



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE REHABILITACIÓN BUCOMAXILOFACIAL,
UNIDAD DE CARIOLOGÍA**

**POTENCIAL CARIOGÉNICO DE ENDULZANTES NO CALÓRICOS DE USO
COMÚN: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

*Cariogenic potential of commonly used non-nutritive sweeteners:
A systematic Review of the literature*

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca
como parte de los requisitos científicos exigidos para la obtención del título
de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTES: BELÉN ESTEFANY ARAVENA ORELLANA
DANIELA CONSTANZA MEZA CÁCERES
PROFESOR GUÍA: DR. RODRIGO A. GIACAMAN SARAH
DRA. CONSTANZA E. FERNÁNDEZ GONZÁLEZ
PROFESOR INFORMANTE: DRA. CECILIA MUÑOZ SANDOVAL**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL PROFESOR GUÍA

Nombre
Rodrigo A. Giacaman Sarah
ORCID
https://orcid.org/0000-0003-3362-5173
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=Oa_CitgAAAAJ&hl=en
Correo electrónico
giacaman@utalca.cl

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por su fidelidad en todos estos años y por permitirme cumplir uno de mis sueños, el convertirme en cirujano-dentista. Agradecer a mi familia, a mis abuelos y a mis padres quienes se esforzaron día a día por mi felicidad y me enseñaron el valor del respeto y el amor.

A mis hermanas por ser mi ejemplo de constancia y estar para mí cuando más lo necesitaba. A Gaspar por acompañarme en los buenos y malos momentos siempre, por ser un apoyo fundamental.

A todos mis amigos y amigas que conocí en este paso por la universidad y que hicieron que semana tras semana este paso fuera más ameno y con quienes formamos un gran equipo.

Agradezco a cada uno de mis docentes que se esforzaron para formarme como una profesional íntegra, en especial a la Dra. Juliana Botelho y al Dr. Enrique Araneda quienes sin duda marcaron mi aprendizaje y representan una parte fundamental de lo que hoy soy. Al Dr. Giacaman y Dra. Fernández por su constante apoyo y enseñanzas durante este proceso de memoria.

A Daniela por su perseverancia, por compartir esta etapa conmigo y en quien pude encontrar una gran confidente. Siempre estarán en mi mente y corazón.

Belén Aravena Orellana

Agradezco primeramente a Dios, por estar presente siempre, en cada proceso de mi vida, por ayudarme a superar cada obstáculo y levantarme cada vez que lo he necesitado.

Agradezco a mis padres, quienes se han esforzado toda una vida por darnos lo mejor a mí y a mis hermanos, nos han enseñado el amor, la unidad, el respeto, y por sobre todo a ser buenas personas, por siempre serán mi motor de vida.

Agradezco a mis hermanos, por estar preocupados de cada detalle, alegrarse junto a mí y ayudarme en todos estos años de universidad, en mi corazón estará cada gesto que han hecho por mí.

En forma especial, agradecer a mis amigas y amigos, siendo un año muy particular, me han demostrado su apoyo, estando en cada momento difícil, sin duda hacen que mi vida sea más alegre. A Belén por su paciencia y ayuda durante este proceso, sin ella esto no habría sido posible, sin duda gané una gran amiga.

Finalmente, agradezco el gran trabajo y dedicación de cada uno de los docentes que estuvieron conmigo durante estos años, de todos aprendí algo, agradezco cada palabra de aliento y su ayuda con el fin de vernos crecer y prepararnos para enfrentar nuevos desafíos como profesionales, siempre los recordaré.

Daniela Meza Cáceres

ÍNDICE

1.	RESUMEN	1
1.1.	Palabras clave	1
2.	ABSTRACT	2
2.1.	Keywords	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	MÉTODOS	5
4.1	Diseño Experimental	5
4.2	Criterios de elegibilidad	5
4.3	Fuentes de información y Estrategia de búsqueda	7
4.4	Selección de estudios	8
4.5	Extracción de datos	8
4.6	Análisis de calidad de estudios	8
4.7	Análisis cuantitativo de estudios	9
5.	RESULTADOS	10
5.1.	Estudios seleccionados	10
5.2.	Estudios excluidos	10
5.3.	Análisis cualitativo de estudios incluidos	12
5.4.	Análisis de calidad de estudios	23
5.5.	Análisis cuantitativo	25
6.	DISCUSIÓN	27
7.	REFERENCIAS	30
	ANEXO 1: Registro en PROSPERO	38
	ANEXO 2: Registro de concordancia de Kappa	39
	ANEXO 3: Tabla resumen de estudios incluidos en RSL	40

1. RESUMEN

En búsqueda de alternativas a los azúcares libres surgen los edulcorantes no nutritivos (ENN) los cuales son cientos o miles de veces más dulces que la sacarosa. No está determinada la capacidad de productos formulados con edulcorantes para inducir o prevenir el proceso de caries dental. El objetivo fue revisar sistemáticamente la literatura en busca de evidencia relevante para identificar si los endulzantes o productos comercializados con ellos tales como: sacarina, sucralosa, aspartamo, stevia o tagatosa, tienen menor potencial cariogénico que otros alimentos que no contienen estas sustancias, tanto en estudios clínicos, *in-situ* e *in-vitro*. La búsqueda fue ejecutada en tres bases de datos; Medline vía PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando criterios de búsqueda previamente definidos. El análisis cualitativo fue realizado considerando 26 estudios, posteriormente se realizó análisis de calidad y meta análisis sobre puntuación de lesiones de caries y acidogenicidad. El 43% de los estudios confirma la no cariogenicidad de los endulzantes y otro 43% confirma que presentan cierta cariogenicidad, por lo que, el consumo de ENN es una alternativa para el reemplazo de carbohidratos fermentables como sacarosa, pero mantienen la capacidad de alterar el pH del biofilm oral y los tejidos duros del diente. En conclusión, los endulzantes no nutritivos de uso común en su estado puro no son cariogénicos y son moderadamente cariogénicos cuando son consumidos como producto comercial. Esta revisión facilita la comprensión científica sobre endulzantes para sustentar programas de salud general y oral, generando enormes beneficios para la salud pública.

1.1. Palabras clave.

Caries dental, Desmineralización dental, Remineralización, Agentes endulzantes, Endulzantes no nutritivos.

2. ABSTRACT

In the search for alternatives to free sugars, non-nutritive sweeteners (NNS) emerge, which are hundreds or thousands of times sweeter than sucrose. The ability of products formulated with sweeteners to induce or prevent the process of dental caries has not been determined. The objective was to systematically review the literature for relevant evidence to identify whether sweeteners or products marketed with them such as: saccharin, sucralose, aspartame, stevia or tagatose, have lower cariogenic potential than other foods that do not contain these substances, in clinical, in-situ or in-vitro. The search was executed in three databases; Medline via PubMed, Scopus and Web of Science, using previously defined search criteria. The qualitative analysis was carried out considering 26 studies, later quality analysis and meta-analysis on caries lesions score and acidogenicity were performed. The 43% of the studies confirmed the non cariogenicity of the sweeteners and another 43% confirmed that they present certain cariogenicity, so, the consumption of ENN is an alternative for the replacement of fermentable carbohydrates such as sucrose, but they maintain the capacity to alter the pH of the oral biofilm and the hard tissues of the tooth. In conclusion, commonly used non-nutritive sweeteners in their pure form are not cariogenic and are moderately cariogenic when consumed as a commercial product. This review facilitates scientific understanding of sweeteners to support general and oral health programs, generating enormous public health benefits.

2.1. Keywords.

Dental caries, Tooth demineralization, Remineralization, Sweetening Agents, Non-Nutritive Sweeteners.

3. INTRODUCCIÓN

La caries dental continúa siendo la enfermedad crónica no transmisible más común del ser humano, siendo un gran desafío para la salud pública (1). El paradigma de la caries dental ha cambiado y existe amplia evidencia que considera a los azúcares libres como principal factor etiológico de la caries dental (2). La definición actual apunta a una enfermedad ecológica producida por un desequilibrio entre los microorganismos existentes en la cavidad oral y los azúcares consumidos constantemente a través de la dieta, creando una *disbiosis ecológica* del biofilm oral (3). La capacidad de los *patobiontes* para metabolizar los azúcares inducen a la disminución en el pH del medio oral y a la formación de ácido, que es finalmente la causa de las lesiones (4). Además, deben ser considerados otros factores que actuarán como moduladores en el desarrollo de la caries dental (5).

La sacarosa es el edulcorante más utilizado por los consumidores y la industria alimentaria, durante los últimos 50 años, el consumo de azúcar se ha triplicado en todo el mundo (5). Este disacárido es una fuente de energía simple y de rápida absorción. Además de ser la causa principal de la caries dental, se asocia a otras enfermedades no transmisibles como enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (6-8).

Los edulcorantes son compuestos naturales o artificiales que tienen un sabor dulce, determinando su uso como agentes endulzantes (7). En una búsqueda de alternativas a los azúcares libres y que permita mantener el sabor dulce de los alimentos, surgen los edulcorantes no nutritivos (ENN) de los cuales ha habido un amplio uso y comercialización. Son cientos o miles de veces más dulces que la sacarosa y la mayoría no contienen calorías o contienen muy pocas (9). Los productos endulzados con ENN se encuentran disponibles en el mercado y las formas más comunes son bebidas dietéticas, yogures dietéticos, postres, chicles y edulcorantes de mesa (10, 11). La sacarina es 300 veces más dulce que la sacarosa. Se excreta a través de la orina y no se metaboliza en el cuerpo, aunque puede atravesar la placenta y transferirse a través de la leche materna, por lo que no se recomienda a mujeres embarazadas o lactantes (6). La sucralosa es 600 veces más dulce que la sacarosa pero no es metabolizada por el cuerpo. Se considera segura para ser consumida por diabéticos y en su forma pura ha sido considerada como no cariogénica (9, 12). El aspartamo es 160-220 veces

más dulce que la sacarosa, tiene un sabor agradable y se hidroliza rápida y completamente en el tracto intestinal a fenilalanina, ácido aspártico y metanol (9, 13).

La stevia es un edulcorante natural no calórico, proviene del extracto de la planta *Stevia rebaudiana* Bertoni. El ingrediente activo extraído es 200–300 veces más dulce que la sacarosa (9) y la evidencia muestra que los glucósidos de esteviol son seguros y no cariogénicos (14). La tagatosa produce un polvo cristalino incoloro con un gusto amargo, tiene una dulzura equivalente al 90% de la sacarosa y se ha demostrado que reduce el nivel de azúcar en la sangre (15). Es un monosacárido natural, bajo en calorías que se ha establecido como GRAS para su uso en alimentos y bebidas (16).

Los ENN no promueven la caries dental (9) y existe evidencia de que presentan un pH oral menos acidógeno comparado con un control que contiene azúcar (10). Es importante destacar que la mayor parte de la investigación disponible sobre un supuesto efecto anticariogénico o no cariogénico de los edulcorantes proviene del compuesto químico puro (4). En cuanto a los productos comercializados, éstos se venden en combinación con agentes de carga, generalmente carbohidratos fermentables, pero la información sobre su cariogenicidad es limitada, no hay revisiones exhaustivas y reproducibles que evalúen el efecto de endulzantes sobre caries dental y existen pocos estudios clínicos que determinen la capacidad de los endulzantes para inducir o prevenir el desarrollo de lesiones de caries (4, 17).

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente la literatura en busca de evidencia relevante para identificar si los endulzantes o productos comercializados con ellos tales como: sacarina, sucralosa, aspartamo, stevia, tagatosa, o la combinación entre ellos, tienen un menor potencial cariogénico que otros alimentos que no contienen estas sustancias, tanto en estudios clínicos, *in-situ* e *in-vitro*, en niños, adultos y personas mayores. Los resultados de esta investigación pueden orientar futuras investigaciones en este tema y a los programas de promoción de salud general y oral en relación con el consumo adecuado de endulzantes.

