



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

Potenciales Efectos Anticaries de Fibras Prebióticas:
Una Revisión Sistemática de la Literatura

Potential Anticaries Effects of Prebiotic Fibers:
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: Nicol Andrea Rojas Castillo

Camila Belén Zúñiga Corvalán

PROFESOR GUÍA: Dra. Constanza Fernández González

PROFESOR CO-GUÍA: Dr. Rodrigo Giacaman

PROFESOR INFORMANTE: TM Natalia García

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 DE LOS PROFESORES GUÍA

Nombre
Constanza E. Fernández
ORCID
https://orcid.org/0000-0003-0979-7637
Google Scholar
https://scholar.google.com/citations?user=OVpldeIAAAAJ&hl=es&oi=ao
Correo electrónico
cofernandez@utalca.cl
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

En este año tan especial, queremos agradecer a nuestros padres y familia, por su confianza, paciencia y apoyo incondicional en cada etapa de nuestras vidas, especialmente en esta etapa universitaria.

A nuestras amigas y amigos, la familia que uno elige, que ayudaron a sobrellevar las dificultades y a celebrar nuestros logros. Gracias por hacer de esta etapa única e inolvidable.

A nuestros docentes, por su apoyo, confianza y por entregarnos las herramientas para ser mejores profesionales.

También agradecer a nuestros tutores en esta memoria, a la Dra. Constanza Fernández y el Dr. Rodrigo Giacaman por su apoyo y constante motivación en este proceso final.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
Palabras clave.....	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. MÉTODOS	5
3.1. Resumen del Diseño Experimental.....	5
3.2. Criterios de Elegibilidad:.....	5
3.3. Fuentes de Información y Estrategia de Búsqueda	7
3.4. Selección de Estudios.....	8
3.5. Extracción de Datos	8
3.6. Análisis de Calidad de cada Estudio.....	9
4. RESULTADOS.....	10
4.1 Estudios seleccionados y excluidos	10
4.2 Análisis cualitativo de la evidencia	11
4.3 Análisis cuantitativo de la evidencia	13
4.3 Análisis de calidad de los estudios	17
6. DISCUSIÓN	20
5. REFERENCIAS.....	23

1. RESUMEN

Las fibras dietéticas solubles corresponden a lo que clásicamente denominamos prebióticos. Aunque las fibras dietéticas solubles generan beneficios probados a nivel de la microbiota intestinal, a nivel bucal la evidencia es aún limitada. Es plausible que los prebióticos tengan un efecto en caries dental, pero la evidencia disponible es contradictoria y no ha sido recopilada sistemáticamente. Consecuentemente, este estudio investigó los potenciales efectos de fibras prebióticas sobre el biofilm dental, caries dental o saliva mediante una revisión sistemática de la literatura (RSL). Se realizó una búsqueda estandarizada en tres bases de datos (MedLine, SCOPUS y Web of Science). Tanto la selección como la extracción de datos se realizó independientemente y en duplicado obteniendo 1.031 títulos identificados, de los cuales 23 fueron seleccionados para su revisión a texto completo, y 8 títulos (equivalente a 9 estudios) fueron incluidos en esta RSL. De ellos, 6 eran in vitro, 1 en animales, y 2 clínicos. Los desenlaces encontrados fueron a nivel de biofilm (n=7), y saliva (n=2). El análisis global de calidad de los estudios consideró la evidencia de calidad moderada. La mayoría de los estudios fueron in vitro y mostraron potenciales beneficios de las fibras prebióticas, principalmente debido a su capacidad de limitar el crecimiento o la adhesión bacteriana (n=7). La evidencia disponible es aún insuficiente para demostrar un efecto anticaries de los prebióticos. Futuras investigaciones, de preferencia estudios clínicos, son necesarias para confirmar el beneficio de los prebióticos en caries.

Palabras clave: Fibra dietética soluble, ácidos grasos de cadena corta, caries dental, biofilm, saliva.

ABSTRACT

Soluble dietary fibers correspond to what we classically call prebiotics. Although soluble dietary fibers generate proven benefits at the level of the intestinal microbiota, at the oral level the evidence is still limited. It is plausible that prebiotics have an effect on dental caries, but the available evidence is contradictory and has not been systematically collected. Consequently, this study investigated the potential effects of prebiotic fibers on dental biofilm, dental caries, or saliva through a systematic review of the literature (RSL). A standardized search was performed on three databases (MedLine, SCOPUS, and Web of Science). Both selection and data extraction were performed independently and in duplicate obtaining 1,031 identified titles, of which 23 were selected for full text review, and 8 titles (equivalent to 9 studies) were included in this RSL. Of these, 6 were in vitro, 1 in animals, and 2 clinical. The outcomes found were at the level of biofilm (n=7), and saliva (n=2). The overall analysis of study quality considered evidence of moderate quality. Most of the studies were in vitro and showed potential benefits of prebiotic fibers, mainly due to their capacity to limit growth or bacterial adhesion (n=7). The available evidence is still insufficient to demonstrate an anticaries effect of prebiotics. Future research, preferably clinical studies, is needed to confirm the benefit of prebiotics in caries.

Keywords: Soluble dietary fiber, short chain fatty acids, dental caries, biofilm, saliva.

2. INTRODUCCIÓN

El importante papel de la alimentación en la salud en general y en la caries dental es ampliamente reconocido (1-3). En caries dental, el consumo de azúcares es el principal agente causal de esta enfermedad, dado que modifica negativamente la composición y actividad del biofilm dental (4, 5). Sin embargo, el rol protector de alimentos **prebióticos**, como la **fibra dietética**, en la salud oral es un tema emergente. El prebiótico es un nutriente o ingrediente alimentario que puede potenciar el crecimiento y la actividad metabólica de bacterias probióticas como lactobacilos y bifidobacterias para beneficiar a la flora comensal y al huésped (6-8). Las combinaciones sinérgicas entre ambos agentes bioterapéuticos, prebióticos y probióticos, se denominan simbióticos. Ambos se relacionan con beneficios en el ambiente o microbioma del sitio receptor (7).

Por definición, la mayoría de los prebióticos corresponden a fibra dietética, sin embargo, no todas ellas corresponden a sustancias prebióticas. La fibra dietética es una forma de carbohidratos no digerible por enzimas digestivas, por lo que llega intacta al intestino. Según su solubilidad en agua se clasifica en fibra soluble e insoluble (9). La **forma soluble de fibra dietética** puede ser fermentada por una amplia variedad de bacterias anaeróbicas en el intestino grueso, generando cambios de pH dentro de él, de esa forma ayuda a mantener el equilibrio de la microbiota intestinal (6), por lo que **es considerada como prebiótico**. Por otro lado, la fibra insoluble no es hidrolizada por los microorganismos del intestino (9), por lo que no presenta acción prebiótica. La fibra soluble la podemos encontrar en una gran variedad de cereales y vegetales de uso común en nuestra dieta, como ajo, cebolla, legumbres, limón, etc (10). El consumo de fibra soluble ha sido ampliamente observado a nivel intestinal, y el siguiente paso es elucidar sus efectos en otros sitios, como lo es la cavidad oral (11).

A nivel oral existe una **plausibilidad biológica sobre potenciales efectos de las fibras solubles en caries, modificando el equilibrio bucal y evitando la generación de disbiosis bacteriana**. Los posibles mecanismos de acción de estas fibras prebióticas en la salud oral han sido descritos en base a escasos estudios *in vitro* y en animales (12-14). Debido al proceso de masticación de alimentos altos en fibra en sí mismo, es que se han observado

distintos posibles mecanismos de acción de las fibras prebióticas: en primer lugar la alteración de la formación de biofilm (13, 15), el aumento del flujo salival (16), la mantención de la ecología comensal inhibiendo la colonización y la aparición de patógenos (14) y el aumento de la secreción de IgA salival (16). A partir de ese potencial, principalmente modulando y no eliminando el biofilm dental (17), los prebióticos emergen como un nuevo enfoque prometedor para prevenir la caries dental (18).

