

Remineralización de lesiones cariosas no cavitadas con barniz de flúor

Nápoles Canseco Fernanda¹, Nápoles Martínez Jesús¹, Covarrubias Flores José Raúl², García Muñoz Alejandro².

1) Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Clínica Odontológica Aragón. Estado de México.

2) Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Clínica Odontológica Aragón. Laboratorio de Investigación de la Clínica Odontológica Almaraz. Estado de México.

RESUMEN

Objetivo: Conocer los diferentes métodos para remineralizar la superficie dentaria, así como concientizar a la población mexicana de la existencia de estos métodos para la prevención de lesiones cariosas.

Resultados: Se analizaron un total de 38 artículos, en los cuales se encontró que el diente sufre a lo largo de toda su vida los procesos de remineralización y desmineralización; desafortunadamente, la mayoría de la población sufre de manera patológica la desmineralización, lo que da como resultado lesiones cariosas que aun estando en un estadio temprano pueden lograr remineralizarse de nuevo, ya sea con barnices, geles, pastas, etc.

Conclusión: La desmineralización dentaria es un proceso que la mayoría de los mexicanos sufre y que desafortunadamente no solo llega a estadios tempranos, sino que en muchas de las ocasiones es inútil remineralizar el diente, ya que se necesitan métodos restaurativos invasivos. El barniz de flúor es una muy buena opción para evitar la completa desmineralización dentaria.

ABSTRACT

Objective: To know that there are different methods to remineralize the dental surface, as well as to make the Mexican population aware of the existence of these methods for the prevention of carious lesions.

Results: A total of 38 articles were obtained, of which it was found that the tooth suffers remineralization and demineralization processes throughout its life, but unfortunately the majority of the population suffers pathologically from demineralization, which gives as carious lesions result that even being in an early stage can be remineralized again, either with varnishes, gels, pastes, etc.

Conclusions: Tooth demineralization is a process that the majority of Mexicans suffer and that unfortunately not only reaches early stages but in many cases it is useless to remineralize the tooth since invasive restorative methods are needed. Fluoride varnish is a very good option to avoid complete dental demineralization.

Palabras Clave: lesión cariosa, lesión de mancha blanca, desmineralización, remineralización, hidroxiapatita (ha).

Keywords: carious lesions, white spot lesion (wsl), demineralization, remineralization, hydroxyapatite (ha).



Laboratorio de Investigación Odontológica Almaraz, Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala.
Correo electrónico: alexandro_06@hotmail.com
Citar como: Nápoles CF, Pineda RM, García MA. Remineralización de lesiones cariosas no cavitadas con barniz de flúor.
Invest Clín Mexiq; 2022; 1 (3) : 23-30.

Introducción

La caries dental es una enfermedad pandémica que afecta a los dientes y se caracteriza por la desmineralización y la cavitación, lo que conduce a malestar y dolor, causando limitaciones en la función y afectando la estética facial¹. Se forma a través de una interacción compleja a lo largo del tiempo entre bacterias productoras de ácido y carbohidratos fermentables, y entre los factores, incluidos los dientes y la saliva².

Se produce debido a cambios en la ecología de la biopelícula de una población equilibrada de microorganismos a una que es acidógena, acidúrica y cariogénica. Este desequilibrio se desarrolla debido a la fermentación de la glucosa, que reduce el pH en las superficies de los dientes, lo que provoca una mayor desmineralización del tejido dental duro³.

La caries dental constituye un importante problema de salud bucal que afecta al 60-90% de los escolares y también a los adultos. La capacidad de tratar una lesión cariosa en la actualidad sin la necesidad de remover el tejido enfermo es uno de los mayores logros de la Odontología⁴.

Un objetivo al que actualmente los odontólogos se enfrentan, es el tratar las lesiones de caries no cavitadas de forma no invasiva mediante la remineralización, en un intento de prevenir la progresión de la enfermedad y mejorar la estética, la fuerza y la función⁵.

