



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Mecanismos fisiopatológicos y su relación con la
alteración en la amelogénesis de las enfermedades
sistémicas frecuentemente relacionadas con la presencia
de opacidades demarcadas: revisión narrativa de la
literatura**

Aury Helena Pérez Orozco

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Odontología
Posgrado en Estomatología Pediátrica y Ortopedia
Maxilar
Bogotá, Colombia
Noviembre
2016**

Mecanismos fisiopatológicos y su relación con la alteración en la amelogénesis de las enfermedades sistémicas frecuentemente relacionadas con la presencia de opacidades demarcadas: revisión narrativa de la literatura

Aury Helena Pérez Orozco

**Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:
Estomatóloga Pediatra y Ortopedista Maxilar**

**Directora: María Claudia Naranjo Sierra
Docente Titular**

Línea de Investigación: Etiopatogenia de la caries dental y de defectos de desarrollo del esmalte

Grupo de Investigación: Cariología y defectos del esmalte dental

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Odontología
Posgrado en Estomatología Pediátrica y Ortopedia
Maxilar
Bogotá, Colombia
Noviembre
2016**

Agradecimientos

*A mis padres, a mi hermano y
a toda mi familia por el apoyo incondicional,
a mi esposo por su dedicación y paciencia,
a mi hija, por el tiempo que no pude estar con ella.*

*A mis docentes, en especial a la
Dra. María Claudia Naranjo por su pasión
para enseñarnos a ser mejores cada día.*

Resumen

Las opacidades demarcadas (Ode) son un tipo de defecto de desarrollo del esmalte debido a hipomineralización en la etapa de formación dental, estos defectos favorecen: la aparición de caries, la susceptibilidad a fracturas y generación de hipersensibilidad dentinal. La prevalencia de las Ode no es baja, en Colombia es del 33.35% en dentición permanente a los 12 años y de 29.20% en temporales a los 3 años. A nivel mundial los valores reportados oscilan entre 2,4% y el 40.2%.

Las Ode pueden estar relacionadas con enfermedades y condiciones sistémicas, sin embargo, en humanos la evidencia de esta asociación es débil e insuficiente y es necesario fortalecerla. El **objetivo** de este trabajo es aportar en este sentido, favoreciendo el entendimiento de la relación entre la alteración de la amelogénesis y los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones más frecuentemente relacionadas con las Ode. **Metodología:** revisión de la literatura en las bases de datos Medline, Pubmed, Embase, Scielo, Elsevier y Cochrane en los idiomas: español, portugués e inglés. **Resultados:** los mecanismos fisiopatológicos identificados que fueron comunes a las enfermedades y condiciones descritas, que tendrían el potencial para influir la amelogenesis y generar las Ode fueron: las alteraciones del metabolismo de minerales y vitaminas, las fallas en la regulación del pH y la fiebre. **Conclusión:** aunque el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones frecuentemente relacionadas con las Ode, favorece la comprensión de cómo estas alteran la amelogénesis y generan este tipo de defecto, estos no explican en su totalidad una relación causal directa porque estos mecanismos podrían actuar complementándose entre sí y adicionalmente existen otros factores confusores.

Palabras claves: *“etiología”, “hipomineralización incisomolar”, “hipoplasia”, “hipomineralización de esmalte”, “opacidades demarcadas”, “defectos de desarrollo del esmalte”.*

Abstract

Demarcated opacities (Dop) are a type of enamel development defect due to hypomineralization in the stage of dental formation, those defects increase the caries, risk of fractures and arise hypersensitivity. The Colombia's prevalence is 33.35% in permanent dentition at 12 years, and 29.20% in temporary at 3 years. Globally values range from 2.4% to 40.2%.

(Dop) may have association with systemic diseases; however in humans evidence of association is few and weak and needs strengthening. So the *main objective* of this work is to contribute for understanding of the relationship between amelogenesis disturbs and the pathophysiology mechanisms at the conditions and diseases most frequently associate to Dop. **Methodology:** review databases like: Pubmed, Embase, Scielo, Elsevier and Cochrane in spanish, portuguese and english. **Outcome:** the pathophysiology of deseases and conditions was described, then grouped by common mechanisms, finding: the alterations at the mineral metabolism and vitamins, failure in the regulation of pH and fever, will be the common mechanisms of these conditions and diseases of main influence in Dop generation because amelogénesis disrupted. However, them don't explain a direct causal association at all, because there are confusión factors. **Conclusion:** although the knowledge of the pathophysiological mechanisms of the diseases and conditions frequently related to the Ode favors the understanding of how they alter the amelogenesis and generate this type of defect, these do not fully explain a direct causal relation because these mechanisms could act complementarily Between each other and in addition there are other confounding factors.

Key words: "ethiology", "molar incisor hypomineralization / HIM", "hipoplasia", "enamel hypomineralization", "demarcated opacity", "developmental enamel defects", "developmental tooth".

Contenido

Resumen.....	IV
Abstract	V
Lista de imágenes	VII
Lista de tablas	VIII
Introducción.....	3
1. Metodología.....	5
Consideraciones éticas.....	6
2. Marco teórico	7
2.1 Formación dental.....	7
2.1.1 Amelogénesis.....	9
2.1.1.1 Vía mineral y mineralización	14
2.1.1.2 Regulación del pH durante la amelogénesis	17
2.1.1.3 Señalización en la amelogénesis	19
2.2 Defectos de desarrollo del esmalte (DDE).....	20
2.2.1 Clasificación de DDE	20
2.2.2 Etiopatogenia de las Ode.....	22
3. Resultados	24
3.1 Enfermedades y condiciones sistémicas frecuentemente relacionadas con Ode... 26	
3.1.1 Mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones más frecuentemente relacionadas con Ode.	27
3.1.1.1 Malnutrición materna y BPN	27
3.1.1.2 Fiebre	29
3.1.1.3 Alteraciones respiratorias.....	30
3.1.1.4 Otitis media.....	31
3.1.1.5 Enfermedad celíaca	32
3.1.1.6 Alteraciones renales	33
3.1.1.7 Enfermedades eruptivas (varicela y sarampión).....	34
4. Discusión.....	37
Conclusiones y recomendaciones	40
Bibliografía	41

Lista de imágenes

Imagen 1. Señalización molecular durante el desarrollo de la corona dental.	9
Imagen 2. Ciclo vital del ameloblasto.....	10
Imagen 3. Esquema de mineralización del esmalte	15
Imagen 4. Cronología de mineralización de la corona en dentición temporal.....	16
Imagen 5. Cronología de mineralización de la corona en dentición permanente.....	17
Imagen 6. Vías empleadas por el ameloblasto para regular el pH	18
Imagen 7. Clasificación de opacidades difusas.....	21
Imagen 8. Clasificación de opacidades demarcadas.....	21
Imagen 9. Hipoplasias	22
Imagen 10. Funciones del riñón.....	33

Lista de tablas

Tabla 1. Resumen de las proteínas secretadas asociados con la formación del esmalte	11
Tabla 2. Enfermedades y condiciones sistémicas relacionadas con Ode	24
Tabla 3. Agrupación de enfermedades y condiciones sistémicas más frecuentemente relacionadas con Ode y autores que las relacionan.	26
Tabla 4. Mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones sistémicas más relacionadas con Ode y su relación con la amelogénesis.....	37

Lista de abreviaturas

DDE: defectos de desarrollo del esmalte

Ode: opacidades demarcadas.

Dop: traducción al inglés de Ode

HIM: hipomineralización incisivo-molar

BPN: bajo peso al nacer

OMA: otitis media aguda

EC: enfermedad celiaca

FQ: fibrosis quística

NOTA DE ACEPTACIÓN

Firma del director

Firma de jurado

Firma de jurado

Introducción

Las opacidades demarcadas (Ode) pertenecen a un grupo de patologías llamadas defectos de desarrollo del esmalte (DDE), los cuales son el producto de alteraciones en la matriz y en su biomineralización durante la odontogénesis (1). Se relacionan con una calidad disminuida del esmalte, pues el tejido se encuentra afectado, y ello hace que estos defectos sean asociados con caries(2–5), fracturas (6,7), desgastes excesivos (2,7), interferencia con la técnica adhesiva y compromiso en el éxito y la longevidad de las restauraciones (4). Cuando la severidad de las Ode es moderada o severa, pueden afectar la estética (5–8) y el comportamiento de los individuos en la consulta odontológica debido a la hipersensibilidad dentinal que generan estos defectos y la dificultad para lograr un adecuado efecto anestésico (9).

Las Ode no son infrecuentes, en Colombia, el Cuarto Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB IV) realizado durante el período 2013-2014, reportó los siguientes valores de prevalencia de Ode en dentición permanente: a los 12 años (33.35%), a los 15 años (30.31%), entre 20 y 34 años (30.41%) a los 18 años, (28.91%), entre 35 y 44 años (23.53%), entre 45 a 64 años (10,87%) y entre 65 a 79 años (3.30%); y los siguientes en dentición temporal: 11,13% al año, 29.20% a los 3 años y 25,40% a los 5 años (10). A nivel mundial, la prevalencia de las Ode arroja valores con amplios rangos (2.5 - 40.2%) según lo reportado en una revisión sistemática llevada a cabo por Jälevik en 2010. Cabe anotar que esta revisión contempló estudios que medían la presencia de Ode solamente en incisivos y molares permanentes; condición que ha sido denominada hipomineralización incisivo molar (HIM) (11). Datos de estudios posteriores revelan una variabilidad similar (12).

En la etiología de las Ode en seres humanos, han sido involucradas alteraciones de tipo local como: infecciones (2,8) y traumatismos en el sitio donde se están desarrollando los gérmenes dentarios (13–18); alteraciones de tipo sistémico en los períodos prenatal de la madre y el feto (19–21), perinatal (22–24) y posnatal (9,21,25,26) del individuo afectado; y algunas condiciones como la lactancia materna prolongada (20,24,27,28), la exposición a fluoruros (29–31), tóxicos ambientales como dioxinas (32,33) y bisfenol policlorados/dibenzofuranos PCDF / PCB (34). Sin embargo, la evidencia de asociación entre las alteraciones sistémicas

y las Ode es débil e insuficiente como concluyen algunas revisiones sobre etiología sistémica de este defecto (24,25,35). Los autores de estas revisiones atribuyen esta debilidad la falta de estandarización en las metodologías de los estudios y a la gran cantidad de potenciales factores de confusión no controlados (25). Por otra parte, en ocasiones no ha sido considerado el efecto combinado de los diversos factores influyentes en la aparición de las Ode (24,25).

En estudios experimentales practicados en animales, hay mayores avances en cuanto a la etiología de las Ode y se han sugerido como factores causales: la fiebre alta (24,36), la hipoxia, la hipocalcemia (9,22,24,37), la exposición a antibióticos (38–40). Estudios *in vitro* describen alteraciones endocrinas en ratones que podrían alterar la expresión de la kalicreína, disminuyendo, en consecuencia, el crecimiento de los cristales por la acumulación de albumina (36); también se menciona que alteraciones metabólicas en ratones con fibrosis quística pueden afectar el crecimiento de los cristales por acidificación del microambiente (41). Sin embargo, por la metodología experimental utilizada en estos estudios no se pueden reproducir en humanos por cuestiones éticas.

Fortalecer la evidencia de asociación entre las enfermedades y condiciones sistémicas y la generación de las Ode sería ampliamente favorecido con experimentos prospectivos de dosis/respuesta, realizados con buenos diseños metodológicos, sin embargo, estos pueden requerir largos periodos de observación y en algunos casos podrían tener implicaciones éticas. Ante estas dificultades, con este trabajo, se aportará al entendimiento de la etiología sistémica de las Ode haciendo una aproximación desde los fundamentos biológicos. Es así que se identificarán, mediante la revisión de literatura, las enfermedades sistémicas más frecuentemente relacionadas con la presencia de Ode, se describirán sus mecanismos fisiopatológicos y se agruparán los que son comunes y tendrían el potencial de alterar la amelogenesis y generar las Ode ,

1. Metodología

Revisión narrativa de la literatura.

Idiomas: español, inglés, portugués.

Bases de datos: Medline, Pubmed, Embase, Scielo, Elsevier y Cochrane.

key words: “*ethiology*”, “*molar incisor hypomineralization / HIM*”, “*hipoplasia*”, “*enamel hypomineralization*”, “*demarcated opacity*”, “*developmental enamel defects*”, “*Developmental tooth*”, “*enamel defects*”; “*tooth enamel*”, “*animal tooth development*”, “*human tooth development*”, “*enamel hypoplasia*”, de las cuales los siguientes son términos **MeSH**: “*tooth enamel*”, “*human tooth development*”, “*ethiology*”, “*animal tooth development*” y “*enamel hypoplasia*”. Se utilizaron las siguientes combinaciones: *ethiology AND Molar incisor hypomineralization / HIM*, *enamel defects AND ethiology*, *enamel hypoplasia AND ethiology*.

Palabras claves: “*etiología*”, “*hipomineralización incisomolar*”, “*hipoplasia*”, “*hipomineralización de esmalte*”, “*opacidades demarcadas*”, “*defectos de desarrollo del esmalte*”, “*desarrollo dental*”, “*defectos de esmalte*”, “*esmalte dental*”, “*desarrollo dental animal*”, “*hipoplasia de esmalte*”, de las anteriores son términos **DeCS**: *etiología*, *esmalte dental*, *hipoplasia de esmalte dental*, *hipomineralización dental*. Se utilizaron las siguientes combinaciones: *hipomineralización incisomolar Y etiología*, *hipoplasia de esmalte Y etiología*, *defectos de desarrollo del esmalte Y dientes temporales O permanentes*, *desarrollo dental y enfermedades sistémicas*, *etiología Y defectos de desarrollo del esmalte*, *desarrollo de dientes con hipoplasia O hipomineralización*, *Hipomineralización inciso-molar Y fisiopatología*.