4. MÉTODOS

4.1 Diseño Experimental

Se realizó una Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) para recolectar y analizar los estudios con evidencia clínica, *in-situ* e *in-vitro* que evaluaran el potencial cariogénico a través de los efectos producidos en la desmineralización dental y de otras variables relacionadas a caries dental de cualquiera de las sustancias o productos comercializados con endulzantes mencionados a continuación: sacarina, sucralosa, aspartamo, stevia y tagatosa. El manuscrito de este estudio utilizó las guías del Manual Cochrane (18) y se ha reportado según los lineamientos PRISMA (19). El protocolo de esta revisión fue registrado en PROSPERO con la identificación CRD42020215633, siguiendo los criterios PRISMA-P (20)(Anexo 1).

La búsqueda fue ejecutada en tres bases de datos; Medline vía PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando criterios de búsqueda previamente definidos por los investigadores. Todos los pasos se realizaron en duplicado y de forma independiente por dos investigadores (BE y DC) quienes inicialmente se calibraron mediante el índice de concordancia de Kappa. Se realizó análisis de riesgo de sesgo para cada estudio incluido y meta-análisis.

4.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se establecieron de acuerdo a la pregunta P.I.C.O. donde P: paciente/población/problema, I: intervención, C: comparación, O: outcome o variable dependiente, S: diseño experimental, la cual fue preparada inicialmente para la base de datos Medline vía PubMed (Tabla 1), siendo la pregunta a responder **¿Cuáles son las diferencias en cuanto a potencial cariogénico de las sustancias o productos más utilizados para endulzar, comparados con un control positivo de caries o no intervenido, tanto en estudios clínicos como en modelos experimentales, *in-vitro* e *in-situ* realizados en personas de cualquier edad?**

Criterios de Inclusión

- **Paciente/Población (P):** Humanos de todas las edades, animales o estudios en modelos *in-vitro/ in-situ* experimentales de caries.
- **Intervención (I):** Sacarina, Sucralosa, Aspartamo, Stevia, Tagatosa o la combinación entre ellos, administrados vía oral (estudios *in-vivo*) o solución de tratamiento (estudios *in-vitro*). Se incluyeron sustancias puras o productos comercializados, en cualquiera de sus presentaciones.
- **Comparación (C):** Presencia de un grupo control (positivo de caries, negativo de caries, agentes potencialmente anticaries o un grupo no intervenido).
- **Outcome o Variable Dependiente (O):** Incidencia de lesiones de caries, efecto producido en la desmineralización o remineralización del tejido duro, o estudios clínicos de caries que consideren otras variables como la acidogenicidad resultante del biofilm o saliva, o estudios que evalúen las propiedades o características del biofilm dental (tales como biomasa, formación de polímeros intra y extracelulares, entre otros).
- **Diseño Experimental (S):** Sin restricciones de modelos de estudio, se incluyeron tanto estudios clínicos (ensayos clínicos randomizados o no, estudios realizados en animales) como modelos experimentales de caries (*in-vitro* e *in-situ*).

Criterios de Exclusión

- Estudios donde la intervención eran endulzantes de la familia de los polioles o alcoholes de azúcar (tales como sorbitol, xilitol, manitol, eritritol, isomaltosa, etc.) y no incluyeran los endulzantes de interés.
- No se incluyó literatura gris.
- Estudios que determinarán el efecto de los endulzantes sobre periodontopatógenos y no sobre variables de caries dental.

4.3 Fuentes de información y Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue preparada inicialmente para la base de datos Medline vía PubMed y luego la fórmula de búsqueda fue reproducida en la base de datos Scopus y Web of Science, basada en los elementos P e I (Tabla 1) de la pregunta P.I.C.O. Para cada elemento se utilizaron términos libres encontrados en algunos estudios primarios, así también se incorporaron los distintos tipos de endulzantes a estudiar. La estrategia de búsqueda fue formada con términos libres para el elemento (P) Paciente/Problema combinados con el operador booleano OR, realizando así la primera búsqueda. Posteriormente, se realizó una segunda búsqueda para el elemento (I) Intervención. Ambos elementos P e I fueron cruzados con el operador booleano AND (Tabla 1). No se aplicaron restricciones de búsqueda por idioma, tampoco por disponibilidad de texto o tipo de artículo, ni por año o fecha de publicación.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda para MedLine vía PubMed, Scopus y Web of Science. Se indican los términos de búsqueda utilizados para P e I.

Base de datos	PATIENT/PROBLEM	INTERVENTION	# P AND I
Términos de búsqueda	(dental caries OR tooth demineralization OR tooth demineralisation OR dental biofilm OR cariogenicity OR acidogenicity OR dental plaque OR surface hardness loss OR enamel hardness loss OR enamel demineralization OR enamel mineral loss OR tooth mineral loss)	(Non-Nutritive sweeteners OR saccharin OR sucralose OR splenda OR aspartame OR nutrasweet OR canderel OR stevia OR stevia rebaudiana Bertoni OR stevioside OR rebaudioside OR d-tagatose OR tagatesse OR fructose OR levulose)	
Medline vía Pubmed	#P = (89.813)	#I = (53.045)	467
Scopus	#P = (122.577)	#I = (224.482)	552

Web of Science	#P = (61.505)	#I = (53.553)	256
----------------	---------------	---------------	-----

#= indica el número de artículos obtenidos para P e I individualmente, y luego ambos combinados con operador AND.

4.4 Selección de estudios

El proceso de selección de estudios se detalla en la Figura 1. Los resultados obtenidos en cada base de datos fueron importados a EndNote desktop (21) y luego a Rayyan (22), donde se removieron duplicados.

Los estudios fueron seleccionados por título, resumen y luego a texto completo (Figura 1). La selección de los artículos fue realizada en duplicado y de forma independiente por 2 investigadoras (BE y DC), las cuales estaban calibradas, verificado mediante el índice de concordancia de Kappa (0,806 acuerdo excelente) (Anexo 2)(23). Los desacuerdos en cada una de las etapas se resolvieron en una discusión con un tercer y cuarto investigador (RAG y CEF respectivamente).

4.5 Extracción de datos

El proceso de extracción de datos se realizó de acuerdo con un proceso predefinido, en duplicado y de forma independiente por 2 investigadoras (BE y DC). Los desacuerdos en esta etapa se resolvieron en una discusión con el equipo de investigación.

4.6 Análisis de calidad de estudios

Establecidos los estudios primarios seleccionados se realizó análisis de calidad de cada uno de los estudios, de forma independiente por cada investigador, utilizando una herramienta adaptada a partir de Rob2 (24), ToxRtool (25) y Maske et al. (26), la cual

permitió realizar el análisis de ensayos clínicos en humanos o animales y de modelos experimentales de caries (27).

Para representar el análisis de calidad se confeccionó el gráfico de semáforo o *Traffic light plot* (Figura 2) utilizando la herramienta RevMan para cada estudio (18) y un gráfico para el análisis global de calidad (Figura 3).

4.7 Análisis cuantitativo de estudios

Se realizó un random-effect meta análisis utilizando RevMan (Review Manager 5.4) (18) para dos desenlaces que exhibieron datos numéricos agrupables. Los desenlaces meta-analizados fueron la incidencia de lesiones de caries, utilizando el valor de SulCal E, y la acidogenicidad del biofilm, utilizando el valor Δ pH.

Ambos desenlaces se presentan como variables continuas (promedio \pm DE), por lo que calculamos la diferencia de promedios entre ambos grupos (mean difference). Los datos se presentan como mean difference, en su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95%. La heterogeneidad se evaluó utilizando chi-square e I^2 (28).

5. RESULTADOS

5.1. Estudios seleccionados

Luego de remover duplicados, 754 estudios fueron evaluados por título y resumen. De acuerdo con los criterios preestablecidos de inclusión y exclusión, se seleccionaron 30 estudios para ser leídos a texto completo. De ellos, se incluyeron 26 estudios donde 34,6% (9 estudios) correspondieron a ensayos clínicos realizados en humanos, 11,5% (3 estudios) correspondieron a estudios *in-situ*, 26,9% (7 estudios) a estudios realizados en animales y 26,9% (7 estudios) eran estudios experimentales en modelos de caries (Figura 1).

5.2. Estudios excluidos

De los 30 estudios seleccionados para ser leídos a texto completo, 4 de ellos fueron excluidos del análisis cualitativo (Figura 1) por los siguientes motivos: 2 de los estudios no cumplían con los criterios de inclusión (29, 30), 1 artículo no cumplía con la calidad de impacto de publicación y 1 estudio no entregaba datos numéricos, la información estaba incompleta (31).

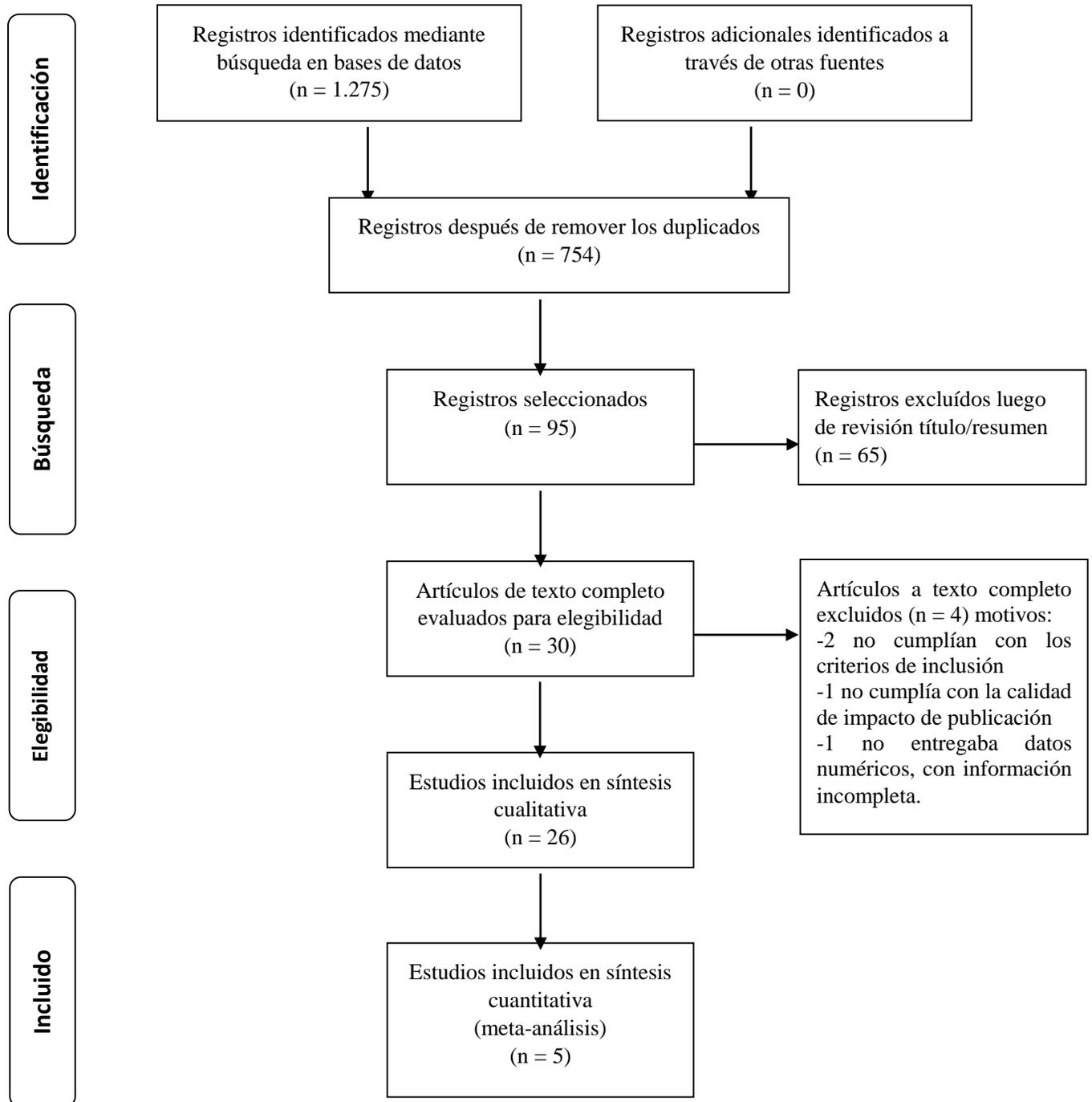


Figura 1. Esquema Prisma Flow de las diferentes fases de la RSL.