Esmalte dental

El esmalte se encuentra en la porción coronal que cubre la dentina subyacente. Se origina en el órgano del esmalte y es el tejido más duro del cuerpo⁶. Es una capa avascular, irreparable, más externa y protectora de la corona clínica, la cual resiste los efectos y fuerzas físico-químicas⁷. (Figura 1)



Figura 1. Anatomía dental. La anatomía general de los dientes humanos; las principales características del diente incluyen el esmalte, la dentina, la pulpa contenida dentro de la cámara pulpar; el conducto radicular, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. Figura modificada de Rodrigo S. Lacruz. *Physiol Rev.* 97 (3): 939-993

Consiste en subunidades estructurales delgadas, onduladas y muy alargadas que recorren todo el espesor del esmalte, denominadas prismas del esmalte. Están formados por cristales muy grandes de apatita, cuya longitud puede alcanzar hasta 100 μm y su número varía entre cinco y doce millones de prismas en la corona de un diente⁸.

La regulación del crecimiento organizado de los cristales de esmalte dental y su ensamblaje en varillas, dependen de las funciones adecuadas de las proteínas de la matriz extracelular del esmalte: amelogenina, la enamelina y la ameloblastina⁹.

Amelogénesis

La formación del esmalte está controlada por ameloblastos que lo producen en etapas para construir la capa de esmalte (etapa secretora) y alcanzar la mineralización final (etapa de maduración)¹⁰ (Figura 2)

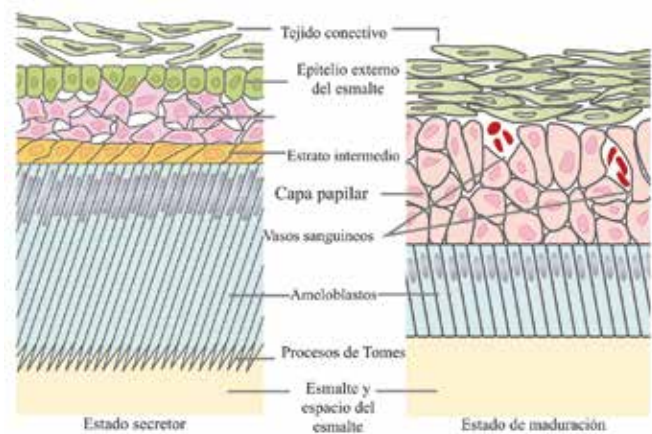


Figura 2. Ameloblastos en etapa secretora (A) y de maduración (B). A: Ameloblastos secretores altamente polarizados con el proceso de Tomes que se proyectan hacia el frente del esmalte en formación. B: Ameloblastos de maduración más corta. También se identifica el tejido conectivo, el epitelio externo del esmalte, el retículo estrellado, el estrato intermedio y las células de la capa papilar, así como la región del esmalte o del espacio del esmalte que está en contacto con el polo distal / apical de los ameloblastos. También se pueden ver vasos sanguíneos en los pliegues de las células de la capa papilar. Figura modificada de Rodrigo S. Lacruz. *En Physiol Rev.* 97 (3): 939-993.

La amelogénesis comienza con la etapa de campana del desarrollo del diente. Los ameloblastos se localizan en el epitelio interno del esmalte y experimentan una secuencia de etapas de maduración que finalmente les permiten producir una matriz de esmalte rica en proteínas. Una vez secretados por el ameloblasto, los gránulos de la matriz se agregan como nano esferas, que forman un marco tridimensional complejo para la disposición de los cristales de esmalte.

Al mismo tiempo, una serie de enzimas controlan la reabsorción de la matriz del esmalte, de modo que el esmalte dental finalmente consiste en un 95% en peso de mineral en forma de hidroxiapatita¹¹. Existen cinco etapas de amelogenesis, que incluyen: la etapa pre-ameloblastica, presecretora, secretora, de transición y maduración. De estas, la secretora y de maduración, son las más importantes.

Durante la etapa secretora, los ameloblastos secretan una serie de proteínas, incluidas amelogenina, ameloblastina, enamelin y MMP20. Estas, organizan la estructura naciente de los ameloblastos, que se componen de cintas de cristal largas y delgadas. En la etapa secretora, los ameloblastos construyen la longitud completa de las cintas de esmalte; sin embargo, esta matriz permanece solo parcialmente mineralizada hasta la etapa de maduración. Así, en esta etapa, el pH extracelular es de 7.23. Durante la etapa de maduración, las proteínas de la matriz son degradadas por una proteasa específica de la etapa y los cristales se desarrollan en sus formas finales endurecidas, esta es KLK4. Con la maduración de esmalte, la anhidrasa carbónica de tipo VI, secretada de la anhidrasa carbónica, puede catalizar la formación de CO₂ y H₂O desde ácido carbónico, formado por bicarbonato que amortigua los protones en el espacio del esmalte. Debido al transporte de protones y bicarbonato, se puede mantener el equilibrio entre el pH intra y extracelular de los ameloblastos¹².