Establecidas las enfermedades y condiciones más frecuentemente relacionadas con las Ode se realizó una búsqueda de manera individual con las siguientes combinaciones: *childhood illnesses/high fever AND enamel defects*, *kidney fail AND enamel defects*, *enamel defects AND coeliac disease*, *low birth weight AND enamel defects*, *respiratory diseases AND enamel defects*, *cystic fibrosis AND enamel defects*; posteriormente se describió la fisiopatología de estas enfermedades y se agruparon por mecanismos fisiopatológicos con el propósito de explicar la posible relación entre estos y la alteración en la amelogenénesis.

Se excluyó literatura sobre etiología genética o hereditaria, infecciosa y traumática de opacidades demarcadas; también se excluyeron condiciones sistémicas como la lactancia materna prolongada, exposición crónica a fluoruros y tóxicos ambientales como dioxinas, bisfenilos policlorados/dibenzofuranos.

Consideraciones éticas

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Colombia. Según la Resolución N°008430 de 1993, del Ministerio de Salud, en su artículo 11, que clasifica los tipos de investigación según sus riesgos; este trabajo se encasilla en la categoría de *“Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”*.

Las referencias bibliográficas serán correctamente mencionadas atendiendo el principio de obligatoriedad de la veracidad de la información, y serán enunciadas de acuerdo a la norma Vancouver. Se cuenta con el soporte de cada uno de los artículos referenciados en la sección de bibliografía, los cuales fueron obtenidos de forma virtual. Sólo se tomaron en cuenta aquellos artículos que tuvieron el texto completo para ser consultados y verificados en cualquier momento.

2. Marco teórico

Se resumirán algunos aspectos básicos del tema de formación dental y específicamente de la amelogénesis con el propósito de favorecer la comprensión del tema.

2.1 Formación dental

La formación dental (odontogénesis) inicia muy tempranamente durante el período embrionario, alrededor de la sexta semana de vida intrauterina. Interacciones recíprocas entre el epitelio y el mesénquima mediadas por factores bioquímicos controlan las etapas de la odontogénesis a saber: iniciación, morfogénesis e histodiferenciación (42).

En la **iniciación** ocurre un engrosamiento de la capa epitelial, por rápida proliferación de algunas células de la capa basal. Esto se conoce como lámina dental y es el primordio o precursor del órgano del esmalte. Poco después, en cada maxilar se presentan 10 pequeños engrosamientos redondeados dentro de la lámina dental: estos son los futuros gérmenes dentales (42).

En la **morfogénesis** dental se han descrito diferentes procesos de actividad celular: la mitosis, la apoptosis, la adhesión celular y la migración celular (segregación), mediante un proceso muy dinámico que da lugar progresivamente a un primordio dental en las etapas del brote y la etapa de campana. En esta etapa se determinan la posición y tamaño de los dientes. Al respecto, mecanismos de apoptosis han sido descritos en la formación de las cúspides en molares de humanos y ratones (42).

En la **histodiferenciación**, el órgano del esmalte, la papila dental y el folículo dental dan origen al esmalte, al complejo pulpodental y tejidos de soporte del diente. Estos procesos inician en la etapa de casquete y continúan durante la transición hasta la etapa de campana en la cual los ameloblastos y odontoblastos adquieren sus cambios morfológicos y funcionales (42).

Señalización en la formación dental

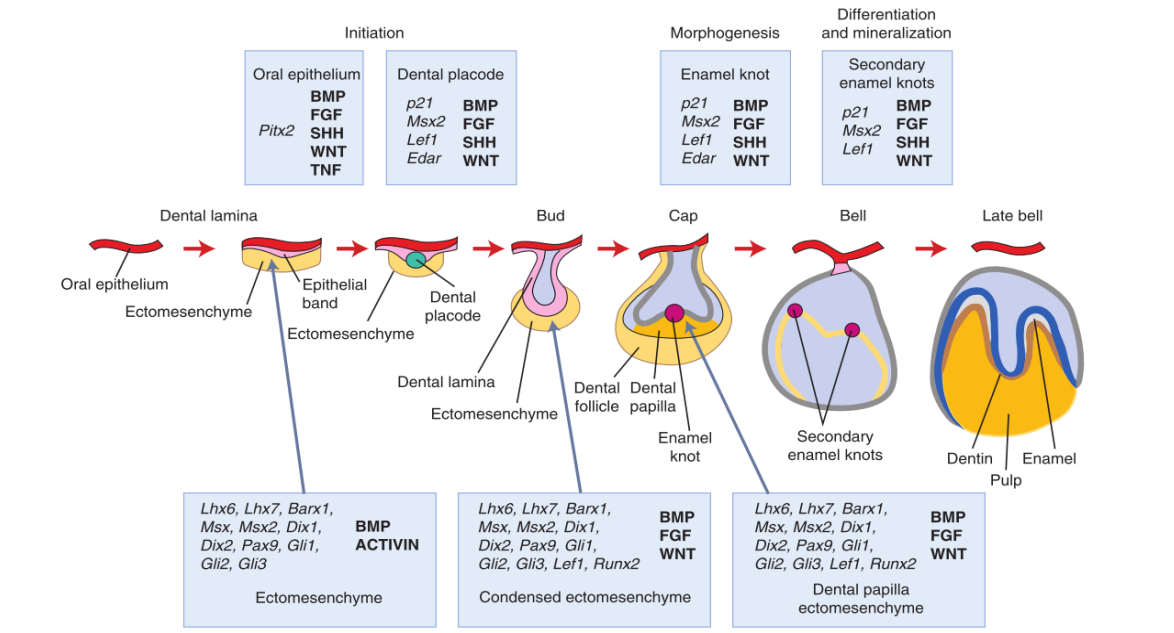
La formación dental ha sido estudiada en modelos animales en los que se han realizado diferentes tipos de investigaciones permitiendo describir la importancia de moléculas como los factores de crecimiento FGF8, diferentes tipos de proteínas morfogénicas óseas como las BMP4, miembros de la familia TGF (Factores de Crecimiento Transformante), demostrando su efecto regulador en las interacciones epitelio-mesénquima durante la odontogénesis. Otros factores como EDA, Notch y Wnt, Msx1, han sido descritos desde la etapa de iniciación hasta la etapa de campana. Aurrekoetxea describe la importancia de las otras vías de señalización como wnt/ β cateninas y Epiprofin (Epf n) que podrían determinar el patrón de diferenciación del odontoblasto y de los ameloblastos. Las alteraciones a nivel de la señalización bioquímica hormonal a nivel local y/o sistémico pueden afectar la formación del diente y alterar su estructura normal (43).

Otra de las moléculas que cumple un papel importante en la odontogénesis es el Pax9. Este es un factor de transcripción cuya expresión en el ectomesénquima es crítica para la iniciación de la morfogénesis dental. La condensación del ectomesénquima que permite la formación del el diente se da en presencia de FGF8 y ausencia BMPs (44). Fallas en este proceso explicaría la presencia de dientes supernumerarios o agenesias.

Interacciones similares han sido descritas para explicar la polaridad del epitelio mandibular, ésta es determinada por la interacción entre la proteína BMP4, que se localiza distalmente, y el factor FGF8, localizado proximalmente (cerca al cráneo). Esos dientes formados en la región FGF8 se convertirán en molares, mientras los dientes que se desarrollarán en la región BMP4 se convertirán en incisivos. Después de esto, el patrón de expresión de la BMP4 y FGF8 cambia y los sitios de los primordios dentales pasarán a estar determinados por interacciones entre esas mismas moléculas en el epitelio (42).

A continuación, se muestra la señalización molecular durante el desarrollo de la corona dental

Imagen 1. Señalización molecular durante el desarrollo de la corona dental.



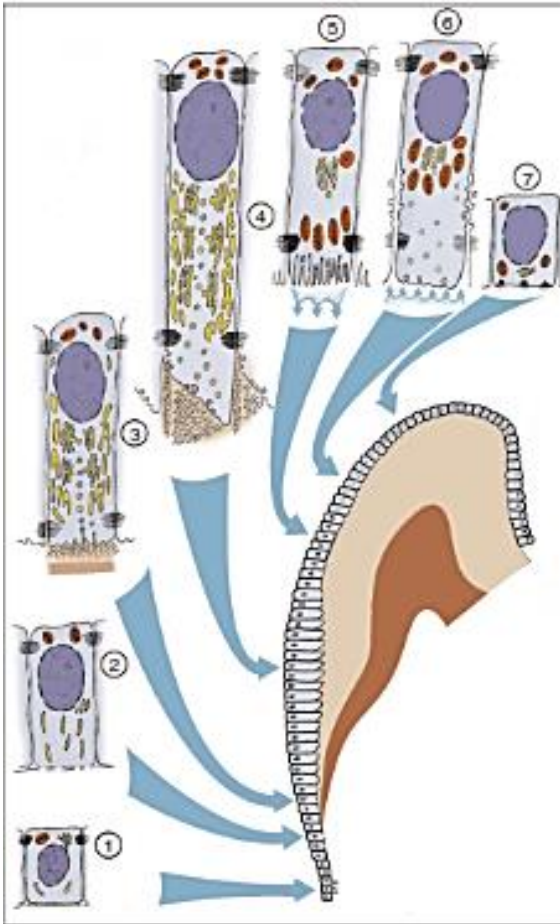
“Molecular signaling during tooth crown development. Expression sites of transcription factors (italic) and signaling molecules (bold)”. Sitios de expresión molecular en cursiva: factores de transcripción y en negrita: moléculas de señalización. Traducido de Nanci A. ten cate: oral histology : development, structure and function. Mosby ; 2013. 2013. p. 122–64

Por ser el tema de mayor interés de esta revisión, a continuación, se describe el proceso de formación del esmalte (amelogénesis).

2.1.1 Amelogénesis

La amelogénesis es el proceso mediante el cual los ameloblastos, células diferenciadas de tejido ectomesenquimal, forman el esmalte. Estas células sufren cambios morfológicos para cumplir las necesidades de acuerdo al proceso de formación, que se ilustran en la Imagen 2.

Imagen 2. Ciclo vital del ameloblasto



Schematic representation of the various functional stages in the life cycle of ameloblasts as would occur in a human tooth. 1, Morphogenetic stage; 2, histodifferentiation stage; 3, initial secretory stage (no Tomes' process); 4, secretory stage (Tomes' process); 5, ruffle-ended ameloblast of the maturative stage; 6, smooth-ended ameloblast of the maturative stage; 7, protective stage.

Traducción: Representación esquemática de las diversas etapas funcionales en el ciclo de vida de ameloblastos. 1, fase morfogénica de la célula; 2, la fase de histodiferenciación; 3, inicio de la fase secretora del ameloblasto; 4, la fase secretora ya con presencia del proceso de Tomes; 5, describe el borde en cepillo del ameloblasto durante la fase de maduración; 6, representa el final de la fase de maduración; 7, la etapa de protección (42).

Tomado de Nanci A, Ten Cate AR. Ten cate: oral histology: development, structure and function. Missouri: Mosby, 2013.

En el proceso de amelogénesis se ha descrito la participación múltiples proteínas termolábiles como AMELX, ENAM, MMP20, entre otros; que actúan en la degradación de las proteínas del esmalte (36). Al igual que La kalikreína 4 (KLK4) ha sido descrita en la fase de maduración e interviene en la eliminación de material orgánico (42). Estas proteínas son secretadas por ameloblastos maduros, de las cuales el 90% son amelogeninas; que son proteínas cuya característica hidrofóbica promueve que la matriz orgánica se convierta en esmalte maduro, el 10% restante corresponde a proteínas como enamelinas y ameloblastinas entre otras, las cuales son degradadas al final de la amelogénesis (45).

En la Tabla 1 se muestran los diferentes tipos de proteínas de esmalte, sus funciones y características.

Tabla 1. Resumen de las proteínas secretadas asociados con la formación del esmalte

Nombre	Símbolo/ Localización	Características y funciones
Amelogeninas	AMELX; AMELY Xp22.3; Yp11.2	Principal proteína del esmalte (90%), su expresión se detiene cuando el esmalte alcanza su espesor. Las amelogeninas son hidrofóbicas, ricas en prolina e histidina, los genes que la codifican se encuentran en los cromosomas X y Y. Tiene propiedades inusuales de solubilidad en relación con la temperatura, el pH y las concentraciones de iones calcio; Inhibe la expansión volumétrica de los cristales de hidroxiapatita. La pérdida de la función da origen a un esmalte delgado e hipoplásico.
Proteínas no amelogeninas		
Ameloblastina	AMBN 4q13.3	Se encuentra principalmente en etapa secretora, más en el exterior que en áreas cercanas a la unión amelodentinal. Se cree que ayudará a los ameloblastos a adherirse a la superficie del esmalte durante la fase secretora. Proteína mutante: La diferenciación de los ameloblastos terminales se interrumpe, se separan de la dentina, y la formación del esmalte se ve afectada.
Enamelina	ENAM 4q13.3	No es detectada en la etapa secretora, están presentes solo en la superficie del esmalte. Se cree que funciona como modulador de la elongación de los cristales. Pérdida de función o proteína mutante: no hay capas de esmalte definidas
Proteinasas involucradas en el proceso de la degradación de las proteínas del esmalte		
Enamelisina	MMP20 11q22.3	Metaloproteinasas dependiente de calcio. Presente principalmente en la etapa secretora. Pérdida de función o proteína mutante: no hay capas de esmalte definidas resulta en la formación de esmalte delgado e hipomaduro.
Kalikeína 4	KLK4 19q13.4	Se cree que es secretado cuando el esmalte ha alcanzado su espesor y los ameloblastos han perdido su proceso de Tomes. Degradación de amelogeninas y no amelogeninas en pequeños polipéptidos. Pérdida de función: Hipomaduración del esmalte
Otras proteínas secretoras en la lámina basal		
Amelotina	AMTN 4q13.3	Secretada durante y poco después de la transición a la maduración. Se encuentra en la superficie basal con laminin - 332. Su función aún está por determinar
Odontogénico/ ameloblasto asociada	ODAM	Amelotina y ODAM: Su actividad ha estado dirigida hacia la capa del esmalte superficial, ambas tienen inmunolocalizadores para la lámina basal interactuando entre los ameloblastos y el esmalte maduro. ODAM también es localizada en el borde de cepillo de los ameloblastos. La función de ambas aún no ha sido establecida con claridad, pero se asocia a la adhesión del órgano del esmalte a la superficie del esmalte.

