
Evidencia sobre el efecto anticariogénico de pastas dentales que contienen arginina: una revisión sistemática.

Gisela Nataly Rubín De Celis-Quintana¹, Adriana Moreno-Rodríguez²,
Rafael Torres-Rosas^{3,4} y Liliana Argüeta-Figueroa⁵

¹ Doctorado en Ciencias Odontológicas y de la Salud, División de Posgrado, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

² Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

³ División de Posgrado, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

⁴ Laboratorio de Inmunología asociado al Centro de Estudios en Ciencias de la Salud y la Enfermedad, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

⁵ Cátedras-Conacyt - Facultad de Odontología, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

Palabras clave: arginina; fluoruro; dentífrico; prevención; caries dentales.

Resumen. Las bacterias arginolíticas metabolizan la arginina que se encuentra en la saliva produciendo amoníaco, el cual potencialmente es un factor endógeno de inhibición de la microbiota cariogénica. Las pastas dentales con arginina podrían brindar mayor disponibilidad de dicho compuesto y, por tanto, ayudar a la prevención de caries. El propósito de esta revisión fue evaluar la evidencia publicada acerca del efecto anticariogénico de pastas dentales que contienen arginina. Se realizó una revisión sistemática de literatura, en las bases de datos PubMed, Scholar Google y Web of Science, publicada en el período 2010 a 2020. Los criterios de elegibilidad fueron artículos originales con diseño de ensayos clínicos aleatorizados y observacionales, en texto completo en inglés o español, con participantes de todas las edades, en los cuales se hubiera evaluado el efecto anticariogénico de la arginina. De los 424 registros identificados, se revisaron 42 artículos en texto completo. De éstos, siete estudios se seleccionaron por cumplir los criterios de elegibilidad. En tres estudios se observó una disminución en el incremento de procesos cariosos, dos estudios determinaron que la actividad del sistema arginina deiminasa es mayor, la remineralización

de lesiones incipientes en esmalte lo reportan dos estudios, así como la reducción en la producción de ácido láctico. No se reportaron efectos secundarios relacionados con la arginina. Con base en el análisis de los estudios incluidos, se concluye que los dentífricos que contienen una combinación de fluoruro y arginina, poseen una mayor cantidad de beneficios y actividad anticariogénica cuando se comparan con dentífricos convencionales.

Evidence on the anticariogenic effect of arginine-containing toothpastes: a systematic review.

Invest Clin 2021; 62 (2): 169-188

Key words: arginine; fluoride; toothpastes; prevention; dental caries.

Abstract. Arginolytic bacteria metabolize the arginine found in saliva, producing ammonia, which is, potentially, an inhibitory endogenous factor of the cariogenic microbiota. Arginine-containing toothpastes could provide greater availability of this amino acid and therefore help to prevent cavities. The aim of this study was to evaluate the published evidence about the anti-cariogenic effect of arginine-containing toothpastes. A systematic literature review was carried out in the PubMed, Scholar Google, and Web of Science databases published in the period from 2010 to 2020. The eligibility criteria were original articles with the design of randomized and observational clinical trials, published in full-text in English or Spanish, with participants of all ages, in which the anti-cariogenic effect of arginine was evaluated. Of the 424 records identified, 42 full-text studies were reviewed. Seven studies were selected for meeting the eligibility criteria. In three of the studies there was a decrease in the development of caries; two studies determined that the activity of the arginine deiminase system is greater. The remineralization of incipient lesions in the enamel is reported by two studies, as well as the reduction in the production of lactic acid. No arginine-related side effects were reported. According to the analysis of the included studies, it can be concluded that toothpastes containing a combination of fluoride and arginine, possess a greater amount of benefits and anti-cariogenic activity when compared to conventional toothpastes.

Recibido: 18-01-2021 Aceptado: 20-03-2021

INTRODUCCIÓN

La caries es una enfermedad infecciosa con diversos factores de riesgo (1); a pesar de ello, la población infantil es la más susceptible (2,3). En la etapa inicial de formación de la biopelícula, los *Streptococcus mutans* son

una especie de bacterias que, como resultado del metabolismo de los carbohidratos ingeridos en la dieta, sintetizan productos intra y extracelulares, los cuales disminuyen el pH oral (4,5). Una disminución repetitiva del pH oral puede causar la disolución de los cristales de hidroxiapatita en el esmalte,

originando la desmineralización del diente y, en consecuencia, la posibilidad de generar caries (3,6).

Para controlar la formación de la biopelícula se ha propuesto la generación de diversos bioactivos con propiedades antibacterianas. Entre los candidatos destacan el desarrollo de nanopartículas para su uso en cavidad oral con baja citotoxicidad y alta actividad antibacteriana (7,8); particularmente han recibido gran atención las nanopartículas de metales como el oro, plata y cobre por este efecto (9,10). Por otro lado, el quitosano también ha sido estudiado porque exhibe propiedades antibacteriales y alta biocompatibilidad (11). Sin embargo, hasta el momento, estos otros compuestos no se encuentran disponibles para la prevención de caries de forma comercial como pasta dental.

Por otra parte, se ha reportado en la literatura que uno de los mecanismos homeostáticos de la cavidad oral para mantener el pH neutro es mediante la actividad de las bacterias arginólicas (2,12), las cuales producen amoníaco a través del Sistema Arginina Deiminasa (SAD). Dichas bacterias arginólicas metabolizan a la arginina (la cual se encuentra en forma libre y es parte de la composición de la saliva) produciendo energía y trifosfato de adenosina, carbono y amoníaco (13,14). Este mecanismo de control ha generado líneas de investigación de otros plausibles tratamientos menos agresivos con la biopelícula oral. Estudios *in vitro* han postulado que dicho amoníaco puede ser un factor endógeno inhibitorio de la microbiota cariogénica, permitiendo la estabilización de la microbiota oral (15). Con esto, se disminuiría la desmineralización del esmalte dental neutralizando la acidez del medio lo que promovería la mineralización y, por tanto, la prevención de caries (2,16,17).

Desde hace muchos años, el uso de fluoruro como medio preventivo en el control de caries ha dado resultados positivos. Sin embargo, al entender el proceso de caries,

han surgido opciones enfocadas a controlar el modo de acción de la biopelícula (16). De esta manera, se ha propuesto que el empleo de las pastas dentales con arginina, podría brindar mayor disponibilidad salival de dicho compuesto para ser metabolizada en forma de amoníaco. En este sentido, la arginina sólo logra mantener un equilibrio dentro del ambiente de la microbiota oral, reduciendo la actividad de las bacterias acidógenas-acidúricas, mas no es un agente antimicrobiano (3). Asimismo, se ha estudiado *in vitro* el efecto de las pastas dentales con un contenido de 1,5% de arginina y 1.450 ppm de fluoruro en una base de calcio, encontrándose que estas tienen mayores ventajas en comparación con aquellas que únicamente contienen fluoruro (17).