El esmalte maduro tiene un 95% de minerales, un 1% de materia orgánica y un 4% de agua en peso. El mineral de esmalte se diferencia de la hidroxiapatita ideal, ya que incorpora HPO₄²⁻, CO₃²⁻, Na⁺, F⁻ y otros iones en su red de apatita¹³. El esmalte dental está compuesto principalmente de hidroxiapatita (HA), Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂, así como varias impurezas como carbonato y fluorur¹⁴.

Mineralización del esmalte en odontogénesis

Linde y colaboradores, en sus numerosas críticas, declaró que las proteínas no colágenas (PCN) polianiónicas, tales como la fosforina (PP-H) y proteoglicanos (PG), pueden ser responsables de la inducción y regulación de la mineralización durante dentinogénesis. El PP-H y uno de los grupos de PG pasan por alto la preentina y son transportados directamente al sitio de formación del mineral, dando así evidencia circunstancial de alguna función de estas moléculas en la formación de minerales.

Las proteínas g-carboxiglutamato pueden localizarse en procesos de odontoblastos, lo que sugiere un transporte intracelular directo. El PP-H o PG, primero liberado en la matriz, podría promover la formación de los cristales minerales iniciales, mientras que la acumulación adicional de PCN podría participar en la regulación del grado de formación de cristales. La fuerte afinidad de los iones de calcio con PP-H con los iones que son altamente móviles en la superficie de la molécula, pueden causar una difusión de iones de calcio facilitada que aseguraría una formación rápida de mineral de fosfato de calcio en hidroxiapatita. Diferentes procesos biológicos y bioquímicos regulan la formación y maduración del esmalte¹⁵.

Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Caries (ICDAS)

El Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Caries (ICDAS), es un sistema de puntuación clínica que permite la detección y evaluación de la actividad cariogénica. El ICDAS permite la detección del proceso de caries en cada etapa y la evaluación del estado de actividad del grado de evolución de caries¹⁶.

La presencia de áreas blancas de desmineralización paralelas al margen gingival cubiertas de placa es evidencia de que se ha producido una desmineralización cariosa¹⁷. A partir de este índice, las lesiones de manchas blancas se pueden clasificar como puntuación 1, que significa un cambio visual temprano en el esmalte. Cuando se ve húmedo, no hay evidencia de ningún cambio de color que pueda atribuirse a la actividad cariosa, pero después de un secado prolongado al aire durante 5 segundos, se ve una opacidad cariosa y puntuación 2, que indica un cambio visual distintivo en el esmalte cuando se ve húmedo¹⁸. (Figura 3)

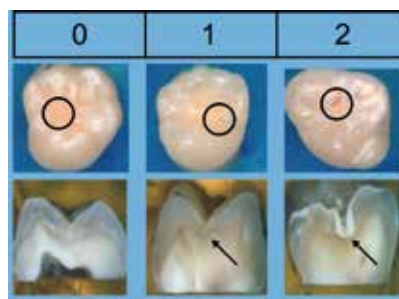


Figura 3. Códigos ICDAS de 0 a 2. Se pueden apreciar 6 imágenes, cada una seguida de un corte longitudinal. En el código 0 podemos ver un diente en estado sano, sin lesión de caries. Siguiendo con el código 1 se puede ver un premolar con una lesión de mancha blanca en la fosa central. Pero a medida que pasamos al código 2, esta lesión de mancha blanca progresa hasta el grado en que se puede ver una coloración blanquecina a nivel del esmalte. Figura extraída de la Dra. Andrea Ferreira Zandona, 2010. www.sdcep.org.uk

Las lesiones de manchas blancas (WSL) pueden ser no cariosas o cariosas. Para diferenciar entre ellas, el odontólogo debe primero limpiar y secar el área y luego evaluar de cerca las lesiones con aumento e iluminación adecuada. Las lesiones cariosas de manchas blancas aparecen rugosas, opacas y porosas; las lesiones no cariosas aparecen en su mayoría lisas y brillantes¹⁹.