Traducido de: Nanci A, Ten Cate AR. Ten cate: oral histology: development, structure and function. Missouri: Mosby, 2013.

La amelogénesis dental ha sido descrita en los siguientes estados:

Estado presecretor: se caracteriza por la diferenciación de las células del epitelio dental interno de preameloblastos a ameloblastos, se mencionan dos fases en este estado: la *morfogenética*: que inicia en el estadio de campana donde se configura la forma de la corona del diente. Para este momento aún no se ha mineralizado la dentina, algunas vesículas de la matriz pueden ser observadas y las células del epitelio interno pueden presentar divisiones mitóticas (42). La segunda fase es la *diferenciación*: las células del epitelio interno se diferencian en ameloblastos, que se elongan y movilizan sus núcleos proximalmente hacia el estrato intermedio. Así, el ameloblasto se convierte en una célula polarizada, con la mayoría de sus organelas situadas en el cuerpo de la célula distal al núcleo.

Estas células ya no pueden dividirse. Se ha demostrado claramente que la producción de algunas proteínas del esmalte comienza mucho antes de lo previsto, incluso antes de que se pierda la lámina basal que separa los preameloblastos y preodontoblastos. Sorprendentemente, también los preameloblastos también expresan sialoproteína dentinal, un producto de odontoblastos, aunque sea de forma transitoria (42)

Estado secretor: el ameloblasto en este estado es una célula diferenciada muy especializada que ha perdido ya la capacidad de dividirse por mitosis (42). Los ameloblastos secretores son células cilíndricas y delgadas de unos 60^{ums} de altura que presentan las siguientes características: abundantes mitocondrias cerca del núcleo y en la región distal del citoplasma, complejo de Golgi, retículo endoplasmático rugoso distribuido por toda la célula y más desarrollado en el polo proximal; microfilamentos de tubulina, actinina, vinculina y prequeratinas que se disponen a lo largo de la célula constituyendo el citoesqueleto, cuya integridad resulta necesaria para la diferenciación total y la secreción. Para este momento la fase mineral del esmalte secretado ocupa aproximadamente 10 a 20% en volumen, con la porción restante ocupada por proteínas de la matriz y agua (42).

Estado de maduración: cuando el esmalte ha alcanzado su grosor definitivo, está lejos de estar completamente mineralizado. Se eliminan los restos de proteínas y agua, y se incorporan iones minerales, los cuales crecen en anchura y grosor, por

lo tanto, se conforma una etapa de protección donde los ameloblastos transforman los procesos de Tomes en terminaciones vellosas o lisas. Esta etapa se extiende desde el cese de la producción de la matriz hasta la erupción del diente en cavidad oral (42).

En esta etapa, los ameloblastos reducen ligeramente su tamaño, aumentan su diámetro transversal y su complejo de Golgi y su retículo endoplasmático rugoso (RER) disminuye de volumen, las mitocondrias se sitúan en el polo proximal y el número de lisosomas y autofagosomas, con un contenido semejante al de la matriz orgánica del esmalte, aumentan considerablemente; el proceso de Tomes desaparece y en el polo proximal surgen microvellosidades e invaginaciones tubulares semejantes a las del osteoclasto (42). La principal característica en esta etapa es la eliminación de agua y material orgánico, para introducir material inorgánico; esto se da gracias a un proceso de modulación, donde se produce un ambiente propicio para la agregación de minerales y la pérdida de matriz orgánica.

La amelogénesis es un proceso que puede tomar hasta 5 años en completarse en algunos permanentes, 2/3 de este tiempo, pueden corresponder al período de maduración (42).

Entre la fase secretora y de maduración, se ha descrito una fase transicional durante la cual, una vez el espesor total del esmalte inmaduro se ha depositado, los ameloblastos pasan una etapa de preparación para la maduración, donde reducen el contenido de sus organelas, responsable de la degradación de la matriz del esmalte acompañada de mineralización masiva. En la maduración los ameloblastos entran en apoptosis, Nanci describe que estudios en ratones que han permitido medir este proceso de forma cuantitativa; durante este periodo transicional, muere el 25 % de la población ameloblástica y durante la etapa de maduración lo hace el otro 25% (42); mientras el resto de las células (50%) debe ocupar el espacio previo existente; de ahí el aspecto aplanado de los ameloblastos. En humanos la magnitud de esta pérdida no se conoce (42).

Cuando los ameloblastos completan la fase transicional e inician el primer ciclo de modulación, depositan una lámina basal atípica. Esta capa se adhiere a la superficie del esmalte y al ameloblasto por medio de hemidesmosomas. La lámina basal típica

está constituida principalmente por colágeno tipo IV y por laminina-332, un heterotrímero esencial en la formación de hemidesmosomas de unión. Pacientes con deficiencia de laminina-332 muestran hipoplasias del esmalte localizados y una disrupción de esta proteína afecta la apariencia del ameloblasto y del esmalte en formación (42).

A continuación, se considera necesario profundizar en la mineralización del esmalte

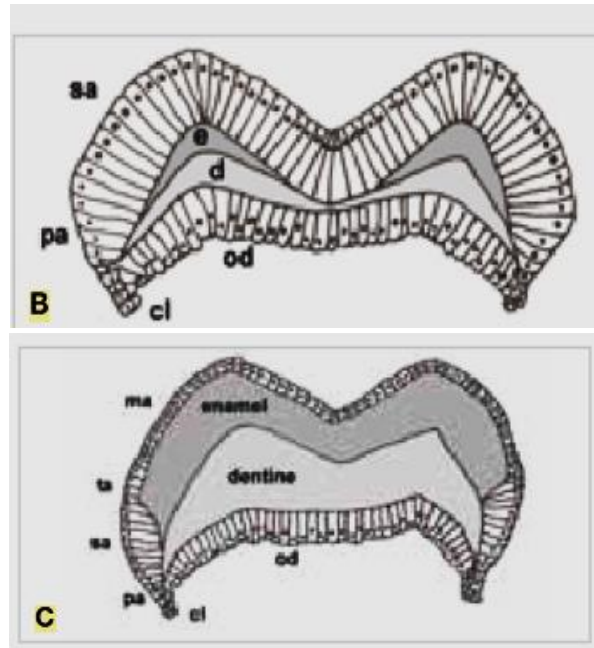
2.1.1.1 Vía mineral y mineralización

La vía por la cual los minerales son presentados en el esmalte es de interés por que atraviesa las fases secretora y de maduración, exigiendo un aumento grande de la afluencia de mineral. La capa de esmalte es un entorno aislado esencialmente creado y mantenido por el órgano de esmalte. Las vías por la cual el calcio de los vasos sanguíneos viaja al órgano del esmalte, probablemente implican vías intercelulares y transcelulares. La vía transcelular puede ocurrir a través de la célula por la acción del buffer citoplasmático y proteínas de transporte (p. ej., calbindinas), o vía depósitos de alta capacidad asociados con el retículo endoplásmico. Estos mecanismos permitirían la anulación de los efectos citotóxicos de los excesos de calcio en el citoplasma. El estrato intermedio también puede participar en la translocación del calcio puesto que la actividad de calcio-ATPasa ha sido localizado en la membrana celular en el estrato intermedio.

La mineralización de esmalte puede implicar varias etapas. Estas etapas causan la creación de una capa de esmalte altamente mineralizada en su superficie, con el grado de mineralización que se disminuye hacia la unión amelodentinal hasta que la capa más interna es alcanzada, donde la mineralización al parecer se aumenta(42).

A continuación, se muestra el esquema de mineralización del esmalte propuesto por Alaluusua, quien enfatiza que la formación del esmalte comienza en las puntas de las cúspides y se extiende en dirección cervical como se observa en la Imagen 3.

Imagen 3. Esquema de mineralización del esmalte



B. Schematic picture of a developing first permanent molar around six months of age. The cells of the cervical loop (cl) have the capacity to proliferate and develop into presecretory ameloblasts (pa) and further into secretory ameloblasts (sa). Secretion of enamel matrix can only start after odontoblasts (od) have deposited a small predentine layer. Secretory ameloblasts have deposited in the cusp tips the protein rich enamel matrix which contains only small quantities of minerals. e, enamel; d, dentine (and predentin). C. Schematic picture of a developing first permanent molar around 1-year of age. Ameloblasts in the occlusal half are at the maturation stage. The function of ameloblasts (ma) at this stage, is to resorb the enamel matrix and carry out the massive mineralisation of the enamel. More cervically ameloblasts are at a short, so-called transitional stage before entering the maturation stage (transitional-stage ameloblasts, ta). Secretion of enamel matrix is still ongoing in the most cervical part of the crown by secretory ameloblasts (sa). Apoptotic cell death of the ameloblasts starts at transitional stage and exceeds at the maturation stage. Most of the ameloblasts die before the tooth erupts into the oral cavity. pa, presecretory ameloblasts; cl, cervical loop; od, odontoblasts.

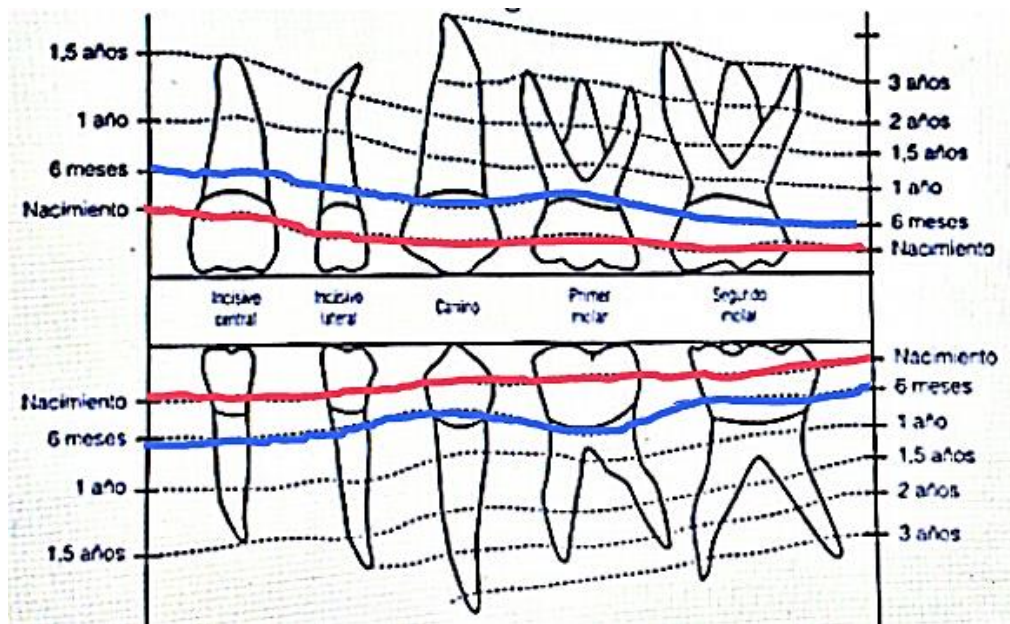
B imagen esquemática del desarrollo de un primer molar permanente alrededor de los 6 meses, las células del margen cervical (cl) tienen la capacidad de proliferar y desarrollarse en ameloblasto presecretor (pa) y luego en ameloblastos secretores (sa). La secreción de la matriz del esmalte solo puede empezar después que los odontoblastos han depositado una capa pequeña de predentina, los ameloblastos secretores han depositado en las puntas de la cúspide a la matriz de esmalte rica de proteína que contiene sólo pequeñas cantidades de minerales: e, esmalte; d, dentina (y predentina). La figura C esquematiza un primer molar permanente en desarrollo de alrededor de 1 año de edad. Los ameloblastos en la mitad oclusal están en la etapa de maduración. La función de los ameloblastos (ma) en esta etapa, es reabsorber la matriz del esmalte y llevar a cabo la masiva mineralización del esmalte. Los ameloblastos ubicados en cervical están en una etapa de transición antes de entrar en la etapa de maduración (etapa transitoria ta). La secreción de matriz de esmalte está todavía en curso en la parte más cervical de la corona por ameloblastos secretores (sa). Los preameloblastos secretores pa; cl, lazo cervical; OD, odontoblastos.

Traducido de Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review, European Archives of Paediatric Dentistry // 11 (Issue 2). 2010.