El propósito de esta revisión de la literatura es determinar la evidencia del efecto anticariogénico de las pastas dentales que contienen arginina para prevenir el desarrollo de caries y la progresión de las lesiones de caries existentes tanto en niños como en adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo y registro

No se registró el protocolo de esta revisión sistemática.

Criterios de elegibilidad

En esta revisión se incluyeron artículos originales con diseño de ensayos clínicos aleatorizados controlados y estudios analíticos observacionales en los que el objetivo de investigación fue determinar el efecto anticariogénico de la arginina. Estos estudios deben incluir, al menos, un grupo de intervención al cual se le administren dentífricos con fluoruro más arginina y, un grupo control, al cual se le administraron dentífricos sin arginina. Las definiciones PICO (participantes, intervención, comparador y desenlace) se encuentran en la Tabla I.

En la búsqueda, se aplicó restricción de idioma a aquellos textos completos de es-

TABLA I
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Población	1.- Niños y adultos aparentemente sanos, con o sin caries al inicio del estudio.
Intervención	2.- Pasta dental con Arginina
Comparador	3.- Pasta dental con Fluoruro
Desenlaces (Outcome)	4.- CPOD/CPOS (Cariado, Perdido, Obturado por Diente o Superficie) 5.- SAD (Sistema Arginina Deiminasa) 6.- Desmineralización (Área y grado)
Diseño de estudio	7.- Ensayos clínicos aleatorizados controlados y observacionales analíticos, con al menos diez participantes por estudio.
Idioma	Inglés y español.
Bases electrónicas	Medline/PubMed, Scholar Google y Web of Science
Pregunta de Investigación	¿Cuál es la evidencia del uso de pastas dentales con fluoruro-arginina en comparación con las pastas dentales sin arginina para la prevención de la caries dental?
Algoritmos	Fueron adaptados para cada base de datos
Pubmed: 20	((((arginine) AND (fluoride)) AND (toothpaste)) AND (dental caries)) AND ((prevention OR preventive)) Último acceso: 04/05/2020
Scholar Google: 396	“dental caries prevention” AND arginine AND fluoride AND (toothpaste or dentífrices) Specific interval: 2010-2020 “prevención de caries” y arginina y fluoruro y (pastas de dientes o dentífricos) Intervalo específico: 2010-2020 Último acceso: 07/05/2020
Web of Science: 8	#1 TS=“dental caries prevention” #2 TS=arginine #3 TS=fluoride #4 TS=toothpaste #5 TS=dentífrices #6 (#3 AND #2 AND #1) #7 (#5 or #4) #8 (#7 AND #6) AND TYPES OF DOCUMENTS: (Article) Indices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI Specific interval=2010-2020 #1 TS=“prevención de caries “ #2 TS=arginina #3 TS=fluoruro #4 TS=pasta de dientes #5 TS=dentífrico #6 (#3 y #2 y #1) #7 (#5 o #4) #8 (#7 y #6) Y TIPOS DE DOCUMENTOS: (Artículo) Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH, ESCI Período de tiempo=2010-2020

tudios en idioma inglés y español y con restricción de tiempo de publicación, incluyendo solo a la literatura publicada entre 2010 y 2020.

Fuentes de Información y búsqueda

Dos autores (GNRCQ y RTR) diseñaron los algoritmos de búsqueda de literatura basados en la estrategia PICO, seleccionando palabras a partir de la terminología MeSH (Medical Subject Headings) (18). La búsqueda se realizó en las bases de datos Pubmed, Google Scholar y Web of Science, durante los meses de enero a abril de 2020 con último acceso de actualización en mayo del 2020, la estrategia de búsqueda se ha resumido en la Tabla I.

Selección de los estudios

Dos autores (GNRCQ y AMR) llevaron a cabo el proceso de selección de los estudios siguiendo los lineamientos Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (19, 20). El tamizaje de los registros que cumplieron con los criterios de selección fue a través de la evaluación de los títulos y resúmenes de los artículos que respondían a la pregunta de investigación y que estuvieran publicados en revistas con revisión por pares, ya sean arbitradas o indexadas, con el propósito de que éstos contaran con una calidad mínima.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se siguieron las recomendaciones del capítulo 8 de Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (21) y se utilizó la herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2) (22). Se encargaron de este proceso 2 revisores de forma independiente (GNRCQ y RTR) y en caso de existir discrepancias, se resolvieron mediante un tercer revisor (LAF).

Proceso de recolección de datos, ítems de los datos, medidas de resumen y síntesis de resultados

Toda la información de los artículos fue registrada por dos autores (GNRCQ y LAF) de forma independiente, en una base de datos donde los siguientes ítems fueron recabados: tipo de estudio, número de participantes, edad promedio, participantes y características del grupo de intervención y grupo control, instrumentos de medición, unidad de medida, resultados por grupo, análisis estadístico realizado en cada estudio y valor de *p* reportado. Como medidas de desenlace primario se consideraron la efectividad (ya sean medidas directas o indirectas de ésta) de la pasta de fluoruro-arginina para la prevención de caries (CPOD/CPOS, la actividad del Sistema Arginina Deiminasa (SAD), el área y grado de desmineralización y pH de la placa, el perfil metabólico de la biopelícula y la producción de ácido láctico; y como desenlace secundario, fueron los efectos adversos de la intervención. La síntesis cualitativa de resultados se llevó a cabo.

RESULTADOS

Selección de los estudios

El proceso de identificación, selección y tamizaje se muestra a detalle en la Fig. 1. Después del tamizaje, 7 artículos (Kraivaphan y col. 2013, Yin y col. 2013, Srisilapan y col. 2013, Nascimento y col. 2014, Li y col. 2015, Xue y col. 2017, Nascimento y col. 2019) cumplieron los criterios de elegibilidad para ser incluidos en esta revisión sistemática.

