



Casos Clínicos

EFFECTIVIDAD IN VITRO DE AGENTES REMINERALIZANTES: REVISIÓN DE LA LITERATURA

IN VITRO EFFECTIVENESS OF REMINERALIZING AGENTS: LITERATURE REVIEW

MELISA GONZÁLEZ-QUINTERO

Grado académico: Cirujano Dentista. Especialista en Odontopediatría.

Adscripción: Especialidad en Odontopediatría,

Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa,

melisa.gq1@gmail.com

iD 000 9-0003-4909-7958

MARICELA RAMÍREZ-ÁLVAREZ

Grado académico: Cirujano Dentista. Doctorado en Investigación Odontológica.

Adscripción: Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa, dra.

maricela_odontologia@uas.edu.mx

iD 0000-0001-5562-5751

MARIANA MELISA AVENDAÑO-FELIX

Grado académico: Químico Farmacéutico Biólogo, Maestría en Biotecnología de Salud, Doctorado en Ciencias Biomédicas.

Adscripción: Maestría en Rehabilitación Oral Avanzada. Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa,

marianaavendano@uas.edu.mx

iD 0000-0003-0223-4823

JESÚS EDUARDO SOTO-SAINZ

Grado académico: Cirujano Dentista. Maestría en Odontología Integral Avanzada,

Doctorado en Ingeniería y Ciencia de los Materiales.

Adscripción: Maestría en Rehabilitación Oral Avanzada. Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa,

eduardosotosainz@uas.edu.mx

iD 0000-0002-3812-1727

ERIKA DE LOURDES SILVA-BENÍTEZ*

Grado académico: Médico Estomatólogo, Maestría en Odontología Integral Avanzada, Doctorado en Ingeniería y Ciencia de los Materiales

Adscripción: Maestría en Rehabilitación Oral Avanzada. Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Sinaloa,

erikasilva@uas.edu.mx

iD 0000-0002-5913-528X

*AUTOR CORRESPONSAL:

Erika de Lourdes Silva Benítez
Facultad de Odontología,
Universidad Autónoma de Sinaloa

Josefa Ortiz de Domínguez
S/N y Avenida de las
Américas, CP. 80010.

Culiacán, Sinaloa, México

E-mail: erikasilva@uas.edu.mx

Teléfono: 6672009346



Casos Clínicos

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión de los estudios publicados que evalúen el efecto *in vitro* de agentes remineralizantes en esmalte.

Método de recolección de datos: Se realizó una búsqueda de la literatura utilizando Scielo, Science direct, Springer link y LILACS. Se seleccionaron publicaciones del 2012 al 2022, que realizaran análisis *in vitro*.

Desarrollo: La caries provoca una destrucción localizada en las superficies de los tejidos duros dentales como consecuencia de la fermentación de carbohidratos que favorecen a la formación de ácidos por parte de las bacterias. Esta puede causar dolor e infección y en casos avanzados llegar hasta el tejido pulpar. Es por esto que el tratamiento preventivo de lesiones cariosas es muy importante, con esta finalidad se han utilizado una amplia gama de recursos químicos que varían en su composición y presentación. En la actualidad existen diversos materiales dentales alternativos y técnicas para prevenir y arrestar el proceso de esta enfermedad.

Conclusiones: El fosfopéptido de caseína y fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP), fosfosilicato de calcio y sodio (CSP), fluoruro de sodio (NaF), arginina (Arg), y el fluoruro diamino de plata (FDP), han mostrado efectos favorecedores *in vitro* para el proceso de remineralización dental.

Palabras clave: Agentes remineralizantes, caries, remineralización dental, esmalte, *in vitro*.



Casos Clínicos

ABSTRACT

Objective: To conduct a review of the literature selecting current studies that evaluated the effect of distinct agents on enamel remineralization *in vitro*. **Method of data collection:** The literature review was carried out using the data bases Scielo, Science direct, Springer link and LILACS, publications from the years 2016 to 2023, whose studies were carried out In vitro. **Development:** Dental caries causes destruction of the hard surfaces of teeth by carbohydrate fermentation that produces the formation of acids by bacteria. This disease can cause pain, infection and in advanced cases it can affect pulp tissue. For this reason, preventive treatments are very important, following this objective, we can find a wide range of chemical resources that have been used with different composition and presentation, so there are several alternatives of dental materials and techniques to prevent and arrest this process. **Conclusions:** Among the materials studied, Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP), calcium sodium phosphosilicate (CSP), sodium fluoride (NaF), arginine (Arg) and silver diamine fluoride (SDF) stood out; in all of them, favorable effects were found for the dental remineralization process.