Desmineralización y remineralización

En la actualidad, estos procesos se han definido en varios aspectos que incluyen la microbiología, la saliva, la composición mineral del diente, la cinética de desmineralización, la reversión de la desmineralización que se conoce como remineralización y los factores que contribuyen a la reversión del proceso²⁰.

Los procesos de desmineralización y remineralización coexisten en los dientes durante toda la vida de un individuo. En condiciones patológicas, la desmineralización supera a la remineralización. La fermentación de los carbohidratos de la dieta por bacterias acidógenas da como resultado la producción de ácidos como el ácido láctico, el ácido acetático y el ácido propiónico que desmineralizan el esmalte y la dentina²¹. La desmineralización es el proceso de eliminar los iones minerales de los cristales de HA (hidroxiapatita) de tejidos duros, por ejemplo, esmalte, dentina, cemento y hueso. La desmineralización es un proceso reversible; por lo tanto, los cristales de HA parcialmente desmineralizados en los dientes pueden crecer hasta su tamaño original si se exponen a ambientes bucales que favorecen la remineralización²². (Figura 4)

Las bacterias descomponen los carbohidratos fermentables como la glucosa, la sacarosa y la fructosa, lo que provoca un ambiente ácido que conduce a la desmineralización y a las lesiones cariosas resultantes²². *Streptococcus mutans*, es un agente etiológico primario de la caries dental. Los principales rasgos de virulencia asociados con la cariogenicidad de *S. mutans* son la producción de ácido a partir de carbohidratos dietéticos fermentables, la tolerancia a los ácidos y la formación de exopolisacáridos (EPS). La producción de ácido promueve la desmineralización del esmalte dental y la tolerancia al ácido confiere supervivencia en el entorno de pH bajo dentro de las placas dentales. El EPS favorece la formación de biopelículas acidógenas en la superficie del diente, que son bioagregados resistentes al cepillado mecánico²³.

La combinación de la sacarosa de los alimentos con las bacterias de la superficie del diente produce un ácido que provoca la pérdida de calcio de la capa de esmalte de la corona²⁴.

Las frutas comúnmente tienen ácidos carboxílico o cítrico. El ion hidronio formado por los ácidos carboxílicos se une fácilmente al fosfato, formando cationes fosfato. Estos cationes pueden formar un complejo de quelación de ácido de calcio, desunido iones minerales en la red circundante causando una desmineralización generalizada. Alternativamente, y más raramente, estos pueden permanecer en las proximidades de la capa de hidroxiapatita, con una desmineralización mínima²². La desmineralización se produce a partir del sustrato ácido o la fermentación de carbohidratos por microorganismos acidogénicos, causando una lesión al esmalte de forma superficial. La continuación de la desmineralización conduce a la cavitación en la superficie dentaria²⁵.

Por lo tanto, cada vez que penetra azúcar en un biofilm cariogénico y se convierten en ácidos por el metabolismo bacteriano, el fluido de biopelícula se convierte en infrasaturada con respecto al mineral del esmalte²⁶.

La saliva actúa como una fuente constante de calcio y fosfato que ayuda a mantener la sobresaturación con respecto a los minerales dentales, inhibiendo así la desmineralización de los dientes en períodos de pH bajo, y promueven la remineralización dental cuando el pH vuelve a su estado neutral; además de su acción limpiadora y antibacteriana²².