Características de los estudios

En 4 estudios analizados, los participantes fueron niños y adolescentes (17,23, 24,26) y, en 3 de ellos, los participantes fueron adultos (3,25,27). Los niños y adolescentes participantes pertenecían a escuelas primarias y secundarias. Los adultos participantes fueron invitados en clínicas dentales

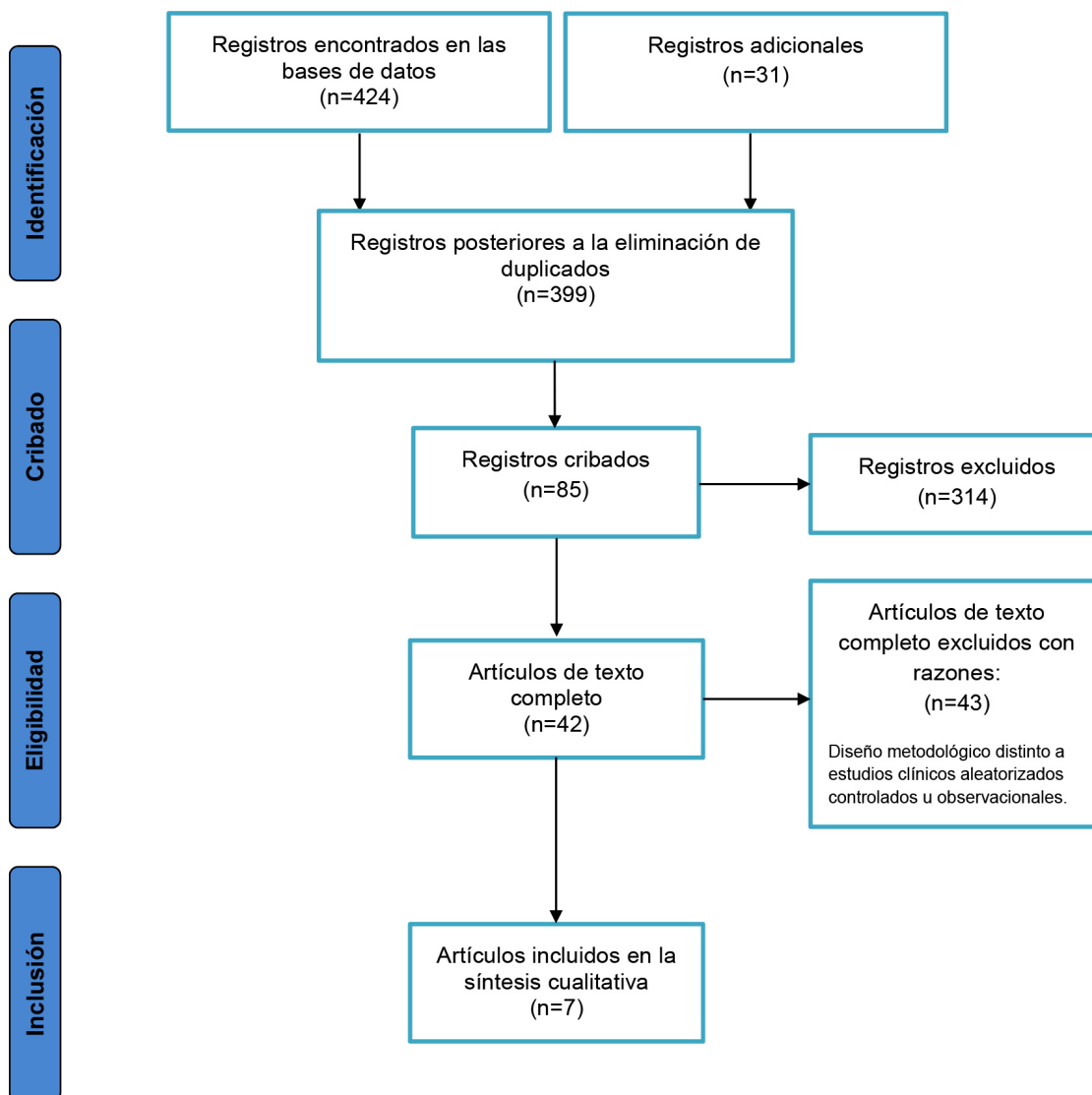


Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática.

universitarias u hospitales. Los participantes de los estudios podían o no presentar lesiones cariosas al inicio del estudio, pero no debían presentar aparatos de ortodoncia o utilizar prótesis orales.

Todos los estudios utilizaron como intervención dentífricos con arginina al 1,5% en bases de fosfato dicálcico, fluoruro de sodio (NaF), monofluorofosfato de sodio (MFP) o incluso sin flúor. Sólo un estudio utilizó dentífrico con arginina al 8% y 1.450 ppm de NaF (3). Los grupos control incluyeron den-

tífricos con NaF que variaban entre 1.100 y 1.450 ppm. A los participantes se les indicó un cepillado de dos veces al día.

Con respecto al diseño de estudio, 6 estudios fueron clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego (3,16,23,24,26,27) y, 1 fue un estudio clínico aleatorizado, simple y ciego (25). Los participantes de todos los estudios reportaron estar sistémicamente sanos, sin historial de reacciones adversas a la arginina, sin antecedentes de uso de antibióticos previo al período de estudio. El

número total de participantes fue de 11.617 participantes, de los cuales 11.493 tenían una edad entre 6 y 14 años (16,23,24,26) y 124 tenían entre 18 y 65 años de edad (3,25,27). En todos los estudios incluidos, independientemente del grupo etario de los participantes, se observaron exclusivamente dientes permanentes. En dos estudios se evaluaron los dientes anteriores superiores (23,24), en otro estudio se consideraron las superficies lisas de todos los dientes permanentes (25) y en el resto de los estudios incluidos, se valoraron todos los dientes permanentes, sin especificar cuáles superficies dentales (3,16,26,27). Sólo en tres artículos (3,25,27) reportaron una población de 72 sujetos con diagnóstico de caries activa y 68 sujetos libres de caries; el resto de los estudios no especifica la relación entre los participantes con caries activa-libre de caries. De los resultados de los estudios incluidos, se obtuvieron los siguientes desenlaces: el índice CPOD/CPOS (16,26,27), la producción de amoníaco a partir del SAD (25,27), inactividad de lesión cariosa (27), medición del área y grado de desmineralización (23,24), sí como la medición de producción de ácido láctico - actividad metabólica y cambios en la biomasa de placa (3).

El tiempo de seguimiento de los participantes en los estudios variaron entre 4 semanas (25) y 24 meses (16,26), de los cuales dos estudios coincidieron en tiempo de 6 meses (23,24) y emplearon, para el diagnóstico y evaluación de la intervención, la técnica de fluorescencia cuantitativa inducida por la luz QLF (Inspektor Research Systems BV) para calcular el área de la lesión y pérdida de fluorescencia (23,24). El resumen de los resultados puede observarse en la Tabla II.

Riesgo de sesgo

La determinación del riesgo de sesgo de los estudios puede verse en la Fig. 2. Cinco estudios tuvieron riesgo de sesgo moderado (debido a la ausencia de registro de protocolo del estudio clínico y la potencial selección de los resultados reportados), un

estudio presentó sesgo alto (debido a selección de los resultados reportados y fallas en la aleatorización) y uno mostró riesgo de sesgo bajo (sin embargo, tenía una muestra pequeña). Por otra parte, debe considerarse que, en esta revisión, 6 estudios fueron patrocinados por Colgate-Palmolive parcial o totalmente; únicamente hubo un estudio sin patrocinio del fabricante (3). Además, algunos investigadores de ciertos estudios (16,24,26) son trabajadores de la compañía Colgate-Palmolive.