Keywords: Remineralizing caries agents, Dental enamel remineralization, *in vitro*



Casos Clínicos

INTRODUCCIÓN

La caries dental es un problema de salud pública que afecta aproximadamente a 560 millones de niños ⁽¹⁾ con una alta prevalencia tanto en dentición primaria como permanente ⁽²⁾. En la década de los 70 se definía como una enfermedad infecciosa capaz de provocar destrucción localizada de tejido dental por la acción de bacterias ⁽³⁾, por lo que se trataba radicalmente, removiendo cualquier remanente de caries en dentina, eliminando esmalte para liberar paredes y márgenes que pudieran interferir con la adaptabilidad de la futura restauración ⁽⁴⁾. Actualmente, se conoce como una enfermedad dinámica multifactorial, mediada por el biofilm e impulsada por el azúcar que da como resultado un desequilibrio entre la desmineralización y remineralización de los tejidos duros dentales ^(5,6). Por lo que dentro de este enfoque su tratamiento se basa en los principios de la Odontología de Mínima Invasión (OMI), removiendo la menor cantidad de tejido posible ⁽⁷⁾ y a su vez remineralizarlo.

Debido a que la remineralización puede verse obstaculizada por una biodisponibilidad limitada de calcio y fosfato, se han desarrollado distintas formulaciones de agentes remineralizantes ⁽⁸⁾ con la finalidad de garantizar un suministro constante de estos iones ⁽⁹⁾.

OBJETIVO

Realizar una revisión de literatura identificando estudios que evalúen el efecto *in vitro* de agentes remineralizantes en el esmalte dental.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizaron las bases de datos Scielo, Science direct, Springer link y LILACS utilizando las palabras clave: "Dental enamel", "Tooth enamel", "*in vitro* remineralization". Con la finalidad de obtener artículos indexados sobre la efectividad *in vitro* de los agentes remineralizantes. Se seleccionaron 25 artículos publicados entre el 2016 a 2023.



Casos Clínicos

DESARROLLO DEL TEMA

REMINERALIZACIÓN

El termino remineralización ha sido utilizado para describir la ganancia mineral ⁽¹⁰⁾. Este proceso ocurre naturalmente en cavidad oral, donde los dientes pasan por periodos de desmineralización y remineralización ⁽¹¹⁾ que tiende a neutralizar las lesiones cariosas incipientes ⁽¹²⁾.

Se presenta como un intercambio iónico activo y permanente entre el esmalte y el medio bucal, cuando el pH salival es mayor a 5.5 y existen concentraciones de calcio y fosfato superiores al producto de solubilidad de la hidroxiapatita (HA) ⁽¹²⁾. Este proceso se puede ser afectado cuando hay placa microbiana, ya que se pierde una cantidad sustancial de iones minerales de HA, lo que produce cavidades en este tejido ⁽¹³⁾.

El tratamiento de caries está cambiando de la aplicación de tratamientos radicales a la OMI ⁽¹⁴⁾, donde un abordaje efectivo se basa en la prevención primaria⁽¹⁵⁾, aplicación temprana de agentes remineralizantes ⁽¹⁶⁾ y uso de bacteriostáticos ⁽⁵⁾.

La terapia de remineralización está indicada como complemento preventivo para reducir la caries en pacientes con alto riesgo ⁽¹⁷⁾. Además, se ha propuesto como un tratamiento para reparar el esmalte en casos de lesiones de manchas blancas ⁽¹⁸⁾, donde después de su uso se ha encontrado que la superficie del esmalte recupera su microdureza gracias a la remineralización ⁽¹⁸⁾.

Un agente remineralizante ideal debe ser capaz de remineralizar la lesión en tres dimensiones ⁽¹⁹⁾, proporcionar fosfato, evitar la formación de cálculo, funcionar en un pH ácido, aumentar las propiedades remineralizantes de la saliva y funcionar en pacientes con xerostomía ^(11,20,21).

Hasta el momento, el flúor es el agente remineralizante más estudiado y usado, aunque se ha reportado una efectividad limitada para reducir la desmineralización ⁽²²⁾. Por esta razón, se han desarrollado nuevos materiales que aumenten la concentración de minerales en el esmalte desmineralizado ⁽²³⁾. Gonzalez Cabezas y col. ⁽⁹⁾ clasificaron estos



Casos Clínicos

materiales en cuatro grupos de acuerdo a su mecanismo de acción

TABLA 1. AGENTES REMINERALIZANTES CLASIFICADOS SEGÚN SU MECANISMO DE ACCIÓN

Aumentan la saturación de minerales	Modificadores de biofilm	de Modificadores de biofilm	de Péptidos autoensamblantes
Flúor sódico ^(24,25)	Xilitol ⁽²⁶⁾	Miel ⁽²⁷⁾	P11-4 ^(28–30)
Fosfopeptido de caseína y fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP) ^(31–33)	Arginina ^(34–36)	Jengibre ⁽²⁷⁾	
Fosfopeptido de caseína y fosfato amorfo adicionado con flúor (CPP-ACPF) ^(33,37)	Arginina ^(34–36)	Cacao ⁽²⁷⁾	
Fluoruro diamino de plata ^(38–41)		Curcumina ⁽⁴²⁾	
Fosfosilicato de calcio y sodio ^(43–45)			
Nanohidroxiapatita ^(19,46)			

AGENTES QUE AUMENTAN LA SATURACIÓN DE MINERALES

FLUORURO DE SODIO (NaF)

Del grupo de agentes que aumentan la saturación de minerales, el agente más estudiado es el fluoruro de sodio (NaF). Este un nutriente esencial que forma parte de los elementos para el desarrollo del ser humano, además de ser un mineral que previene la caries dental⁽⁴⁷⁾. Con esta finalidad puede aplicarse de forma sistémica y tópica; esta última, fortalece los dientes presentes en cavidad oral, ya que el flúor se incorpora a su superficie brindando protección local ⁽⁴⁸⁾.