Dado que la caries dental es ahora entendida como una enfermedad causada por una disbiosis microbiana (5), donde la dieta es el principal factor determinante (2), y la saliva es el principal modulador (19), el uso de alimentos con efectos a nivel del biofilm dental y saliva parece ser un prometedor agente para el control de la enfermedad de caries (18). Un prebiótico actuaría modulando y no aniquilando el biofilm dental, lo que se acerca más a una **terapia ecológica** que favorece la homeostasis y la salud oral (17). Consecuentemente, se ha planteado que al mantener una simbiosis bacteriana, el prebiótico reduciría los episodios de desmineralización sobre la estructura dental (20). Sin embargo, la asociación entre la utilización de prebióticos y la salud oral es un tema aún bastante emergente (11, 18). Además, la evidencia parece ser limitada, principalmente en base a estudios *in vitro*, y un sumario de evidencia sobre el efecto de diferentes fibras prebióticas en la cavidad oral parece ser inexistente.

Por lo tanto, este estudio pretende identificar, evaluar y resumir los potenciales efectos de sustancias prebióticas en el biofilm oral, saliva y a nivel de la estructura dental a través de una revisión sistemática de la literatura. Los resultados de este estudio servirán como base para extrapolar la evidencia a recomendaciones clínicas sobre el uso de prebióticos en caries dental y también para promover futuras investigaciones en torno a esta temática.

3. MÉTODOS

3.1. Resumen del Diseño Experimental

Realizamos una Revisión Sistemática de la Literatura (RSL) con el objetivo de identificar, evaluar y sintetizar los estudios *in vivo*, *in situ* e *in vitro* que investiguen los potenciales efectos de fibras prebióticas en el biofilm oral, saliva, o tejidos dentales. La revisión sistemática se registró en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO: CRD42020207115) siguiendo lineamientos PRISMA-P (21). Esta RSL fue conducida de acuerdo a las guías del Manual Cochrane (22), y reportada de acuerdo a los criterios establecidos por PRISMA (21).

En base a los componentes de nuestra pregunta P.I.C.O. preparamos una estrategia de búsqueda (Tabla 1). Analizamos 3 bases de datos bibliográficas: Medline vía Pubmed, SCOPUS y Web of Science utilizando criterios de búsqueda predefinidos. El análisis, selección de estudios y extracción de datos se realizó por dos revisores (NR y CZ) de forma independiente. Las discrepancias fueron discutidas con un tercer investigador (CF). El análisis de calidad de los estudios se realizó utilizando una herramienta adaptada acorde a los tipos de estudios incluidos en la RSL.

3.2. Criterios de Elegibilidad:

La pregunta de investigación que guía este estudio es *¿La fibra dietética con características prebióticas tiene algún potencial efecto anticaries a nivel del tejido dental, biofilm o saliva?*. Los criterios de elegibilidad fueron establecidos acorde a la pregunta P.I.C.O. (P: paciente/población/problema, I: intervención, C: comparación, O: outcome o desenlace) descrita a continuación:

Criterios de Inclusión:

- *Paciente/Población (P)*: Humanos (sin restricción de edad, raza o etnia), animales o biofilm oral.
- *Intervención (I)*: Agente prebiótico clasificado como fibra dietética ya sea evaluando una acción tópica o sistémica.
- *Comparación (C)*: Presencia de un grupo control al agente prebiótico (incluye control negativo como uso de placebo o ausencia de tratamiento).
- *Outcome (O) o Desenlace o Variable Dependiente*: algún indicador de efecto local o sistémico.
 - *Indicador de efectos locales*: Efectos directos o indirectos de los prebióticos en la **desmineralización de esmalte o dentina** (ej. cambios en la microdureza del diente, progresión de lesión de caries), o efectos directos o indirectos en el **biofilm** (ej. cambios en la composición bacteriana, actividad metabólica, variación de pH).
 - *Indicador de efecto sistémico* (ej. cambios a nivel salival, fluido crevicular).
- *Diseño Experimental (S)*: Todo tipo de estudios en humano *in vivo*, *in situ*, estudios en animales o estudios *in vitro*.

Criterios de Exclusión:

- Estudios de otras sustancias con efecto prebiótico, que no corresponden a fibra dietética.
- Ausencia de biofilm bacteriano en estudios *in vitro*.
- Estudios que evalúen la actividad microbiana de bacterias periodontopatógenas.

3.3. Fuentes de Información y Estrategia de Búsqueda

Inicialmente preparamos la búsqueda para la base de datos Medline vía **PubMed**, utilizando los elementos P e I de la pregunta P.I.C.O definidos anteriormente en términos MeSH y libres (Tabla 1). Realizamos una exploración independiente para cada elemento de P e I, donde cada término de búsqueda se combinó con el operador booleano OR. Luego, utilizamos el operador booleano AND para relacionar los elementos P e I y obtener los resultados finales para la identificación inicial. La búsqueda también la replicamos en otras dos bases de datos electrónicas (**SCOPUS** y **Web of Science**). En la base de datos SCOPUS se aplicó el filtro “Dentistry” para acotar la búsqueda. La búsqueda en las tres bases de datos fue completada y actualizada en agosto 2020. Se activó un sistema de alerta en cada base de datos para la publicación de nuevos artículos pertinentes a nuestra investigación. No aplicamos restricciones de diseño de estudio, año de publicación, ni idioma. No incluimos literatura gris. Además, para garantizar la cobertura de la información disponible exploramos manualmente listas de referencias de los estudios incluidos o las revisiones relevantes identificadas mediante la búsqueda.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda MedLine vía PubMed. Se indican los términos de búsqueda utilizados y su combinación.

Base de datos	PATIENT/PROBLEM	INTERVENTION
Medline vía Pubmed	"dental caries" OR "caries lesion" OR "caries formation" OR "tooth decay" OR "enamel caries" OR "enamel carious lesion" OR "enamel" OR "dentin" OR "root caries" OR "radicular carious lesions" OR "tooth demineralization" OR "streptococcus mutans" OR "S mutans" OR "oral bacteria" OR "dental plaque" OR "saliva" OR "crevicular fluid" OR "oral biofilm" OR "oral health"	"dietary fiber" OR "dietary supplement" OR "soluble dietary fiber" OR "dietary supplement" OR "short chain fatty acid" OR "short-chain fatty acids" OR "short chain fatty acids" OR "inulin" OR "oligosaccharide" OR "oligo saccharide" OR "oligosaccharides" OR "fructooligosaccharides" OR "fructo oligosaccharide" OR "fructo-oligosaccharide" OR "fructooligosaccharide" OR "fructo-oligosaccharides" OR "oligofructose" OR "galactooligosaccharides" OR "galacto-oligosaccharide" OR "galacto oligosaccharide" OR "galacto-oligosaccharides" OR "resistant starch" OR "pectin" OR "pectic oligosaccharide"
	#P = 216,476 resultados	#I = 95,464 resultados
	# P AND I = 679 resultados	

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

3.4. Selección de Estudios

Utilizamos PRISMA Flow (Figura 1) (21) para reportar las distintas fases de la RSL. Los resultados de la búsqueda de literatura fueron cargados al software EndNote (23) para luego realizar la exportación de los estudios obtenidos en las 3 bases de datos a la plataforma Rayyan QCRI (24). Realizamos la remoción de estudios duplicados, para luego ejecutar la selección de estudios por título y resumen de acuerdo con los criterios de elegibilidad predefinidos anteriormente. Todo el proceso de selección fue realizado por dos revisores (NR y CZ) de forma independiente. Previo al proceso de evaluación formal, se realizó un ejercicio de calibración calculando un Índice Kappa (0.96) entre los revisores. Los artículos seleccionados en la etapa anterior fueron revisados a texto completo para realizar un análisis cualitativo, y de ser posible realizar un análisis cuantitativo (meta-análisis). Las razones de exclusión de estudios en la etapa de revisión a texto completo fueron registradas.