Resultados de los estudios individuales Reducción de CPOD/CPOS

De los 7 estudios incluidos, dos de ellos (16,26) evaluaron la eficacia en la reducción del CPOD/CPOS con dos pastas dentífricas, una con 1,5% de arginina con fosfato dicálcico o carbonato de calcio y 1.450 ppm de fluoruro, comparado con un dentífrico de control con 1.450 ppm de fluoruro. Los resultados mostraron que, después de dos años de uso de los dos dentífricos con arginina, estos proporcionaron reducciones en las puntuaciones incrementales de un 21% para CPOD y 19,6% para CPOS en comparación con el dentífrico control, proporcionando niveles similares de eficacia y controlando la cavitación de lesiones de caries en poblaciones de bajo a moderado riesgo de caries. Con respecto a la disminución de incrementos en procesos cariosos (27), se evaluó la inactividad de lesiones después de 12 semanas de tratamiento. Se encontró que el 14% de las lesiones eran inactivas, posterior al uso de dentífricos con arginina al 1,5%. Esta inactividad fue observada más en lesiones en esmalte que en lesiones en dentina.

Actividad del Sistema Arginina Deiminasa (SAD)

Dos estudios (25,27) determinaron que el uso de un dentífrico con arginina al 1,5% incrementa la actividad del SAD, mejorando la capacidad de los microorganismos presentes en placa para producir amoníaco a partir de los sustratos naturales de la sali-

TABLA II
RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES Y RESULTADOS
DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN.

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
Kraivaphan, 2013.	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego controlado.	Grupo Experimental 1: Arg 1,5%, MFP y fosfato dicálcico. T: n=2.000 (F: 991, M: 1.009) A los 12 meses: n=1.855 A los 24 meses: n=1.679	Grupo control: CPOD (Cariados, Obturados y Perdidos por Diente) 1.450 ppm de NaF T: n=2.000 (F: 991, M: 1.006, A los 12 meses: n=1.837 A los 24 meses: n=1.684	CPOD / CPOS	Grupo Experimental 1 Al inicio: 0,51 ± 0,97 / 0,73 ± 1,62 A los 12 meses: 0,25 ± 0,72 / 0,38 ± 1,13	CPOD / CPOS Grupo control Al inicio: 0,49 ± 0,97 / 0,71 ± 1,63 A los 12 meses: 0,24 ± 0,63 / 0,37 ± 0,98	Post-ANCOVA $\alpha=0,05$ CPOD, a los 2 años: Entre el Grupo 1 y control (p=0,001) Entre el Grupo 2 y control (p=0,007)
		Grupo Experimental 2: Arg 1,5% y carbonato de calcio. T: n=2.000 (F: 995, M: 1.005) A los 12 meses: n=1.861 A los 24 meses: n=1.693	Perdidos por superficie) A los 24 meses: n=1.684	Grupo Experimental 2 Al inicio: 0,49 ± 0,94 / 0,67 ± 1,56 A los 12 meses: 0,26 ± 0,69 / 0,38 ± 1,09 A los 24 meses: 0,51 ± 1,01 / 0,76 ± 1,59	Grupo Experimental 2 Al inicio: 0,49 ± 0,94 / 0,67 ± 1,56 A los 12 meses: 0,26 ± 0,69 / 0,38 ± 1,09 A los 24 meses: 0,51 ± 1,01 / 0,76 ± 1,59	A los 24 meses: 0,62 ± 1,03 / 0,91 ± 1,67	Entre los dos grupos de dentífricos de prueba a 1 y 2 años (p>0,05). CPOS, a los 2 años: Entre el Grupo 1 y control (p=0,009) Entre el Grupo 2 y control (p=0,02) Entre los dos grupos de dentífricos de prueba a 1 y 2 años (p>0,05).

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes (al inicio)	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
Srisilapanan, 2013	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado.	1,5% Arg + 1.450 ppm de MFP, n=171	Dentífrico 1.450 ppm de MFP, n=170	Grado de desmineralización (AF)% Área de desmineralización (Área): mm2 Porcentaje del volumen de desmineralización (AQ): mm2%	Al inicio: AF=2,25% Área=2,92% AQ=42,50%	Al inicio: AF=2,31% Área=2,17% AQ=30,38%	NE=p<0,05 A los 3 meses: p=0,003 p=0,001
		Cepillarse dos veces al día.	Cepillarse dos veces al día.	Área de desmineralización A los 3 meses: AF=2,01% Área=2,34% AQ=30,45%	A los 3 meses: AF=2,22% sin cambios. Área=2,09% sin cambios AQ=30,05% sin cambios	A los 6 meses: p=0,003 p=0,001	
		Cepillarse dos veces al día.		A los 6 meses: AF=1,79% Área=1,90% AQ= 23,70%	A los 6 meses: AF=2,09 sin cambios. Área=1,78% AQ=24,78%		

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes (al inicio)	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
Yin, 2013	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego.	Dentífrico Arg 1,5% y 1.450 ppm de MFP T: n=153 F: n=70 M: n=83 Cepillado: al menos dos veces al día.	Control Positivo: dentífrico con 1.450 ppm de NaF a base de sílice. T: n=155 F: n=75 M: n=80 Cepillado: al menos dos veces al día.	Grado de desmineralización (AF): % Área de desmineralización (Área): mm ² Porcentaje del volumen de desmineralización (AQ): mm ² %	Al inicio: AF=9,17 Área=2,48 AQ=26,75 A los 3 Meses: AF=8,23 Área=1,83 AQ=18 A los 6 Meses: AF=7,94 Área=1,44 AQ= 13,46	Control Positivo: Al inicio: AF=9,24 Área=2,60 AQ=28,00 A los 3 Meses: AF=8,50 Área=1,99 AQ= 20,71 A los 6 Meses: AF=8,37 Área=1,78 AQ=17,99 Control Negativo: Al inicio: AF=9,06 Área=2,50 AQ=27,02 A los 3 Meses: AF= 8,67 Área=2,31 AQ= 24,50 A los 6 Meses: AF= 8,56 Área=2,18 AQ= 23,70	NE Grupo control negativo / grupo Arginina-Grupo Control positivo: p <0,001 Grupo Arginina / Grupo control positivo: p=0,003