Veeramani comparó el efecto del NaF al 0.25% combinado con fosfato de sacarosa de calcio (CaSP) al 5%, evaluando su microdureza. Se observó que al usar estos agentes en conjunto presentaron remineralización, pero no hubo diferencia significativa entre el uso de CaSP por sí solo y combinado con NaF ⁽²⁵⁾.

Bandeekar, comparó el barniz de NaF al 5% con fosfopeptido de caseína y fosfato amorfo adicionado con flúor (CPP-ACP), nanohidroxiapatita



Casos Clínicos

(nHAP) y fluoruro diamino de plata (FDP) al 38%. Todos los agentes mostraron una remineralización del esmalte dental, pero se encontró mayor precipitación de minerales al utilizar NaF, seguido por el FDP, nHAP y CPP-ACP (19).

FLUORURO DIAMINO DE PLATA (FDP)

El FDP una solución tópica que contiene plata, amoníaco y fluoruro, su fórmula química es $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{F}$. Es un compuesto seguro, eficaz, eficiente, no invasivo y rentable en el manejo de la caries. Su efecto adverso más significativo es la tinción oscura permanente de la lesión donde se aplica (49).

En su concentración al 38% ha sido comparado con el nitrato de plata y fluoruro de potasio, observándose que el FDP fue más efectivo para promover la remineralización comparado con los otros compuestos (38). Punyanirum y col., compararon el uso de FDP en conjunto con NaF de 1000 ppm y NaF solo. Se presentó una mayor ganancia mineral al usar el FDP y NaF juntos, comprobando que el uso complementario del FDP al 38% mejora la remineralización de las lesiones cariosas (39). Por lo contrario, Yu y col. reportaron mayor eficacia del FDP sobre el NaF al 5% (41), no encontraron diferencia significativa en sus resultados al utilizar ambos agentes en conjunto (41).

El FDP es un agente que en sus presentaciones comerciales se puede encontrar a distintas concentraciones. En el estudio de Scarpelli y col., compararon el FDP al 38%, dos presentaciones comerciales de este al 30% y nanopartículas de plata. Al evaluar la microdureza, la presentación al 38% mostró mejores resultados que las nanopartículas de plata, pero todos los agentes presentaron una mejora progresiva de la microdureza. También se observó una mejora en la remineralización interna del esmalte con las dos concentraciones de FDP (40).

Fosfopeptido de caseína y fosfato de calcio amorfo (CPP-ACP)

Otro agente que ha sido evaluado in vitro es el fosfopeptido de caseína



Casos Clínicos

y fosfato amorfo (CPP-ACP). Esta es una proteína de la leche, de origen natural, a partir de la cual se formó una tecnología de remineralización a base de proteínas que genera un cambio beneficioso en la ecología microbiana de la placa dental (50).

Al comparar el CPP-ACP con fluoruro de fosfato acidulado y una pasta dental con contenido de hidroxiapatita, fluoruro y xilitol; se reportó un aumento de la microdureza en todos estos agentes y observando que poseen una capacidad similar de remineralización (32).

Cuando al CPP-ACP se le agrega flúor al 0.2% forma el fosfopeptido de caseína y fosfato amorfo adicionado con flúor al (CPP-ACPF) (51). De acuerdo con Thimmaia, el CPP-ACPF, por la ganancia de contenido mineral observado en sus pruebas, presenta mejor potencial de remineralización, ya que tiene mayor contenido mineral de calcio y fosfato al compararlo con la nanohidroxiapatita y el fosfato tricálcico (TCP) (37).

Tanto el CPP-ACP como el CPP-ACPF han mostrado una reducción en la profundidad de las lesiones de caries y aumento de contenido mineral in vitro, observándose mayor efectividad a partir de las 12 semanas (33).

Bhat y Nouralahian evaluaron el CPP-ACP y fosfato tricálcico; observando que ambos aumentan la microdureza del esmalte, produciendo remineralización similar en lesiones de caries artificial (31,32).

FOSFOSILICATO DE CALCIO Y SODIO (CSP)

El fosfosilicato de sodio y calcio se desarrolló como un material regenerativo óseo a principios de la década de los 70. Este es un material fue diseñado en base a vidrios bioactivos. Estos contiene calcio, sodio, fosfato y sílice, todo como una matriz amorfa (52). En el mercado podemos encontrar productos que contienen vidrios bioactivos como componente principal. Este es el caso de Novamin (53), que contiene fosfosilicato de sodio y calcio (52).