5.3. Análisis cualitativo de estudios incluidos

El endulzante más estudiado fue aspartamo, seguido de stevia, y finalmente sacarina y sucralosa en la misma proporción (Figura 2). Tagatosa no fue evaluado en ninguno de los estudios incluidos (Figura 2).

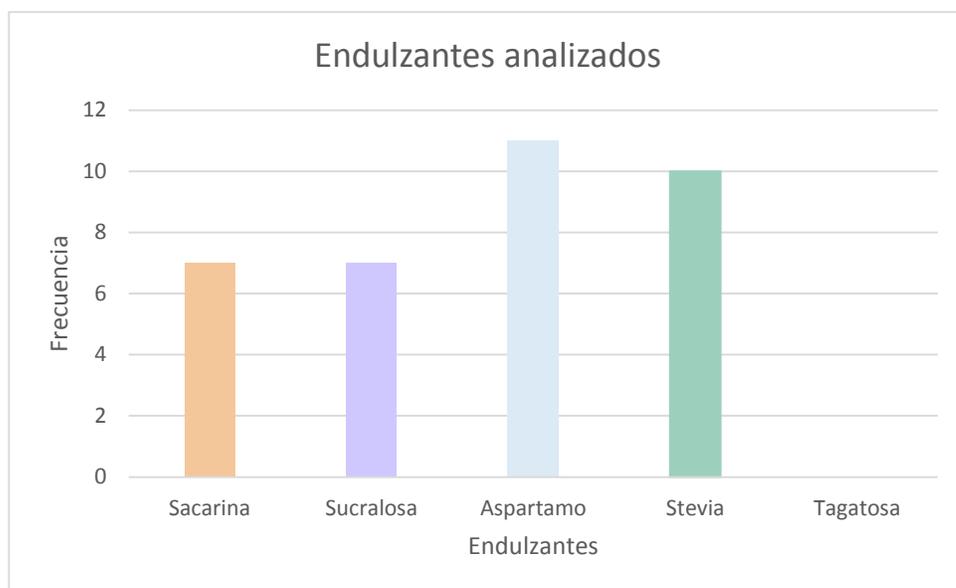


Figura 2. Frecuencia absoluta de endulzantes analizados en los estudios incluidos en la RSL. La figura muestra que la altura de cada barra es proporcional a la frecuencia de los endulzantes (el total de estudios incluidos fue 26 pero algunos evaluaron más de una sustancia en el mismo estudio).

Existió una alta heterogeneidad en la presentación del endulzante a estudiar: dos estudios utilizaron un jarabe como vehículo (32, 33), ocho solicitaban a los participantes realizar un enjuague con una solución preparada a base del endulzante durante 1 o 2 minutos (tabla 3), dos estudios evaluaron el potencial cariogénico de los endulzantes presentes en refrescos (34, 35) y un estudio utilizó goma de mascar (36)(Anexo 3).

Debido a que los endulzantes pueden ser estudiados como compuestos químicos puros o comercializados, en la figura 3 se presenta el formato reportado de los endulzantes por los estudios incluidos.

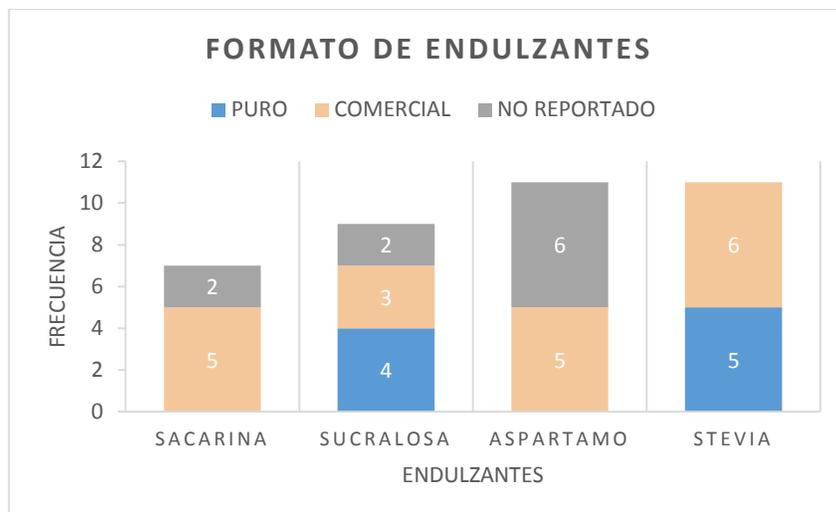


Figura 3. Frecuencia absoluta del formato testeado (puro, comercial o no reportado para cada endulzante). Se observa una gran cantidad de estudios que no reportaron el formato del endulzante utilizado (el total de estudios incluidos fue 26 pero algunos evaluaron más de una sustancia en distintos formatos en un mismo estudio).

Los desenlaces reportados se detallan a continuación:

Incidencia de lesiones de caries

Siete estudios fueron realizados en modelos experimentales en animales, correspondiendo a ratas de experimentación (37-43). La gran mayoría utilizó el método de Keyes evaluando la puntuación de caries en distintas superficies del diente, tales como, lesiones de caries proximales, del surco y/o de superficie libre. Más de la mitad de los estudios no especificaron el formato (puro o comercial) del ENN a estudiar. Así también, la mayoría de los endulzantes fueron probados en formato sólido siendo añadidos a una dieta animal estandarizada (Dieta 2000). Ningún endulzante generó efectos adversos, ni alteraciones en el peso de las ratas. Cuatro estudios que probaron sucralosa, aspartamo y extractos de stevia concluyen que los endulzantes no calóricos no son cariogénicos en ratas (39, 40, 42, 43), tres estudios reportan que sucralosa y aspartamo desarrollan menos lesiones

de caries que sacarosa (37, 38, 41) y dos estudios mencionaron que sacarina y aspartamo inhiben la caries dental en ratas (37, 40)(Tabla 2).

Efecto en la desmineralización o remineralización de tejido duro y otras variables relacionadas con la caries

De los ocho estudios incluidos en esta sección, siete fueron realizados en modelos de caries *in-vitro* y uno fue un estudio *in-situ* (44). En relación con los ENN, 5 estudios analizaron aspartamo, 4 stevia, 3 sucralosa y 1 sacarina, considerando que algunos estudios testearon más de una sustancia. En cuanto a desmineralización, la forma de evaluación fue heterogénea y ningún estudio concluyó que los endulzantes no eran cariogénicos, al contrario, un estudio reportó que es cariogénico para la dentina cuando el endulzante se encontraba mezclado con lactosa (44). Cuatro estudios plantearon que los ENN tenían un menor potencial cariogénico que carbohidratos fermentables (17, 45-47) y dos estudios realizados en refrescos indican que los endulzantes tienen un efecto erosivo en la estructura dental (34, 35). En relación a la biomasa, los estudios mostraron que hubo tendencia a una menor formación por parte de los endulzantes comparado con la sacarosa (17, 48)(Tabla 3).

Acidogenicidad resultante

Los estudios se realizaron en humanos, incluyendo a niños, adultos y personas mayores en un rango de edad que varió entre los 6 y 65 años. Todos los estudios evaluaron el pH del biofilm, excepto uno el cual evaluó el pH salival (49). Los endulzantes más estudiados para evaluar pH fueron sacarina y stevia, seguido de aspartamo y sucralosa. De los once estudios analizados en esta sección, cinco correspondían a ENN en formato puro, ocho en formato comercial (Tabla 2) y uno no especificó el formato (50). Pallepati et al. (49) y Cocco et al. (51) mencionan que no se generaron efectos adversos durante el periodo de experimentación luego de beber 80 ml de té con stevia o comer galletas con stevia. Nueve estudios concluyeron que sacarina, sucralosa, aspartamo, stevia y los extractos de stevia no son acidógenos (32, 33, 36, 49, 52-56) y tres estudios reportan que son menos acidógenos que los carbohidratos fermentables (50, 52, 53), de los cuales dos fueron combinados con maltodextrina y/o dextrosa (52, 53). Un estudio reportó que sacarina en formato comercial tiene un bajo potencial cariogénico comparado con sacarosa y que otro endulzante comercial que contenía esteviósido y lactosa era cariogénico (57)(Tabla 4).

Tabla 2. Resumen de los resultados del análisis cualitativo de estudios experimentales en animales que evalúan la incidencia de lesiones de caries.

Estudio	Diseño de estudio	Participantes		Endulzantes				Resultados	Abandonos/ seguimiento	Efectos adversos	Conclusiones resumidas
		Escenario clínico	Edad / Sexo	ENN	Intervenciones	Formato / Presentación	Dosis, frecuencia y duración				
Tanzer y Lee 1983 (37)	Animal	51 ratas Osborne Mendel	21 y 19 días / NR	Sacarina (SACC) Aspartamo (ASP)	Estudio #1: A)dieta 2000 N/S B)dieta 2000 0.5% SACC C)dieta 2000 suplementada 0.5% ASP Estudio #2: D)dieta 2000 N/S E)dieta 2000 suplementada 0.5% SACC F)dieta 2000 suplementada 0.5% ASP	NR / Sólido	ad libitum por 55 y 45 días respectivamente.	Incidencia lesiones de caries: Estudio#1,2) Ratas alimentadas con dieta suplementada SACC tuvieron puntuaciones de lesiones de caries más bajas que las alimentadas con una dieta no suplementada o suplementada con ASP. No hubo diferencias entre el grupo con dieta N/S y dieta suplementada con ASP en ninguno de los estudios.	NR	Ninguno	SACC inhibe la caries dental en ratas. Se desarrollaron menos lesiones de caries con SACC que en el grupo sin suplementación o con suplementación con ASP.
Lout et al. 1988 (38)	Animal	64 ratas Sprague-Dawley	17 días / 64 ♂	Aspartamo (ASP)	A)0.05% ASP B)20% Sorbitol C)Agua destilada desionizada D)Sacarosa 20%	NR/ Enjuague	1 ml de solución, por 1 minuto, 5 veces al día durante 21 días.	Incidencia lesiones de caries: SulCal E: Para sacarosa el promedio de lesiones de caries fue de 24,1±0,4 significativamente mayor que en ASP con 22,1±0,7, sorbitol con 23 ±0,6 y agua 21,5±0,8, que a su vez, no fueron diferentes entre sí. Se distribuyeron ampliamente tanto en superficies lisas como del surco, generando lesiones con profundidad hasta Dm.	A) 1 rata murió /causa desconocida. C) 1 rata se interrumpió /pérdida de peso inexplicable.	Ninguno	Se desarrollaron menos lesiones de caries con ASP 0.05% que con sacarosa.

