki, A., Vincent, J., Reynolds, E. Remineralization of enamel subsurface lesions by sugar-free chewing gum containing casein amorphous calcium phosphate. J Dent Res 2001;80:2066-70.
- 10.-Reynolds, E. Anticariogenic complexes of amorphous calcium phosphate stabilized casein phosphopeptides: A review. Spec Care Dentist 1998; 18:8-18.
- 11.-Bhat, S., Hegde, S., Habibullah, M., Bernhardt, V. Incipient enamel lesions remineralization using casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate cream with and without fluoride: a laser fluorescence study. J Clin Pediatr Dent 2012;36(4):353-5.
- 12.-Walker, G., Cai, F., Shen, P., Reynolds, C., Ward, B., Fone, C., Honda, S., Kogane, M., Oda, M., Reynolds, E. Increased remineralization of tooth enamel by milk containing added casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. J Dairy Res 2006;73(1):74-8.
- 13.-Dean, H. Fluoride in the control of dental caries. J Am Dent Assoc 1956.
- 14.-Vale, G., Tabchoury, C., Del Bel Cur, A., Tenuta, L., Ten Cate, J., Cury, J. APF and Dentifrice Effect on Root Dentin Demineralization and Biofilm. J Dent Res 2011; 90(1):77-81.
- 15.-Cross, K., Huq, N., Reynolds, E. (2007). Casein phosphopeptides in oral health chemistry and clinical applications. Curr Pharm Des 13:793-800.
- 16.-Bhat, S., Hedge, S., Habibullah, M., Bernhardt, V. Incipient enamel lesions remineralization using casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate cream with and without fluoride: a laser fluorescence study. J Clin Pediatr Dent 2012;36(4):353-5.
- 17.-Acevedo, A., Machado, C., Rivera, L., Wolff, M., Kleinberg, I. The inhibitory effects of an arginine bicarbonate/calcium carbonate CaviStat containing dentifrice on the development of dental caries in Venezuelan school children. J Clin Dent 2005;16(3):63-70.
- 18.-Cochrane, N., Saranathan, S., Cai, F., Cross, K., Reynolds, E. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptide stabilized solutions of calcium, phosphate and fluoride. Caries Res 2008; 42:88-97.
- 19.-Reynolds, E., Cai, F., Cochrane, N., Shen, P., Walker, G., Morgan, M. Fluoride and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate. J Dent Res 2008; 87:344-8.
- 20.-Sithithetapong, T., Phantumvanit, P., Huebner, C., DeRouen, T. Effect of CPP-ACP Paste on Dental Caries in Primary Teeth: A Randomized Trial J Dent Res 2012; 91(9):847-52.
- 21.-Pulido, M., Wefel, J., Hernandez, M., Denelhy, G., Guzman-Armstrong, S., Chalmers, J., Qian, F. The inhibitory effect of MI paste, fluoride and a combination of both on the progression of artificial caries-like lesions in enamel. Oper Dent 2008;33(5):550-5.
- 22.-Li, Y. Innovations for combating dentin hypersensitivity: current state of the art. Compend Contin Educ Dent 2012; 33(2):10-6.
- 23.-Robertson, M., Kau, C., English, J., Lee, R., Powers, J. Nguyen, J. MI Paste Plus to prevent demineralization in orthodontic patients: a prospective randomized controlled trial. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2011;140(5):660-8.
- 24.-Behnan, S., Arruda, A., Gonzalez-Cabezas, C., Sohn, W., Peters, M. In-vitro evaluation of various treatments to prevent demineralization next to orthodontic brackets. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2010; 138(6):712-3.
- 25.-Beerens, M., Van der Veen, M., Van Beek, H., Ten Cate, J. Effects of casein phosphopeptide amorphous calcium fluoride phosphate paste on white spot lesions and dental plaque after orthodontic treatment: a 3-month follow-up. Eur J Oral Sci 2010; 118(6):610-7.
- 26.-Turssi, C., Maeda, F., Messias, D., Neto, F., Serra, M. Galafassi D. Effect of potential remineralizing agents on acid softened enamel. Am J Dent 2011;24(3):165-8.
- 27.-Santhosh, B., Jethmalani, P., Shashibhushan, K., Subba Reddy, V. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate containing chewing gum on salivary concentration of calcium and phosphorus: A in-vivo study. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2012;30(2):146-50.
- 28.-Rose, R. Effects of anticariogenic casein phosphopeptide on calcium diffusion in streptococcal model dental plaques. Arch Oral Biol 2000; 45:569-75.
- 29.-Acevedo, A., Montero, M., Rojas-Sanchez, F., Machado, C., Rivera, L., Wolff, M., Kleinberg, I. Clinical evaluation of the ability of CaviStat in a mint confection to inhibit the development of dental caries in children. J Clin Dent 2008;19(1):1-8.
- 30.-De Vasconcelos, A., Cunha, A., Borges, B., Machado, C., Dos Santos, A. Tooth whitening with hydrogen/carbamide peroxides in association with a CPP-ACP p le agrega CPP-ACP de mas del 8%.aste at different proportions. Aust Dent J 2012;57(2):213-9.
- 31.-Ranjitkar, S., Kajdonis, J., Richards, L., Townsend, G. The effect of CPP-ACP on enamel wear under severe erosive conditions. Arch Oral Biol 2009; 54(6):527-32.
- 32.-Manton, D., Cai, F., Yuan, Y., Walker, G., Cochrane, N., Reynolds, C., Brearley-Messer, L., Reynolds, E. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate added to acidic beverages on enamel erosion in vitro. Aust Dent J 2010;55(3):275-9.
- 33.-Mazzaoui, S., Burrow, M., Tyas, M., Dashper, S., Eakins, D., Reynolds, E. Incorporation of casein phosphopeptideamorphous calcium phosphate into a glass ionomer cement. J Dent Res 2003;82:9148.
- 34.-Zraikat, H.A., Palamara, J.E., Messer, H.H., Burrow, M.F., Reynolds, E. The incorporation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate into a glass ionomer cement. Dental Materials 2011; 27: 235-243.
- 35.-Cheng, L., Weir, M., Zhang, K., Xu, S., Chen, Q., Zhou, X., Xu, H. Antibacterial Nanocomposite with Calcium Phosphate and Quaternary Ammonium. J Dent Res 2012; 91(5):460-466.
- 36.-Wong, R., Palamara, J., Wilson, P., Reynolds, E., Burrow, M. Effect of CPP-ACP addition on physical properties of zinc non-eugenol temporary cements. Dent Mater 2011;27(4):329-38.
- 37.-Azarpazhooh, A., Limeback, H. Clinical efficacy of casein derivatives: a systematic review of the literature. J Am Dent Assoc 2008;139(7):915-24.