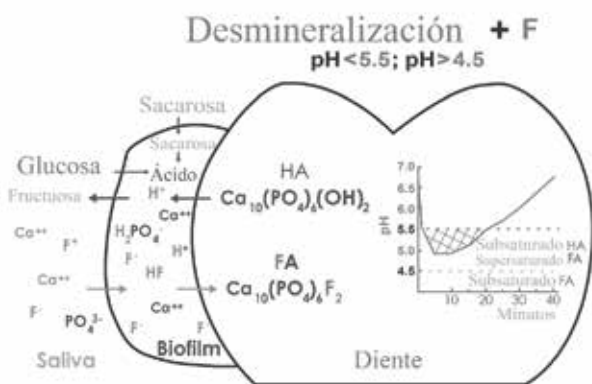


Figura 4. **DESMINERALIZACIÓN.** Desmineralización del esmalte en presencia de Fluoruro (F) en biofilm dental. Los azúcares (sacarosa, glucosa, fructosa) se convierten en ácidos en la biopelícula. Cuando el pH desciende por debajo de 5.5, se alcanza una subsaturación con respecto a la hidroxiapatita (HA) en el fluido de la biopelícula, lo que provoca la disolución del mineral. Sin embargo, si el pH es superior a 4.5 y el F está presente, el fluido de la biopelícula está sobresaturado con respecto a la fluorapatita (FA) y hay precipitación de minerales en el esmalte. Como consecuencia, se reduce la desmineralización neta. Figura modificada de Jaime Aparecido Cury. Investigación Oral Brasileña. 2009; 23: 23-30.

La remineralización dental es el proceso de llevar minerales del entorno circundante (es decir, saliva, biopelícula) a estructuras dentales parcialmente desmineralizadas, crear precipitados minerales amorfos en los espacios intercristales. La remineralización puede ocurrir naturalmente o ser inducida por terapias²⁷. (Figura 5)

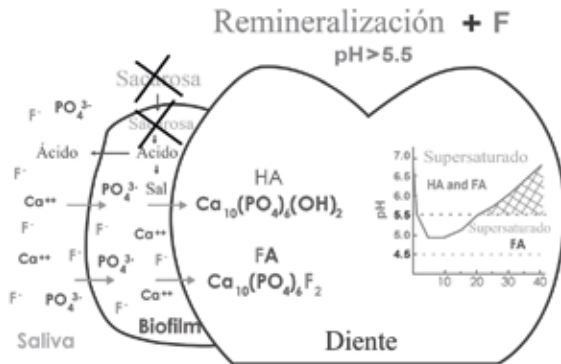


Figura 5. **REMINERALIZACIÓN.** Remineralización del esmalte en presencia de F en biofilm dental. Una vez que ha cesado la exposición a los azúcares, los ácidos de la biopelícula se eliminan mediante la saliva y se convierten en sales. Como resultado, el pH aumenta a 5.5 o más, el fluido de la biopelícula está sobresaturado con respecto a HA y FA. Por tanto, el Ca y el Pi perdidos por el esmalte se pueden recuperar de forma más eficaz si F todavía está presente en la biopelícula. Figura modificada de Jaime Aparecido Cury. Investigación Oral Brasileña. 2009; 23: 23-30.

Los iones solubles de calcio-fosfato crean una forma resistente a los ataques de los ácidos y aceleran la remineralización²⁸. Los tratamientos de remineralización del esmalte consisten en agentes como F o pastas dentales que contienen fosfopéptido de caseína y fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP), que se aplican a las lesiones de manchas blancas²⁹. A continuación se hablará de algunos de los más importantes.

Fluoros

Black y McKay observaron por primera vez el efecto preventivo del F (flúor) en Colorado Springs a principios del siglo XX. En 1931, Churchill identificó una mayor concentración de F en el agua de Colorado Springs. Este descubrimiento animó a Dean a realizar varias intervenciones poblacionales con agua fluorada para prevenir la caries a nivel poblacional. Su trabajo sirvió de base por décadas para prevención de caries poblacionales mediante el uso de agua fluorada. En la década de 1970, se introdujo el nuevo concepto de comprensión de caries y la acción anticariogénica del F. Se estableció que el F controla la caries principalmente a través de su efecto tópico³⁰. El fluoruro actúa para reducir la prevalencia y severidad de la caries dental.

Existen múltiples mecanismos por los que actúa el flúor:

- Mediante la reducción de la desmineralización del esmalte en presencia de ácidos producidos por bacterias cariogénicas en la placa dental las cuales descomponen los carbohidratos fermentables.
- A través de la remineralización de caries de esmalte prematuro, por medio de la inhibición de la actividad bacteriana en la placa dental³¹.

En los sistemas de agua comunitarios que agregan fluoruro, el Servicio de Salud Pública recomienda una concentración óptima de fluoruro de 0,7 miligramos / litro (mg / L). Esta guía es la concentración que proporciona el mejor equilibrio de protección contra la caries dental al tiempo que limita el riesgo de fluorosis dental³². Los F se dividen en dos grupos según su forma de acción: sistémicos y tópicos (local). Los F sistémicos (agua, leche o sal, suplementos fluorados como tabletas, gotas o pastillas) se ingieren y se incorporan al esmalte dental durante el desarrollo de los dientes. También brindan cierta protección tópica a los dientes ya erupcionados como reservorio de F en la mucosa oral y la saliva. Los F tópicos (pasta dental, enjuagues bucales, barnices, geles, espumas o dispositivos fluorados de liberación lenta) reducen la desmineralización del esmalte, promueve la remineralización y deshabilita el metabolismo de las bacterias en la placa dental²⁹.