Se considera necesario tener en cuenta la cronología de mineralización en dentición temporal y permanente. Esta información permite estimar los tiempos en los cuales se produjeron las alteraciones durante la amelogenénesis. Que en el caso de los temporales inicia alrededor del cuarto mes de gestación hasta el décimo mes, y en el caso de los permanentes alrededor del primer mes de vida y se extiende hasta los 8 años o más.

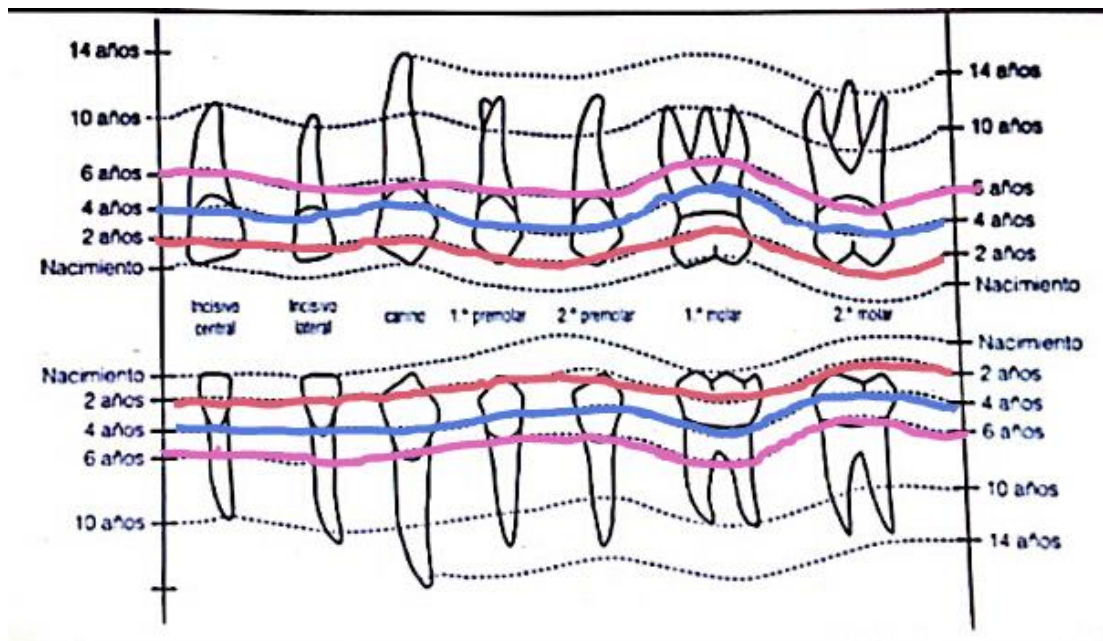
En la imagen 5, se presenta la cronología de la mineralización en dentición temporal. En la imagen 6 lo correspondiente para la dentición permanente; estas fueron adaptadas con líneas, resaltando los periodos específicos de la mineralización de la corona según Fernández y colaboradores (46).

Imagen 4. Cronología de mineralización de la corona en dentición temporal.



Tomado de Fernández N. Rubio M. Martínez J. Alteraciones del color dental por fármacos. Artículo de Revista Internacional de Prótesis Estomatológica Volumen 9, número1, 2007.

Imagen 5. Cronología de mineralización de la corona en dentición permanente.



Tomado de Fernández N. Rubio b M. Martínez J. Alteraciones del color dental por fármacos. Artículo de Revista Internacional de Prótesis Estomatológica Volumen 9, número1, 2007

El esmalte dental una vez ha terminado su mineralización, se encuentra constituido en un 96% por sustancia inorgánica y un 4% de sustancia orgánica y agua. En cuanto éste se forma completamente, no es remodelado pues los ameloblastos son células terminales (42). Cuando se interfiere el proceso de amelogénesis, se genera, entre otras, un grupo de patologías llamadas defectos de desarrollo del esmalte (DDE), sobre los cuales se ampliará la información en el siguiente capítulo.

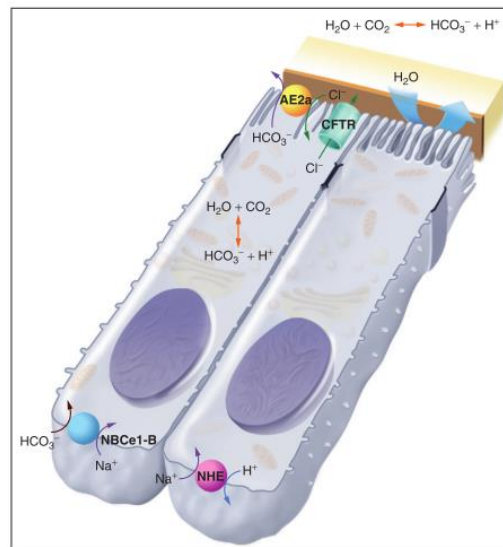
2.1.1.2 Regulación del pH durante la amelogénesis

Los valores de pH durante la formación de esmalte se mantienen cercanos al neutro durante la secreción; sin embargo, muestran una variación considerable durante la maduración, cambiando de valores ácidos a casi neutro y luego aumentando a niveles más altos de pH ya en el esmalte más maduro. Las vías conocidas hasta la fecha empleadas por los ameloblastos en la regulación de pH implican anhidrasa

carbónica (principalmente AC2 y AC6) para generar bicarbonato local, canal para el intercambio de los iones del cloruro a través de la membrana plasmática apical, un intercambiador, posiblemente Na/h (42).

Durante la nucleación de cristales de hidroxiapatita se producen grandes cantidades de protones de hidrógeno a lo largo de la amelogénesis, esta actividad tiene su pico durante la etapa de maduración. Estos protones de hidrógeno acidifican el microambiente de ameloblasto, que requieren estrecha regulación del pH para evitar interrupciones en el crecimiento de cristales. Sin embargo, la secuencia de eventos que alteran el pH extracelular durante la amelogénesis aún queda por resolverse (47). En la Imagen 6 se ilustran las vías de regulación del pH en el ameloblasto. (42).

Imagen 6. Vías empleadas por el ameloblasto para regular el pH



“Pathways employed by ameloblasts for pH regulation in enamel”. (Adapted from Lacruz et al: Calcif Tissue Int 86:91, 2010; and Simmer et al: J Dent Res 89:1024, 2010). Vías empleadas por el ameloblasto en la regulación del pH en esmalte. Tomado de Nanci A, Ten Cate AR. Ten cate: oral histology: development, structure and function. Missouri: Mosby, 2013.

Una de las propuestas que explica el proceso de regulación del pH en el ameloblasto, es que el borde en cepillo que adopta esta célula, aporta iones de bicarbonato, alcalinizando el esmalte fluido, lo que previene la desmineralización;

logrando el aumento del tamaño del cristal y a su vez degradando enzimas. El borde en cepillo de los ameloblastos muestra una considerable actividad endocitótica y contiene numerosos lisosomas, proteínas de unión al calcio y calcio-adenosin-fosfatasa, que aparece para promover el bombeo de iones de calcio dentro del esmalte maduro. Contrariamente, el borde liso del ameloblasto permite la salida de agua y fragmentos proteicos (42).

A nivel de este borde en cepillo se encuentra también el CFTR (regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística); que expulsa aniones de cloro, disminuyendo la carga negativa intracelular, indispensable para la despolarización celular y su actividad metabólica; necesaria además, para el intercambio de los iones de cloro (Cl-) con el bicarbonato (HCO₃-), a través de un contratransporte apical que aporta el HCO₃- requerido para la regulación del pH extracelular (41,42,47).

1.1.1.3 Señalización en la amelogénesis

Los odontoblastos son células derivadas del epitelio dental cuya diferenciación es regulada por moléculas que inducen al epitelio. Estas moléculas son miembros de la súper familia del TGFB. El BMP 2 – 4 y TGFB 1 son secretados por odontoblastos e inducen la diferenciación de los ameloblastos in vivo. Adicional a la inducción epitelial, se requiere un control celular autónomo epitelio/dependiente necesario para completar la diferenciación, maduración y depósito de la matriz del esmalte (48).

Los ameloblastos presecretores, secretores y maduros expresan varias proteínas secretadas, tales como Ameloblastina, Amelogenina, Enamelina, Tuftelina, Sialoproteína dentinal, Amelotina, enzimas tales como Kalikreína 4 y proteinasas del esmalte tales como MMP20, moléculas de señalización como los BMP, TGFB1, SHH, WNT y factores de transcripción como Msx2, Sp3, Sp6, y Dlx. Estudios usando animales transgénicos proveen datos funcionales mostrando que la interrupción de la señalización del ameloblasto y sus mediadores resulta en aberración de la diferenciación del ameloblasto y el depósito del esmalte (49).

2.2 Defectos de desarrollo del esmalte (DDE)

Los DDE son alteraciones cuantitativas o cualitativas, clínicamente visibles en el esmalte, debidas a alteraciones en la matriz y en la biomineralización durante la odontogénesis (1). La Federación Dental Internacional (FDI) los define como desviaciones de la apariencia normal del esmalte dental resultantes de una disfunción en el órgano del esmalte (50) . Estas alteraciones pueden coexistir en un mismo individuo, incluso en una misma superficie dental. El grado de afectación depende de la severidad de la agresión, la etapa de amelogénesis alterada y la duración del agresor durante la amelogénesis (1). A continuación, se presenta la clasificación de estos defectos.

2.2.1 Clasificación de DDE

Los DDE han sido objeto de múltiples nombres y clasificaciones, lo cual ha generado confusión al momento de llamarlos y categorizarlos (1). En esta revisión nos acogemos a los nombres, clasificación y definiciones de la (FDI) (50), que clasifica los DDE con base en su apariencia macroscópica en opacidades difusas, opacidades demarcadas e hipoplasias. A continuación, cada subcategoría del defecto se ilustrará con una imagen tomada del artículo de Naranjo S MC (1).

Opacidades difusas: el espesor del esmalte afectado es normal, pueden no distinguirse los límites con el esmalte no alterado, su presentación puede ser lineal (imagen 7a), confluyente (imagen 7b), tipo parche (imagen 7c), tipo parche confluyente (imagen 7d).

Imagen 7. Clasificación de opacidades difusas.



Imagen 7a: opacidades difusas lineales puede ser lineal



Imagen 7b: opacidades difusas confluentes.



Imagen 7c: opacidades difusas tipo parche.



Imagen 7d: opacidades difusas tipo parche confluyente

Opacidades demarcadas: defecto estructural identificado clínicamente como una anomalía en la translucidez del esmalte, su presentación puede ser: blanco crema (imagen 8a), amarillo marrón (imagen 8b).

Imagen 8. Clasificación de opacidades demarcadas.



Imagen 8a: opacidad demarcada blanco crema



Imagen 8a: opacidad demarcada amarillo-marrón

Hipoplasia: es una ausencia de esmalte que puede ser parcial o total, el esmalte puede estar translúcido u opaco, las lesiones se presentan típicamente de bordes redondeados. En la imagen 9a se aprecia hipoplasia leve y en la 9b una presentación más severa.

Imagen 9. Hipoplasias



Imagen 9a: hipoplasia de aspecto socavado y márgenes redondeados



Imagen 9b: hipoplasia con ausencia total de esmalte.

Tomado de: Naranjo Sierra MC. Terminología, clasificación y medición de los defectos en el desarrollo del esmalte. Revisión de literatura. Univ. Odontológica. 2013;32(68):3.

2.2.2 Etiopatogenia de las Ode

El desarrollo dental es estricto y genéticamente controlado, pero sensible a los disturbios ambientales. Una vez el diente está formado no puede remodelarse. Los efectos de cualquier alteración en los ameloblastos son detectados como defectos en el esmalte maduro y en general los factores sistémicos que alteran el ameloblasto durante la fase secretora causan restricción de la elongación de los cristales y resultan en un esmalte patológicamente delgado o hipoplásico. Los desórdenes durante las fases transicional y de maduración de la amelogénesis resultan en un esmalte hipomineralizado e inmaduro pero con espesor normal (24).

Las Ode pueden presentarse por factores locales o sistémicos. Cuando se habla de los primeros, se hace referencia a infecciones (3,7), trauma dentoalveolar (13–18), traumatismos eléctricos (51), y traumatismos durante intubaciones, principalmente

con laringoscopio (4). En estos casos es más fácil establecer la relación causa efecto que cuando se presentan por factores sistémicos.

Para los casos en los que las Ode son relacionadas con enfermedades y condiciones sistémicas, los factores relacionados siguen siendo inconclusos. Se sabe que, si estas condiciones afectan a los individuos en los períodos de formación dental, potencialmente podrían generar opacidades demarcadas, sin embargo, el mecanismo sigue siendo poco claro (3,25,26). En dentición temporal las condiciones y enfermedades sistémicas relacionadas con el desarrollo de las Ode están presentes durante el periodo prenatal, perinatal y antes del año de edad.

Diferentes alteraciones han sido mencionadas en estos períodos del desarrollo (9,24,25,27,35); En el caso de los dientes permanentes las condiciones y enfermedades prenatales y perinatales podrían afectar a los incisivos y primeros molares; para el resto de la dentición, las enfermedades deberán presentarse entre el primero y los 6 años (46,52). La amelogénesis es igual en los dos tipos de dentición (42), sin embargo la presencia de las Ode suele observarse con mayor severidad en dientes permanentes, esto puede explicarse por el mayor tiempo que requieren para completar su mineralización, y mayor exposición a los diferentes agentes etiológicos.

