



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

**Trabajo de fin
de grado**

**Hipótese evolutiva da síndrome
incisivo-molar, revisión bibliográfica**

**Hipótesis evolutiva del síndrome
incisivo-molar, revisión bibliográfica**

**Evolutionary hypothesis of incisor-
molar syndrome, literature review**

Autor: Daniel Antonio Rodríguez Castro

Tutor: Prof./Dr. Juan Suárez Quintanilla

Departamento: Dpto. de Ciencias Morfológicas

(Junio 2023)

**Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la
Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Odontología.**

Agradecimientos

Durante la elaboración de mi trabajo de fin de grado, tuve a oportunidad de conocer y ser guiado por el Dr. Juan Antonio Suárez Quintanilla, para quién no tengo las suficientes palabras de agradecimiento por su dedicación y paciencia, a lo largo de estos meses en los que, poco a poco, me fue orientando hasta la culminación del mismo.

Gracias Juan por tus enseñanzas, el haberme brindado el aprendizaje y comprensión del método científico en la elaboración de trabajos de investigación, que con gusto he añadido a mi bagaje formativo.

Quiero agradecer a mi familia, especialmente a mi esposa Patricia, mis hijos Noa y Álex, así como a mi madre, Consuelo, por su paciencia, apoyo y ánimos a lo largo de estos años de formación en el grado de odontología, gran parte del mérito en mis logros es vuestra.

Índice

1. Resumen / Resumen / Abstract	4
2. Introducción	7
3. Material y método	9
4. Resultados	11
4.1 Etapa vital	11
4.1.a Prenatal	11
4.1.b. Perinatal	11
4.1.c Postnatal	13
4.1.c.i Enfermedades de la primera infancia	13
4.1.c.ii Fármacos	14
4.2 Ambientales y tóxicos	14
4.3 Genéticos	15
5. Discusión	20
5.1 Etapa vital	20
5.1.a Prenatal	20
5.1.b. Perinatal	21
5.1.c Postnatal	21
5.1.c.i Enfermedades de la primera infancia	21
5.1.c.ii Fármacos	22
5.2 Ambientales y tóxicos	22
5.3 Genéticos	23
6. Conclusiones	25
7. Bibliografía	25

1. Resumo / Resumen / Abstract

Resumo

Introdución: A síndrome de hipomineralización dos incisivos molares (MIH) debilita o esmalte dental, afectando principalmente aos incisivos e molares permanentes. A prevalencia varía do 2,4% ao 40,2%. Descoñécese a súa orixe, aínda que algúns estudos apuntan a que pode ter unha causa xenética. Este artigo revisa a hipótese evolutiva da MIH.

Material e método: Realízase unha revisión bibliográfica debido á complexidade da materia que se estuda e á falta de recursos económicos e técnicos. Realizouse unha busca inicial en PubMed entre novembro e decembro de 2022 e en WoS en febreiro de 2023. Analizouse a etioloxía da MIH na literatura seleccionada, agrupándoa segundo factores xenéticos, ambientais, etapa vital, enfermidades e fármacos para ter unha idea clara da evidencia científica actual sobre a patoloxía.

Resultados: Revisáronse os estudos sobre factores ambientais e xenéticos que afectan o desenvolvemento da MIH nas etapas prenatal e perinatal. Non se atopou ningunha asociación significativa co tabaquismo, as enfermidades e as drogas durante o embarazo, pero si con enfermidades maternas xenéricas e estrés psicolóxico. A prematurez e a hipoxia durante o parto teñen unha forte relación coa MIH. Os altos niveis de dioxinas ou PCB na primeira infancia están asociados coa MIH, pero non se atopou ningunha relación coa exposición ao flúor. Tamén se discute a relación entre o xene AMELX e MIH.

Discusión: Na etapa prenatal, os resultados son mixtos en canto á relación entre MIH e factores maternos. Na fase perinatal destaca a correlación coa prematuridade, mentres que na fase postnatal se mencionan varias enfermidades relacionadas coa MIH. Conclúese que a MIH pode ser causada por múltiples factores e que se necesita máis investigación. En canto á relación entre MIH e factores xenéticos, identificáronse mutacións nos xenes relacionados coa produción e mantemento do esmalte dental que poderían estar asociadas á MIH.