3.5. Extracción de Datos

El proceso de extracción de datos se realizó de manera predefinida y piloteada, por los autores de la revisión (NR y CZ) de forma independiente. Los desacuerdos en la extracción de datos fueron resueltos primero mediante discusión entre los dos revisores, y en algunos casos se consultó al tercer revisor (CEF) para juzgar los desacuerdos no resueltos.

Los datos cualitativos recopilados fueron sintetizados en una tabla piloteada de extracción formal de datos (Tabla 2), donde se incluyeron los siguientes elementos:

- Identificación: Autores y año de publicación
- Diseño de estudio
- Participantes
- N° de participantes incluidos/evaluados (n)
- Grupos de estudio (control/experimental)
- Detalles de la intervención
- Duración del estudio
- Resultados (outcome o desenlace)
- Conclusiones de los resultados

3.6. Análisis de Calidad de cada Estudio

Dado que no existe una herramienta estandarizada para evaluar la calidad de estudios *in vitro* e *in vivo*, realizamos el análisis de calidad adaptando los dominios de tres herramientas que miden riesgo de sesgo: “ToxRTool” (25), RoB2 (26) y Maske (27), obteniendo así una pauta inclusiva para todos los estudios calificando la calidad de la evidencia como “alta”, “baja” o “moderada según corresponda. Los ensayos controlados aleatorizados fueron evaluados utilizando la herramienta RoB1 (28). Para graficar y representar el análisis de calidad de la evidencia utilizamos la herramienta “Review Manager” o RevMan (Figuras 3 y 4) (29).

4. RESULTADOS

4.1 Estudios seleccionados y excluidos

La búsqueda preliminar en las tres bases de datos electrónicas arrojó 1.405 artículos potencialmente relevantes. Luego de eliminar 374 duplicados (Figura 1, PRISMA Flow), se incluyeron 1.031 artículos para revisión por título y resumen. De estos, 18 pasaron a revisión a texto completo. Finalmente, ocho artículos que cumplieron con todos los criterios de la pregunta P.I.C.O, fueron incluidos. Dado que el artículo de Segura et al., 2015 ([30](#)) contenía un estudio *in vitro* y otro *in vivo*, **nueve estudios fueron incluidos** en esta RSL (Tabla 2). De los nueve estudios incluidos, un 67% (n=5) corresponden a evidencia *in vitro* ([12](#), [31-34](#)), un 22% (n=2) a *in vivo* ([30](#), [35](#)) y un 11% (n=1) a ensayo clínico en animales ([16](#)).

Las razones de exclusión de los artículos descartados en la fase de revisión a texto completo (n=10) se detallan en la figura 1. Cuatro artículos fueron excluidos debido a que no clasificaban como fibra prebiótica ([13](#), [36-38](#)). Cinco debido a que sus outcomes/desenlaces no tenían efectos directos o indirectos relacionados con la caries, biofilm o saliva ([39-43](#)); y también un estudio correspondiente a un resumen o en proceso de publicación ([44](#)).

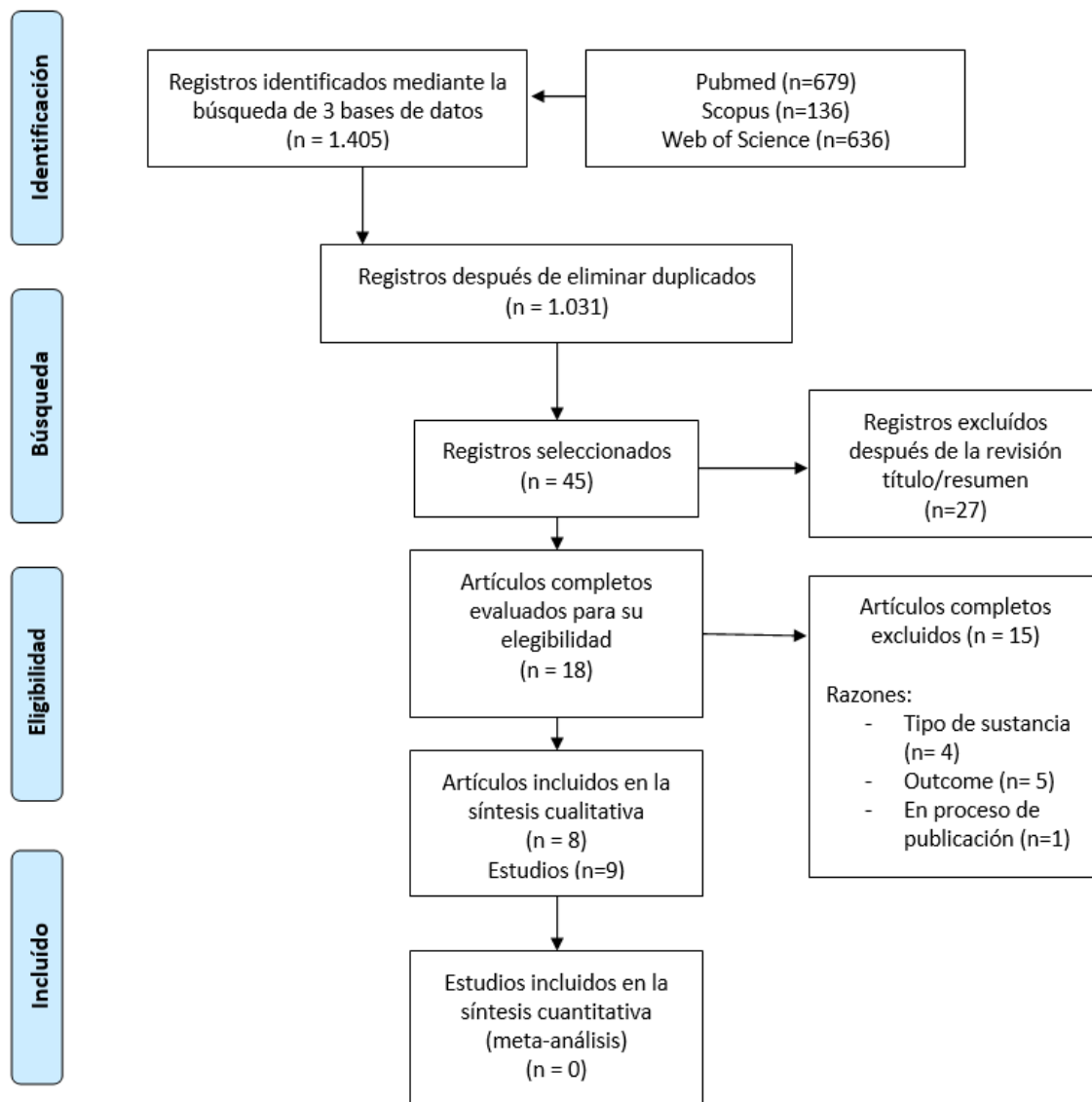


Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA que esquematiza las diferentes etapas de tratamiento de la información para ser sistematizada

4.2 Análisis cualitativo de la evidencia

El análisis cualitativo de la evidencia se presenta en la Tabla 2. La mayoría de la evidencia encontrada corresponde a estudios *in vitro* (6 de 9), donde todos se concentran en el estudio de los efectos de fibras prebióticas como fructooligosacáridos (FOS) ([14](#), [16](#), [32](#),

33), galactooligosacáridos (GOS) (14), inulina (35), pectina (30) y ácidos grasos de cadena corta (12, 45) a nivel del biofilm, evaluando su actividad, cantidad, viabilidad, crecimiento y composición. También se evaluó su efecto a nivel del sistema inmune a través de análisis de saliva, evaluando el nivel de IgA salival (16). En cuanto evidencia clínica, encontramos dos ensayos clínicos controlados quienes incluyeron pacientes adultos entre 45 a 65 años (30, 35). Ellos estudiaron los efectos locales a nivel del biofilm administrando prebióticos por acción tópica (30), o estudiaron los efectos sistémicos a nivel salival donde el prebiótico fue administrado vía ingesta oral (35). Un único estudio correspondió a un modelo animal (16), el cual fue realizado en ratas y evaluó la concentración salival de IgA luego de la ingesta de FOS. En general, la cantidad de participantes (n) (animales o humanos) varió entre 43 a 100 participantes. La duración de los estudios varió entre 1,5 horas (30) a 8 semanas (35). Los estudios fueron realizados en distintos países incluyendo México (n=2), Japón (n=2), Tailandia (n=1), Finlandia (n=1), EEUU (n=1), Inglaterra (n=1), y Holanda (n=1), todos ellos publicados en Inglés.