No cabe duda de que el fluoruro tópico es un elemento importante en la prevención de la caries dental y tiene un potencial efectivo para prevenir la desmineralización y mejorar la remineralización; las formas más comunes de aplicación tópica de fluoruro son pasta dental, enjuague bucal, geles y barnices. Entre estas opciones, el barniz de fluoruro ha ganado popularidad debido a su alta concentración y seguridad durante la aplicación. Sin embargo, el efecto preventivo del fluoruro tópico depende de su presencia constante en la cavidad bucal y también de la higiene oral del paciente³³.

Barniz de fluoruro

Los primeros barnices de fluoruro se desarrollaron durante la década de 1960 (barniz de fluoruro de sodio Duraphat®) y 1970 (barniz de fluoruro de silano Fluor Protector®) para prolongar el tiempo de contacto entre el fluoruro y el esmalte. Los barnices de fluoruro se adhieren al esmalte y el fluoruro de calcio formado después de la aplicación actúa como un depósito de fluoruro a largo plazo³⁴.

Las ventajas de los barnices de fluoruro son su sencilla aplicación y el contacto prolongado que tienen con la superficie desmineralizada del esmalte. También son un complemento importante en el control y el tratamiento de las lesiones de manchas blancas³⁵.

El mecanismo de acción consiste en la formación intraoral de depósitos de fluoruro debido a la formación de pares de iones de fluoruro de calcio (CaF₂) que son retenidos en el esmalte y en la placa dental, a lo que se libera lentamente para ayudar a inhibir la pérdida de minerales durante la desmineralización³⁶.

El fluoruro se puede incorporar gradualmente a los cristales de fluorapatita en la superficie del diente, haciendo que la superficie sea más resistente a la disolución del ácido. El flúor potencializa la remineralización del esmalte, aumentando la velocidad del proceso de remineralización y el contenido mineral de las lesiones cariosas tempranas. La incorporación de fluoruro también hace que el mineral depositado sea menos soluble en ácido³⁷.

En las lesiones cariosas incipientes activas, el fluoruro se acumula en la placa bacteriana y la saliva como fluoruro de calcio en resultado a la aplicación tópica de fluoruro, como barnices y geles. El ambiente ácido reaccionará con la superficie del esmalte estimulando la disolución de fluoruro de calcio disponible para inhibir la desmineralización y mejorar la remineralización³⁸.

Discusión

Al realizar este artículo notamos que hace falta una gran cantidad de información acerca de los porcentajes de caries en adultos en México y en el mundo, así como estudios no recientes en cuanto como afecta la caries dental a la población. Siendo México uno de los países con menos información preventiva, notamos que es uno de los más altos en cuanto al porcentaje de caries infantil.

Desafortunadamente la dieta de un mexicano no es la más balanceada, ni la más correcta en cuanto a calidad y cantidad, esto nos lleva a pensar que aún desde el punto de vista nutricional, somos un país con poca información al alcance.

Por lo cual su dieta está basada mayoritariamente en carbohidratos, lo que ha llevado a tomar medidas de etiquetado en la mayoría de los productos, para crear un poco de conciencia en lo que se va a consumir.

La desmineralización es un proceso complejo, el cual se da a partir de los carbohidratos y la interacción de diversos factores tales como: anatomía del diente, saliva, biofilm, pH; y que da como resultado la pérdida de minerales en la superficie del diente. El fomento de hábitos higiénicos adecuados desde los primeros años de vida no se implementa como forma preventiva del proceso carioso, debido a que la medicina preventiva en todos los ámbitos es mal remunerada y poco apreciada.

La educación debería incluir a los dentistas, ya que independientemente de la atención pública y privada odontológica, estos métodos preventivos (barnices, geles, espumas o dispositivos fluorados) no son usados muy frecuentemente; aunado a que las personas se atienden en una etapa tardía en la cual dichos métodos son inútiles.