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes (al inicio)	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
Nascimento, 2014	Ensayo controlado, aleatorizado, simple ciego.	Grupo dentífrico: Arg 1,5% sin F Crest Cavity Protection Cepillado dos veces al día. NC (Libres de caries): n=24 CPOD=0	Grupo dentífrico: Crest Cavity Protection 1.100 ppm NaF bacterianos detectados en placa (n) Cepillado dos veces al día. NC (Libres de caries): n=24 CPOD=0	Actividad ADS placa y saliva Taxones detectados en placa (n)	Actividad ADS placa: Grupo NC Inicio=0,32 ± 0,28 4 sem Arg=0,41 ± 0,40 Grupo CA Inicio=0,27 ± 0,33 4 sem Arg=0,57 ± 0,51	Actividad ADS placa: ADS placa: Grupo NC Inicio=0,32 ± 0,28 4 sem 4 sem NaF=0,58 ± 0,34 Grupo CA Inicio=0,27 ± 0,33 4 sem NaF=0,24 ± 0,08 4 sem Arg=0,03 ± 0,03	ANOVA a=0,05 T pareada para tratamiento Arg y Fluor p<0,05 HSD Tukey-Kramer para ADS Y Taxones bacterianos p<0,05 ADS NC Arg. / NaF p=0,042 ADS CA con Arg p=0,026 Taxones bacterianos en placa CA - NC p=0,046
		NE número de participantes CA o NC con intervención de Arg.	CA (Caries activa): n=21 C≥2 PO≥0 NE número de participantes CA o NC con intervención de NaF.	Taxones bacterianos detectados en placa. Grupo NC Inicio=81,9 ± 8,2 4 sem Arg=59,5 ± 6,5 Grupo CA Inicio=99,7 ± 8,3 4 sem Arg=65,5 ± 6,8	Grupo CA Inicio=0,03 ± 0,01 4 sem Arg=0,03 ± 0,02 sin cambios. Taxones bacterianos detectados en placa. Grupo CA Inicio=0,03 ± 0,01 4 sem NaF=0,04 ± 0,02 NaF=0,04 ± 0,03		

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes (al inicio)	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
					Taxones bacterianos detectados en placa.		
					Grupo NC		
					Inicio=81,9 ± 8,2		
					4 sem NaF= 58,3 ± 8,5		
					Grupo CA		
					Inicio=99,7 ± 8,3		
					4 sem NaF=81,6 ± 8,5		
Li, 2015.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego.	Grupo Experimental 1: Arg 1,5%, fosfato dicalcico y 1.450 ppm de MFP T: n=2.020	Grupo Control Positivo: 1.450 ppm NaF en base de sílice. T: n=2.024	CPOD (Cariados, Obturados y Perdidos por Diente)	CPOD / CPOS Dentífrico 1: Inicio=0,43 ± 0,83 / 0,56 ± 1,10 A 1 año=0,19 ± 0,57 / 0,24 ± 0,80 A 2 años=0,31 ± 0,67 / 0,41 ± 0,95 Dentífrico 2: Inicio=0,43 ± 0,86 / 0,56 ± 1,15 A 1 año 0,19 ± 0,55 / 0,24 ± 0,76 A 2 años=0,31 ± 0,66 / 0,41 ± 0,97	CPOD / CPOS Dentífrico control: Inicio=0,46 ± 0,86 / 0,60 ± 1,2 A 1 año: 1 año=0,21 ± 0,56 / 0,26 A 2 años: ± 0,73 A 2 años=0,39 ± 0,71 / 0,51 ± 0,97	ANOVA CPOD Y CPOS entre los tres grupos: Al inicio p>0,05 A 1 año: p>0,05 A 2 años: Control / Dentífrico 1 y 2 p<0,05 Dentífrico 1 / Dentífrico 2 p>0,05

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes (al inicio)	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
Xue, 2017	Estudio cruzado controlado, aleatorizado, doble ciego.	Dentífrico 8% Arginina y 1.450 ppm NaF.	Dentífrico 1.450 ppm NaF.	Medición de producción de ácido láctico.	Reducción producción ácido láctico del 50% en grupo de AC posterior al uso de Arg.	Prueba t no pareada. $p < 0,01$	
		Cepillado dos veces al día.	Cepillado dos veces al día.	Actividad metabólica.		Producción de ácido láctico Arg / NaF en AC-NC $p < 0,01$ fue estadísticamente significativo.	
		Grupo sin caries (NC) (CPOD=0) n=6		Cambios en la biomasa.	Reducción producción ácido láctico del 30% en grupo de NC posterior al uso de Arg.		
		Grupo Alta actividad de caries AC (CPOD ≥ 6) n=6			Mayor actividad metabólica en grupo AC con ambos dentífricos.	Actividad Metabólica AC con Arg / NaF $p \geq 0,05$ fue estadísticamente significativo.	
					El grupo AC tuvo más biomasa que el grupo NC	Biomasa de la película AC/NC con Arg. $p < 0,01$ fue estadísticamente significativa.	

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes (al inicio)	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
Nacimiento, 2019	Estudio clínico aleatorizado de grupos paralelos, doble ciego.	Grupo Arg 1,5% sin F Relación entre grupos: 1,5:1 Arg:F T: n=51 CA: n=29 NC: n=22 Cepillado dos veces al día.	Grupo control 1.100 ppm de NaF T: n=32 CA: n=16 NC: n=16 Cepillado dos veces al día.	ICDAS Criterios visuales. Puntajes 0 - 6 0=sin lesión. 1-3=lesión activa en esmalte. 4-6=lesión activa en dentina. ICDAS NC=0 ICDAS CA=0 - 6	Inactividad caries a 12 sem ICDAS Arg (n) Inic. 12 sem 1. 17 10 2. 58 10 3. 79 24 4. 63 0 5. 40 1 6. 27 0 Act ADS c/ Arg Inic/12sem NCPF 14,4 ± 5,7/14,7 ± 4,3 CAPF 11,9 ± 3,9/13,4 ± 5,3 CAPE 11,2 ± 5,6/13,0 ± 4,3 CAPD 9,7 ± 5,3/13,2 ± 3,6	Inactividad caries a 12 sem ICDAS F (n) Inic. 12 sem 1 1 1 2. 95 16 3. 61 6 4. 40 2 5. 15 0 6. 13 0 Act ADS c/ F Inic/12sem NCPF 14,5 ± 5,5/ 14,7 ± 4,2 CAPF 12,0 ± 4,0/ 10,8 ± 3,5 CAPE 12,1 ± 4,1/ 10,2 ± 5,4 CAPD 8,8 ± 3,7/ 10,3 ± 3,5 pH placa Inic/12 sem. 5,23 ± 0,52/5,36 ± 0,66 Perfil metabólico Arg afectó concentraciones de 14 metabolitos.	Anova, prueba t, Kruskal-Wallis ICDAS Inactividad de caries Mayor en lesión de esmalte X2 (p<0,0001) Actividad ADS a las 12 sem c/ Arg mayor que F p=0,006 Act ADS a las 12 sem c/Arg en Placa- sem c/Arg en Placa- Dentina p=0,045 Acidogenicidad NC (Arg - NaF) p=0,007 Perfil metabólico p<0,05

TABLA II. CONTINUACIÓN

Referencia	Tipo de estudio	Intervención (es) y número de participantes en el grupo experimental (al inicio)	Grupo Control y número de participantes	Unidad de medida	Resultados intervención (es)	Resultados control	Significancia estadística (valor de p, estadístico de prueba)
						Perfil metabólico NaF afectó expresiones de IL metabolitos.	