De los estudios *in vitro*, dos de ellos fueron conducidos en un modelo de biofilm multiespecie (12, 30), compuestos por 7 especies cada una, y cuatro estudios fueron conducidos en biofilm monoespecie (12, 14, 33, 34). Las bacterias que componían cada modelo fueron múltiples cepas de *S. mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *S. sanguis*, *Actinomyces oris* y el hongo *Candida albicans*, entre otros.

A nivel general, un 33,3% (n=3) de los estudios demostró no presentar ningún efecto en relación con la anticariogenicidad de las fibras prebióticas (30, 35) (Fig. 2), otro 11,1% (n=1) de ellos demostró efectos negativos en cuanto a la cariogenicidad de las fibras prebióticas (46), y finalmente un 55,5% (n=5) de los estudios evidenciaron un efecto positivo en cuanto a la anticariogenicidad de las fibras prebióticas testeadas (12, 14, 16, 33, 34).

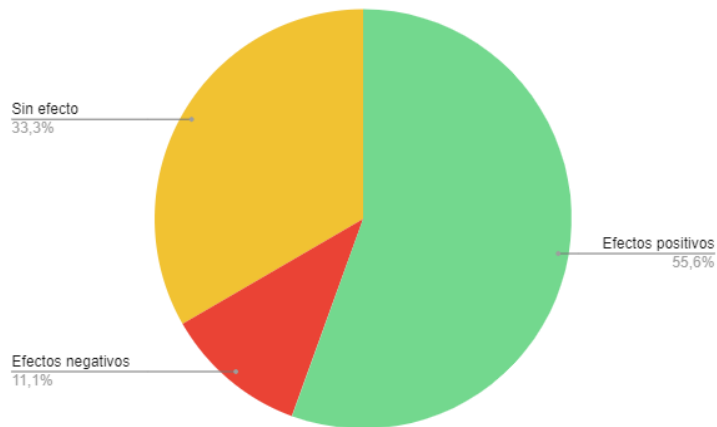


Figura 2. Gráfico resumen de desenlaces que esquematiza los resultados obtenidos sobre los efectos anticariogénicos de las fibras prebióticas (n=9 estudios).

Dentro de los cinco estudios que demostraron un potencial efecto anticariogénico de las fibras prebióticas, dos de ellos consiguieron retrasar el crecimiento de las bacterias cariogénicas ([14](#), [33](#)). En uno de ellos se demostró la actividad antibacteriana de los ácidos grasos de cadena corta ([12](#)), y por último, en otro estudio se expuso un cambio en la composición salival favorable para la inmunidad, en base al consumo de fibras prebióticas ([16](#)).

4.3 Análisis cuantitativo de la evidencia

Debido a la disimilitud entre los estudios incluidos y que no se encontraron outcomes/desenlaces similares cuantificables, no fue posible realizar un meta-análisis.

Tabla 2: Resumen Resultados de Análisis cualitativo de artículos seleccionados posterior a lectura texto completo.

ID	Diseño	Sustancia a Evaluar	Participantes	N° participantes (n) incluidos/evaluados	Grupos de estudio (control/experimental)	Detalles de la Intervención	Duración del estudio	Desenlaces (outcomes)	Resultados	Conclusiones
Hartemink, et al. 1995	In vitro	Preparado comercial de FOS e Inulina	Cultivo Bacteriano Monoespecie o formación de Biofilm (7 especies de streptococos fueron inicialmente testeadas: <i>Strep. mutans</i> 36, <i>strep. mutans</i> 44, <i>Strep. oralis</i> 45, <i>Strep. mitis</i> 146, <i>Strep. sanguis</i> 143 y <i>Strep. gordonii biovar 11 42</i> , <i>Strep. salivarius</i>)	Análisis en duplicado	Control: A) Glucosa B) Fructosa C) Sucosa D) Ketosa E) Sacarosa Intervención: Preparados comerciales de FOS: F) Raftilose P95 (inulina enriquecida con oligofruktosa) G) Profeed P95	Crecimiento bacteriano en caldo de cultivo para estudiar la: - Formación de ácido - Acidificación rápida - Patrones de fermentación - Formación de placa artificial (<i>Strep. mutans</i> 36)	Para cada análisis los tiempos fueron: -Formación de ácido: 60 h -Acidificación rápida: 30 min -Patrones de fermentación: 60 h -Formación de placa artificial (<i>S. mutans</i> 36): 24 h	Biofilm - actividad (formación de ácidos) y cantidad	<i>S. mutans</i> presentó menor crecimiento con Profeed, generando menor cantidad de ácido. Raftilosa y sacarosa produjeron mayor cantidad de ácido (fermentación más rápida), también indujeron formación de placa de forma similar, Profeed lo hizo de forma más lenta. FOS logró pH crítico en 15 min.	Raftilosa fue similar a sacarosa Preparado comercial de FOS (Profeed) < cariogénico que raftilosa y sacarosa
Segura, et al. 2015 (estudio a)		Fibra prebiótica: Pectina	1) Biofilm multiespecies y 2) estreptococos aislados del biofilm dental	Análisis en triplicado	Control: A) Pasta de dientes al 0.1-0.15% Intervención: B) Papaina C) <i>Carya illinoensis</i> D) <i>Quercus rubra</i> E) <i>Smilax glyciphylla</i> F) Pectina 1% G) papaina al 2% H) Mezcla de pectina + papaina	Ensayo espectrofotométrico para evaluación de la concentración mínima inhibitoria para evaluar la proliferación bacteriana después de la aplicación de tratamientos	Cultivo de 12 y 24 h	Biofilm - cantidad	Mezcla de pectina y papaina y mezcla de extractos de hierbas inhibió completamente crecimiento bacteriano	Pectina por sí sola no tendría actividad antibacteriana Extractos de hierbas, con o sin pectina, poseen propiedades antibacterianas.
Nunpan, et al. 2019		Fibra prebiótica: FOS y GOS	Cultivo monoespecie o Co-Cultivo Bacteriano (<i>S. mutans</i> A32-2 y <i>L. acidophilus</i> ATCC 4356 (probiótico))	No especificado. Resultados muestran medidas de dispersión por lo que se asume estudios fueron al menos en duplicado.	Control: A) Cultivo sin FOS Intervención: Cultivo B) GOS 1%, 2%, 3%, 4%, 5% C) FOS 1%, 2%, 3%, 4% y 5%	Cultivo bacteriano (bacterias planctónicas). Se midió la tasa de crecimiento y pH de <i>L. acidophilus</i> y <i>S. mutans</i> por separado y en co-cultivo	Cultivo de 8 y 16 h	Biofilm - cantidad y actividad (pH)	pH FOS > GOS en <i>S. mutans</i> y <i>L. acidophilus</i> (p > 0.05) La tasa de crecimiento de <i>S. mutans</i> disminuyó significativamente cuando se co-cultivó con <i>L. acidophilus</i> en el medio suplementado con GOS 3%, 4% y 5%.	FOS y GOS retrasan el crecimiento de <i>S. mutans</i> en co-cultivo con <i>L. acidophilus</i>. FOS y GOS tienen potencial para una aplicación clínica al inhibir <i>Strep. mutans</i> .