Los barnices fluorados son una muy buena opción tanto para el odontólogo como para el paciente, por su fácil aplicación, ya que no requiere de gran equipo e instrumental, así como de gran cantidad de tiempo para ambas partes. Otra de las grandes ventajas que poseen los barnices fluorados es que son un tratamiento atraumático, por consiguiente al paciente le resulta cómodo y práctico, puesto que no requiere uso de anestésicos ni de un aislamiento absoluto.

Uno de los inconvenientes de este tratamiento, es que solo dura alrededor de 3 a 5 meses, dependiendo de los componentes de la marca a elegir. Sin embargo, son más los beneficios obtenidos que las desventajas, además es un gran auxiliar en la prevención de las lesiones cariosas, pero no debemos olvidar las medidas de higiene oral día a día, porque al final es lo más importante.

Conclusión

La remineralización del esmalte es un tema que ha sido ampliamente estudiado las últimas décadas. Debido a esto, se han fabricado diferentes métodos para poder llegar a lograr dicho suceso, esto ha sido de vital importancia en la nueva era odontológica, la cual es totalmente preventiva. Dentro del análisis expuesto, podemos dar por hecho que una de las más fáciles y efectivas formas de mineralizar una superficie dentaria es a través del barniz fluorado, debido a la comodidad que este ofrece.

Referencias bibliográficas

1. Arifa MK, Ephraim R, Rajamani T. Recent Advances in Dental Hard Tissue Remineralization: A Review of Literature. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2019;12(2):139-144. doi:10.5005/jp-journals-10005-1603
2. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo EC, Chu C. A Review of the Common Models Used in Mechanistic Studies on Cariology Research. Published online 2017. doi:10.3390/dj5020020
3. Megantoro A, Indonesia U, Indonesia U. The Effect of Biodentine. Published online 1968:1117-1123.
4. Atabek D, Oztas N. Effectiveness of ozone with or without the additional use of remineralizing solution on non-cavitated fissure carious lesions in permanent molars. *European Journal of Dentistry*. 2011;5(4):393-399. doi:10.1055/s-0039-1698911
5. Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. Critical review in oral biology & medicine: New approaches to enhanced remineralization of tooth enamel. *Journal of Dental Research*. 2010;89(11):1187-1197. doi:10.1177/0022034510376046
6. Cuéllar Rivas E, Pustovrh Ramos MC. El papel de la enamolisina (MMP-20) en el desarrollo dentario. Revisión sistemática. *Revista Facultad de Odontología*. 2015;27(1). doi:10.17533/udea.rfo.v27n1a8
7. Qamar Z, Rahim ZBHA, Chew HP, Fatima T. Influence of trace elements on dental enamel properties: A review. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2017;67(1):116-120.
8. Pajor K, Pajchel L, Kolmas J. Hydroxyapatite and fluorapatite in conservative dentistry and oral implantology-a review. *Materials*. 2019;12(7). doi:10.3390/ma12172683
9. Mazumder P, Prajapati S, Bapat R, Moradian-Oldak J. Amelogenin-Ameloblastin Spatial Interaction around Maturing Enamel Rods. *Journal of Dental Research*. 2016;95(9):1042-1048. doi:10.1177/0022034516645389
10. Pham C-D, Smith CE, Hu Y, Hu JC-C, Simmer JP, Chun Y-HP. Endocytosis and Enamel Formation. *Frontiers in Physiology*. 2017;8(July):1-14. doi:10.3389/fphys.2017.00529
11. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Archives of Oral Biology*. 2017;83(June):272-281. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.08.008
12. Ji M, Xiao L, Xu L, Huang S, Zhang D. How pH is regulated during amelogenesis in dental fluorosis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(5):3759-3765. doi:10.3892/etm.2018.6728
13. Simmer JP, Fincham AG. Molecular mechanisms of dental enamel formation. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*. 1995;6(2):84-108. doi:10.1177/10454411950060020701
14. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *Journal (Canadian Dental Association)*. 2003;69(11):722-724.
15. Caruso S, Bernardi S, Pasini M, et al. 322 The Process of Mineralisation in the Development of Human Tooth. Vol 17.
16. Dikmen B. Icdas li Criteria (International Caries Detection and Assessment System). *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*. 2015;49(3):63. doi:10.17096/jiufd.38691
17. Iijima Y. Early detection of white spot lesions with digital camera and remineralization therapy. *Australian Dental Journal*. 2008;53(3):274-280. doi:10.1111/j.1834-7819.2008.00062.x
18. Dai Z, Liu M, Ma Y, et al. Effects of Fluoride and Calcium Phosphate Materials on Remineralization of Mild and Severe White Spot Lesions. *BioMed Research International*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/1271523
19. Guzmán-Armstrong S, Chalmers J, Warren JJ. White spot lesions: Prevention and treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2010;138(6):690-696. doi:10.1016/j.ajodo.2010.07.007