Al comparar el grado de remineralización in vitro de Novamin y otra pasta dental que libera iones de calcio, fosfato y flúor (biomin F), se observó



Casos Clínicos

la remineralización de esmalte previamente desmineralizado con ambos productos, aunque biomin F mostro un mayor aumento en la microdureza (45). Al evaluar los cambios en el contenido mineral in vitro que genera el uso de novamin contra CPP-ACP, este último mostro mayor potencial de remineralización (44).

NANOHIIDROXIAPATITA

La hidroxiapatita (HA) es una fuente importante de calcio y fosfato. Es el componente principal del esmalte y se ha reportado que es clave en su remineralización. Con el desarrollado de la nanotecnología se ha producido la nanohidroxiapatita, que presenta cristales que de entre 50 y 1000 nm (54).

La nanohidroxiapatita ha sido propuesta como otra alternativa para la remineralización del esmalte dental. Haghgoo y col., evaluaron su efectividad in vitro contra novamin en lesiones cariosas en dientes primarios; se observó que ambos mostraron capacidad de remineralizar sin presentar diferencia significativa en sus resultados (46).

Al compara la remineralización in vitro de este compuesto contra un bárniz de NaF, FDP y CPP-ACP; se reportó que NaF y FDP obtuvieron resultados similares, seguidos por la nanohidroxiapatita y el CPP-ACP (19).

AGENTES MODIFICADORES DE BIOFILM

XILITOL

El xilitol es un compuesto alcohólico presente de forma natural en las plantas y es producido por algunas bacterias y hongos. Generalmente se clasifica como alcohol de azúcar o polialcohol. Está formado por carbono, hidrogeno y oxígeno, su fórmula química es $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_3\text{CH}_2\text{OH}$ (55). Ha sido usado por años como un endulzante (56) y se puede encontrar de forma natural en cantidades muy pequeñas en ciruelas, fresas, frambuesas, calabazas y espinacas (57).

Existe muy poca literatura que evalué la remineralización *in vitro* de este componente. Jiménez y col., evaluaron la capacidad remineralizante



Casos Clínicos

in vitro de un dentífrico fluorado al que agregaron otro componente. A un grupo se le agregó xilitol, otro con *camellia sinesis* y el último con *juniperus communis*. El grupo del dentífrico con xilitol fue el que mostró mayor ganancia mineral (58).

ARGININA

La arginina es un aminoácido natural presente en las proteínas de la dieta humana(59), este compuesto orgánico a base de prebióticos recientemente se ha introducido en forma de vidrio bioactivo(60), como un aditivo a la pasta dental con flúor y otros productos de cuidado oral con beneficios anticaries (59).

Al comparar la capacidad remineralizante *in vitro* de barnices experimentales a base de arginina, L-arginina (Arg) y L-arginina monoclóhidrato, a concentraciones del 2%, 4% y 8%, se observó mayor contenido de calcio y mayor recepción de flúor con arginina al 2%, incluso en comparación con el NaF. Otro dato importante es que en concentraciones más altas la arginina produjo citotoxicidad (36).

Cheng encontró que la arginina promueve la remineralización *in vitro*, además reportó que al utilizarla en conjunto con NaF incrementa la recepción de flúor mostrando mayor potencial de remineralización (34). Estos resultados coinciden con el publicado por Bijle, donde la proporción de Ca/P y contenido de fosfato inorgánico fue mayor al combinar arginina al 2% con NaF potenciando sus propiedades remineralizantes (35).

AGENTES NATURALES

Actualmente existen pocas publicaciones en las que se evaluó la capacidad remineralizante *in vitro* de estos agentes.

CURCUMINA

Al evaluar el efecto anticaries *in vitro* de la curcumina en molares, se reportó disminución de la pérdida de dureza de la superficie dental al inhibir la actividad bacteriana, siendo más efectivo a concentraciones bajas. La solución de curcumina de 5 mg/ml fue la que mostró los mejores



Casos Clínicos

resultados (42).

JENGIBRE, MIEL NATURAL Y CHOCOLATE AMARGO

Una mezcla de estos tres agentes de origen natural y dentífricos comerciales con CPP-ACP, NaF y NaF con nitrato de potasio, fue comparada en relación a su potencial de remineralización *in vitro*. Entre los agentes no fluorados, el grupo de la mezcla de jengibre, miel y chocolate fue el que mostró el mayor grado de remineralización en la superficie del esmalte dental (27).

PÉPTIDOS AUTOENSAMBLANTES

Los péptidos son estructuras versátiles que están formadas por 20 aminoácidos naturales(61). Estos se han utilizado para desarrollar biomateriales para su aplicación en ingeniería tisular (62), en este proceso se desarrolló el péptido autoensamblante P11-4 como un enfoque biomimético para la regeneración del esmalte (30).