Tabla 2 (continuación): Resumen Resultados de Análisis cualitativo de artículos seleccionados posterior a lectura texto completo.

ID	Diseño Estudio	Sustancia a Evaluar	Participantes	N° participantes (n) incluidos/evaluados	Grupos de estudio (control/experimental)	Detalles de la Intervención	Duración del estudio	Desenlaces (outcomes)	Resultados	Conclusiones
Salli, et al. 2020	In vitro	Preparado comercial de GOS	3 cepas de <i>S. mutans</i>	Tres experimentos en triplicado (n=9)	Control: A) Cultivo sin carbohidratos añadidos B) Xilitol C) Lactosa D) Glucosa Intervención: E) 2'-fucosilactosa 10% F) GOS	Cultivos de cepas bacterianas individuales con adición de carbohidratos para evaluar crecimiento bacteriano y adhesión a HA	- Crecimiento: Cultivo de 24 h - Adhesión a HA 60 min	Biofilm - cantidad	Todas las cepas de <i>S. mutans</i> aumentaron su crecimiento con GOS, glucosa y 2'-fucosilactosa 10% Adhesión a la HA recubierta de saliva parótida no hubo cambios significativos. La adherencia de la cepa CI 2366 disminuyó significativamente con 2FL y GOS comparado con el control	2'-fucosilactosa y GOS limitan crecimiento al inhibir la adhesión de <i>S. mutans</i> .
Huang, et al. 2011.		AGCC	Biofilm multispecies <i>(Streptococcus mutans, Porphyromonas gingivalis, Candida albicans, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Strep. sanguis, Strep. gordonii, and Fusobacterium nucleatum)</i>	Análisis en triplicado	Control: - Etanol diluido sin ácidos grasos Intervención: (Todos diluidos en etanol) <u>Ácidos grasos de cadena corta:</u> ác. Fórmico (C1), ác. Acético (C2), ác. Propiónico (C3), ác. Butírico (C4), ác. Isovalérico (C5), ác. Hexanoico (C6) <u>Ácidos grasos de cadena media:</u> ác. Octanoico (C8), ác. Cáprico (C10), ác. Láurico (C12) a 5 µl. <u>Ácidos grasos de cadena larga:</u> ác. Mirístico (C14), ác. Palmítico (C16) a 5 µl	Se aplicaron ácidos grasos preparados en una solución de etanol en distintas concentraciones en placas con 10% de inóculo bacteriano, luego de la primera incubación fueron diluidas e incubadas nuevamente para probar su actividad antimicrobiana.	Cultivo inicial 16 hrs y luego se incubaron por 24-48 horas para calcular Unidades formadoras de colonias (UFC)	Biofilm - Composición bacteriana	Los ácidos fórmico, cáprico y láurico demostraron amplia actividad antibacteriana. En general los AG fueron mínimamente efectivos contra <i>S. mutans</i> , excepto los ácidos hexanoico y palmítico. Los ácidos grasos de cadena corta C2-C5 exhibieron mínima actividad antimicrobiana para bacterias Gram positivas	AGCC contribuyen a la ecología microbiana en la cavidad oral. Se comportan como adyuvantes terapéuticos actuando como factores competitivos en el biofilm.
Suzuki, et al. 2018.		AGCC	Biofilm Monoespecie (<i>Actinomyces oris</i> MG1 o versión mutante MG1.Δ <i>fimA</i>)	Tres estudios independientes en triplicata (n=9)	Control: A) Medio de cultivo sin AGCC Intervención: B) Medio de cultivo conteniendo AGCC en diferentes concentraciones	Formación y viabilidad de biofilm en placas de cultivo por 6 h y 16 h, y utilizando citometría de flujo de 48 h. Los AGCC fueron adicionados en el medio de cultivo a diferentes concentraciones (0-60 mM) con exposición constante.	Cultivo de 6 y 16 h (placas) 48 h (citometría de flujo)	Cantidad de Biofilm y Viabilidad	En general todos los AGCC inhibieron la formación de biofilm en placas recubiertas con saliva humana dosis-dependiente. Ácido butírico y propiónico en bajas concentraciones (3.13 y 6.25mM) indujeron la adhesión y agregación de células muertas/dañadas.	AGCC afecta la formación de biofilm (<i>A. oris</i>) dosis-dependiente. En alta concentración reduce la formación de biofilm, En baja concentración aumenta la cantidad de biofilm, pero principalmente bacterias muertas.

Tabla 2 (continuación): Resumen Resultados de Análisis cualitativo de artículos seleccionados posterior a lectura texto completo.

ID	Diseño Estudio	Sustancia a Evaluar	Participantes	N° participantes (n) incluidos/evaluados	Grupos de estudio (control/experimental)	Detalles de la Intervención	Duración del estudio	Desenlaces (outcomes)	Resultados	Conclusiones
Yamamoto, et al. 2016.	Modelo Animal	Preparado comercial de FOS	Ratas Wistar macho de 5-13 semanas de edad	n=6 ratas por grupo (8 grupos)	Intervención: Dieta FOS 50 g/Kg (340 g/kg de 1 kestosa, 530 g/kg de nistosa y 100 g/kg de fructofuranosil nistosa) Control: Dieta libre de fibra	Ratas fueron alimentadas con dieta predefinida durante 0, 1, 4 u 8 semanas.	8 semanas	Sistémico: Composición y flujo salival	Ingesta de FOS a la 1era y 8va semana aumentó la concentración de IgA salival en la glándula submandibular, lo que se correlacionó positivamente con la concentración de FOS y de AGCC cecal, sin embargo, no se demostró ninguna correlación con la concentración de IgA cecal. No hubo efectos en el flujo salival	FOS aumentaría la secreción salival de IgA al aumentar los niveles de AGCC en el intestino grueso.
Segura, et al. 2015 (estudio 2)	In vivo RCT	Fibra prebiótica: Pectina	Humanos	n=10 pacientes por grupo (10 grupos)	Control: A) Agua, B) Agua + edulcorante artificial, C) Pasta dental fluorada 0,1-0-15% Experimental: D) Gel de pectina, E) Papaina F) Mezcla de pectina y papaina G) Q. rubra, H) C. illinoensis I) S. glycyphylla J) Mezcla extractos (DEF)	Evaluar el número de microorganismos presentes en el biofilm 1,5 hrs después del cepillado y después de 10 días de cepillado con distintos tratamientos	1,5 h y 10 días	Biofilm - cantidad y composición bacteriana	1,5 hrs - Todos los tratamientos redujeron la cantidad de microorganismos respecto al control agua. 10 días - Cepillado con agua y gel de pectina generaron la principal reducción de carga microbiana	Pectina forma una película sobre el diente, retardando la adhesión bacteriana, pero teniendo efecto sólo a corto plazo. No disminuye carga bacteriana por si sola, solo en conjunto con las otras sustancias testeadas.
Lomax, et al. 2012		Preparado comercial derivado de inulina	Humanos adultos de entre 45 y 65 años	n=49 n=25 intervención n=24 control	Control: Placebo (maltodextrina) Intervención: β2-1 fructano (Oraftiw Synergy1; 8 g/d; n 22	Sujetos consumieron dos sobres por día de β2-1 fructan o placebo (8 g/d en total), a las semanas 0 y 4 se recogieron muestras de sangre, saliva y heces para evaluar bifidobacterias fecales y niveles de inmunidad innata, humoral y actividad de células T.	Suplementación por 8 semanas (informa datos de 4 semanas)	Sistémico: inmunidad a través de la saliva (composición salival)	No hubo un efecto significativo de Oraftiw1. Concentraciones séricas de IgA, IgG e IgM e IgA salival variaron con el tiempo, sin embargo, estos cambios fueron similares en ambos grupos, no hubo diferencias entre los dos grupos a la semana 0 o 4.	Preparado comercial de inulina (Oraftiw1) no presenta efectos inmunológicos a nivel salival. Genera un efecto bifidogénico pero no altera las respuestas inmunológicas medidas en ausencia de alguna alteración inmunológica in vivo (sujetos sanos), por lo tanto el suplemento prebiótico tiene muy poco o ningún efecto sobre la función inmunológica in vivo.