Bowen et al. 1990 (39)	Animal	48 ratas Sprague-Dawley	14 días/NR	Sucralosa (SUC)	<p>Estudio #1: Caries coronal: A)56% sacarosa B)28% sacarosa C)93 mg% SUC D)46.5mg% SUC</p> <p>Estudio #2: Caries en la superficie de la raíz: E)Dieta 2000 con 56% sacarosa F)Dieta 2000 modificada con 93 mg% SUC</p>	SUC pura en dieta 2000 /NR	17 comidas diarias de la dieta base 2000 + sustancia prueba por 5 semanas	<p>Incidencia lesiones de caries: Estudio #1: SulCal E: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre BCD. -Sacarosa tuvo un valor de 27±5,0 y fue significativamente mayor en relación a los otros 3 grupos. SUC tuvo un valor de 14,6±7,1.</p> <p>SulCal Ds: no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos.</p> <p>Estudio #2: Smooth E: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre E y F Smooth Ds y Smooth Dm: Hubo diferencias estadísticamente significativas entre E y F Root caries: F permaneció libre de caries en la superficie de la raíz.</p>	NR	Ninguno	SUC no es cariogénica en ratas.
Das et al. 1991 (40)	Animal	60 ratas Sprague-Dawley	17-21 días / NR	Aspartamo (ASP)	<p>A)Sacarosa 50% B)Sacarosa 30% C)Sacarosa 30% + ASP 0.15% D)ASP 0.30% E) ASP 0.15% F) Sin adición</p>	NR / sólido dieta 2000	ad libitum durante 6 semanas	<p>Incidencia lesiones de caries: Para lesiones SulCal E: -Sacarosa 50% tuvo un valor de 62,83±15,46 -Sacarosa 30% un valor de 12±3,34 -Sacarosa 30% + ASP 0.15% un valor de 3,4±2,01 -ASP 0.30% tuvo un valor 0 -ASP 0.15% tuvo un valor 0</p> <p>CB) La incidencia de SulCal y Smooth del grupo C fue significativamente menor que en el grupo B. DE) Los animales que recibieron solo aspartamo no presentaron caries SulCal, ni Smooth.</p>	NR	Ninguno	<p>El ASP no es cariogénico en ratas.</p> <p>El ASP agregado a una dieta de sacarosa al 30%, reduce las lesiones de caries en ratas.</p>
Bowen y Pearson 1992 (41)	Animal	96 ratas Sprague-Dawley	19 días / NR	Sucralosa (SUC)	<p>A)Dieta 2000 + Sacarosa al 10% (5 semanas) B)Dieta 2000 + Sacarosa al 10% (2 semanas) C)Sacarosa al 10% D)Agua con Xilitol E)Agua con SUC F)Agua con Sorbitol G)Agua destilada</p>	NR / NR	durante 2 y 3 semanas	<p>Incidencia lesiones de caries: Para lesiones SulCal E: A) tuvo un valor de 31,1±6,2 siendo significativamente mayor al resto de los grupos. EG) no difirieron entre sí, Agua con SUC tuvo 22,6±5,5 y Agua destilada tuvo 18,5±5,3.</p> <p>Para lesiones Smooth E: EG) no difirieron entre sí.</p>	5 murieron como resultado de un traumatismo, los datos de caries se incluyeron.	NR	Se desarrollaron menos lesiones de caries con agua con SUC que en una dieta con sacarosa.

Das et al. 1992 (42)	Animal	60 ratas Sprague-Dawley	20 días / NR	Stevia (STEV)	A) 30% Sacarosa B) 0.5% Esteviósido C) 0.5% Rebaudiósido A D) Sin adición	StevE: esteviósido y rebaudiósido A / Sólido en dieta 2000/NR	respectivas dietas durante 5 semanas	Incidencia lesiones de caries: SulCal E y Smooth: A) Presentó valores de lesiones de caries significativamente más altas, con un valor de 15,53±0,58. Fue el único grupo que desarrolló lesiones de caries en superficie lisa. BCD) Presentaron valores de lesiones de caries muy bajos: -0.5% Esteviósido 2,75±0,76 -0.5% Rebaudiósido A 2,33±0,6 -Sin adición 1,6±1,77 No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos. No presentaron lesiones en Smooth. Sulcal Ds: A) Puntuación de lesiones de caries fue ligeramente mayor (estadísticamente insignificante) que los otros grupos. D) No presentó lesiones de caries dentinaria.	NR	Ninguno	Esteviósido y Rebaudiósido A no son cariogénicos en ratas.
Das et al. 1997 (43)	Animal	120 ratas Sprague-Dawley	20 días / 60♂/ 60♀	Aspartamo (ASP)	A) 0.15% ASP B) 0.30% ASP C) 30% sacarosa D) 30% sacarosa + 0.15% ASP E) 50% sacarosa F) 50% sacarosa + 0.15% ASP	NR/ Sólido dieta basal 2000 + edulcorante en polvo	durante 6 semanas y 12 semanas	Incidencia lesiones de caries: Para lesiones SulCal E: AB) no presentó lesiones de caries en ninguno de los intervalos de tiempo (ambos con valor 0). C) Tuvo un valor de 19,3±0,84 presentando más lesiones de caries que el grupo D el cual tuvo un valor de 8,8±0,68, esto fue similar en ambos intervalos de tiempo. E) Tuvo un valor de 38,3±2,04 presentando más lesiones de caries que el grupo F, que tuvo un valor de 19,5±0,5, esto fue similar en ambos intervalos de tiempo.	NR	NR	El aspartamo no es cariogénico y es anticariogénico.

Resumen del análisis cualitativo Tabla 2, donde “NR” indica No reportado en el artículo, “SACC” Sacarina, “ASP” Aspartamo, “SUC” sucralosa, “STEV” Stevia, “StevE” Extracto de Stevia, “SulCal” Lesiones de caries en el surco, “SulCal E” Lesiones de caries del surco en esmalte, “Smooth” Lesiones de caries de superficie lisa, “Ds” Dentina superficial, “Dm” Dentina moderada, “N/S” no suplementado,  estudios *in vivo* realizados en animales,  no cariogénico,  cariogenicidad intermedia,  cariogénico y  inhibe la caries dental.

Tabla 3. Resumen de los resultados del análisis cualitativo de estudios en Modelos de caries que evalúan desmineralización-rem mineralización y otras variables relacionadas con caries detectadas en biopelícula dental.

Estudio	Endulzantes					Resultados	Conclusiones resumidas
	Escenario clínico	ENN	Intervenciones	Formato / Presentación	Dosis, frecuencia y duración		
Aires et al. 2002 (44)	12 voluntarios adultos con aparatos palatinos que contenían bloques de dentina radicular	Aspartamo (ASP)	A) Agua destilada desionizada B) Edulcorante Zero Cal C) Lactosa 1.5% D) Sacarosa 1.5%	B) Comercial/ Solución a base del polvo	se goteó 4 veces al día, durante 15 días	SHM: A) aumentó significativamente su cantidad de minerales BCD) Disminuyó significativamente, más para Sacarosa, luego B y C. %SMH: BC) no difieren significativamente entre sí BD) difieren significativamente entre sí CSMH: D) perdió más minerales que los otros grupos. Sacarosa tuvo significativamente menor CSMH que A y B pero no con el grupo C.	ASP más lactosa podría considerarse cariogénico para la dentina.
Giacaman et al. 2013 (17)	Bloques de esmalte de dientes incisivos bovinos (con formación de biopelículas de <i>S. mutans</i> UA159)	Sacarina (SACC) Aspartamo (ASP) Sucralosa (SUC) Stevia (STEV)	A) 10% de Sacarosa B) SUC C) SACC D) STEV E) ASP F) Fructosa G) 0.9% de NaCl	BCDE) comerciales/ Tabletas y en polvo. Todos contienen lactosa en su composición.	Exposición 3 veces al día, por 5 minutos durante 5 días.	%SHL: BCDE) Todos los edulcorantes tuvieron significativamente un menor %SHL en comparación con sacarosa, pero más alto que el control negativo. Biomasa: C) tuvo significativamente una masa biológica menor que los otros edulcorantes probados. BD) tuvieron una tendencia a una menor formación de biomasa Polisacáridos intra y extracelulares: BCDE) Todos los edulcorantes produjeron una producción de IEPS y SEPS menor que sacarosa.	SACC, ASP, SUC y STEV comerciales tienen un potencial cariogénico menor que la sacarosa.
Durso et al. 2014 (45)	Fragmentos de esmalte de molares humanos expuestos a <i>S. mutans</i>	Sucralosa (SUC)	A) Sacarosa B) Glucosa C) SUC D) Sorbitol	NR/ NR	40 ml durante 7 días	Profundidad de la lesión de caries (µm): A) indujo la mayor pérdida de minerales C) fue la que menos perdió minerales, condujo a la profundidad de desmineralización más baja.	SUC reduce el potencial cariogénico de la dieta, tiene un potencial cariogénico menor que sacarosa.
Kishta-Derani et al. 2016 (46)	56 muestras de incisivos bovinos clínicamente sanos.	Stevia (STEV)	A) Solución salina amortiguadora de fosfato (PBS) (-) B) STEV al 0,5% C) xilitol al 5% (+) D) STEV al 5%	BD) puro / solución líquida	Baño de 15 minutos, 3 veces al día, por 4 días.	Microdureza del esmalte: Promedio dureza de Vickers perdida: A) Fosfato -PBS: (25.75± 55.14) B) STEV al 0,5%: (16.01± 31.89) C) tuvo la menor cantidad de dureza perdida. ABC) No eran significativamente diferentes entre sí. D) tuvo la mayor cantidad de pérdida de dureza y la pérdida fue estadísticamente mayor que cada uno de los otros tres grupos.	Bajo condiciones altamente cariogénicas, STEV al 0,5% o 5% no disminuyeron el desarrollo de lesiones de caries. STEV al 5% tuvo un mayor efecto cariogénico que otros grupos.

Razdan TR et al. 2016 (47)	100 premolares unirradiculares libres de caries	Sucralosa (SUC)	A) Miel B) Azúcar de palma C) SUC D) Glucosa E) Sacarosa	AC) Puro	100 ml de solución con 20 g de cada endulzante, por 21 días	Profundidad media (µm) de 3 puntos: C) profundidad media más baja E) profundidad media más alta AC) No se observaron diferencias significativas. Diferencia estadísticamente significativa entre el grupo Miel y SUC con los otros tres grupos, Azúcar de palma, Glucosa y Sacarosa. SUC exhibió la menor desmineralización del esmalte.	SUC tiene un potencial cariogénico menor que la sacarosa.
Razak et al. 2017 (48)	Perlas de vidrio recubiertas con saliva y colonizadas con <i>S. mutans</i> , mitis y sanguinis.	Aspartamo (ASP) Stevia (STEV)	A) Sacarosa B) Xylitol C) ASP D) ASP E) STEV F) Agua destilada	CDE) Comercial/ Todos en polvo	10% de edulcorante de prueba en 3 y 24 horas.	Biomasa del biofilm: A las 3 horas: Todos los endulzantes alternativos formaron menos acumulación de biomasa de biofilm que la sacarosa. Disminución significativa en el nivel de masa de placa a las 24 horas tras la sustitución de sacarosa por edulcorantes de prueba.	ASP y STEV tuvo menor formación de biomasa en comparación a sacarosa.
Rios et al. 2018 (34)	60 bloques de esmalte bovino	Aspartamo (ASP)	A) RC - Cola regular B) RCpH - Cola regular + NaOH C) RCAS - Cola regular + ASP D) LC - Cola light E) LCpH - Cola light + H3PO4	NR / polvo en solución líquida de bebida	Ciclo erosivo de 4 veces al día, durante 2 minutos por 5 días	%SMH: No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Todas promovieron ablandamiento del esmalte de manera similar. Profundidad de la pérdida de la superficie de esmalte (µm): Después de 5 días tras la exposición a las bebidas, se detectó pérdida de esmalte de todos los grupos. A) promovió una pérdida de esmalte significativamente mayor en comparación con la cola ligera. C) no mostró una reducción homogénea del desgaste erosivo del esmalte, ya que el desgaste medio fue significativamente similar a los grupos a Cola light, Cola regular y Cola light con pH reducido.	Adición de ASP a Cola-regular redujo levemente su potencial erosivo.
Korte et al. 2019 (35)	50 placas de esmalte	Aspartamo (ASP) Stevia (STEV)	A) 0.9% de NaCl (-) B) Coca-Cola® Classic/ Sacarosa C) Coca-Cola Light®/ ASP D) Zevia Cola®/ Eritritol E) Coca-Cola Life™/ STEV	Bebida comercial / líquida	2.000 microlitros de bebida, 60 minutos, durante 14 días	Rugosidad de la superficie del esmalte: A) No presentó cambios visuales en esmalte. BD) cambios leves en la superficie del esmalte. CE) cambios moderados en la superficie del esmalte.	Soda regular y Soda baja en calorías que contienen ASP y STEV comerciales parecen tener un efecto erosivo sobre la morfología superficial del esmalte de los dientes temporales.