El P11-4 lleva a cabo su función dentro de la lesión y se teoriza que este péptido puede actuar como núcleo de la hidroxiapatita, lo que provocará la regeneración del tejido desde su interior(63) y así los cristales de hidroxiapatita de la matriz del esmalte junto con el calcio y fosfato de la saliva favorecerán la regeneración del esmalte(64). Actualmente existen reportes *in vitro* que muestran que este péptido ha sido capaz de remineralizar e inactivar lesiones de caries. Kamal y col., compararon la eficacia de remineralización entre un barniz de NaF, barniz de CPP-ACPF, péptidos autoensamblantes, una combinación de péptidos autoensamblantes con barniz de NaF y por ultimo un grupo de péptidos autoensamblantes con un barniz de CPP-ACPF. Estos autores reportaron una mayor remineralización *in vitro* en los grupos combinados, donde además de péptidos contenían NaF o CPP-ACPF (30). Coincidiendo con Soares y col., quienes compararon péptidos, CPP-ACPF y NaF con hidroxiapatita más vidrios bioactivos. Este último grupo obtuvo los valores de remineralización más altos comparado con las muestras en las que sólo se colocaron péptidos (28). Lo que confirma que



Casos Clínicos

el uso combiando de péptidos mejora su capacidad de remineralización *in vitro*.

Esto se reafirma en el estudi realizado por Silvertown y col., que evaluaron un dentífrico con p11-4 sobre esmalte visualmente sano y muestras con lesiones de caries temprana, identificadas como manchas blancas o marrones. Se observó que la combinación presentó capacidad para remineralizar las lesiones de caries temprana, revelando un potencial de regeneración muy positivo⁽²⁹⁾.

CONCLUSIONES

Hasta el momento el grupo de agentes que aumentan la saturación de minerales, es el que cuenta con una mayor cantidad de estudios *in vitro*. Este grupo junto con los que actúan modificando el biofilm mostraron ser capaces de remineralizar lesiones de caries en esmalte. En relación a los agentes naturales y péptidos autoensamblantes aún se requiere de mayor evidencia para conocer su eficacia, aunque las publicaciones disponibles nos muestran que pueden ser utilizados en conjunto con otros grupos terapéuticos.

NaF sigue siendo el estándar de oro ya que cuenta con un mayor respaldo bibliográfico, en el que se demuestra su capacidad para estabilizar calcio y fosfato favoreciendo la remineralización del esmalte dental para prevenir y controlar las lesiones de caries desde etapas tempranas. Además, puede aplicarse con distintos métodos que aumentan su acceso a la población. Desde el agua fluorada y la sal, dentífricos de uso diario en el hogar hasta la aplicación por medio de geles y barnices de manera profesional. A su vez, puede usarse en conjunto con otros agentes como la arginina, el CPP-ACP y el xilitol con los que se ha observado un incremento en sus propiedades, potencializando su efecto remineralizante.



Casos Clínicos

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Sugars and dental caries . WHO Tech Inf NOTE . 2017 Oct;
2. Kazeminia M, Abdi A, Shohaimi S, Jalali R, Vaisi-Raygani A, Salari N, et al. Dental caries in primary and permanent teeth in children's worldwide, 1995 to 2019: a systematic review and meta-analysis. Head Face Med [Internet]. 2020 Dec 6;16(1):22. Available from: <https://head-face-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13005-020-00237-z>
3. Gibbons RJ, Houte J V. Dental Caries. Annu Rev Med [Internet]. 1975 Feb;26(1):121–36. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurevme.26.020175.001005>
4. Henderson D. GREENE VARDIMAN BLACK (1836–1915), THE GRAND OLD MAN OF DENTISTRY. Med Hist [Internet]. 1961 Apr 16;5(2):132–43. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0025727300026090/type/journal_article
5. Urquhart O, Tampi MP, Pilcher L, Slayton RL, Araujo MWB, Fontana M, et al. Nonrestorative Treatments for Caries: Systematic Review and Network Meta-analysis. J Dent Res. 2019 Jan 5;98(1).
6. Early Childhood Caries: <scp>IAPD</scp> Bangkok Declaration. Int J Paediatr Dent [Internet]. 2019 May 17;29(3):384–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ipd.12490>
7. Mount GJ, Ngo H. Minimal intervention: a new concept for operative dentistry. Quintessence Int [Internet]. 2000 Sep;31(8):527–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11203973>