Strep= Streptococcus, AGCC= Ácidos grasos de cadena corta, FOS= fructooligosacáridos, GOS= galactooligosacáridos, HA= Hidroxiapatita, RCT= estudio clínico randomizado, Ác= Acido, n= tamaño muestral, h=horas, min= minutos. Celda de color verde indica efecto positivo de fibras prebióticas, color rojo indica efectos negativos de fibras prebióticas, y color amarillo indica sin efecto de fibras prebióticas.

4.3 Análisis de calidad de los estudios

La evaluación general de la calidad de los estudios seleccionados fue definida como moderada (Figuras 2 y 3). El dominio “*evaluación ciega del desenlace*” fue definido como de baja calidad (6 de 9 estudios) cuando los autores no describieron el método de análisis o cuando el análisis no fue ciego. De igual forma la “*aleatorización del tratamiento*” fue calificada como moderada cuando el método de aleatorización no fue descrito, sin embargo entrega indicios de que fue realizado en igualdad de condiciones (5 de 9). Así mismo, en relación al “*cálculo del tamaño muestral*”, este fue considerado como calidad moderada en casos donde no se menciona en el estudio y baja calidad cuando no se incluyó el tamaño muestral (4 estudios de 9). Por último, el dominio “*Documentación completa de resultados*” fue considerado como de baja calidad cuando no se realizó análisis estadístico de los resultados.

Para estudios clínicos aleatorizados utilizamos la herramienta Rob1 ([28](#)). Utilizando esta herramienta juzgamos con riesgo de sesgo dudoso/poco claro a un estudio ([31](#)) dada la falta de información del proceso de aleatorización y ocultamiento de la asignación

	Diseño de estudio y control apropiado	Aleatorización del tratamiento	Cálculo tamaño muestral	Documentación completa de resultados	Evaluación ciega del desenlace	Evaluación general
Hartemink 1995	+	?	?	+	-	?
Huang 2011	+	?	?	-	-	?
Nunpan 2019	+	?	?	+	-	?
Salli 2020	+	?	+	+	-	?
Segura 2015	+	+	?	+	+	?
Suzuki 2018	+	?	+	+	-	?
Yamamoto 2016	+	+	+	+	-	?

Figura 3. Visualización gráfico de semáforo que representa el análisis de calidad de estudios *in vitro* y en animales (n=7). La calidad de los estudios incluidos fue evaluada en base a diferentes dominios basados en herramientas previas (25, 26, 47).

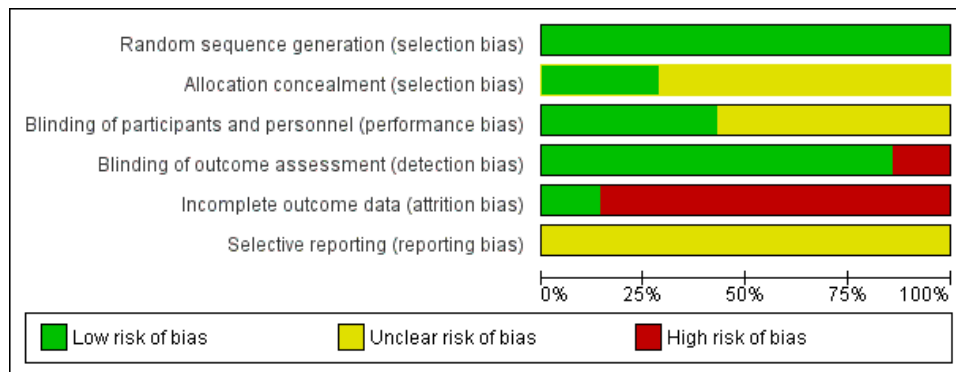


Figura 4. Análisis de calidad de los estudios *in vitro* y en animales (n=7) agrupados. La calidad de los estudios incluidos fue evaluada en base a diferentes dominios basados en herramientas previas (25, 26, 47).

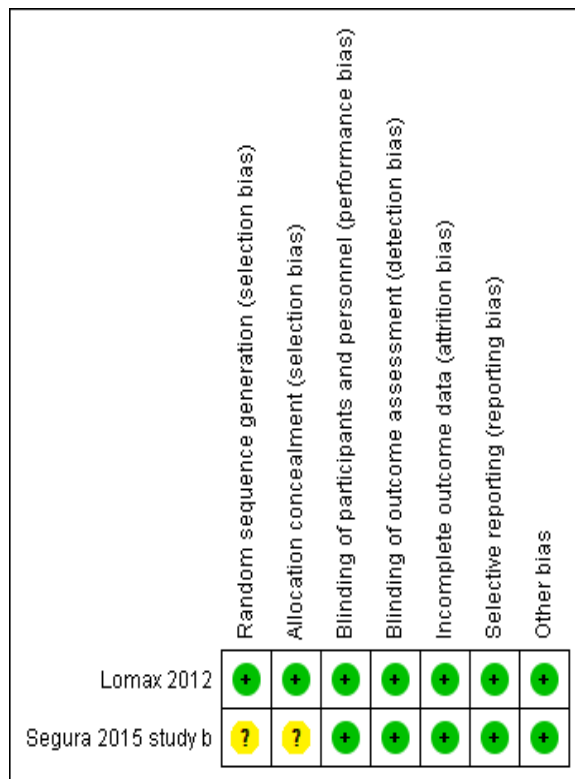


Figura 5. Visualización gráfico de semáforo que representa el análisis de riesgo de sesgo de estudios clínicos individuales (n=2; RCT) analizados utilizando la herramienta RoBI (28).

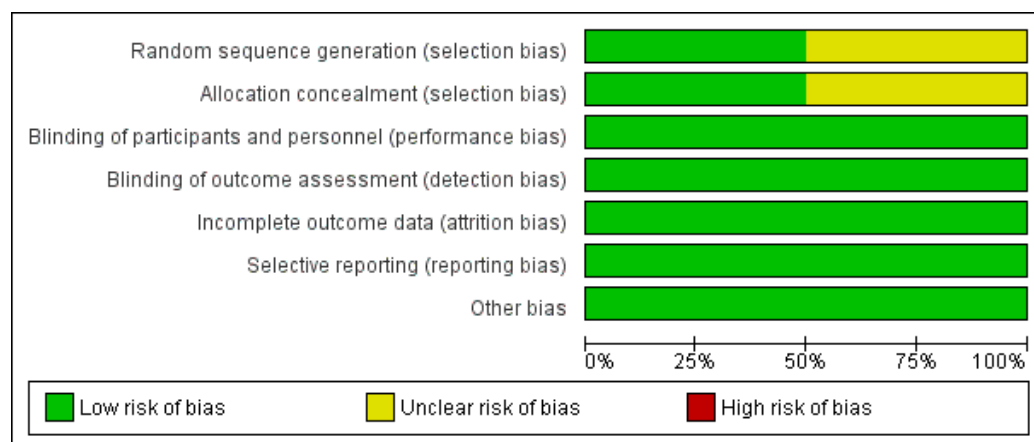


Figura 6. Análisis de riesgo de sesgo de estudios clínicos agrupados (n=2; RCT) y analizados utilizando la herramienta RoBI (28).