T=Total, F=Femenino, M=Masculino, n=Número, Arg=Arginina, F=Fluoruro, ppm=partes por millón, NE=No Especificado, AF=Grado de desmineralización, AQ=Volumen de desmineralización, CPOD=Cariados, Perdidos por Diente, CPOS=Cariados, Perdidos, Obturados por Superficie, C=Caries, PO=Perdidos, Obturados, NC=No Caries, CA=Caries Activa, ICDAS=Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Cariés, ADS=Sistema Arginina Deiminasa, MFP=Monofluorofosfato de sodio, NaF=Fluoruro de Sodio, PCR=Reacción en Cadena de la Polimerasa, HOMIM=Identificación de Microorganismo Humanos Orales, HOMINGS=Identificación de Microorganismos Humanos Orales usando secuencia de siguiente generación, SEM=Microscopio electrónico de barrido, NCPF=placa de superficies de dientes sin lesiones en NC, CAPF=placa de superficies de dientes sin lesiones en CA, CAPE=placa de lesión activa en esmalte, CAPD=placa de lesión activa en dentina.

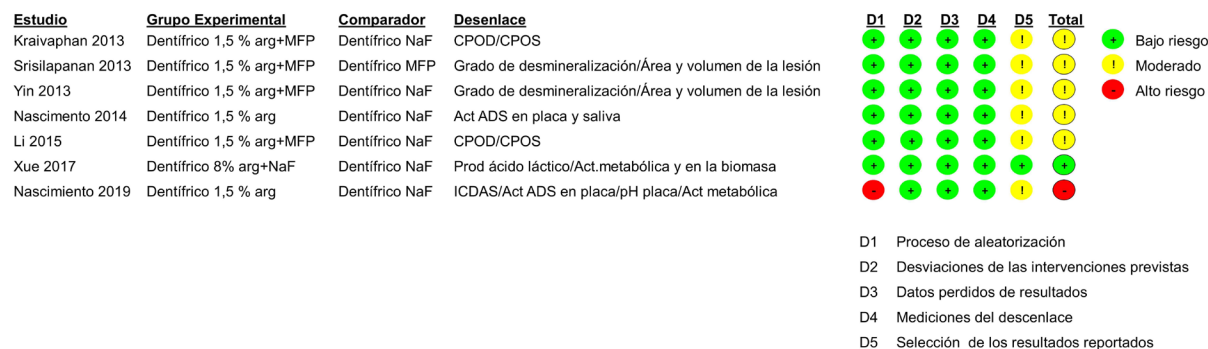


Fig. 2. Evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

va, sobre todo de aquellos participantes con caries activa. Las muestras recolectadas de placa presente en superficies con diferente grado de caries, de acuerdo al Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Caries (ICDAS), mostraron que la actividad del SAD de placa presente en lesiones de dentina (ICDAS 4 – 6) fue mayor que aquellas muestras de placa de superficies libre de caries (ICDAS 0). En estos estudios se pudo observar que la cantidad de especies bacterianas presentes en la placa de sujetos con caries activa tratados con arginina, se redujo en comparación con aquellos tratados sólo con flúor. Las especies *Veillonella parvula*, *Fusobacterium nucleatum* y *Slackia exigua* redujeron sus porcentajes desde 58-63 y 90%, respectivamente a 0%, *Prevotella cluster IV* se redujo de un 90% a 63% posterior al uso de dentífrico con arginina, promoviendo una comunidad bacteriana más saludable en individuos con caries activa.

Área y grado de desmineralización

El área y grado de desmineralización de lesiones incipientes en esmalte fue evaluado en dos estudios (23,24) durante 6 meses. En el primer estudio se usaron dos dentífricos: uno con arginina al 1,5% y 1.450 ppm de fluoruro, y otro de control, solamente con 1.450 ppm de fluoruro. Después del tratamiento se observó que la reducción del tamaño de la lesión 3 meses después del uso de dentífri-

co con arginina era similar a aquella con un dentífrico con fluoruro convencional durante 6 meses. En el segundo estudio, se evaluó la efectividad de tres dentífricos, uno con arginina al 1,5% y 1.450 ppm de fluoruro, un control positivo con 1.450 ppm de NaF y un control negativo sin fluoruro. La reducción de la lesión se observó desde los 3 meses, incrementándose aún más a los 6 meses, llegando a un porcentaje de 50,6% usando arginina contra 34% con fluoruro. Estos estudios indican que la remineralización de lesiones incipientes se puede obtener dos veces más rápido al usar dentífricos con arginina que con dentífricos convencionales.

Actividad y perfil metabólico de la biopelícula y producción de ácido láctico

Dos estudios evaluaron la actividad y perfil metabólico de la biopelícula y producción de ácido láctico (3,27). Se determinó que la producción de ácido láctico se redujo en grupos de alta actividad cariogénica, incluso más que en aquellos con ausencia de caries, al usarse dentífricos con arginina durante dos semanas. La actividad metabólica y biomasa de la película no sufrieron cambio alguno.

Efectos secundarios

De los 7 estudios revisados, 3 reportaron la ausencia de cualquier efecto adverso en tejidos blandos o duros de la cavidad oral (16,23,26); el resto, no reportó la existencia de algún efecto adverso (3,24,25,27).

DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática se encontró que la adición de arginina a dentífricos para la higiene oral proporciona ventajas por encima de los dentífricos sólo con fluoruro usados como controles en los diversos estudios. La reducción en el incremento de los índices CPOD/CPOS, inactividad y remineralización en lesiones cariosas incipientes, incremento en la actividad del SAD, así como la reducción en la producción de ácido láctico, son algunos de los efectos del uso de dentífricos con arginina por periodos determinados. En las intervenciones, el porcentaje de arginina presente en los dentífricos de 6 estudios de esta revisión fue de 1,5%. En los estudios se utilizó arginina a base de fosfato dicálcico o carbonato de calcio (16,26), arginina sin fluoruro (25,27), arginina con 1.450 ppm de fluoruro de sodio (23) y con 1.450 ppm de MFP (24). Sólo un estudio utilizó un porcentaje al 8% de arginina (3), dicha concentración es utilizada en la mayoría de los estudios donde se evalúa control de sensibilidad dental. Los dentífricos utilizados como control fueron a base de fluoruro, variando entre 1.100 y 1.450 ppm; a excepción de un estudio en el que se empleó pasta a base de MFP (24), el resto usó pastas con fluoruro de sodio (NaF).