Resumen del análisis cualitativo Tabla 3, “NR” indica No reportado en el artículo, “SACC” Sacarina, “ASP” Aspartamo, “SUC” sucralosa, “STEV” Stevia, “StevE” Extracto de Stevia, “SHM” Cambio de microdureza superficial, “%SMH” Porcentaje de cambio de microdureza superficial, “CSMH” Microdureza transversal, “%SHL” Porcentaje de pérdida de dureza de la superficie del esmalte, (-) Control negativo, (+) Control positivo, estudios en modelos de caries, estudios *in-situ* y cariogenicidad intermedia, y cariogénico.

Tabla 4. Resumen de los resultados del análisis cualitativo de ensayos clínicos en humanos que evalúan acidogenicidad resultante en pH del biofilm o saliva.

Estudio	Diseño de estudio	Participantes		Endulzantes				Resultados	Abandono/ Seguimiento	Efectos adversos	Conclusiones resumidas
		Escenario clínico	Edad / Sexo	ENN	Intervenciones	Formato / Presentación	Dosis, frecuencia y duración				
Rekola 1989 (32)	In-vivo Ensayo clínico	7 estudiantes de odontología con baja capacidad amortiguadora y altos niveles de <i>S. mutans</i>	media 24,2 años, 2♂/5♀	Sacarina (SACC)	A) Sacarosa 35% B) Fructosa 40% C) Fructosa 74.4% D) Fructosa 21% + Sorbitol 21% E) Sorbitol 35% F) Sorbitol 70% G) Sorbitol 25% + Xilitol 30% H) Xilitol 44.4% I) Xilitol 6% + SACC 0.12% J) SACC 0.50%	Comercial / Jarabe	Enjuague 10 ml durante 1 minuto	pH del biofilm: A) Tuvo la caída de pH más baja. I) Tuvo el valor de pH mínimo más alto. No redujo el pH de la placa por debajo de pH 6.0. La caída de pH de J no difirió con A. J) Provocó caída de pH rápida y fuerte pero breve.	NR	NR	SACC+xilitol no son acidógenos.
Park et al. 1995a (36)	In-situ	8 sujetos adultos	media 38 años / NR	Sacarina (SACC) Aspartamo (ASP)	A) Sin chicle B) GUM sacarosa C) GUM ASP D) GUM SACC E) GUM acesulfamo K F) GUM xilitol G) Trozo de parafina	Comercial / GUM	NR	pH del biofilm: C tuvo un aumento significativamente mayor en el pH en comparación con B. Valores medios de pH no fueron significativamente diferentes entre los grupos. CDG) tuvieron pH superiores a 5,5.	NR	NR	GUMs con ASP o SACC no son acidógenos.
Park et al. 1995b (50)	In-situ	8 sujetos adultos	media 38 años / NR	Sacarina (SACC) Aspartamo (ASP)	A) 10% sacarosa B) 20% sorbitol C) 8% fructosa D) 10% xilitol E) 0,075% ASP F) 0,033% SACC G) 0,10% acesulfamo K H) Agua desionizada	NR / Solución líquida	Enjuague durante 2 minutos	pH del biofilm: EF) No fueron diferentes de un enjuague con agua y no son diferentes estadísticamente entre sí. Ninguno tuvo un valor medio de pH por debajo de 5.5.	NR	NR	ASP y SACC son menos acidógenos que los carbohidratos fermentables.
Meyerowitz et al. 1996 (52)	In-vivo Ensayo clínico	15 sujetos sanos con alta susceptibilidad a caries	media 26 años / NR	Sucralosa (SUC)	A) té helado sin azúcar al 0.33% B) té + SUC al 0.007% C) té + 0.007% de SUC + 0.59% de Malt. D) té + 0.007% de SUC + 0.018 de Malt + 0.57% de Dex. E) té + sacarosa al 4.69%	ACDE) comercial B) puro / Solución líquida	Enjuague 15 ml durante 1 minuto	pH del biofilm (pH mínimo): AB) tuvieron un pH mínimo significativamente más alto que el resto de las soluciones. CD) tuvieron un pH mínimo significativamente más alto que E).	1 abandono por motivos personales	NR	Té con SUC no es acidógeno. Té con SUC combinado con Malt o con Malt/Dex es significativamente menos acidógeno que sacarosa.

Steinberg et al. 1996 (53)	<i>In-vivo</i> Ensayo clínico	15 voluntarios con caries activa	entre 18-65 años / NR	Sucralosa (SUC)	A)Café sin azúcar B)Café + SUC C)Café + SUC + Malt. (SM D)Café + SUC + Malt. + Dex. (SMD) E)Café con sacarosa	ACDE) Comercial B)Puro / Solución líquida preparada a base de polvo con 170 g de agua	Enjuague 15 ml durante 1 minuto	pH del biofilm (pH mínimo): A no difirió significativamente de B o C. B) tuvo un pH mínimo más alto. No difirió significativamente del café sin azúcar. D) Tuvo el pH mínimo más bajo. No difirió significativamente de C o E.	NR	NR	Café con SUC no es acidógeno. Café con SUC combinado con Malt o Malt/ Dex es menos acidogénico que el café endulzado con sacarosa.
Mentes 2001 (33)	<i>In-vivo</i> Ensayo clínico	29 estudiantes de odontología de pregrado sin caries activa	NR /12♂/17♀	Sacarina (SACC)	A)Solución de medicamento pediátrico azucarado: sacarosa B)Solución de medicamento pediátrico sin azúcar: sacarina, ciclamato y sorbitol	Comercial / Jarabe solución	Enjuague 10 ml durante 1 minuto	pH del biofilm: se observó una diferencia significativa entre el grupo A y B Promedio de los valores mínimos de pH: A)solución azucarada: estuvieron por debajo de 5,70 durante una hora B)solución sin-azúcar: no se detectó ningún valor por debajo de 5,80 durante una hora	NR	NR	SACC es un edulcorante no acidógeno.
Brambilla et al. 2014 (54)	<i>In-vivo</i> ECR	20 voluntarios sanos, estudiantes de odontología	media 24 años / 12 ♂/8♀	Stevia (STEV)	A)Solución con StevE esteviósido B)Solución con StevE rebaudiósido A C)Solución de sacarosa	AB) Puro / Solución líquida a base de 1 g del extracto	Enjuague 10 ml por 1 minuto	pH del biofilm: Diferencias estadísticamente significativas entre las 3 soluciones de edulcorantes. A los 5,10,15 y 30 minutos: C)sacarosa tuvo un valor de pH significativamente más bajo A y B	NR	NR	Esteviósido y Rebaudiósido A no son acidógenos.
Giongo et al. 2014 (57)	<i>In-vivo</i> ECR	9 dentistas o estudiantes de odontología con buena salud general y dental	entre 20-31 años / NR	Sacarina (SACC) Stevia (STEV)	A)Edulcorante con 93% de lactosa, 7% de esteviósido y dióxido de silicio B)Edulcorante con 6,8% de SACC, 13,6% de ciclamato y 0,82% de esteviósido, agua y benzoato de sodio C)18% de Sacarosa D)Agua mineral E)93% de Lactosa	A)Comercial /Solución líquida a base de endulzante en polvo B)Comercial / Solución líquida a base de endulzante líquido	Enjuague 10 ml por 1 minuto	pH del biofilm: A al igual que C presentó valores por debajo del pH crítico para esmalte. B) tuvo el valor de pH mínimo más alto. C) presentó la caída de pH más baja. Después de 60 minutos, todas las soluciones volvieron a su valor de pH de referencia.	NR	NR	SACC parece tener un menor potencial cariogénico. El esteviósido comercial que contiene 93% de lactosa puede ser cariogénico.
Pallepati et al. 2017 (49)	<i>In-vivo</i> ECR	24 estudiantes de pregrado	entre 20-23 años / 24 ♂	Stevia (STEV)	A)Té con 10 g sacarosa B)Té con 10 g azúcar moreno C)Té con 0.5 g polvo STEV D)Té sin azúcar	Puro / Solución líquida de té preparado a base de endulzantes en polvo	Bebieron 80 ml en un tiempo de 7 minutos	pH salival basal: AC) Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios entre A y C. Hubo una caída significativa en el pH salival a 1 minuto en comparación a los valores iniciales después del consumo de té en todos los grupos; excepto STEV donde no hubo diferencia significativa frente a la línea base en la caída de pH salival.	NR	Ninguno	Stevia no es acidógeno.

Cocco et al. 2019 (55)	<i>In-vivo</i> ECR	271 escolares con alto riesgo de caries	entre 6-9 años / 38,47%♂/ 61,53%♀	Stevia (STEV)	A) Galletas con Stevia B) Galletas con maltitol C) Galletas con sacarosa	Comercial / Sólido en galletas	Consumieron galletas dos veces al día entre las comidas principales, durante 42 días.	pH del biofilm: A) pH mínimo, pH máximo y caída del pH aumentaron significativamente C) pH mínimo aumentó pero no fue estadísticamente significativo (pH máximo y caída del pH aumentaron significativamente).	7 niños no completaron el ensayo. No se mencionan las razones.	Ninguno	Bocadillos a base de stevia no son acidógenos , y reduce la probabilidad de desarrollar nuevas caries en el futuro.
Siraj et al. 2019 (56)	<i>In-vivo</i> Ensayo clínico	22 estudiantes voluntarios de Odontología	entre 18 y 25 años / 8 ♂/ 14 ♀	Stevia (STEV)	A) Stevia acuosa al 0.2% B) Sacarosa al 10% C) Producto Stevia al 1%	A) Puro C) Comercial/ Solución líquida	Enjuague 10 ml por 1 minuto	pH del biofilm: A) diferencia significativa en los valores de pH promedio a los 5 y 10 minutos comparado con pH basal. B) diferencia estadísticamente significativa a los 5, 10, 15 y 30 minutos comparado con pH basal. C) No se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 5, 10, 15 y 30 minutos comparado con pH basal. Valores de pH medios entre las tres soluciones: A los 5, 10, 15 y 30 minutos hubo diferencia estadísticamente significativa en las 3 soluciones. AC) no hubo diferencias significativas AB) hubo diferencias significativas BC) hubo diferencias significativas	NR	NR	El producto comercial y extracto de stevia se comportan de forma similar y no son acidógenos .

Resumen del análisis cualitativo Tabla 4, donde “ECR” indica Ensayo clínico randomizado, “NR” indica No declarado en el artículo, “SACC” Sacarina, “ASP” Aspartamo, “SUC” sucralosa, “STEV” Stevia, “StevE” Extracto de Stevia, “GUM” goma de mascar, “Malt” Maltodextrina, “Dex” Dextrosa, estudios *in vivo* realizados en humanos y estudios *in-situ* realizados en humanos, no cariogénico o no acidógeno, cariogenicidad intermedia y cariogénico.

Al analizar los resultados de los ENN presentes en los estudios incluidos, se puede establecer su potencial cariogénico, en donde el 6,7% muestra que existe un posible efecto inhibitorio de los endulzantes, el 43% confirma la no cariogenicidad de los endulzantes, otro 43% confirma que presentan cierta cariogenicidad y el 6,7% indica que los endulzantes podrían considerarse cariogénicos cuando son mezclados con lactosa (Figura 4).