Casos Clínicos

- 8.Arifa MK, Ephraim R, Rajamani T. Recent Advances in Dental Hard Tissue Remineralization: A Review of Literature. Int J Clin Pediatr Dent. 2019;
- 9.González-Cabezas C, Fernández CE. Recent Advances in Remineralization Therapies for Caries Lesions. Adv Dent Res [Internet]. 2018 Feb 22;29(1):55–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034517740124>
- 10.Cochrane NJ, Cai F, Huq NL, Burrow MF, Reynolds EC. New Approaches to Enhanced Remineralization of Tooth Enamel. J Dent Res [Internet]. 2010 Nov 25;89(11):1187–97. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034510376046>
- 11.Preethi P N. Remineralizing Agent -Then and Now -An Update. Dentistry. 2014;04(09).
- 12.Mooney B. Operatoria dental. Integración clínica. 4° edición. Alvear M, editor. Buenos Aires: Editorial médica panamericana ; 2006.
- 13.Abou Neel E, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young A, et al. Demineralization–remineralization dynamics in teeth and bone. Int J Nanomedicine [Internet]. 2016 Sep;Volume 11:4743–63. Available from: <https://www.dovepress.com/demineralization–remineralization-dynamics-in-teeth-and-bone-peer-reviewed-article-IJN>
- 14.Laske M, Opdam NJM, Bronkhorst EM, Braspenning JCC, van der Sanden WJM, Huysmans MCDNJM, et al. Minimally Invasive Intervention for Primary Caries Lesions: Are Dentists Implementing This Concept? Caries Res. 2019;53(2).
- 15.Ramos-Gomez F. Early Childhood Caries: Policy and Prevention. J South Asian Assoc Pediatr Dent [Internet]. 2020 Jun 1;3(1):3–6. Available from: <https://www.jsaapd.com/doi/10.5005/jp-journals-10077-3040>



Casos Clínicos

16. Byeon SM, Lee MH, Bae TS. The effect of different fluoride application methods on the remineralization of initial carious lesions. *Restor Dent Endod* [Internet]. 2016;41(2):121. Available from: <https://rde.ac/DOIx.php?id=10.5395/rde.2016.41.2.121>
17. Ramos-Gomez F, Crystal YO, Ng MW, Tinanoff N, Featherstone JD. Caries risk assessment, prevention, and management in pediatric dental care. *Gen Dent* [Internet]. 2010;58(6):505–17; quiz 518–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21062720>
18. Ma X, Lin X, Zhong T, Xie F. Evaluation of the efficacy of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on remineralization of white spot lesions in vitro and clinical research: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019 Dec 30;19(1).
19. Thomas CS, Sharma DS, Sheet D, Mukhopadhyay A, Sharma S. Cross-sectional visual comparison of remineralization efficacy of various agents on early smooth surface caries of primary teeth with swept source optical coherence tomography. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Internet]. 2021 Oct;11(4):628–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212426821000944>
20. Walsh L. Contemporary technologies for remineralization therapies: A review. *Int Dent S*. 11(6):6–15.
21. Lynch RJM, Smith SR. Remineralization Agents – New and Effective or Just Marketing Hype? *Adv Dent Res* [Internet]. 2012 Sep 16;24(2):63–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0022034512454295>
22. Liu Y, Ren Z, Hwang G, Koo H. Therapeutic Strategies Targeting Cariogenic Biofilm Microenvironment. *Adv Dent Res*. 2018 Feb 22;29(1).



Casos Clínicos

23. Akari S, Guenka R, Ohyama H. Dental Remineralization therapies for early caries. *Mater Sci Res*. 2020;35(4):96–105.
24. Bandekar S, Patil S, Dudulwar D, Moogi P, Ghosh S, Kshirsagar S. Remineralization potential of fluoride, amorphous calcium phosphate-casein phosphopeptide, and combination of hydroxylapatite and fluoride on enamel lesions: An in vitro comparative evaluation. *J Conserv Dent* [Internet]. 2019;22(3):305. Available from: <http://www.jcd.org.in/text.asp?2019/22/3/305/262010>
25. Veeramani R, Shanbhog R, Priyanka T, Bhojraj N. Remineralizing effect of calcium-sucrose-phosphate with and without fluoride on primary and permanent enamel: Microhardness and quantitative-light-induced-fluorescence™ based in vitro study. *Pediatr Dent J* [Internet]. 2021 Apr;31(1):51–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0917239420300732>
26. SIQUEIRA VL, BARRETO GS, SILVA EBV, SILVA TV da, NASCIMENTO DG do, VERONEZI A, et al. Effect of xylitol varnishes on enamel remineralization of immature teeth: in vitro and in situ studies. *Braz Oral Res* [Internet]. 2021;35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242021000100306&tlng=en
27. Celik ZC, Yavral GO, Yanıkoglu F, Kargul B, Tagtekin D, Stookey GK, et al. Do Ginger Extract, Natural Honey and Bitter Chocolate Remineralize Enamel Surface as Fluoride Toothpastes? An In-Vitro Study. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2021 Sep;24(9):1283–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34531338>