3. Resultados

En la Tabla 2 se muestran las enfermedades y condiciones relacionadas con las Ode. En su mayoría los datos fueron tomados de revisiones, revisiones críticas y revisiones sistemáticas de etiología sistémica de las Ode.

Tabla 2. Enfermedades y condiciones sistémicas relacionadas con Ode

Autor /año	Título del artículo/Tipo de estudio.	Factores sistémicos relacionados
Crombie F, Manton D, kilpatrick N 2008(35)	Aetiology of molar–incisor hypomineralization: a critical review Revisión crítica de la literatura.	Malnutrición (embarazo y período neonatal) Problemas respiratorios Otitis media Enfermedad celíaca Fibrosis quística. Enfermedad renal Defectos cardíacos congénitos
Alaluusua S 2010(24)	Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review Revisión sistemática	Infecciones durante la gestación Bajo peso al nacer Hipoxia neonatal Hipocalcemia Fiebre Otitis media Problemas respiratorios
Fagrell et al 2011(27)	Aetiology of severe demarcated enamel opacities – an evaluation based on prospective medical and social data from 17,000 children. Cohorte prospectiva	Alteraciones pre, peri y postnatales Enfermedades en los 3 primeros años de vida: problemas respiratorios, asma, alergias, otitis media, fiebre, varicela y rubeola Nutrición en los 3 primeros años
Prashanth Sadashivamurthy* Seema Deshmukh* 2012(53)	Missing links of Molar Incisor Hypomineralization: A review. Revisión	Problemas respiratorios Otitis media Sarampión Rubeola Fibrosis quística Epilepsia
Alves dos Santos Márcia Pereira and Lucianne Cople Maia 2012(37)	Molar Incisor Hypomineralization: Morphological, Aetiological, Epidemiological and Clinical Considerations Revisión	Desnutrición severa Bilirrubinemia Alteraciones de tiroides y paratiroides Diabetes gestacional Varicela Hipocalcemia neonatal Problemas respiratorios Hipoxia neonatal Deficiencia de vitamina D

<p>Salanitri S, Seow WK 2013(9)</p>	<p>Developmental enamel defects in the primary dentition: aetiology and clinical management</p> <p>Revisión crítica</p>	<p>Problemas prenatales, perinatales y postnatales Insuficiencia de vitamina D en el embarazo Infecciones virales y bacterianas Alteraciones metabólicas Parálisis cerebral Prematurez y bajo peso al nacer Alteraciones respiratorias Alteraciones cardíacas Alteraciones hematológicas Problemas gastrointestinales Inmunodeficiencias Anemia Defectos renales Hipocalcemia Osteopenia Hiperbilirrubinemia Enfermedad celiaca Trauma por laringoscopia Alteraciones hepáticas Sífilis congénita Rubéola</p>
<p>Hai Ming Wong 2014 (51)</p>	<p>Aetiological Factors for Developmental Defects of Enamel</p> <p>Revisión de la literatura</p>	<p>Malnutrición (Deficiencia de vitaminas A y D) Varicela Neumonía y otros problemas respiratorios Otitis media Enfermedad cardíaca congénita Enfermedad renal</p>
<p>Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB, Østergaard JR, Poulsen S. 2014 (22)</p>	<p>Developmental enamel defects in children born preterm:</p> <p>A systematic review</p>	<p>Edad gestacional >38 semanas Edad gestacional <38 semanas Bajo peso al nacer extremo <1500g Peso normal para la edad gestacional Bajo peso al nacer < 2500g</p>
<p>Kaczmarek-F U, Jaworski A 2014(54)</p>	<p>Molar-Incisor Hypomineralisation – Etiology, Prevalence, Clinical Picture and Treatment – Review</p> <p>Revisión</p>	<p>Prenatales: infecciones en la madre, hipertensión, diabetes, insuficiencia renal, exceso de vómitos y malnutrición. Perinatales: complicaciones en el parto, prematurez, bajo peso al nacer. Postnatales problemas respiratorios, asma, bronquitis, otitis, fiebre, algunos medicamentos (amoxicilina y eritromicina).</p>
<p>Silva et al 2016(25)</p>	<p>Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>Prenatales: enfermedades maternas, Perinatales: prematurez, bajo peso al nacer Postnatal: enfermedades en la niñez (neumonía, asma)</p>

Elaboración propia con datos obtenidos de la revisión.

A continuación de este ejercicio se seleccionaron las enfermedades y algunas condiciones sistémicas más frecuentemente relacionadas con la presencia de Ode.

3.1 Enfermedades y condiciones sistémicas frecuentemente relacionadas con Ode.

Estas se determinaron con base en el número de citas de la enfermedad en las revisiones y revisiones sistemáticas sobre etiología sistémica del defecto. También fueron tenidas en cuenta las condiciones y enfermedades, que, aunque no fueron las más frecuentemente relacionadas con Ode. Estos resultados se presentan en la Tabla 3, en la que se agruparon enfermedades y condiciones de forma similar a la forma como agrupó Silva y colaboradores en su revisión sistemática publicada en el año 2016.

Tabla 3. Agrupación de enfermedades y condiciones sistémicas más frecuentemente relacionadas con Ode y autores que las relacionan.

Enfermedad /condición	<i>Estudios que la relacionan</i>
Malnutrición (gestación y período neonatal) bajo peso al nacer BPN	(5,19,24,25,27,35,55,56)
Fiebre	(24,26,27,54)
Problemas respiratorios (Neumonía, Bronquitis, asma)	(9,19,24–27,35,37,54,57,58)
Otitis media	(24,25,27,28,35,39,59,60)
Fibrosis quística	(41,42,49,63–69)
Enfermedad celíaca	(9,35,68,69)
Enfermedad renal	(9,35,70–72)
Enfermedades eruptivas (varicela y rubeola)	(9,27,37,53,59)

Elaboración propia con los datos obtenidos de la revisión.

3.1.1 Mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones más frecuentemente relacionadas con Ode.

3.1.1.1 Malnutrición materna y BPN

La **malnutrición materna** es una condición de la paciente gestante que está directamente relacionada con prematuridad y bajo peso al nacer (5,55,73–75). Son muchos factores que pueden favorecer la desnutrición materna, como la edad, el período intergenésico corto (menos de dos años) (76) y factores psicosociales (77). El bajo aporte calórico en la madre, así como el metabolismo anormal de proteínas, lípidos, carbohidratos y minerales, propician la utilización insuficiente de los nutrientes por el feto y afectan su desarrollo (78).

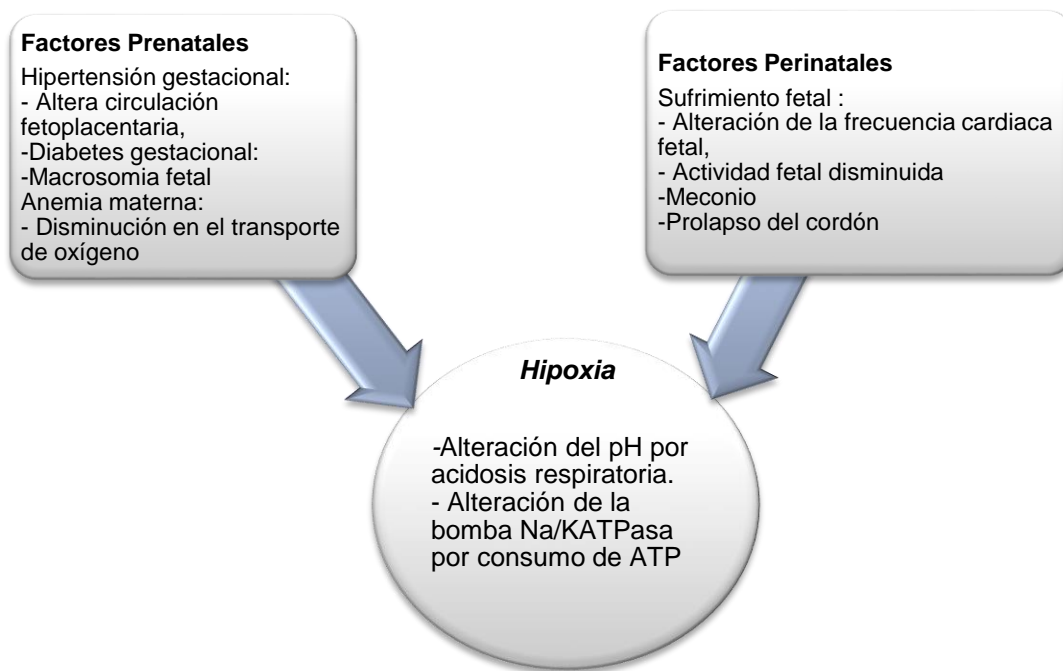
BPN Suele estar asociado con situaciones que interfieren en la circulación útero-placentaria, alterando el circuito madre-placenta-feto y llevando a malnutrición *in útero* y en ocasiones retardo del crecimiento intrauterino (79). En cuanto a su relación con las Ode, Jacobsen y colaboradores en una revisión sistemática publicada en 2014 describieron que niños con BPN tenían 2,6 (IC 95%) veces más riesgo de presentar defectos del esmalte, incluyendo hipoplasias en dentición temporal y permanente (22).

Se encontró que condiciones como malnutrición en la gestación y BPN, tienen evidencia de asociación positiva (81); se ha descrito hipocalcemia secundaria a BPN y desnutrición antes de 6 meses (5,55,73–75); Estas condiciones pueden derivar de otras alteraciones que afectan el potencial de crecimiento y desarrollo general, del cual no queda excluida la formación dental, principalmente estarían relacionadas con Ode en dentición temporal y algunos de los permanentes.

Otra condición asociada al BPN y mencionada por Alaluusua 2010 (24) y Alves dos Santos y colaboradores 2012 (37) es la hipoxia, ésta se ha descrito como una disminución de oxígeno en el cuerpo humano independientemente de la causa que lo provoque (80). Se presenta por dos mecanismos principales: la hipoxemia, que

es una disminución de la concentración de oxígeno en sangre y la isquemia que es la baja en la cantidad de sangre que riega un tejido y por consiguiente en ambos casos resulta un menor aporte de oxígeno a las células, lo que limita la producción de energía a niveles por debajo de los requerimientos celulares (80). Se describe con el fin de ubicar su relación con las alteraciones del esmalte dentro del grupo de BPN.

Esquema 1. Factores que pueden generar hipoxia en el neonato.



Adaptado de James A, Cherian S. Pathophysiology of perinatal hypoxia-ischaemia. Paediatrics Child Health (Oxford) [Internet]. 2010;20(8):351–5.

3.1.1.2 Fiebre

Se considera fiebre al aumento de la temperatura más de 1°C por encima de la media del sitio donde se tome, siendo así, axilar (>37,4°C), rectal (>38°C), oral y timpánica (>37,6). Su mecanismo fisiológico se da por acción de algunos mediadores inflamatorios que son pirógenos endógenos, principalmente la IL-1, sobre el área anterior del hipotálamo que es el centro regulador de la temperatura, elevando el punto de control, acompañado de vasoconstricción y actividad muscular, lo cual genera disminución de la pérdida de calor y producción del mismo (81).

La fiebre ha sido frecuentemente relacionadas con las Ode y se ha sugerido como factor independiente o asociada a diferentes enfermedades respiratorias, infecciosas (virales o bacterianas) y las eruptivas (21,24,26–28,36,54,82). El aumento de la temperatura hace parte de un sinnúmero de enfermedades a las que se ve expuesto el infante; se trata de una respuesta fisiológica a la agresión, ocasionada por un agente externo o propio y que puede originarse desde un proceso inflamatorio local o compromiso sistémico.

En relación a la aparición de las Ode, en un estudio en ratones a los que se les indujo fiebre, se encontró, mediante hibridación *in situ*, falta de expresión de la sialoproteína dentinal en los preameloblastos, disminución de la expresión de BMP4, metaloproteínasa 20 de la matriz, amelogenina y osteocalcina, lo cual no alteró la morfología del diente, pero sí alteración en la formación del esmalte (36).

Se han descrito mecanismos a nivel molecular claves en el desarrollo de las opacidades demarcadas; que generan alteraciones en la expresión de algunos genes involucrados en la amelogénesis, alterando la proporción entre materiales orgánicos e inorgánicos necesarios. Por lo anterior se puede decir que la **Fiebre** actúa como factor epigenético, modificando desde el punto de vista molecular la amelogénesis, mediante fallas en la expresión de genes sensibles al aumento de la temperatura descritos anteriormente (36), lo cual podría explicar la aparición de Ode en pacientes con enfermedades infecciosas e inflamatorias.

El mecanismo fisiopatológico sobre regulación de genes comprometidos en la amelogenénesis como se explicó previamente, podría dar respuesta a lo que ocurre durante las enfermedades que generan aumento de la temperatura, pero cabe decir que estos estudios fueron realizados en ratones y se requieren más trabajos para definir claramente el mecanismo en humanos y la temporalidad de la exposición (36).

3.1.1.3 Alteraciones respiratorias

Existen muchos tipos de alteraciones respiratorias relacionadas con la presencia de las Ode, entre ellas se mencionan: neumonía, bronquitis, asma y fibrosis quística (FQ), entre otras. Cuando hay complicaciones de estas enfermedades, en ausencia del oxígeno necesario, se propicia un metabolismo anaerobio en el cual se genera ácido láctico, se acumula CO₂, se consume bicarbonato y se produce liberación de hidrogeniones, entrando en una acidosis respiratoria, lo que explica el descenso progresivo de pH (83).