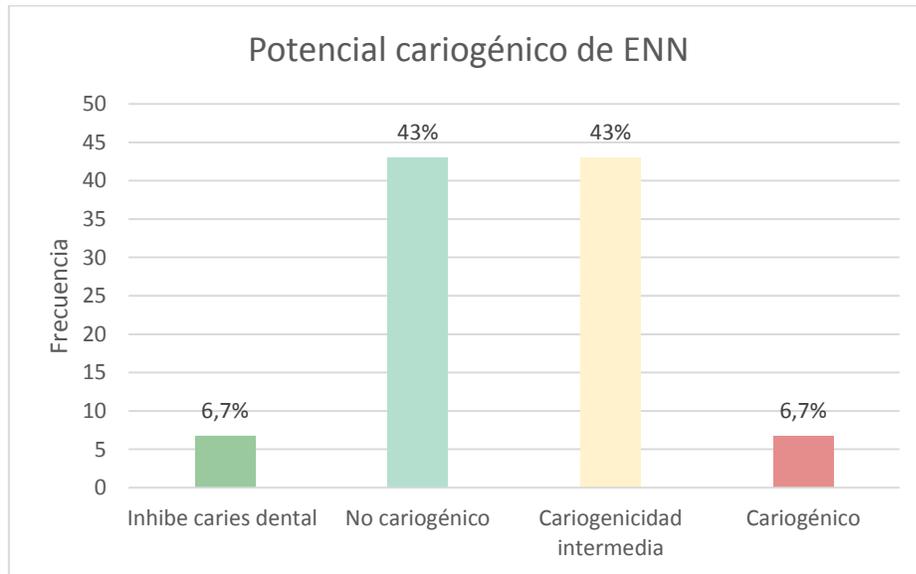


Figura 4. Potencial cariogénico de endulzantes reportados. Las barras representan la frecuencia de lo que concluyeron los estudios en cuanto a cariogenicidad. Se debe considerar que cuatro estudios presentaron más de una conclusión, debido a las distintas intervenciones realizadas.

5.4. Análisis de calidad de los estudios

A partir del análisis de forma individual (Figura 5) y del conjunto de estudios (Figura 6) se observa que más del 50% de los estudios eran aleatorizados, tenían una adecuada documentación de los resultados además de un diseño y control apropiado, destacando que en este último dominio ninguno de los estudios tuvo alto riesgo de sesgo. Aproximadamente el 15% de los estudios cumplió con el cálculo del tamaño muestral y el resto de los estudios que no realizó el cálculo, fue categorizado con mala calidad. Menos del 50% de los estudios cumplía con el cegamiento y fue un porcentaje similar los considerados con bajo riesgo de sesgo en cuanto a la percepción de la calidad.

Figura 5. Análisis de calidad de estudios individuales. Resumen de los estudios seleccionados, donde “+” indica buena calidad, “-” mala calidad y “●” moderada calidad.

	Diseño y control apropiado	Aleatorización del tratamiento	Cálculo del tamaño muestral	Documentación de los resultados	Evaluación ciega del desenlace	Percepción general de la calidad
Aires et al. 2002	+	+	-	●	●	●
Bowen et al. 1990	●	-	-	+	-	-
Bowen y Pearson 1992	+	+	●	●	-	●
Brambilla et al. 2014	●	+	+	+	+	+
Cocco et al. 2019	●	+	+	+	+	+
Das et al. 1991	+	+	-	●	+	●
Das et al. 1992	+	+	-	+	+	+
Das et al. 1997	●	+	-	+	+	+
Durso et al. 2014	●	+	-	+	-	●
Giacaman et al. 2013	+	●	-	+	+	+
Giongo et al. 2014	+	+	-	●	+	+
Kishta-Derani et al. 2016	+	+	-	-	+	●
Korte et al. 2019	+	●	-	-	+	●
Lout et al. 1988	+	+	-	+	●	+
Mentes 2001	+	-	-	+	-	●
Meyerowitz et al. 1996	+	●	-	+	+	+
Pallepati et al. 2017	●	+	+	+	+	+
Park, 1995a	+	+	-	+	●	+
Park, 1995b	+	+	-	+	-	●
Razak et al. 2017	+	●	-	●	●	●
Razdan et al. 2016	●	+	-	+	●	●
Rekola 1989	●	●	-	●	-	-
Rios et al. 2018	●	-	-	+	-	●
Siraj et al. 2019	●	-	+	+	●	●
Steinberg et al. 1996	+	-	-	+	+	+
Tanzer y Lee 1983	●	+	-	-	●	-

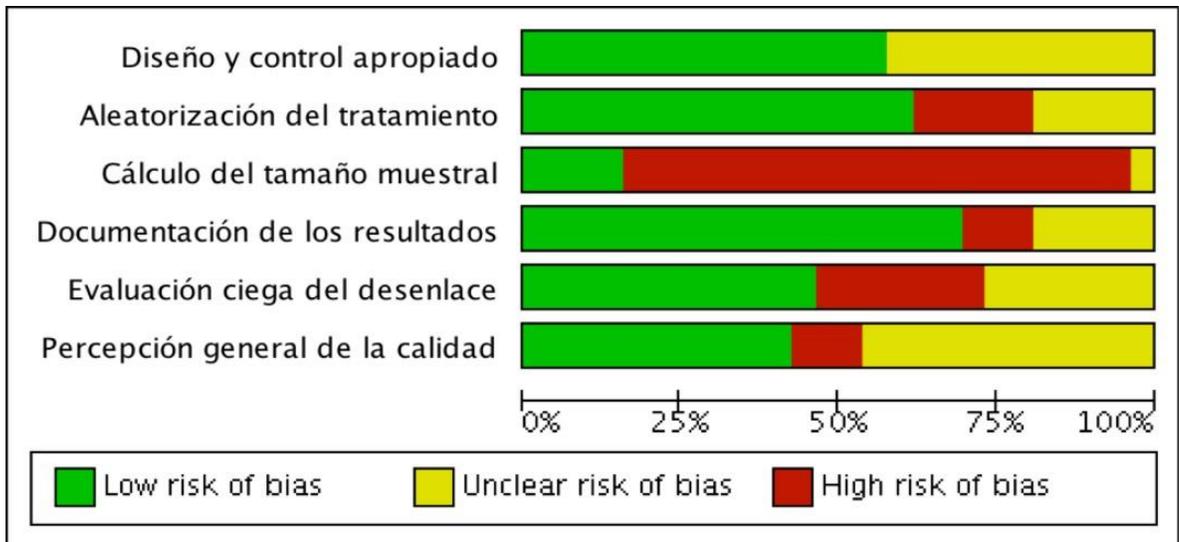


Figura 6. Análisis global del riesgo de sesgo. Se presentan los principales dominios analizados.

5.5 Análisis Cuantitativo

El meta análisis se realizó agrupando estudios que presentaban desenlaces cuantificables. Un primer grupo consideró 6 estudios que evaluaron la incidencia de lesiones de caries que se obtuvo a partir de la evaluación por superficie de acuerdo a una puntuación basada en el método de Keyes, utilizando el valor de SulCal E promedio \pm DE (lesiones de caries en esmalte) observado en dientes de ratas. Dentro de los endulzantes se incluyeron sucralosa, aspartamo y stevia, y éstos fueron comparados contra el efecto producido por sacarosa. El estudio de Das et al. 1992 (42) analizó los extractos de stevia, por lo que, se consideró incluir los valores para esteviósido y rebaudiósido A (Figura 7). El meta análisis mostró que las ratas que consumieron endulzantes añadidos a una dieta animal estandarizada (Dieta 2000) tuvieron una menor incidencia de lesiones de caries que cuando consumieron esta dieta con sacarosa.

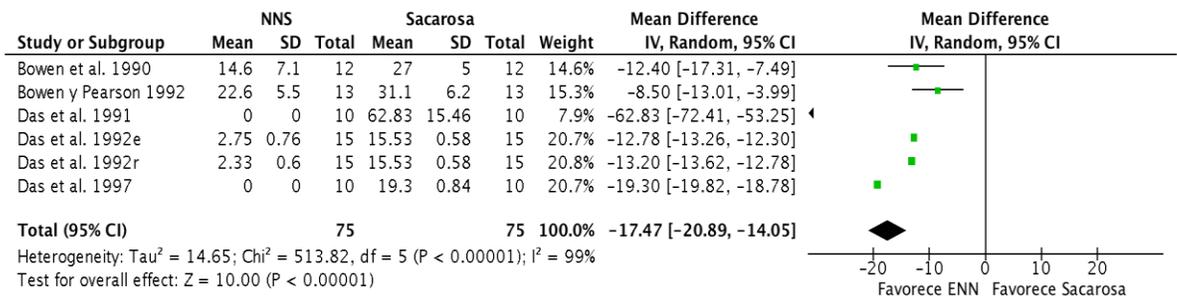


Figura 7. Forest plot que compara 5 estudios que utilizaron valores SulCal E (lesiones de caries en esmalte) realizados en animales. Hubo 75 participantes para cada intervención. De acuerdo a la puntuación de caries, en 4 estudios se observaron valores menores para ENN comparados con sacarosa y 2 estudios muestran que no hubo lesiones de caries luego de una intervención con endulzantes. El intervalo de predicción del 95% proporcionó una estimación significativa. (IC del 95%; mean difference -17.47 [-20.89, -14.05]; I² de 99%).

En un segundo grupo se consideraron 5 ensayos clínicos para análisis cuantitativo que evaluaban acidogenicidad del biofilm midiendo el cambio entre el pH en reposo y el pH mínimo (Δ pH) de los endulzantes analizados. Dentro de los endulzantes se incluyeron solo sucralosa y sacarina, y éstos fueron comparados contra el efecto producido por sacarosa. El meta análisis mostró que los adultos que se enjuagaron con cualquiera de los endulzantes mencionados tuvieron un Δ pH menor que cuando se enjuagaron con sacarosa pudiendo observar esto en la figura 8 donde existe una tendencia a favorecer a ENN.

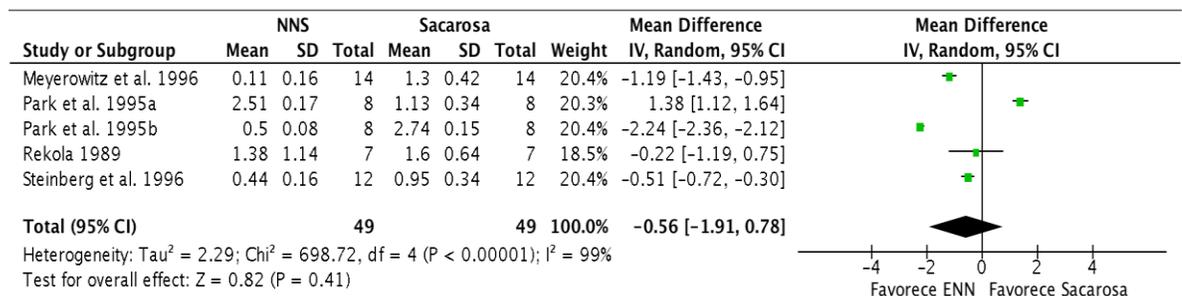


Figura 8. Forest plot de 5 estudios clínicos que evaluaban acidogenicidad del biofilm. Hubo 49 participantes para cada intervención. El intervalo de predicción del 95% no proporcionó una estimación significativa.. (IC del 95%; mean difference -0.56 [-1.91, 0.78]; I² de 99%).

6. DISCUSIÓN

El consumo a través de la dieta de endulzantes no nutritivos es una alternativa para el reemplazo de carbohidratos fermentables como sacarosa. Si bien, han demostrado una menor incidencia de caries dental, los endulzantes mantienen la capacidad de alterar el pH del biofilm oral y los tejidos duros del diente, quedando evidenciado en esta revisión. Un factor importante es el formato, ya sea puro o comercial del endulzante a analizar, debido a que se relaciona directamente con el efecto producido en el medio oral, pudiendo dar inicio o no a lesiones de caries.

Esta revisión plantea que los endulzantes estudiados no son cariogénicos (38-40, 42, 43) y no acidógenos (32, 33, 36, 49, 52-56). Das et al. (43) confirma que aspartamo y stevia no son cariogénicos, debido al efecto producido sobre la adhesión de bacterias y sus glucanos, además del hecho de no ser fermentables, contribuyendo a su propiedad de no ser cariogénicos. Brambilla et al. (54) plantea que, tanto esteviósido como rebaudiósido A no pueden promover el metabolismo acidogénico de las bacterias de la placa supragingival y eso podría deberse a un efecto inhibitorio de los extractos. Por el mismo motivo, Cocco et al. (51) reportó un aumento del pH de la placa interproximal, en el grupo de bocadillos con stevia y Siraj et al. (56) menciona que el pH del biofilm se mantuvo casi igual después de enjuagar con extracto de hoja de stevia y de la solución de producto stevia, por lo que los extractos de stevia tienen una tendencia a modificar positivamente algunas variables relacionadas con caries dental.