6. DISCUSIÓN

La escasa evidencia que reporta efectos prebióticos con desenlaces relacionados a caries dental (específicamente a nivel de bacterias, biofilm oral, o saliva) tiende a **favorecer el efecto anticariogénico de las fibras prebióticas**. Sin embargo, la mayor cantidad de estudios corresponden a modelos *in vitro* y los resultados podrían no ser directamente extrapolables a situaciones clínicas. De modo general las propiedades anticariogénicas de los prebióticos mencionados, se basarían en la **modulación o inhibición del biofilm** para restaurar la simbiosis y evitar la disbiosis bacteriana (5). Además, se plantea que estas sustancias prebióticas podrían tener algún efecto en la adhesión bacteriana y particularmente de *S. mutans* (33), o inhibiendo el crecimiento bacteriano (31). Precisamente, el principal desenlace reportado en los estudios incluidos consistió en el efecto sobre el biofilm dental.

Se observó que el uso de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), subproducto de la metabolización de prebióticos, consiguió reducir la formación de biofilm monoespecie cuando estos fueron administrados en alta concentración (34). AGCC también promoverían interacciones ecológicas y biológicas entre las bacterias orales, modificando la composición del biofilm a través de relaciones competitivas y mutualistas entre sí (12). Suzuki et al., 2018 y Huang et al., 2011 plantean que los subproductos producidos por cada bacteria la hacen más resistentes a estos ácidos. Por ejemplo, el ácido fórmico fue un fuerte inhibidor de otras especies de estreptococos, excepto de *S. mutans* al ser este su subproducto (48). Se ha documentado que los AGCC presentan otras funciones biológicas inhibitorias en el resto del cuerpo, inhibiendo el crecimiento de bacterias anaerobias (enterobacterias) como *Salmonella* y *Shigella flexneri* (12). Sin embargo, el uso de etanol para disolver los tratamientos podría modificar/potenciar el efecto inhibitorio de AGCC (12). Así, la evidencia para estos ácidos grasos parece ser positiva, pero sólo basada en estudios *in vitro*.

Otras observaciones a nivel del biofilm dental fueron para FOS. *S. mutans* presentó menor crecimiento y menor producción de ácido en presencia de FOS en comparación a la sacarosa (32), pero no así en comparación con la raftilosa (inulina enriquecida con oligofructosa), la cual fue catalogada como igualmente cariogénica que la sacarosa. No

obstante, las soluciones de prebióticos utilizadas fueron sustancias comerciales que contenían al menos un 5% de excipientes (constituido por glucosa, fructosa y sacarosa) (32). Estos monosacáridos y el disacárido sacarosa tienen una conocida acción cariogénica por ser fermentadas por bacterias orales. Por lo tanto, la confiabilidad de los datos obtenidos en este estudio *in vitro* se ve reducida. Además, los estudios fueron solamente realizados en duplicado, no se describe repeticiones de experimentos independientemente. Por otro lado, evidencia *in vitro* sugiere que fibra prebiótica (FOS o GOS) combinada con probiótico (*L. acidophilus*) podría tener un efecto inhibitor sinérgico sobre el crecimiento de *S. mutans* (14).

A pesar de las limitaciones inherentes de los estudios *in vitro*, donde diversos detalles metodológicos podrían condicionar los resultados obtenidos, estas investigaciones permiten un alto control y aislamiento de variables a evaluar. De esta forma, los estudios *in vitro* constituyen la base de la investigación, especialmente en busca de modalidades innovadoras para controlar enfermedades. Sin embargo, a pesar de la necesidad de contar con evidencia a este nivel, una de las principales desventajas de los estudios *in vitro* encontrados en esta RS, radica en que sólo dos estudios formaron biofilms en sus experimentos (12, 32). Considerando que las bacterias planctónicas responden diferente a un biofilm bacteriano, dado que este último es una estructura organizada con diferentes perfiles de expresión genotípica y fenotípica que las bacterias planctónicas (49), y que además presenta interacciones intercelulares complejas con moléculas de señalización específicas (50), evidenciando mayor resistencia ante agentes antimicrobianos, es posible que resultados observados *in vitro* no se correspondan con observaciones clínicas. Además, tres de los cinco estudios *in vitro* incluidos utilizaron cultivos monoespecies, escenario que está alejado de la compleja composición del biofilm dental humano (51).

En nuestra revisión, identificamos solo dos estudios clínicos, ambos estudios controlados aleatorizados (RCT), calificados como de bajo riesgo de sesgo (Figuras 4 y 5). Sin embargo, en ambos estudios no se observó evidencia a nivel de biofilm (31) o saliva (52) que demuestre que el uso de fibra prebiótica es un coadyuvante para el control de la caries. No obstante, limitaciones como bajo tamaño muestral (10 sujetos) y corta duración (1.5 h y

10 días) (31), justifican la necesidad de futuros estudios que aporten con nueva evidencia clínica de alta calidad. Además, es necesario que estudios clínicos sean realizados utilizando fibras prebióticas en su estado natural como sería con el consumo alimentos ricos en estos nutrientes puesto que ambos estudios reportaron el uso de fibras como pectina (31) y fructanos en forma de preparados comerciales (16, 32, 33, 35).

Respecto a nuestra metodología, esta siguió un riguroso proceso protocolizado para garantizar objetividad en el proceso, además de realizar el procedimiento en duplicado e independientemente, utilizando diversos términos de búsqueda. La búsqueda se restringió a la evidencia disponible a tres bases de datos ampliamente utilizadas en el área médica y dental. Así, el número limitado de artículos seleccionados (n=8, correspondiente a nueve estudios) representa la literatura en este tópico, demostrando un incipiente desarrollo de este. Entretanto, la información identificada al respecto es promisorio, pero la presencia de evidencia contradictoria justifica la necesidad de desarrollar futuras investigaciones con fuertes delineamientos para demostrar el potencial efecto positivo del consumo de fibras prebióticas en la salud oral, estudiando tanto su efecto local como sistémico.

Finalmente, nuestro estudio devela que la evidencia disponible tiende a respaldar un efecto anticariogénico de las fibras prebióticas a través de la modulación del biofilm dental. Sin embargo, la evidencia sobre el potencial preventivo de fibras prebióticas en caries dental es escasa, y con insuficiente sustento clínico. Nuevos estudios son necesarios para obtener mayor conocimiento sobre como el consumo de fibras prebióticas o suplementos que los contengan se asocian al control de la enfermedad de caries dental.

5. REFERENCIAS

1. Zohoori FV. Chapter 1: Nutrition and Diet. *Monogr Oral Sci.* 2020;28:1-13. doi: 10.1159/000455365.
2. Lagerweij M, van Loveren C. Chapter 7: Sugar and Dental Caries. *Monogr Oral Sci.* 2020;28:68-76. doi: 10.1159/000455373.
3. Breda J, Jewell J, Keller A. The Importance of the World Health Organization Sugar Guidelines for Dental Health and Obesity Prevention. *Caries Res.* 2019;53(2):149-52. doi: 10.1159/000491556.
4. Rathee M, Sapra A. *Dental Caries.* StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
5. Nascimento MM. Approaches to Modulate Biofilm Ecology. *Dent Clin North Am.* 2019;63(4):581-94. doi: 10.1016/j.cden.2019.07.002.
6. Slavin J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients.* 2013;5(4):1417-35. doi: 10.3390/nu5041417.
7. Martínez Suárez V. [Use of probiotics and prebiotics in infant formulas]. *Nutr Hosp.* 2015;31 Suppl 1:72-7. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup1.8711.
8. Devine DA, Marsh PD. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *Journal of Oral Microbiology.* 2009;1(1):1949. doi: 10.3402/jom.v1i0.1949.
9. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients.* 2010;2(12):1266-89. doi: 10.3390/nu2121266.

10. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016;71(1):1-12. doi: 10.1007/s11130-016-0529-6.
11. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):605-16. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3.
12. Huang CB, Alimova Y, Myers TM, Ebersole JL. Short- and medium-chain fatty acids exhibit antimicrobial activity for oral microorganisms. *Archives of Oral Biology.* 2011;56(7):650-4. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.01.011.
13. Sedghi L, Byron C, Jennings R, Chlipala GE, Green SJ, Silo-Suh L. Effect of Dietary Fiber on the Composition of the Murine Dental Microbiome. *Dent J (Basel).* 2019;7(2). doi: 10.3390/dj7020058.
14. Nunpan H, Suwannachart C, Wayakanon K. Effect of Prebiotics-Enhanced Probiotics on the Growth of *Streptococcus mutans*. *International Journal of Microbiology.* 2019;2019:7. doi: 10.1155/2019/4623807.
15. Woelber JP, Bremer K, Vach K, König D, Hellwig E, Ratka-Krüger P, et al. An oral health optimized diet can reduce gingival and periodontal inflammation in humans - a randomized controlled pilot study. *BMC Oral Health.* 2016;17(1):28. doi: 10.1186/s12903-016-0257-1.
16. Yamamoto Y, Takahahi T, To M, Nakagawa Y, Hayashi T, Shimizu T, et al. The Salivary IgA Flow Rate Is Increased by High Concentrations of Short-Chain Fatty Acids in the Cecum of Rats Ingesting Fructooligosaccharides. *Nutrients.* 2016;8(8):13. doi: 10.3390/nu8080500.
17. Marsh PD, Head DA, Devine DA. Ecological approaches to oral biofilms: control without killing. *Caries Research.* 2015;49 Suppl 1:46-54. doi: 10.1159/000377732.
18. Mira A. Oral Microbiome Studies: Potential Diagnostic and Therapeutic Implications. *Adv Dent Res.* 2018;29(1):71-7. doi: 10.1177/0022034517737024.

19. Lyngge Pedersen AM, Belstrom D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent.* 2019;80 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
20. Nascimento MM. Potential Uses of Arginine in Dentistry. *Adv Dent Res.* 2018;29(1):98-103. doi: 10.1177/0022034517735294.
21. 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.
22. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0: Cochrane; 2019
23. Kersten JHDBaJMSRaAMP. Endnote X9: Wageningen UR Library; 2019.
24. 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.
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. 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.
27. 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.
28. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.

29. Centre CTNC. Review Manager (RevMan) 5.3 ed: The Cochrane Collaboration; 2014.
30. Segura EP, Mendez L, Marquez E, Vargas AI, Gregorio KM, Martinez JL, et al. Effect of *Carya illinoensis*, *Quercus rubra* and *Smilax glycyphylla* extracts, pectin, and papain on the dental biofilm microorganisms. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2015;3(5):118-29.
31. Segura E, Méndez L, Márquez E, Vargas A, Gregorio K, Martínez J, et al. Effect of *Carya illinoensis*, *Quercus rubra* and *Smilax glycyphylla* extracts, pectin, and papain on the dental biofilm microorganisms. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2015;3:118-29.
32. Hartemink R, Quataert MCJ, Laere KMJ, Nout MJ, Rombouts F. Degradation and fermentation of fructo-oligosaccharides by oral Streptococci. *The Journal of applied bacteriology*. 1995;79:551-7.
33. Salli K, Söderling E, Hirvonen J, Gürsoy UK, Ouwehand AC. Influence of 2'-fucosyllactose and galacto-oligosaccharides on the growth and adhesion of *Streptococcus mutans*. *British Journal of Nutrition*. 2020;124(8):824-31. doi: 10.1017/S0007114520001956.
34. Suzuki I, Shimizu T, Senpuku H. Role of SCFAs for Fimbrillin-Dependent Biofilm Formation of *Actinomyces oris*. *Microorganisms*. 2018;6(4):114. doi: 10.3390/microorganisms6040114.
35. Lomax AR, Cheung LVY, Tuohy KM, Noakes PS, Miles EA, Calder PC. beta 2-1 Fructans have a bifidogenic effect in healthy middle-aged human subjects but do not alter immune responses examined in the absence of an in vivo immune challenge: results from a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(10):1818-28. doi: 10.1017/s0007114511007276.

36. Linardi M, Rosa O, Buzalaf M, Torres S. [In vitro utilization of fructooligosaccharide by streptococci mutans]. *Pesquisa odontológica brasileira = Brazilian oral research*. 2001;15:12-7.
37. Coogan MM, MacKeown JM, Galpin JS, Fatti LP. Microbiological impressions of teeth, saliva and dietary fibre can predict caries activity. *Journal of Dentistry*. 2008;36(11):892-9. doi: 10.1016 / j.jdent.2008.07.004.
38. Barrangou R, Altermann E, Hutkins R, Cano R, Klaenhammer TR. Functional and comparative genomic analyses of an operon involved in fructooligosaccharide utilization by *Lactobacillus acidophilus*. 2003;100(15):8957-62. doi: 10.1073/pnas.1332765100 %J Proceedings of the National Academy of Sciences.
39. Horikawa Y, Morohashi T, Sano T, Sakai N, Yamada S, Sasa R. Fructooligosaccharides Consumption Inhibits the Loss of Iron from the Incisor Enamel Surface in Gastrectomized Rat. *Biological trace element research*. 2006;112:263-71. doi: 10.1385/BTER:112:3:263.
40. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci*. 2002;27(7):703-14. doi: 10.1007/bf02708379.
41. Morohashi T, Sano T, Sakai N, Yamada S. Fructooligosaccharide consumption improves the decreased dentin formation and mandibular defects following gastrectomy in rats. 2005;11(6):360-4. doi: 10.1111 / j.1601-0825.2005.01129.x
42. Burne RA, Penders JE, Wexler DL, Jayaraman GC, Clancy KA. Regulation of fructan degradation by *Streptococcus mutans*. *Dev Biol Stand*. 1995;85:323-31.
43. Oki A, Yuliati Y. The effectivity of *Centella asiatica* extract on salivary neutrophils proliferation in severe early childhood caries. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2018;11:551-5.
44. Costa MSG, Ornelas F, Serrano AS, Buzalaf MAR. In situ evaluation of fructooligosaccharide on bovine dental enamel remineralization. *Journal of Dental Research*. 2001;80(4):1005-.

45. Aaboud M, Aad G, Abbott B, Abidinov O, Abeloos B, Abhayasinghe DK, et al. Combination of the Searches for Pair-Produced Vectorlike Partners of the Third-Generation Quarks at $\sqrt{s}=13$ TeV with the ATLAS Detector. *Phys Rev Lett.* 2018;121(21):211801. doi: 10.1103/PhysRevLett.121.211801.
46. Hartemink R, Quataert MC, van Laere KM, Nout MJ, Rombouts FM. Degradation and fermentation of fructo-oligosaccharides by oral streptococci. *J Appl Bacteriol.* 1995;79(5):551-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.1995.tb03176.x.
47. Maske TT, van de Sande FH, Arthur RA, Huysmans MCDNJM, 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.
48. Ojeda-Garcés JC, Oviedo-García E, Salas LA. *Streptococcus mutans* y caries dental %J CES Odontología. 2013;26:44-56.
49. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995;49:711-45. doi: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431.
50. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science.* 1998;280(5361):295-8. doi: 10.1126/science.280.5361.295.
51. Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol.* 2018;200(4):525-40. doi: 10.1007/s00203-018-1505-3.
52. Lomax AR, Cheung LV, Tuohy KM, Noakes PS, Miles EA, Calder PC. β 2-1 Fructans have a bifidogenic effect in healthy middle-aged human subjects but do not alter immune responses examined in the absence of an in vivo immune challenge: results from a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1818-28. doi: 10.1017/s0007114511007276.