En los estudios incluidos para realizar el diagnóstico y evaluación de presencia o ausencia de procesos cariosos se utilizaron diferentes métodos. Algunos estudios utilizaron métodos visuales-tácticos para poder determinar el índice CPOD / CPOS (3,16,25,26). Este tipo de métodos tienen limitantes, pues a pesar de ser fácil de aplicar y alcanzar buenos niveles de reproductibilidad (28), en muchos casos sólo registra lesiones de caries en etapa avanzada, pasando por alto aquellas que se puedan encontrar en etapas iniciales. Debido a esto, se desarrolló el índice conocido como ICDAS para mejorar la sensibilidad de la detección de caries en etapas incipientes. Sin embargo, algunos estudios han reportado resultados

favorables para encuestas epidemiológicas en las cuales se ha determinado que prolongar un poco más el tiempo requerido para determinar el ICDAS pueda ser una limitante para estudios de campo (29). Este método fue utilizado en un estudio (27) para evaluar los procesos tempranos de caries. En dos estudios (23,24) se utilizó un método de vanguardia para medir las lesiones presentes en esmalte a través del uso de fluorescencia inducida por luz cuantitativa (QLF). Este método permite determinar la existencia de cambios en la remineralización de lesiones en periodos cortos de tiempo (30). Todos los estudios incluidos cumplieron con lineamientos éticos al proporcionar a los participantes pastas dentales y técnicas de prevención que cumplieran con los requerimientos básicos para mantener una adecuada salud bucal, así como dar indicaciones claras sobre la frecuencia del cepillado dental a cada participante (dos veces al día) y en algunos casos incluso, bajo la supervisión de personal de salud dispuesto en las áreas de estudio.

Por otro lado, en revisiones sistemáticas realizadas previamente concluyeron que, a pesar de que la evidencia sugiere que hay un efecto a favor de la intervención, se requieren más estudios que dependan menos de los intereses comerciales para alcanzar una conclusión sólida, lo cual se encuentra en concordancia con lo encontrado en la presente revisión (6,31).

Como es sabido, los patrocinios sobre estudios pueden ocasionar sesgos beneficiando a la industria patrocinadora; generalmente los resultados, efectos secundarios y conclusiones pueden ser favorables si los autores del estudio apoyan el uso de determinados productos (fármacos o dispositivos), incluso si hay ausencia de resultados estadísticamente significativos. Muchas industrias tienen interés en mostrar sus productos en ámbitos científicos, pues de estos resultados dependen muchas tomas de decisiones clínicas y adquisitivas. El patrocinio de la casa comercial que manufactura las pastas dentales con arginina puede introducir sesgos en los

estudios clínicos y generar dudas acerca de la validez de los resultados de los mismos, debido a los potenciales conflictos de interés. Una limitante de esta revisión es probablemente incluir estudios patrocinados, ya que la inclusión de los estudios financiados por la industria puede ser un factor que altere las conclusiones de una revisión sistemática (32). Sin embargo, en la presente revisión no encontramos sesgo importante, a excepción de un estudio incluido. El diseño de los estudios es adecuado, aunque en seis de ellos no se registró el protocolo y se encontró selección de los resultados reportados. Otra potencial fuente de sesgo son las pérdidas de sujetos de los grupos de intervención y control; entre menor número de participantes tenga el estudio, mayor es el impacto de las pérdidas de los participantes. Los dos estudios con menor número de participantes fueron los de Xue y col. y Nascimento y col. (3,25), los cuales tuvieron un porcentaje de pérdida alrededor de 16%; mientras que los estudios de Kraivaphan y col., Yin y col., Srisilapanan y col., Li y col., Nascimento y col. (16,23,24,26,27), con mayor cantidad de participantes, mostraron porcentajes de pérdida que oscilaron entre 1,78 y 9,4%. Estos aspectos relacionados al sesgo que se han discutido, generan ciertas dudas acerca de la confiabilidad de los resultados.

Por otra parte, en lo que concierne al efecto anticaries de la arginina, aún quedan diversos puntos a clarificarse tales como la eficacia de esta pasta para detener el proceso carioso cuando ha alcanzado a la dentina o si tiene un efecto similar en niños y en adultos, ya que la dieta e higiene entre los diferentes grupos etarios pueden ser factores que intervengan en los resultados. Asimismo, no hay evidencia del efecto anticaries de los dentífricos con arginina en dientes temporales.

Considerando los artículos analizados en la presente revisión, se puede concluir que los dentífricos que combinan arginina con bases de fosfato dicálcico o NaF poseen un efecto anticariogénico superior que aquellos dentífricos convencionales, disminuyendo los procesos cariogénicos, inactivando y remineralizando lesiones incipientes dos veces más rápido, aumentando la actividad SAD a través de microorganismos productores de amoníaco, reduciendo la producción de ácido láctico todo lo cual genera un beneficio a la salud y bienestar oral. Se recomienda que, en el futuro, se realicen ensayos clínicos aleatorizados independientes con un registro de protocolo, rigurosa descripción metodológica, en los cuales se evalué la incidencia de caries, con un seguimiento mayor a un año, estratificando el empleo en dientes temporales y permanentes para contar con evidencia robusta acerca del efecto anticariogénico de las pastas dentales con arginina.

realizando lesiones incipientes dos veces más rápido, aumentando la actividad SAD a través de microorganismos productores de amoníaco, reduciendo la producción de ácido láctico todo lo cual genera un beneficio a la salud y bienestar oral. Se recomienda que, en el futuro, se realicen ensayos clínicos aleatorizados independientes con un registro de protocolo, rigurosa descripción metodológica, en los cuales se evalué la incidencia de caries, con un seguimiento mayor a un año, estratificando el empleo en dientes temporales y permanentes para contar con evidencia robusta acerca del efecto anticariogénico de las pastas dentales con arginina.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al programa Cátedras Conacyt, a la Facultad de Odontología, así como a la División de Posgrado de esta Facultad, pertenecientes a la Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca, así como a los Cuerpos Académicos “Investigación en Salud” UABJO-CA-63.