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva que, a pesar de no ser la más frecuentemente relacionada con las Ode, explica muy bien múltiples mecanismos por los cuales se generan. Se caracteriza por alteración en la absorción de nutrientes, transporte de electrolitos (84) y regulación del pH que resultan en enfermedad respiratoria crónica grave, alteraciones gastrointestinales y desnutrición, mecanismos que derivan posteriormente en alteraciones dentales (40,67). Dentro de sus características clínicas, a nivel de cavidad oral, se han descrito defectos en el desarrollo del esmalte tales como opacidades y/o hipoplasias (67).

Estudios experimentales en incisivos de ratones, en los que se ha inducido FQ, han descrito alteraciones en la regulación del pH durante la formación de esmalte (41). Otra explicación para la presencia de Ode en individuos con FQ, es la no liberación adecuada de enzimas pancreáticas que desencadena fallas en la absorción de nutrientes que lleva a un estado de desnutrición crónica y se acompaña además de bajo transporte de materiales como calcio y fósforo, esenciales en la mineralización del esmalte (86).

Los problemas respiratorios han sido relacionados con DDE en múltiples estudios (11,18,45,51,80,81,99,100); Jan Kühnisch y colaboradores en 2014, reportó que niños con al menos un episodio respiratorio tenían 2,48 veces más probabilidades de presentarlos que uno sin antecedentes respiratorios. Adicionalmente, planteó el rol de los medicamentos sistémicos usados en pacientes con problemas respiratorios, en el desarrollo de las hipomineralizaciones, sin embargo, esto requiere más investigación (89). Por su lado, Widmer en 2010 describió que niños con desórdenes respiratorios tienen mayor riesgo de presentar caries, erosión dental y defectos de desarrollo del esmalte; el describió factores de riesgo en salud oral de los pacientes teniendo en cuenta: la tasa de flujo salival disminuido, la disminución del pH en cavidad oral, el uso de medicamentos y el tiempo de la enfermedad (57).

3.1.1.4 Otitis media

La otitis media aguda (OMA) es una enfermedad propia de lactantes y niños pequeños; se estima que a la edad de 5 años más del 90% de los niños han sufrido algún episodio de OMA y un 30% tiene OMA recurrente(90). Esta enfermedad se encontró frecuentemente relacionada con Ode en la mayoría de los artículos de la revisión (24,25,27,35,51,53,54).

La OMA es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de inflamación y exudado (seroso, mucoso, purulento o mixto) en la cavidad media del oído (90). Los pacientes con OMA presentan otalgia, fiebre que puede llegar a 40°C, secreción por el conducto auditivo externo, pérdida del cono luminoso, abombamiento de la membrana timpánica y malestar general (60,90,91). Los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia en la OMA son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*; esto refuerza la teoría de que los gérmenes implicados en ella tienen el origen en la nasofaringe (92).

El desarrollo de OMA en la infancia temprana incrementa el riesgo de presentar otitis crónica recurrente (91). El proceso inflamatorio de la vía aérea superior va a originar un edema de la Trompa de Eustaquio (TE) y el mucoperiostio del oído medio (OM). Este edema provoca dificultades para su apertura y con ello surgen problemas de ventilación del OM. Luego, la vasodilatación y la presión negativa

ocasionan un aumento de la permeabilidad capilar que da lugar a un derrame seroso en la cavidad. Posteriormente los fenómenos inflamatorios en la membrana timpánica provocan necrosis y perforación de la misma, evidenciado por la salida del contenido seroso-purulento del OM a través del conducto auditivo externo (CAE) (92).

Al respecto Wuollet E et al en 2016, mostraron que los pacientes con al menos un episodio de OMA al año, presentaron un riesgo 2,28 veces mayor que los que no sufrieron otitis, para el desarrollo de las Ode, concluyendo que la OMA y el consumo de ciertos antibióticos incrementaban este riesgo (39).

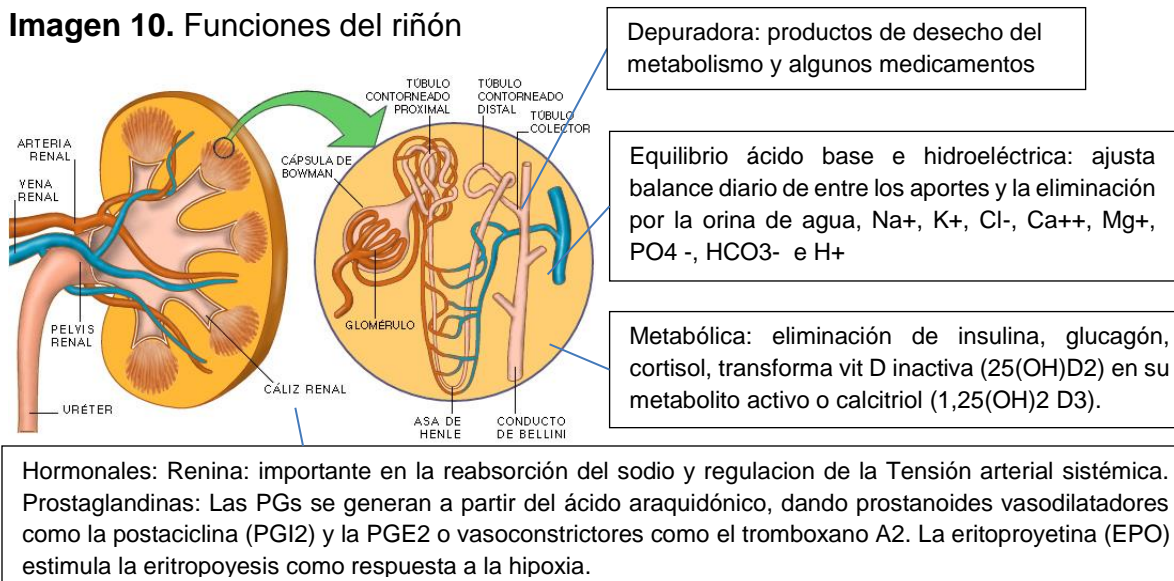
3.1.1.5 Enfermedad celíaca

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeinas y posiblemente aveninas) y relacionados, que se encuentran en algunos cereales como el trigo, la cebada, el centeno o la avena, y se asocia con atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior, causando deficiencias nutricionales por malabsorción de nutrientes (68,69). La EC ha sido asociada al desarrollo de defectos del esmalte por interacción y similitud entre las amelogeninas, ameloblastinas con gliadinas, las cuales interactúan dejando un porcentaje de residuos hidrofóbicos y secundarios a una hipocalcemia como resultado de la malabsorción (93). Algunos autores mostraron entre sus resultados una asociación positiva entre EC y Ode con valores de OR de 3,923, con un intervalo de confianza del 95% (69).

3.1.1.6 Alteraciones renales

Para comprender la posible relación de enfermedades renales con las Ode es necesario conocer las funciones que el riñón desempeña en condiciones fisiológicas: depuración, estabilidad hidroeléctrica, equilibrio ácido base y funciones metabólicas y hormonales, que se describen en la Imagen 10 (64) (65).

Imagen 10. Funciones del riñón



Adaptado de Fox Stuart Ira, *Fisiología humana* (12a. ed.) McGraw Hill México 2001, pág. 574 – 608.

Cuando hay falla en las funciones del riñón, se pueden presentar manifestaciones clínicas que afectan varios órganos e involucran el sistema estomatognático. Dentro de las alteraciones renales, la que más se relaciona con la presencia de DDE es la *insuficiencia renal*. Esta entidad es un proceso que se caracteriza por pérdida de la capacidad funcional de las nefronas, la cual tiende a empeorar hasta llegar a ser irreversible (94).

Individuos con alteraciones renales, presentan desnutrición secundaria a la restricción proteico-calórica necesaria por la degradación en urea de las proteínas, alteración en el metabolismo de minerales y vitaminas (95). Hay disminución en la absorción de nutrientes a nivel de la luz intestinal, entre estos el calcio de la dieta y problemas en la activación de la vitamina D, lo cual lleva a la hiperfunción

paratiroidea para proveer el mineral, generando desmineralización de los tejidos duros y eliminación de fosfatos por vía renal, alterándose la relación calcio/fósforo necesaria para el depósito de minerales en los tejidos en proceso de mineralización (96).

Se produce además acidosis metabólica, secundario al consumo y a la eliminación de bicarbonato por reabsorción disminuida en túbulo proximal de la nefrona, acompañado de disminución en la eliminación de los hidrogeniones, situación que se hace más evidente con filtrados por debajo de 20ml/min. Esta acidosis es responsable de aumentar la degradación de aminoácidos esenciales ramificados y de proteína muscular a través de la activación de la enzima deshidrogenasa de cetoácidos.

Por otro lado, la desnutrición en los pacientes con falla renal que requieren hemodiálisis se explica por qué esta induce catabolismo proteico, debido a la bioincompatibilidad de ciertas membranas como el cuprofano, que activan el complemento y la producción de citoquinas. Adicional en la hemodiálisis se produce una pérdida de nutrientes en el dializado: aminoácidos libres (4-9 g/sesión), polipéptidos (2-3 g/sesión) vitaminas hidrosolubles, carnitina y oligoelementos. Otro punto clave en estos pacientes es la **anemia** de la insuficiencia renal, debida fundamentalmente a un defecto en la producción renal de eritropoyetina (97).

Durante la revisión se encontró relacionada en tres revisiones (9,51,98) y una revisión crítica (35).

3.1.1.7 Enfermedades eruptivas (varicela y sarampión)

La *varicela* es una enfermedad contagiosa causada por el virus de la varicela zóster (VZV). Este virus es uno de los 8 tipos de la familia Herpesviridae (99). Tiene un período de incubación de 10-21 días y produce un exantema vesicular, muy pruriginoso, de afectación mucocutánea generalizada; se caracteriza por presentar las lesiones en diferentes tiempos de maduración que duran alrededor de una

semana. Tiene el potencial de producir complicaciones respiratorias, neurológicas, hepáticas, como en otros órganos y durante la gestación puede originar complicaciones graves, dependiendo de la edad gestacional. El sistema inmunológico genera anticuerpos de memoria que evitan su recurrencia, aunque el virus se transporta a los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal y se expresa en un tiempo posterior como herpes zóster en el contexto de una inmunosupresión (100).

La infección por *sarampión* es causada por un virus respiratorio ARN de la familia Paramyxoviridae y genus Morbillivirus (101). Se propaga de persona a persona a través de las vías respiratorias por partículas orgánicas esparcidas al toser, estornudar o mediante aerosoles de partículas pequeñas que puedan flotar en el aire durante mucho tiempo. El período de contagio habitual es de 4 días antes hasta 4 días después de la erupción (96).

Dentro de las complicaciones con mayor frecuencia asociadas al sarampión, se han descrito problemas respiratorios, otitis media que puede causar pérdida de la audición y problemas gastrointestinales, que pueden conducir a la malnutrición (102).

Este virus tiene el potencial de invadir cualquier tipo de órgano o tejido, por lo que puede provocar complicaciones muy graves. En cuanto a las Ode, teniendo en cuenta su fisiopatología, estas lesiones podrían estar relacionadas con la presencia de inflamación local, secundaria a la formación de células gigantes multinucleadas y procesos necróticos que se generan por la replicación del virus (100).

A continuación, se presentan los mecanismos fisiopatológicos comunes de las enfermedades más frecuentemente relacionadas con las Ode.

Alteración en el transporte y la absorción de minerales y vitaminas: alteraciones como malnutrición durante la gestación, BPN y desnutrición durante los 3 primeros años de vida, podrían resultar en déficit de minerales y vitaminas necesarios en la fase presecretora del ameloblasto en la amelogénesis. Autores

como Nanci refieren que interrupciones en la formación de los cristales de hidroxiapatita pueden darse si se incorporan otros minerales en lugar del calcio cuando éste no se encuentra disponible (42).

Alteraciones de pH: durante la nucleación de cristales de hidroxiapatita se producen grandes cantidades de protones de hidrógeno a lo largo de la amelogénesis, esta actividad tiene su pico durante la etapa de maduración. Éstos protones de hidrógeno acidifican el microambiente del ameloblasto, que requiere estrecha regulación del pH para evitar interrupciones en el crecimiento de los cristales. Sin embargo, la secuencia de eventos que alteran el pH extracelular durante la amelogénesis queda por resolverse (42,47). Es de esperar que las enfermedades que alteran el pH como la acidosis de origen respiratorio y la acidosis metabólica que encontramos en enfermedades como las renales, generen alteraciones en el proceso generando Ode (41,85,86).

Con base en los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones más frecuentes relacionadas con Ode, en la Tabla 4 se hará una aproximación de la relación de la posible interferencia de estos mecanismos en la amelogénesis.

Tabla 4. Mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones sistémicas más relacionadas con Ode y su relación con la amelogénesis.

Enfermedades y condiciones sistémicas	Alteraciones en las diferentes fases de la amelogénesis.		
	Alteración en el transporte y la absorción de minerales y vitaminas	Alteraciones de pH	Fiebre
Malnutrición materna, bajo peso al nacer y desnutrición	X		
Enfermedades respiratorias		X	X
*Fibrosis quística	X	X	X
Otitis media aguda			X
Enfermedad celíaca	X	X	
Alteraciones renales	X	X	
Enfermedades eruptivas			X

4. Discusión

En la revisión de literatura realizada, fueron numerosas las enfermedades y condiciones sistémicas relacionadas con la aparición de las Ode (Tabla 1). Sin embargo, las revisiones sistemáticas sobre este tema (24,25,103), ponen en evidencia que la relación no es fácil de establecer porque la mayoría de los estudios tienen problemas en la recolección de datos de los afectados tanto en la gestación, como los tiempos en los cuales fueron padecidas las enfermedades, la toma de medicamentos o la exposición a tóxicos ambientales, entre otros. En las investigaciones, mucha de esta información fue recolectada retrospectivamente a través de encuestas (24), y confiando en la buena memoria de quienes las contestaban, lo cual puede generar alto margen de error.