Los estudios mostraron que los endulzantes, cuando son probados como compuesto químico puro, no logran inducir el proceso de caries dental, por lo tanto, en sí mismos no son cariogénicos. Un estudio que evaluó sucralosa confirma que los microorganismos orales no pueden utilizar la sucralosa para crecimiento, ni para producción de ácido, ni para síntesis de polímeros (39). Desafortunadamente, cuando el endulzante es presentado como un producto comercial existen otros componentes, tales como, maltodextrina y dextrosa los cuales son azúcares fermentables que si bien producen una sensación agradable en el consumidor, estas sustancias tienen el potencial de provocar desmineralización dental y una caída sustancial en el pH del biofilm (58) creando un ambiente ácido en la cavidad oral y una cariogenicidad intermedia respecto a sacarosa o “azúcar de mesa”. Esto coincide con los resultados de

Meyerowitz y Steinberg (52, 53) quienes plantean que combinaciones igualmente dulces de sucralosa con maltodextrina o con maltodextrina/dextrosa tienen poca capacidad para reducir los valores de pH de la placa, comparado con sacarosa.

No sólo importa la cantidad y frecuencia del consumo de alimentos azucarados, si no que el tipo y consistencia de ellos también juegan un factor importante en la caries dental (59). Esta revisión consideró importante extraer la información en cuanto a formato, presentación, dosis, frecuencia y duración de la intervención realizada y se encontró que un gran porcentaje de estudios no detalló la naturaleza del endulzante. Un alimento líquido presenta menor adherencia a la superficie dentaria, lo cual es un factor positivo en relación a la cariogenicidad, pero en esta revisión esto no es concluyente y debe ser considerado en la realización de los ensayos clínicos futuros.

El análisis cualitativo muestra que hubo un solo estudio que analizó gomas de mascar lo cual fue beneficioso sobre la respuesta del pH, y esto atribuible tanto a la presencia de endulzante como a la estimulación salival (36). No hubo ningún estudio con tagatosa que cumpliera con los criterios de esta revisión, sin embargo, Nagamine y col. (60) reportaron que tagatosa tiene efectos inhibidores potentes sobre el número y crecimiento de *S. mutans* y que es un fuerte candidato para prevenir la formación de lesiones de caries dental.

Dos estudios incluidos en la revisión probaron el reemplazo de sacarosa por sacarina en jarabes (33, 60) siendo este otro uso de los endulzantes y que toma gran importancia en pediatría. En uno de estos estudios, sacarina tuvo una breve pero fuerte caída de pH del biofilm, sin embargo, los autores reportan que aquello no fue por la sacarina en sí misma, sino por el ácido acético agregado en el medicamento (32). Dos estudios evaluaron endulzantes en refrescos y se consideraron importantes por su efecto en los tejidos duros (35) y porque el tipo de endulzante podría favorecer la reducción en el potencial erosivo de estos refrescos (34). Esto coincide con otros estudios, en donde se especifica que el pH basal de las bebidas es muy bajo y que la cariogenicidad toma más importancia para dentina que para esmalte (61).

Esta es la primera revisión sistemática en evaluar el potencial cariogénico de endulzantes no nutritivos, por tanto, no se añadieron otras revisiones de la literatura. Ninguno de los estudios de esta revisión incluyó a niños menores de 6 años, por lo que se desconoce el efecto producido de éstos endulzantes en este rango etario. Ningún estudio clínico evaluó

la desmineralización de los ENN en la superficie del diente a lo largo del tiempo. Sería relevante la realización de ensayos controlados aleatorios que puedan demostrar un efecto a largo plazo de los endulzantes en la estructura superficial del esmalte.

Una de las limitaciones de esta revisión es que se incluyeron solo los ENN más comúnmente usados y no fueron incorporados otros endulzantes con potencial interés como ciclamato de sodio, acesulfamo-k o neotamo. Tampoco se incluyeron en esta revisión los polioles ya que existen revisiones sistemáticas relacionadas a este tema (62).

Los medios de comunicación han informado sobre los posibles riesgos de cáncer especialmente de aspartamo y sacarina, pero no hay evidencia de que éstos sean cancerígenos (63). El grupo Cochrane realizó una revisión sistemática con meta-análisis en donde se evaluó el efecto de ENN en la diabetes mellitus y se determinó que no hay evidencia sólida que aclare si hay efectos beneficiosos o perjudiciales importantes en salud general (64). Por tanto, siguen existiendo numerosos vacíos en la evidencia relacionada con los efectos sobre la salud de ENN tanto en poblaciones sanas como no sanas (10).

Gran cantidad de empresas producen alimentos bajos en azúcares y los endulzantes cobran mayor participación en la última década por su bajo valor calórico. Lo que no se detalla es que otros azúcares fermentables están siendo añadidos y no son reportados como “altos en azúcares”. Esto es importante debido a que las recomendaciones para la población deben ser claras y explícitas en cuanto al consumo de éstas sustancias. Profesionales salubristas deben entregar pautas integrales a la población en cuanto a estilos de vida saludables. Niños, adultos y personas mayores consumen con frecuencia productos comerciales con ENN, sin embargo, es claro que no son inocuos en la cavidad oral, por tanto, se deben recomendar con cautela. Se debiera enseñar y recomendar a los consumidores leer las etiquetas de los productos y preferir sustitutos del azúcar más seguros en reemplazo de sacarosa. Los resultados sugieren la realización de nuevas investigaciones, de preferencia clínica y con seguimientos a largo plazo para poder apreciar el efecto de los ENN.

Conclusión

Los endulzantes no nutritivos de uso común en su estado puro no son cariogénicos y son moderadamente cariogénicos cuando son consumidos como producto comercial.

7. REFERENCIAS

1. Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res.* 2015;94(5):650-8. doi: 10.1177/0022034515573272.
2. Sheiham A, James WP. Diet and Dental Caries: The Pivotal Role of Free Sugars Reemphasized. *J Dent Res.* 2015;94(10):1341-7. doi: 10.1177/0022034515590377.
3. Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries. *Trends Microbiol.* 2015;23(2):76-82. doi: 10.1016/j.tim.2014.10.010.
4. Giacaman RA. Sugars and beyond. The role of sugars and the other nutrients and their potential impact on caries. *Oral Dis.* 2018;24(7):1185-97. doi: 10.1111/odi.12778.
5. Philip N, Suneja B, Walsh LJ. Ecological Approaches to Dental Caries Prevention: Paradigm Shift or Shibboleth? *Caries Res.* 2018;52(1-2):153-65. doi: 10.1159/000484985.
6. Carochi M, Morales P, Ferreira I. Sweeteners as food additives in the XXI century: A review of what is known, and what is to come. *Food Chem Toxicol.* 2017;107(Pt A):302-17. doi: 10.1016/j.fct.2017.06.046.
7. Grembecka M. Natural sweeteners in a human diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):195-202.
8. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;83(9b):25f-9f. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00211-8.
9. Roberts MW, Wright JT. Nonnutritive, low caloric substitutes for food sugars: clinical implications for addressing the incidence of dental caries and overweight/obesity. *Int J Dent.* 2012;2012:625701. doi: 10.1155/2012/625701.

10. Lohner S, Toews I, Meerpohl JJ. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: analysis of the research landscape. *Nutr J*. 2017;16(1):55. doi: 10.1186/s12937-017-0278-x.
11. Lohner S, Toews I, Kuellenberg de Gaudry D, Sommer H, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(11). doi: 10.1002/14651858.CD012885.
12. Mandel ID, Grotz VL. Dental considerations in sucralose use. *J Clin Dent*. 2002;13(3):116-8.
13. Additives EPoF, Food NSat. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal*. 2013;11(12):3496. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3496.
14. Samuel P, Ayoob KT, Magnuson BA, Wölwer-Rieck U, Jeppesen PB, Rogers PJ, et al. Stevia Leaf to Stevia Sweetener: Exploring Its Science, Benefits, and Future Potential. *J Nutr*. 2018;148(7):1186s-205s. doi: 10.1093/jn/nxy102.
15. Roy S, Chikkerur J, Roy SC, Dhali A, Kolte AP, Sridhar M, et al. Tagatose as a Potential Nutraceutical: Production, Properties, Biological Roles, and Applications. *J Food Sci*. 2018;83(11):2699-709. doi: 10.1111/1750-3841.14358.
16. Levin GV. Tagatose, the new GRAS sweetener and health product. *J Med Food*. 2002;5(1):23-36. doi: 10.1089/109662002753723197.
17. Giacaman RA, Campos P, Muñoz-Sandoval C, Castro RJ. Cariogenic potential of commercial sweeteners in an experimental biofilm caries model on enamel. *Arch Oral Biol*. 2013;58(9):1116-22. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.03.005.
18. Collaboration C. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1. 0* [updated March 2011]. Available at: www.cochrane-handbook.org (Date of access: 01/03/2015). 2011.

19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
20. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647.
21. Brouwer J, Renkema JMS, Kersten A. Endnote X7. Wageningen UR Library, 2014.
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
23. Wirtz M, Kutschmann M. [Analyzing interrater agreement for categorical data using Cohen's kappa and alternative coefficients]. *Rehabilitation (Stuttg).* 2007;46(6):370-7. doi: 10.1055/s-2007-976535.
24. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj.* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
25. Schneider K, Schwarz M, Burkholder I, Kopp-Schneider A, Edler L, Kinsner-Ovaskainen A, et al. "ToxRTool", a new tool to assess the reliability of toxicological data. *Toxicol Lett.* 2009;189(2):138-44. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.05.013.
26. Maske TT, van de Sande FH, Arthur RA, Huysmans M, Cenci MS. In vitro biofilm models to study dental caries: a systematic review. *Biofouling.* 2017;33(8):661-75. doi: 10.1080/08927014.2017.1354248.
27. Kandhare AD, Thakurdesai PA, Wangikar P, Bodhankar SL. A systematic literature review of fenugreek seed toxicity by using ToxRTool: evidence from preclinical and clinical studies. *Heliyon.* 2019;5(4):e01536. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01536.

28. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58. doi: 10.1002/sim.1186.
29. Roos EH, Donly KJ. In vivo dental plaque pH variation with regular and diet soft drinks. *Pediatr Dent*. 2002;24(4):350-3.
30. Rezaei-Soufi L, Raedi S, Alikhani MY, Vahdatinia F, Farazyani A, Hosseini SM, et al. Comparison the effect of stevia extract with glucose and fructose on dental enamel caries formation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2016;9(2):685-9.
31. Mitra S, Datta P, Roy S, Dasgupta R. STUDY OF ASPARTAME ON BIOFILM PRODUCTION. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences-Jemds*. 2015;4(17):2875-7. doi: 10.14260/jemds/2015/415.
32. Rekola M. In vivo acid production from medicines in syrup form. *Caries Res*. 1989;23(6):412-6. doi: 10.1159/000261219.
33. Menten A. pH changes in dental plaque after using sugar-free pediatric medicine. *J Clin Pediatr Dent*. 2001;25(4):307-12. doi: 10.17796/jcpd.25.4.e846xm3676505012.
34. Rios D, Ionta FQ, Rebelato R, Jordão MC, Wang L, Magalhães AC, et al. The effect of aspartame and pH changes on the erosive potential of cola drinks in bovine enamel: An in vitro study. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(9):e933-e7. doi: 10.4317/jced.54963.
35. Korte A, Angelopoulou MV, Maroulakos G. Assessing the Effect of Low Calorie Soda Beverages on Primary Tooth Enamel: An In Vitro Study. *J Clin Pediatr Dent*. 2019;43(3):190-5. doi: 10.17796/1053-4625-43.3.8.
36. Park KK, Hernandez D, Schemehorn BR, Katz BP, Stookey GK, Sanders PG, et al. Effect of chewing gums on plaque pH after a sucrose challenge. *ASDC J Dent Child*. 1995;62(3):180-6.