20. Featherstone JDB. Dental caries: A dynamic disease process. *Australian Dental Journal*. 2008;53(3):286-291. doi:10.1111/j.1834-7819.2008.00064.x
21. Sheean et al. 2013. 基因的改☒NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1-7. doi:10.1016/j.dental.2013.07.013.Biomimetic
22. Neel EAA, Aljabo A, Strange A, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. *International Journal of Nanomedicine*. 2016;11:4743-4763. doi:10.2147/IJN.S107624
23. Hasibul K, Nakayama-Imaohji H, Hashimoto M, et al. D-Tagatose inhibits the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(1):843-851. doi:10.3892/mmr.2017.8017
24. Tsai MT, Wang YL, Yeh TW, et al. Early detection of enamel demineralization by optical coherence tomography. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-9. doi:10.1038/s41598-019-53567-7
25. Wu J, Donly ZR, Donly KJ, Hackmyer S. Demineralization Depth Using QLF and a Novel Image Processing Software. 2010;2010. doi:10.1155/2010/958264
26. Cury, JA; Tenuta L. Enamel remineralization: controlling the caries disease or treating early caries lesions? Dental caries☒: the disease and its signals Enamel remineralization. *Brazilian Oral Research*. 2009;23:23-30.
27. González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. *Advances in dental research*. 2018;29(1):55-59. doi:10.1177/0022034517740124
28. Aras A, Celenk S, Dogan M, Bardakci E. Comparative evaluation of combined remineralization agents on demineralized tooth surface. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(11):1546-1552. doi:10.4103/njcp.njcp_188_19
29. Šket T, Kukec A, Kosem R, Artnik B. The history of public health use of fluorides in caries prevention. *Zdravstveno Varstvo*. 2017;56(2):140-146. doi:10.1515/sjph-2017-0018
30. Fernández-Ferrer L, Vicente-Ruiz M, García-Sanz V, et al. Enamel remineralization therapies for treating postorthodontic white-spot lesions: A systematic review. *Journal of the American Dental Association*. 2018;149(9):778-786. doi:10.1016/j.adaj.2018.05.010
31. Pollick H. The Role of Fluoride in the Prevention of Tooth Decay. *Pediatric Clinics of North America*. 2018;65(5):923-940. doi:10.1016/j.pcl.2018.05.014
32. For Fluoride Concentration in Drinking Water for the Prevention of Dental Caries Services Federal Panel on Community Water Fluoridation. Vol 130.
33. Zadeh Moghadam NC, Seraj B, Chiniforush N, Ghadimi S. Effects of laser and fluoride on the prevention of enamel demineralization: An in vitro study. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2018;9(3):177-182. doi:10.15171/jlms.2018.32
34. Seppä L. Fluoride varnishes in caries prevention. *Medical Principles and Practice*. 2004;13(6):307-311. doi:10.1159/000080466
35. De Godoi FA, Carlos NR, Bridi EC, et al. Remineralizing effect of commercial fluoride varnishes on artificial enamel lesions. *Brazilian Oral Research*. 2019;33. doi:10.1590/1807-3107BOR-2019.VOL33.0044
36. Shen P, Bagheri R, Walker GD, et al. Effect of calcium phosphate addition to fluoride containing dental varnishes on enamel demineralization. *Australian Dental Journal*. 2016;61(3):357-365. doi:10.1111/adj.12385
37. Gao SS, Zhang S, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries remineralisation and arresting effect in children by professionally applied fluoride treatment - a systematic review. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):1-9. doi:10.1186/s12903-016-0171-6
38. Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZM, de Oliveira Rocha R. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*. 2016;147(2):84-91. doi:10.1016/j.adaj.2015.06.018