Casos Clínicos

28. Soares R. Assessment of Enamel Remineralisation After Treatment with Four Different Remineralising Agents: A Scanning Electron Microscopy (SEM) Study. J Clin DIAGNOSTIC Res [Internet]. 2017; Available from: http://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=4&page=ZC136&issn=0973-709x&id=9758
29. Silvertown JD, Wong BPY, Sivagurunathan KS, Abrams SH, Kirkham J, Amaechi BT. Remineralization of natural early caries lesions in vitro by P 11-4 monitored with photothermal radiometry and luminescence. J Investig Clin Dent [Internet]. 2017 Nov 4;8(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12257>
30. Kamal D, Hassanein H, Elkassas D, Hamza H. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (P11-4) with CPP-ACPF or fluoride: An in vitro study. J Clin Exp Dent [Internet]. 2020;e161–8. Available from: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/aop/56295.pdf>
31. Bhat SScE of TRA on ACLUDiagno, Hegde SK, Bhat VS, Arjun DS, Rao HTA, Ramdas SS. Comparative Evaluation of Two Remineralizing Agents on Artificial Carious Lesion Using DIAGNOdent. Int J Clin Pediatr Dent [Internet]. 2021 Jul 30;14(2):192–5. Available from: <https://www.ijcpd.com/doi/10.5005/jp-journals-10005-1937>
32. Nourolahian H, Parisay I, Mir F. The effect of Remin Pro on the microhardness of initial enamel lesions in primary teeth: An in vitro study. Dent Res J (Isfahan) [Internet]. 2021;18:16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34104363>
33. Thierens LAM, Moerman S, Elst C van, Vercruysse C, Maes P, Temmerman L, et al. The in vitro remineralizing effect of CPP-ACP and CPP-ACPF after 6 and 12 weeks on initial caries lesion. J Appl Oral Sci. 2019;27.



Casos Clínicos

- 34.X Cheng, P Xu, X Zhou, M Deng, L Cheng, M Li, Y Li XX. Arginine promotes fluoride uptake into artificial carious lesions in vitro. Aust Dent J. 2015;60(1):104–11.
- 35.Bijle, M. N. A., Tung, L. P., Wong, J., Ekambaram, M., Lo, E. C., & Yiu CKY. Enhancing the Remineralization Potential of Child Formula Dentifrices: An In Vitro Study. J Clin Pediatr Dent. 2019;43(5):337–44.
- 36.Bijle MN, Ekambaram M, Lo EC, Yiu CKY. The enamel remineralization potential of fluoride varnishes containing arginine. J Dent [Internet]. 2020 Aug;99:103411. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571220301573>
- 37.Thimmaiah C, Shetty P, Shetty SB, Natarajan S, Thomas N-A. Comparative analysis of the remineralization potential of CPP?ACP with Fluoride, Tri-Calcium Phosphate and Nano Hydroxyapatite using SEM/EDX An in vitro study. J Clin Exp Dent. 2019;11(12):1120–1116.
- 38.Sorkhdini P, Crystal YO, Tang Q, Lippert F. The effect of silver diamine fluoride in preventing in vitro primary coronal caries under pH-cycling conditions. Arch Oral Biol [Internet]. 2021 Jan;121:104950. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003996920303289>
- 39.Punyanirun K, Yospiboonwong T, Kunapinun T, Thanyasrisung P, Trairatvorakul C. Silver diamine fluoride remineralized artificial incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling in-vitro. J Dent [Internet]. 2018 Feb;69:55–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571217302191>



Casos Clínicos

40. Scarpelli BB, Punhagui MF, Hoepfner MG, Almeida RSC de, Juliani FA, Guirardo RD, et al. In Vitro Evaluation of the Remineralizing Potential and Antimicrobial Activity of a Cariostatic Agent with Silver Nanoparticles. *Braz Dent J* [Internet]. 2017 Dec;28(6):738–43. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402017000600738&lng=en&tlng=en
41. Yu OY, Zhao IS, Mei ML, Lo ECM, Chu CH. Caries-arresting effects of silver diamine fluoride and sodium fluoride on dentine caries lesions. *J Dent* [Internet]. 2018 Nov;78:65–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571218302951>
42. Basir L, Kalhori S, Zare Javid A, Khaneh Masjedi M. Anticaries Activity of Curcumin on Decay Process in Human Tooth Enamel Samples (In Vitro Study). *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2018 Oct;110(5):486–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027968417301748>
43. Neuhaus KW, Milleman JL, Milleman KR, Mongiello KA, Simonton TC, Clark CE, et al. Effectiveness of a calcium sodium phosphosilicate containing prophylaxis paste in reducing dentine hypersensitivity immediately and 4 weeks after a single application: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2013 Apr 17;40(4):349–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.12057>
44. Manoharan V, Kumar Rk, Sivanraj A, Arumugam S. Comparative evaluation of remineralization potential of casein phosphopeptide-amorphous calcium fluoride phosphate and novamin on artificially demineralized human enamel: An In vitro study. *Contemp Clin Dent* [Internet]. 2018;9(5):58. Available from: <http://www.contempclindent.org/text.asp?2018/9/5/58/233899>