La etiología de las Ode por enfermedades y condiciones sistémicas continúa siendo tema de investigación, pues la evidencia de asociación entre los mecanismos por los cuales éstas alteran la amelogénesis es débil e insuficiente (24,35). Cuando Alaluusua sugiere estudios, especialmente de tipo prospectivo y de dosis/respuesta, así como de los mecanismos moleculares que causan función anormal de los ameloblastos, para fortalecer el nivel y fuerza de evidencia de la relación entre Ode, enfermedades y condiciones sistémicas, el autor tiene presente que este tipo de investigaciones demandan largos períodos de observación y además podrían tener implicaciones éticas (24). Por otro lado, el control de factores confusores en las metodologías utilizadas no es garantizado, lo que dificulta establecer esta relación (4). Al no contar con este tipo de estudios en la presente discusión, se tienen en cuenta los estudios experimentales en animales, estos son los que muestran mayor avance en este problema, ya que han tenido mayor control de las variables anteriormente mencionadas (36,104).

La amelogénesis es un proceso que se puede alterar relativamente fácil por diferentes mecanismos fisiopatológicos de varias enfermedades y condiciones que afectan a la madre y al bebé en los períodos pre, peri y postnatales. Los estudios de etiología de las Ode, y en especial aquellos que han estudiado la presentación de ellos en incisivos y molares, contemplan numerosas enfermedades en estos períodos como se observa en la Tabla 2, sin embargo, continúa siendo tema de incertidumbre por falta de estudios con buenos diseños metodológicos.

En esta revisión, se hace una aproximación al entendimiento de la relación de los mecanismos fisiopatológicos por los cuales las enfermedades y algunas condiciones sistémicas alterarían la amelogénesis; ello propendiendo por disminuir relaciones meramente especulativas como las de relacionar las Ode con la ingesta crónica de flúor (29,30), por ejemplo, cuando se conoce que esta produce opacidades difusas y no demarcadas. Para ello, se seleccionaron de la literatura las enfermedades más frecuentemente relacionadas con las Ode, algunas enfermedades en las que los autores documentaron algún grado de asociación con las Ode (41,62,71,96,105), y algunas condiciones como desnutrición materna, bajo peso al nacer y fiebre. Los resultados de este ejercicio, muestran que las enfermedades y condiciones sistémicas que se padecen en las etapas de formación dental, tendrían el potencial de generar alteraciones en la amelogénesis por los

siguientes mecanismos: *alteraciones metabólicas* (9,25,35,51), *alteraciones de pH* (41,47) y *fiebre* (9,24,36,104).

Partiendo del mecanismo fisiopatológico, las enfermedades que podrían alterar con mayor probabilidad la amelogénesis, serían aquellas que pueden influirla por más de una vía como sucede con las alteraciones renales (falla renal crónica, acidosis tubular) y la fibrosis quística, que alteran el metabolismo de minerales y vitaminas, alteran el pH y eventualmente pueden generar fiebre, debido a la susceptibilidad a infecciones en los individuos afectados (72,106). Al respecto, Lacruz, y colaboradores, en un estudio realizado con ratones, concluyen que la expresión de genes involucrados en la regulación de pH y transporte de bicarbonato en el ameloblasto, así como en otras células, se observaba alterada en individuos con FQ y acidosis tubular renal (61). Vale la pena recordar que el depósito de minerales se lleva a cabo en condiciones de pH cercanas al neutro, favoreciendo la acción de las proteasas, para la eliminación de las amelogeninas y si el microambiente celular se acidifica, se altera esta deposición (42,47).

En cuanto al mecanismo de la fiebre en la generación de Ode, es importante tener presente que esta acompaña a muchas enfermedades, principalmente de tipo infeccioso y podrían presentarse muchos factores confusores. Al respecto, Ryyänänen y colaboradores, en un estudio realizado en ratones, en quienes se indujo fiebre por 5 días, describieron alteración en la expresión de genes termosensibles como Mmp20 y Bmp4, resultando en un esmalte delgado e hipomineralizado en los molares de los ratones (31). Tiempos de fiebre similares a los que fueron expuestos los ratones se presentan en humanos por enfermedades eruptivas (97) y la OMA (84,108). Tung y colaboradores en el 2006, afirman que los defectos de desarrollo del esmalte son causados por la fiebre y no por las enfermedades asociadas a ella (104). Claramente, la controversia sugiere más estudios que permitan aclarar la información tanto del mecanismo como del tiempo en el cual se estima que la fiebre lesiona al ameloblasto para generar Ode.

A través de la revisión, se encontró que la otitis media estuvo frecuentemente relacionada con las Ode; la recurrencia de la fiebre es alta y en consecuencia la probabilidad de alteración podría ser mayor. Sin embargo su mecanismo fisiopatológico no explica la presencia de esta afección, pero dado su proceso inflamatorio y tratamiento, se podría relacionar con la exposición al aumento de la temperatura (36) y el consumo de antibióticos (39). Silva en 2016 describió en los

resultados de su revisión sistemática que estudios retrospectivos mostraron asociación significativa de consumo de antibióticos (principalmente amoxicilina) en el primer año de vida; sugiere sin embargo que se requieren más estudios al respecto (25).

Es claro que la generación de las Ode por enfermedades y condiciones sistémicas no puede ser relacionada con un solo mecanismo fisiopatológico, y ello es coincidente con lo que afirman en sus revisiones sistemáticas Silva y col 2016, Alaluusua y col 2010 (24,44), Crombie y col, (30). Al igual que, Lygidakis N y col 2008 (57), quienes consideran que los mecanismos pueden ser sumativos y los resultados de esta revisión apoyan esta afirmación. Claramente, hacen falta más estudios a nivel molecular que puedan ayudar a esclarecer los posibles factores epigenéticos influyentes como lo descrito en el mecanismo de la fiebre (31) y la FQ (41,62).

Conclusiones y recomendaciones

Aunque el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades y condiciones frecuentemente relacionadas con las Ode, favorece la comprensión de cómo estas alteran la amelogénesis y generan este tipo de defecto, estos no explican en su totalidad una relación causal directa porque estos mecanismos podrían actuar complementándose entre sí y adicionalmente existen otros factores confusores.

Las enfermedades y condiciones con mecanismos fisiopatológicos en común, tendrían el potencial de generar Ode con una presentación clínica más severa que las que se generarían por un mecanismo individual.

Se recomienda tener en cuenta en próximos estudios, los puntos de alteración de la amelogenénesis descritos en esta revisión con el fin de fortalecerlos.

Se necesitan más estudios a nivel molecular que puedan describir factores epigenéticos en la generación de las Ode, como lo descrito en el mecanismo de la fiebre.

Bibliografía

1. Naranjo Sierra María C. Terminología, clasificación y medición de los defectos en el desarrollo del esmalte. Revisión de literatura. Univ Odontológica. 2013;32(68):3.
2. Vargas-Ferreira F, Salas MMS, Nascimento GG, Tarquinio SBC, Faggion CM, Peres MA, et al. Association between developmental defects of enamel and dental caries: A systematic review and meta-analysis. J Dent [Internet]. 2015;43(6):619–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2015.03.011>
3. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars: A cohort study. Caries Res. 2009;43(5):345–53.
4. Cruvinel VRN, Gravina DBL, Azevedo TDPL, Rezende CS De, Bezerra ACB, Toledo OA De. Prevalence of enamel defects and associated risk factors in both dentitions in preterm and full term born children. J Appl Oral Sci. 2012;20(3):310–7.
5. Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, Rogers Y. Enamel hypoplasia and dental caries in very-low birthweight children: a case-controlled, longitudinal study. Pediatr Dent. 2000;19:42–9.
6. Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J. Essentiality of Early Diagnosis of Molar Incisor Hypomineralization in Children and Review of its Clinical Presentation , Etiology and Management. Int J Clin Pediatr Dent. 2012;5(3):190–6.
7. Drummond BK, Kilpatrick N, Drummond BK, Kilpatrick N. Planning and care for children and adolescents with dental enamel defects: etiology, research and contemporary management. In: Drummond, Bernadette K NK, editor. Dunedin; 2015. p. 88–99. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84956840641&partnerID=40&md5=b9394974de16371c1537312bae861b67>

8. Jälevik B, Klingberg GA. Dental treatment, dental fear and behaviour management problems in children with severe enamel hypomineralization of their permanent first molars. *Int J Paediatr Dent*. 2002;12(1):24–32.
9. Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: Aetiology and clinical management. *Aust Dent J*. 2013;58(2):133–40.
10. MINSALUD. Iv Estudio Nacional De Salud Bucal Ensab Iv. 2014;381. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
11. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11(2):59–64.
12. Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent [Internet]*. 2015;16(3):247–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40368-015-0179-7>
13. Guedes de Amorin L, Estrela C, Resende L. Effects of traumatic dental injuries to primary teeth on permanent teeth – a clinical follow-up study. *Dent Traumatol*. 2011;27:117–21.
14. Ben Bassat Y, Brin I, FA. Effect of trauma to the primary incisors on permanent successors in different developmental stages *Methods and Materials*. *Am Acad Pediatr Dent*. 1985;7(March):37–40.
15. Holan G, HLN. Premature loss of primary anterior teeth due to trauma – potential short- and long-term sequelae *REVIEW ARTICLE*. *Dent Med Probl*. 2014;30:100–6.
16. Barberia Leache E, Borrell G, C, Nieves Bravo. A, Cardoso Silva C MEM. Traumatismos en los dientes temporales: ¿causan secuelas en los dientes permanentes? *Gac Dent*. 2010;210:10–2.
17. Miranda C, Luiz BKM, Cordeiro MMR. Consequences of dental trauma to the primary teeth on the permanent dentition. *RSBO Rev Sul-Brasileira Odontol [Internet]*. 2012;9(4):457–62. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=153024697016>
18. Needleman HL. The art and science of managing traumatic injuries to primary teeth. *Dental Traumatology*. 2011.
19. Franco KMD, Line SRP, de Moura-Ribeiro MVL. Prenatal and neonatal variables associated with enamel hypoplasia in deciduous teeth in low birth weight preterm infants. *J Appl Oral Sci [Internet]*. 2007;15(6):518–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19089191>
20. Corrêa-Faria P, Martins-Júnior PA, Vieira-Andrade RG, Marques LS, Ramos-Jorge ML. Perinatal factors associated with developmental defects of enamel in primary teeth: a case-control study. *Braz Oral Res [Internet]*. 2013;27(4):363–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689469>

21. Elfrink M, Moll, Jessica C. Kiefte-de Jong, Vincent W. V. Jaddoe, Albert Hofman, Jacob M. ten Cate JSJV. Pre- and Postnatal Determinants of Deciduous Molar Hypomineralisation in 6-Year-Old Children. The Generation R Study. PLoS One. 2014;9(7):1–8.
22. Jacobsen PE, Haubek D, Henriksen TB, Østergaard JR, Poulsen S. Developmental enamel defects in children born preterm: A systematic review. Eur J Oral Sci. 2014;122(1):7–14.
23. Ahmadi R, Ramazani N, Nourinasab R. Molar incisor hypomineralization: a study of prevalence and etiology in a group of Iranian children. Iran J Pediatr [Internet]. 2012;22(2):245–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3446062&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. Eur Arch Paediatr Dent [Internet]. 2010;11(2):53–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403298>
25. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. Community Dent Oral Epidemiol [Internet]. 2016;44(4):342–53. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cdoe.12229>
26. Lygidakis N a, Dimou G, Marinou D. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). A retrospective clinical study in Greek children. II. Possible medical aetiological factors. Eur Arch Paediatr Dent. 2008;9(4):207–17.
27. Fagrell T, Ludvigsson J, Ullbro C, SvenÅke L, Göran K. Aetiology of severe demarcated enamel opacities - An evaluation based on prospective medical and social data from 17,000 children. Swed Dent J. 2011;35(2):57–67.
28. Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). [Internet]. Vol. 3, European journal of paediatric dentistry : official journal of European Academy of Paediatric Dentistry. 2002. p. 9–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871011>
29. Fejerskov O, Larsen MJ, Richards A, Baelum V. Dental tissue effects of fluoride. Adv Dent Res. 1994;8(1):15–31.
30. Robinson C, Connell S, Kirkham J, Brookes SJ, Shore RC, Smith AM. The Effect of Fluoride on the Developing Tooth. Caries Res. 2004;38:268–76.
31. Kierdorf H, Kierdorf U, Richards A, Josephsen K. Fluoride-induced alterations of enamel structure: an experimental study in the miniature pig. Anat Embryol (Berl) [Internet]. 2004;207(6):463–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760533>
32. Alaluusua S, Lukinmaa P-L. Developmental dental toxicity of dioxin and related compounds--a review. Int Dent J [Internet]. 2006;56(6):323–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17243464>