37. Tanzer JM, Slee AM. Saccharin inhibits tooth decay in laboratory models. *J Am Dent Assoc.* 1983;106(3):331-3. doi: 10.14219/jada.archive.1983.0045.
38. Lout RK, Messer LB, Soberay A, Kajander K, Rudney J. Cariogenicity of frequent aspartame and sorbitol rinsing in laboratory rats. *Caries Res.* 1988;22(4):237-41. doi: 10.1159/000261113.
39. Bowen WH, Young DA, Pearson SK. The effects of sucralose on coronal and root-surface caries. *J Dent Res.* 1990;69(8):1485-7. doi: 10.1177/00220345900690080701.
40. Das S, Das AK, Murphy RA, Worawongvasu R. Aspartame and dental caries in the rat. *Pediatr Dent.* 1991;13(4):217-20.
41. Bowen WH, Pearson SK. The effects of sucralose, xylitol, and sorbitol on remineralization of caries lesions in rats. *J Dent Res.* 1992;71(5):1166-8. doi: 10.1177/00220345920710050701.
42. Das S, Das AK, Murphy RA, Punwani IC, Nasution MP, Kinghorn AD. Evaluation of the cariogenic potential of the intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. *Caries Res.* 1992;26(5):363-6. doi: 10.1159/000261469.
43. Das S, Das AK, Murphy RA, Warty S. Cariostatic effect of aspartame in rats. *Caries Res.* 1997;31(1):78-83. doi: 10.1159/000262378.
44. Aires CP, Tabchoury CP, Del Bel Cury AA, Cury JA. Effect of a lactose-containing sweetener on root dentine demineralization in situ. *Caries Res.* 2002;36(3):167-9. doi: 10.1159/000059331.
45. Durso SC, Vieira LM, Cruz JN, Azevedo CS, Rodrigues PH, Simionato MR. Sucrose substitutes affect the cariogenic potential of *Streptococcus mutans* biofilms. *Caries Res.* 2014;48(3):214-22. doi: 10.1159/000354410.

46. Kishta, Derani M, Neiva GF, Boynton JR, Kim YE, Fontana M. The antimicrobial potential of stevia in an in vitro microbial caries model. *Am J Dent.* 2016;29(2):87-92.
47. Razdan TR, Prabath Singh VP, Rav AB, Harihara M, Sreeram SR. Comparative Evaluation of Enamel Demineralization Depth by Five Sweeteners: An In-Vitro Study. *Journal of International Oral Health.* 2016;8(6):709-15. doi: 10.2047/jioh-08-06-13.
48. Abdul Razak F, Baharuddin BA, Akbar EFM, Norizan AH, Ibrahim NF, Musa MY. Alternative sweeteners influence the biomass of oral biofilm. *Archives of Oral Biology.* 2017;80:180-4. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.014.
49. Pallepati A, Yavagal P, Veeresh DJ. Effect of Consuming Tea with Stevia on Salivary pH - An In Vivo Randomised Controlled Trial. *Oral Health Prev Dent.* 2017;15(4):315-9. doi: 10.3290/j.ohpd.a38572.
50. Park KK, Schemehorn BR, Stookey GK, Butchko HH, Sanders PG. Acidogenicity of high-intensity sweeteners and polyols. *Am J Dent.* 1995;8(1):23-6.
51. Cocco F, Cagetti MG, Livesu R, Camoni N, Pinna R, Lingstrom P, et al. Effect of a Daily Dose of Snacks Containing Maltitol or Stevia rebaudiana as Sweeteners in High Caries Risk Schoolchildren. A Double-blind RCT Study. *Oral Health & Preventive Dentistry.* 2019;17(6):515-22. doi: 10.3290/j.ohpd.a43329.
52. Meyerowitz C, Syrrakou EP, Raubertas RF. Effect of sucralose--alone or bulked with maltodextrin and/or dextrose--on plaque pH in humans. *Caries Res.* 1996;30(6):439-44. doi: 10.1159/000262357.
53. Steinberg LM, Odusola F, Mandel ID. Effect of sucralose in coffee on plaque pH in human subjects. *Caries Res.* 1996;30(2):138-42. doi: 10.1159/000262150.
54. Brambilla E, Cagetti MG, Ionescu A, Campus G, Lingström P. An in vitro and in vivo comparison of the effect of Stevia rebaudiana extracts on different caries-related variables: a

randomized controlled trial pilot study. *Caries Res.* 2014;48(1):19-23. doi: 10.1159/000351650.

55. Cocco F, Cagetti MG, Livesu R, Camoni N, Pinna R, Lingström P, et al. Effect of a Daily Dose of Snacks Containing Maltitol or Stevia rebaudiana as Sweeteners in High Caries Risk Schoolchildren. A Double-blind RCT Study. *Oral Health Prev Dent.* 2019;17(6):515-22. doi: 10.3290/j.ohpd.a43329.

56. Siraj ES, Pushpanjali K, Manoranjitha BS. Efficacy of stevioside sweetener on pH of plaque among young adults. *Dent Res J (Isfahan).* 2019;16(2):104-9.

57. Giongo FC, Mua B, Parolo CC, Carlén A, Maltz M. Effects of lactose-containing stevioside sweeteners on dental biofilm acidogenicity. *Braz Oral Res.* 2014;28. doi: 10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0026.

58. Al-Khatib GR, Duggal MS, Toumba KJ. An evaluation of the acidogenic potential of maltodextrins in vivo. *Journal of Dentistry.* 2001;29(6):409-14. doi: [https://doi.org/10.1016/S0300-5712\(01\)00034-3](https://doi.org/10.1016/S0300-5712(01)00034-3).

59. Tinanoff N, Palmer CA. Dietary determinants of dental caries and dietary recommendations for preschool children. *Refuat Hapeh Vehashinayim (1993).* 2003;20(2):8-23, 78.

60. Nagamine Y, Hasibul K, Ogawa T, Tada A, Kamitori K, Hossain A, et al. D-Tagatose Effectively Reduces the Number of Streptococcus mutans and Oral Bacteria in Healthy Adult Subjects: A Chewing Gum Pilot Study and Randomized Clinical Trial. *Acta Med Okayama.* 2020;74(4):307-17. doi: 10.18926/amo/60369.

61. Giacaman RA, Pailahual V, Díaz-Garrido N. Cariogenicity induced by commercial carbonated beverages in an experimental biofilm-caries model. *Eur J Dent.* 2018;12(1):27-35. doi: 10.4103/ejd.ejd_188_17.

62. Janakiram C, Deepan Kumar CV, Joseph J. Xylitol in preventing dental caries: A systematic review and meta-analyses. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8(1):16-21. doi: 10.4103/0976-9668.198344.
63. Weihrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners;do they bear a carcinogenic risk? *Annals of Oncology.* 2004;15(10):1460-5. doi: 10.1093/annonc/mdh256.
64. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):Cd012885. doi: 10.1002/14651858.CD012885.pub2.

Anexo 1. Registro realizado en PROSPERO en espera de su aprobación, con la identificación CRD42020215633.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY *of York*
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Cariogenic potential of commonly used non-nutritive sweeteners: A Systematic Review of the Literature

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Potencial cariogénico de endulzantes no calóricos de uso común: Revisión Sistemática de la Literatura.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

05/05/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

27/11/2020

5. * Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: No

Anexo 2. Registro de concordancia obtenido a partir del índice de Kappa de Cohen.

Las concordancias y discrepancias observadas presentan la siguiente distribución:

		Observador 2		total
		Test+	Test-	
Observador 1	Test+	n11 (20)	n22 (73)	n.1 (93)
	Test-	n12 (5)		n.2 (78)
total		n1. (25)	n2. (75)	n (100)

Se han observado en $\frac{20+73}{100}=\frac{93}{100}=93\%=p$ coincidencias.

Si ambos observadores puntuasen de forma independiente, la distribución esperada de valoraciones sería esta:

		Observador 2		total
		Test+	Test-	
Observador 1	Test+	$\cdot)(n.1$ (6)	$(n2.)(n.1)/n$ (16)	(n.1) (93)
	Test-	$\cdot)(n.2$ (20)	$(n2.)(n.2)/n$ (58)	n.2 (78)
total		n1. (25)	n2. (75)	n (100)

Por tanto es de esperar $\frac{6+58}{100}=\frac{64}{100}=64\%=p$ coincidencias al azar suponiendo que ambos observadores puntúen independientemente uno del otro. Una cantidad observada (p) superior a esta (p) indicaría concordancia, y una inferior, discrepancia. Como en este caso $p > p$, encontramos más concordancia de la que se espera por azar.

El Índice kappa de Cohen es una medida de la concordancia entre los dos evaluadores, y se mide como la razón entre las concordancias observadas y esperables al azar, y la máxima concordancia posible (100%) y la esperada al azar, es decir:

$$k = \frac{p_o - p_e}{1 - p_e} = \frac{0.930 - 0.640}{1 - 0.640} = 0.806$$

El grado de acuerdo es excelente.

Anexo 3. La Tabla 5 muestra un resumen general de estudios incluidos, tipo de estudio, variable reportada y endulzantes analizados en la RSL.

Estudio	Clasificación	Variable reportada	Observaciones	Sacarina	Aspartamo	Sucralosa	Stevia	Tagatosa
Tanzer y Lee 1983	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie		Sacarina	Aspartamo			
Lout et al. 1988	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie	Mét. Keyes		Aspartamo			
Bowen et al. 1990	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie	Mét. Keyes			Sucralosa		
Das et al. 1991	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie	Mét. Keyes		Aspartamo			
Bowen y Pearson 1992	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie	Mét. Keyes			Sucralosa		
Das et al. 1992	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie	Mét. Keyes				Stevia	
Das et al. 1997	Estudio en Animales	Puntuaciones de lesiones de caries por superficie	Mét. Keyes		Aspartamo			
Rekola 1989	Ensayo Clínico	pH de biofilm (pH mínimo, ΔpH)	Enjuague, Jarabe	Sacarina				
Park et al. 1995a	<i>In-situ</i>	pH de biofilm (pH mínimo, ΔpH)	Goma de mascar	Sacarina	Aspartamo			
Park et al. 1995b	<i>In-situ</i>	pH de biofilm (pH mínimo, máx, ΔpH)	Enjuague	Sacarina	Aspartamo			
Meyerowitz et al. 1996	Ensayo Clínico	pH de biofilm (pH mínimo, ΔpH)	Enjuague			Sucralosa		
Steinberg et al. 1996	Ensayo Clínico	ph de biofilm (pH mínimo, ΔpH)	Enjuague			Sucralosa		
Mentes 2001	Ensayo Clínico	ph de biofilm (pH mínimo, caída de pH)	Enjuague, Jarabe	Sacarina				
Brambilla et al. 2014	Ensayo Clínico Randomizado	pH de biofilm (pH medios)	Enjuague				Stevia	
Giongo et al. 2014	Ensayo Clínico Randomizado	pH de biofilm (pH mínimo)	Enjuague	Sacarina			Stevia	
Pallepati et al. 2017	Ensayo Clínico Randomizado	pH salival (pH medios)					Stevia	
Cocco et al. 2019	Ensayo Clínico Randomizado	pH de biofilm (pH mínimo, pH máx)					Stevia	
Siraj et al. 2019	Ensayo Clínico	pH de biofilm (pH medios)	Enjuague				Stevia	
Aires et al. 2002	<i>In-situ</i>	SHM ; %SMC	Goteo		Aspartamo			
Giacaman et al. 2013	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	%SHL ; Biomasa		Sacarina	Aspartamo	Sucralosa	Stevia	
Durso et al. 2014	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	Profundidad de desmineralización(um)				Sucralosa		
Kishta-Derani et al. 2016	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	Microdureza esmalte					Stevia	
Razdan et al. 2016	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	Profundidad de desmineralización (um)				Sucralosa		
Razak et al. 2017	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	Biomasa			Aspartamo		Stevia	
Rios et al. 2018	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	%SHM ; Profundidad de desmineralización (um)	Refresco		Aspartamo			
Korte et al. 2019	Modelos de caries <i>in-vitro</i>	Rugosidad del esmalte (um)	Refresco		Aspartamo		Stevia	