Casos Clínicos

45. Ali S, Farooq I, Al-Thobity AM, Al-Khalifa KS, Alhooshani K, Sauro S. An in-vitro evaluation of fluoride content and enamel remineralization potential of two toothpastes containing different bioactive glasses. *Biomed Mater Eng* [Internet]. 2020 Jan 20;30(5–6):487–96. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/BME-191069>
46. Haghgoo R, Ahmadvand M, Moshaverinia S. Remineralizing Effect of Topical NovaMin and Nanohydroxyapatite on Caries-like Lesions in Primary Teeth. *J Contemp Dent Pract* [Internet]. 2016 Aug;17(8):645–9. Available from: <https://www.thejcdp.com/doi/10.5005/jp-journals-10024-1905>
47. Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;
48. Dhar V, Bhatnagar M. Physiology and toxicity of fluoride. *Indian J Dent Res*. 2009;20(3).
49. Rosenblatt A, Stamford TCM, Niederman R. Silver diamine fluoride: A caries “silver-fluoride bullet.” *J Dent Res*. 2009;88(2):116–25.
50. Philip N, Walsh L. The potential ecological effects of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate in dental caries prevention. *Aust Dent J*. 2019 Mar;64(1).
51. Raphael S, Blinkhorn A. Is there a place for Tooth Mousse® in the prevention and treatment of early dental caries? A systematic review. *BMC Oral Health* [Internet]. 2015 Dec 25;15(1):113. Available from: <http://bmcoralhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12903-015-0095-6>



Casos Clínicos

52. Greenspan D. NovaMin® and Tooth Sensitivity—An Overview. *J Clin Dent*. 2010;21:61–65.
53. Wefel JS. NovaMin ® : Likely Clinical Success. *Adv Dent Res*. 2009 Aug 31;21(1).
54. Pepla E, Besharat LK, Palaia G, Tenore G, Migliau G. Nano-hydroxyapatite and its applications in preventive, restorative and regenerative dentistry: a review of literature. *Ann Stomatol (Roma)* [Internet]. 2014 Jul;5(3):108–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25506416>
55. Gasmi Benahmed A, Gasmi A, Arshad M, Shanaida M, Lysiuk R, Peana M, et al. Health benefits of xylitol. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 2020 Sep 7;104(17):7225–37. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00253-020-10708-7>
56. Sano H, Nakashima S, Songpaisan Y, Phantumvanit P. Effect of a xylitol and fluoride containing toothpaste on the remineralization of human enamel in vitro. *J Oral Sci* [Internet]. 2007;49(1):67–73. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/josnugd/49/1/49_1_67/_article
57. Cobos , Cinthya, Valenzuela , Emilia, & Araiza M. Influencia de un enjuague a base de fluoruro y xilitol en la remineralización in vitro del esmalte en dientes temporales. *Rev Odont Mex*. 2013;17:204-209.
58. Jiménez-Gayosso DDS SI, Lara-Carrillo DDS, MSc, PhD E, Scougall-Vilchis DDS, MSc, PhD RJ, Morales-Luckie BS Chem, PhD RA, Medina Solís DDS, MSc CE, Velázquez-Enríquez DDS, MSc, PhD U, et al. Remineralizing Effect of Xilitol, *Juniperus Communis* and *Camellia Sinensis* Added to a Toothpaste: An In Vitro Study. *Odovtos - Int J Dent Sci* [Internet]. 2018 Sep 18;97–105. Available from: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/Odontos/article/view/34573>



Casos Clínicos

59. Bijle MNA, Ekambaram M, Lo EC, Yiu CKY. The combined enamel remineralization potential of arginine and fluoride toothpaste. J Dent [Internet]. 2018 Sep;76:75–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300571218301672>
60. Khijmatgar S, Reddy U, John S, Badavannavar AN, D Souza T. Is there evidence for Novamin application in remineralization?: A Systematic review. J Oral Biol Craniofacial Res [Internet]. 2020 Apr;10(2):87–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212426820300014>
61. Mandal D, Nasrolahi Shirazi A, Parang K. Self-assembly of peptides to nanostructures. Org Biomol Chem [Internet]. 2014;12(22):3544–61. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4OB00447G>
62. Hosseinkhani H, Hong P-D, Yu D-S. Self-Assembled Proteins and Peptides for Regenerative Medicine. Chem Rev [Internet]. 2013 Jul 10;113(7):4837–61. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr300131h>
63. Brunton PA, Davies RPW, Burke JL, Smith A, Aggeli A, Brookes SJ, et al. Treatment of early caries lesions using biomimetic self-assembling peptides – a clinical safety trial. Br Dent J [Internet]. 2013 Aug 23;215(4):E6–E6. Available from: <https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2013.741>
64. Mohamed RN, Basha S, Al-Thomali Y, Saleh Alshamrani A, Salem Alzahrani F, Tawfik Enan E. Self-assembling peptide P 11 -4 in remineralization of enamel caries – a systematic review of in-vitro studies. Acta Odontol Scand [Internet]. 2021 Feb 17;79(2):139–46. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016357.2020.1825799>