33. Satu Alaluusua, Pirjo-Liisa Lukinmaa, Terttu Vartiainen, Maija Partanen , Jorma Torppa JT. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans via mother's milk may cause developmental defects in the child's teeth. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1996;1:193–7.
34. Jedeon K, De La Dure-Molla M, Brookes SJ, Loiodice S, Marciano C, Kirkham J, et al. Enamel defects reflect perinatal exposure to bisphenol A. *Am J Pathol* [Internet]. 2013;183(1):108–18. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703547&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
35. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar – incisor hypomineralization : a critical review. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19:73–83.
36. Ryyanen H, Sahlberg C, Lukinmaa P-L, Alaluusua S. The effect of high temperature on the development of mouse dental enamel in vitro. *Arch Oral Biol.* 2014;59(4):400–6.
37. Santos MPA, Maia LC. Molar Incisor Hypomineralization : Morphological, Aetiological, Epidemiological. *Contemp Approach to Dent Caries.* 2012;1:443–66.
38. Gottberg B, Berné J, Quiñónez B, Solórzano E. Prenatal effects by exposing to amoxicillin on dental enamel in Wistar rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2014;19(1):e38-43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3909430&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Wuollet E, Laisi S, Salmela E, Ess A, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralization and the association with childhood illnesses and antibiotics in a group of Finnish children. *Acta Odontol Scand* [Internet]. 2016;6357(June):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27140829>
40. Serna C, Vicente A, Finke C, Ortiz AJ. Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: A systematic review. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Oct 11];147(2):120–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552335>
41. Sui W, Boyd C, Wright JT. Altered pH regulation during enamel development in the cystic fibrosis mouse incisor. *J Dent Res* [Internet]. 2003;82(5):388–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709507>
42. Nanci A. *en cate: oral histology : development, structure and function.* In: Nanci A, Ten Cate A *Ten cate: oral histology : development, structure and function* Missouri: Mosby; 2013. 2013. p. 122–64.
43. Aurrekoetxea M, Irastorza I, García-Gallastegui P, Jiménez-Rojo L, Nakamura T, Yamada Y, et al. Wnt/ β -Catenin Regulates the Activity of Epipofin/Sp6, SHH, FGF, and BMP to Coordinate the Stages of Odontogenesis. *Front cell Dev Biol* [Internet]. 2016;4(March):25. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2016.00025/abstract>

44. Meikle Murray. Craniofacial_Development_Meikle_CapX.pdf. 2002. p. 311–37.
45. Bartlett JD, Dobeck JM, Tye CE, Perez-Moreno M, Stokes N, Reynolds AB, et al. Targeted p120-catenin ablation disrupts dental enamel development. *PLoS One*. 2010;5(9):1–11.
46. Fernández Natalia, Romeo M MJ. Alteraciones-Del-Color.Pdf. *Rev Int Prótesis Estomatológica* [Internet]. 2007;9(1). Available from: <http://www.prodontoweb.com.ar/trabajos-de-investigacion/alteraciones-del-color.pdf>
47. Lacruz RS, Nanci A, Kurtz I, Wright JT, Paine ML. Regulation of pH During Amelogenesis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2010;86(2):91–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-009-9326-7>
48. Bei M. Molecular genetics of ameloblast cell lineage. *J Exp Zool*. 2010;2009(5):437–44.
49. Pingping He, Yan Zhang, Seong Oh Kim, Ralf J. Radlanski, Kristin Butcher RA, Schneider and PKD. Ameloblast Differentiation in the human developing tooth: effects of extracellular matrices. *Changes*. 2012;29(5):411–9.
50. FDI. Commission on Oral Health R and E. A review of developmental defects of enamel index (DDE Index). *Int Dent J*. 1992;42(6):411–26.
51. Wong HM. Aetiological Factors for Developmental Defects of Enamel. *Austin J Anat*. 2014;1(1):1–9.
52. Irurita J, Alemán I, López-Lázaro S, Viciano J, Botella MC. Chronology of the development of the deciduous dentition in Mediterranean population. *Forensic Sci Int*. 2014;240:95–103.
53. Sadashivamurthy P, Deshmukh S. Missing links of Molar Incisor Hypomineralization: A review. *IspcdOrg* [Internet]. 2012;4(1):1–10. Available from: <http://www.ispcd.org/~cmsdev/userfiles/rishabh/jioh-04-01-001.pdf>
54. Kaczmarek U, Jaworski A. Molar-incisor hypomineralisation - Etiology, prevalence, clinical picture and treatment - Review. *Dent Med Probl* [Internet]. 2014;51(2):165–71. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373421576>
55. Funakoshi Y, Kushida Y, Hieda T. Dental observations of low birth weight infants. *Pediatr Dent*. 1981;3(1):21–5.
56. Memarpour M, Golkari A, Ahmadian R. Association of characteristics of delivery and medical conditions during the first month of life with developmental defects of enamel. *BMC Oral Health* [Internet]. 2014;14(1):122. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4192332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Widmer RP. Oral health of children with respiratory diseases. *Paediatr Respir Rev*

- [Internet]. 2010;11(4):226–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.07.006>
58. Wong HM, Peng S-M, Wen YF, King NM, McGrath CPJ. Risk factors of developmental defects of enamel—a prospective cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10):e109351. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4183707&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 59. Ford D, Seow WK, Kazoullis S, Holcombe T, Newman B. A controlled study of risk factors for enamel hypoplasia in the permanent dentition. *Pediatr Dent*. 2009;31(5):382–8.
 60. Kim CSUN, Paparella MM. Pathology of chronic otitis media. *Ann Otol*. 1978;87.
 61. Lacruz RS, Smith CE, Moffatt P, Chang EH, Bromage TG, Bringas P, et al. Requirements for ion and solute transport, and pH regulation during enamel maturation. *J Cell Physiol*. 2012;227(4):1776–85.
 62. Chang EH, Lacruz RS, Bromage TG, Bringas P, Welsh MJ, Zabner J, et al. Enamel pathology resulting from loss of function in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in a porcine animal model. *Cells Tissues Organs*. 2011;194(2–4):249–54.
 63. Cua FT. Calcium and phosphorous in teeth from children with and without cystic fibrosis. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 1991;30(3):277–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1720648>
 64. Ferrazzano GF, Orlando S, Sangianantoni G, Cantile T, Ingenito A. Dental and periodontal health status in children affected by cystic fibrosis in a southern Italian region. *Eur J Paediatr Dent*. 2009;10(2):65–8.
 65. Kinirons MJ. Increased salivary buffering in association with a low caries experience in children suffering from cystic fibrosis. *J Dent Res* [Internet]. 1983;62(7):815–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6575021>
 66. Azevedo TDPL, Feijo GCS, Bezerra ACB. Presence of developmental defects of enamel in cystic fibrosis patients. *J Dent Child (Chic)*. 2006;73(3):159–63.
 67. Atar M, Kirperich EJ. Systemic disorders and their influence on the development of dental hard tissues: A literature review. *J Dent* [Internet]. 2010;38(4):296–306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2009.12.001>
 68. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis*. 2008;40(2):104–7.
 69. Bramanti E, Cicciù M, Matacena G, Costa S, Magazzù G. Clinical evaluation of specific oral manifestations in pediatric patients with ascertained versus potential coeliac disease: A cross-sectional study. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:1–9.

70. Koch MJ, Bühner R, Pioch T, Schärer K. Enamel hypoplasia of primary teeth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 1999;13(1):68–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10100294>
71. Andrade MRT, De Albuquerque Mendes PC, Primo LG. Dental findings in a child with chronic renal failure secondary to cystinosis. *Gen Dent*. 2013;61(2):16–7.
72. Wang HE, Gamboa C, Warnock DG, Muntner P. Chronic kidney disease and risk of death from infection. *Am J Nephrol*. 2011;34(4):330–6.
73. Restrepo Mesa SL, Parra Sosa BE. Implicaciones del estado nutricional materno en el peso al nacer del neonato. *Perspect en Nutr humana* [Internet]. 2010;11(2):179–86. Available from: <http://aprendeonline.udea.edu.co/revistas/index.php/nutricion/article/viewArticle/9404>
74. Hohoff A, Rabe H, Ehmer U, Harms E. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants -- What do we know? Part 3: discussion and conclusion. *Head Face Med* [Internet]. 2005;1:10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1298320&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
75. Diniz MB, Coldebella CR, Zuanon ACC, Cordeiro R de CL. Alterações orais em crianças prematuras e de baixo peso ao nascer: A importância da relação entre pediatras e odontopediatras. *Rev Paul Pediatr*. 2011;29(3):449–55.
76. Domínguez L, Vigil-De Gracia P. El intervalo intergenésico: un factor de riesgo para complicaciones obstétricas y neonatales. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2005;32(3):122–6. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-el-intervalo-intergenesico-un-factor-S0210573X05734870>
77. Pacce S, Saure C, Mazza CS, Garcia S, Tomzig RG, Lopez AP, et al. Impact of maternal nutritional status before and during pregnancy on neonatal body composition: A cross-sectional study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2015;6–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S187140211500082X>
78. Jonusas S, Cernadas J. Efectos de la hipertensión arterial durante el embarazo sobre el peso al nacer, el retardo del crecimiento intrauterino y la evolución neonatal. Estudio caso-control apareado. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1999;52–6. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/50-1-12.pdf>
79. Martínez Ospina M, Enrique M, Martínez Duran M, Vigilancia D, Del Riesgo En A, Pública S, et al. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Bajo peso al nacer. Ministerio de Salud. 2016.
80. James A, Cherian S. Pathophysiology of perinatal hypoxia-ischaemia. *Paediatr Child Health (Oxford)* [Internet]. 2010;20(8):351–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2010.03.002>

81. Sanjuanelo AB. Fiebre : actualización en el uso de antipiréticos. Ccap [Internet]. 2012;11(4):26–35. Available from: www.scp.com.co/precop/precop_files/ano12/12_3.pdf
82. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OAS. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent*. 2014;2014.
83. *Fox Stuart Ira, Fisiología humana (12a. ed.) McGraw Hill México 2001, pág. 574 – 608.*
84. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo Garcia I, et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 1991;10(4):249–53. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1896232
85. Narang A, Maguire A, Nunn J BA. Oral health and related factors in cystic fibrosis and other chronic respiratory disorders. *Arch Dis Child*. 2003;88:702–7.
86. Hall WB, Sparks AA, Aris RM, Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2010;2010:1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/218691>
87. Crombie FA, Cochrane NJ, Manton DJ, Palamara JEA, Reynolds EC. Mineralisation of developmentally hypomineralised human enamel in vitro. *Caries Res*. 2013;47(3):259–63.
88. Jälevik B, Klingberg G, Barregård L, Norén JG. The prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Acta Odontol Scand*. 2001;59(5):255–60.
89. Heinrich- R, Bauer C, Berg A Von, Koletzko S, Garcia-godoy F, Hickel R, et al. Respiratory diseases are associated with molar-incisor - hypomineralizations Results from a long-term prospective cohort study. *Res Sci*. 2014;124(3):286–93.
90. Lescanne E, Lanotte P, Pondaven S, Autret-Leca E. Otitis media aguda. *EMC - Otorrinolaringol*. 2007;36(1):1–12.
91. Chonmaitree T, Trujillo R, Jennings K, Alvarez-fernandez P. Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory Infection. *Pediatrics*. 2016;137(4).
92. Asenjo VP, Borràs Perera M, Palomar García V. Libro virtual de formación en ORL patología inflamatoria del oído medio. (2):1–20.
93. Muñoz F, Del Rio N, Sónora C, Tiscornia I, Marco A, Hernández A. Enamel defects associated with coeliac disease: Putative role of antibodies against gliadin in pathogenesis. *Eur J Oral Sci*. 2012;120(2):104–12.
94. Sanahuja IZ y MJ. Enfermedad renal crónica. *Asoc Española Pediatría* [Internet]. 2008;9. Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_2.pdf
95. Ribes EA. Fisiopatología de la insuficiencia renal crónica. *An Cir Card y Vasc*.

2004;10(1):8–76.

96. Gupta M, Gupta M, Abhishek. Oral conditions in renal disorders and treatment considerations - A review for pediatric dentist. *Saudi Dent J* [Internet]. 2015;27(3):113–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sdentj.2014.11.014>
97. Kuhlmann MK, Kribben A, Wittwer M, Horl WH. OPTA--malnutrition in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007;22(Supplement 3):iii13-iii19. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfm016>
98. Cantekin K, Gumus H, Torun YA, Sahin H. The evaluation of developmental enamel defects and dental treatment conditions in a group of Turkish children with congenital heart disease. *Cardiol Young* [Internet]. 2015;25(2):312–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84927696030&partnerID=40&md5=e16a59135aec9c82a54545f212c608ec>
99. International Committee on Taxonomy of Viruses. *Virus Taxonomy: 2012 Release*. Virus Taxonomy: 2012 Release. 2012.
100. Kliegman, Stanton, Geme S, Schor, Behrman. *Nelson Tratado de Pediatría 19a edición*. In: SAUNDERS E, editor. 19th ed. Barcelona; 2013. p. 1118–25.
101. Bester JC, WJ M, J Z, NS C, M K, WA O, et al. Measles and Measles Vaccination. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016;379(9811):153–64. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2016.1787>
102. World Health Organisation. Global reductions in measles mortality 2000-2008 and the risk of measles resurgence. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(49):505–16.
103. Americano GCA, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Oct 11]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ipd.12233>
104. Tung K, Fujita H, Yamashita Y, Takagi Y. Effect of turpentine-induced fever during the enamel formation of rat incisor. *Arch Oral Biol*. 2006;51(6):464–70.
105. Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: A clinical review. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(10):1388–94.
106. Tummler B, Kiewitz C. Cystic fibrosis: an inherited susceptibility to bacterial respiratory infections. *Mol Med Today*. 1999;5(8):351.