REFERENCIAS

1. **Mejia C, Alanís J, Argueta L, Legorreta A.** Academic stress as a risk factor for dental caries. *Int Dent J* 2012; 62: 127-131.
2. **Berto A, Lauener A, Saads T, Lussi A, Eick S.** *In vitro* effects of arginine containing toothpastes on cariogenic biofilms. *Oral Health Prev Dent* 2019; 17: 375-383.
3. **Xue Y, Lu Q, Tian Y, Zhou X, Cheng L, Ren B.** Effect of toothpaste containing arginine on dental plaque—A randomized controlled in situ study. *J Dent* 2017; 67: 88-93.
4. **Marsh PD.** Dental plaque: biological significance of a biofilm and community life-style. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 7-15.
5. **Featherstone JDB.** Dental caries: a dynamic disease process. *Aust Dent J* 2008; 53: 286-291.
6. **Ástvaldsdóttir A, Naimi-Akbar A, Davidson T, Brolund A, Lintamo L, Attergren A, Tranæus S, Östlund P.** Arginine and caries prevention: A systematic review. *Caries Res* 2016; 50: 383-393.

7. **Argueta L, Torres N, Garcia R, Vilchis A, Martínez O, Acosta L, Arenas M.** Hydrothermal synthesis of pyrrhotite (Fe_{x-1}S) nanoplates and their antibacterial, cytotoxic activity study. *Prog. Nat. Sci.* 2018; 28: 447-455.
8. **Argueta L, Martínez O, Santos J, García R, Acosta L, De la fuente J, Arenas M.** Nanomateriales made of non-toxic metallic sulfides: a systematic review of their potential biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2017; 76: 1305-1315.
9. **Argueta L, Arenas M, Díaz A, García S, García R.** Propiedades antimicrobianas y citotóxicas de un adhesivo de uso ortodóncico adicionado con nanoparticulas de plata. *Mundo Nano* 2019; 12: 1e-13e.
10. **Argueta L, Morales R, Scougall R, Olea O.** Synthesis, characterization and antibacterial activity of copper, nickel and bimetallic Cu-Ni nanoparticles for potential use in dental materials. *Prog. Nat. Sci.* 2014; 24: 321-328.
11. **Torres R, Torres N, Moreno A, Garcia R, Argueta L.** Anti-inflammatory and antibacterial activity of the Chitosan/Chlorhexidine gel commercial preparation for postexodontia treatment: an *in vitro* study. *Eur J Dent* 2020; 14: 397-403.
12. **Chakraborty B, Burne A.** Effects of arginine on *Streptococcus mutans* growth, virulence gene expression, and stress tolerance. *Appl Environ Microbiology* 2017; 83: 1-13.
13. **Gurenlian JR.** The role of dental plaque biofilm in oral health. *J Dent Hyg* 2007; 81: 1-11.
14. **Souza R, Cury JA, Tenuta A, Zhang P, Mateo R, Cummins D, Ellwood P.** Comparing the efficacy of a dentifrice containing 1,5 arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in the management of primary root caries. *J Dent* 2010; 38: 34-40.
15. **Reyes É, Martín J, Yevenes I, Neira M, Palma P, Gordan V, Moncada G.** Actividad y efectos de ureasa y arginina deiminasa en saliva y biopelícula oral humana. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2012; 23: 343-352.
16. **Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, Mateo R, Ellwood P, Cummins D, DeVizio W, Zhang P.** Two-year caries clinical study of the efficacy of novel dentifrices containing 1,5% arginine, an insoluble calcium compound and 1450 ppm fluoride. *Caries Res* 2013; 47: 582-590.
17. **Cheng X, Xu P, Zhou X, Deng M, Cheng L, Li M, Li Y, Xu X.** Arginine promotes fluoride uptake into artificial carious lesions *in vitro*. *Aust Dent J* 2015; 60: 104-111.
18. **Fernández M, Martínez A, Arriarán E, Gutiérrez D, Toriz H, Lifshitz A.** Uso de los MeSH. *Inv Ed Med* 2016; 5: 220-229.
19. **Urrútia G, Bonfill X.** Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin (Barc)* 2010; 135: 507-511.
20. **Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman G.** The PRISMA group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097.
21. **Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC.** Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from <http://www.training.cochrane.org/handbook>
22. **Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT.** RoB 2 a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ.* 2019; 366: 14898.
23. **Yin W, Hu Y, Li X, Fan X, Zhang P, Pretty A, Mateo R, Cummins D, Ellwood P.** The anti-caries efficacy of a dentifrice containing 1,5% arginine and 1450 ppm fluoride as sodium monofluorophosphate assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence (QLF). *J Dent* 2013; s22-s28.
24. **Srisilapanan P, Korwanich N, Yin W, Chuensuwonkul C, Mateo R, Zhang P, Cummins D, Ellwood P.** Comparison of the efficacy of a dentifrice containing 1,5 arginine and 1450 ppm fluoride to a dentifrice containing 1450 ppm fluoride alone in

- the management of early coronal caries as assessed using Quantitative Light-induced Fluorescence. *J Dent* 2013; s29-s34.
25. **Nascimento N, Browngardt C, Xiaohui X, Klepac-Ceraj V, Paster J, Burne A.** The effect of arginine on oral biofilm communities. *Mol Oral Microbiol* 2014; 29: 45-54.
 26. **Li X, Zhong Y, Jiang X, Hu D, Mateo R, Morrison M, Zhang Y.** Randomized clinical trial of the efficacy of dentifrices containing 1,5% arginine, an insoluble calcium compound and 1450 ppm fluoride over two years. *J Clin Dent* 2015; 26: 7-12.
 27. **Nascimento M, Alvarez J, Huang X, Browngardt C, Jenkins R, Sinhoretic C, Ribeiro D, Dilbone A, Richards P, Garrett J, Burne A.** Metabolic profile of supragingival plaque exposed to arginine and fluoride. *J Dent Res* 2019; 98: 1245-1252.
 28. **Campus G, Cocco F, Ottolenghi L, Cagetti G.** Comparison of ICDAS, CAST, Nyvad's criteria, and WHO-DMFT for caries detection in a sample of Italian schoolchildren. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 4120-4134.
 29. **Taqi M, Razak A, AB-Murat N.** Comparing dental caries status using Modified International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and World Health Organization (WHO) indices among school children of Bhakkar, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2019; 69: 950-954.
 30. **Pretty A, Ellwood P.** The caries continuum: opportunities to detect, treat and monitor the re-mineralization of early caries lesions. *J Dent* 2013; s12-s21.
 31. **Li J, Huang Z, Mei L, Li G, Li H.** Anti-caries effect of arginine-containing formulations in vivo: A systematic review and meta-analysis. *Caries Res* 2015; 49: 606-617.
 32. **Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll B, Bero L.** Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Sys Rev* 2017; 2: MR000033.