Conclusión: Atopouse unha posible predisposición xenética ao MIH, pero son necesarios máis estudos e non se descarta unha hipótese evolutiva.

Resumen

Introducción: El síndrome de hipo-mineralización incisivo-molar (MIH) debilita el esmalte dental, afectando principalmente a incisivos y molares permanentes. La prevalencia varía del 2,4% al 40,2%. Su origen es desconocido, aunque algunos estudios sugieren que

puede tener una causa genética. Este trabajo revisa la hipótesis evolutiva del MIH.

Material y método: Se realiza una revisión bibliográfica debido a la complejidad del tema estudiado y la falta de recursos económicos y técnicos. Se realiza una búsqueda inicial en PubMed entre noviembre y diciembre de 2022 y en WoS en febrero de 2023. Se analiza la etiología del MIH en la bibliografía seleccionada, agrupándola según factores genéticos, ambientales, etapa vital, enfermedades y fármacos para obtener una idea clara de la evidencia científica actual sobre la patología.

Resultados: Se revisaron estudios sobre factores que afectan el desarrollo de MIH en la etapa prenatal y perinatal, ambientales y genéticos. No se encontró asociación significativa con tabaquismo, enfermedades y fármacos durante el embarazo, pero sí con enfermedades maternas genéricas y estrés psicológico. La prematuridad y la hipoxia durante el parto tienen una fuerte relación con MIH. Altos niveles de dioxinas o PCB en la primera infancia se asocian con MIH, pero no se encontró relación con la exposición a fluoruros. También se discute la relación entre el gen AMELX y MIH.

Discusión: En la etapa prenatal, los resultados son mixtos en cuanto a la relación entre MIH y factores maternos. En la etapa perinatal, se destaca la correlación con la prematuridad, mientras que en la etapa postnatal, se mencionan varias enfermedades relacionadas con la MIH. Se concluye que la MIH puede ser causada por múltiples factores y que se necesitan más investigaciones. En cuanto a la relación entre MIH y factores genéticos, se han identificado mutaciones en genes relacionados con la producción y mantenimiento del esmalte dental que podrían estar asociadas con la MIH.

Conclusión: Se ha encontrado una posible predisposición genética a la MIH, pero se necesitan más estudios y no se descarta una hipótesis evolutiva.

Abstract

Introduction: The incisor molar hypomineralization syndrome (MIH) weakens dental enamel, mainly affecting permanent incisors and molars. Its prevalence ranges from 2.4% to 40.2%. Its origin is unknown, although some studies suggest it may have a genetic cause. This paper reviews the evolutionary hypothesis of MIH.

Materials and methods: A literature review is conducted due to the complexity of the topic and lack of economic and technical resources. An initial search is performed on

PubMed in November to December 2022 and on WoS in February 2023. The etiology of MIH in the selected literature is analyzed, grouped according to genetic, environmental, life stage, diseases, and drug factors to obtain a clear idea of the current scientific evidence on the pathology.

Results: Studies on factors affecting the development of MIH in the prenatal and perinatal stages, as well as environmental and genetic factors, are reviewed. No significant association is found with smoking, diseases, and drugs during pregnancy, but there is a significant association with generic maternal diseases and psychological stress. Prematurity and hypoxia during delivery have a strong relationship with MIH. High levels of dioxins or PCBs in early childhood are associated with MIH, but no relationship is found with fluoride exposure. The relationship between the AMELX gene and MIH is also discussed.

Discussion: In the prenatal stage, results are mixed regarding the relationship between MIH and maternal factors. In the perinatal stage, the correlation with prematurity is highlighted, while in the postnatal stage, several diseases related to MIH are mentioned. It is concluded that MIH may be caused by multiple factors and more research is needed. Regarding the relationship between MIH and genetic factors, mutations in genes related to the production and maintenance of dental enamel that could be associated with MIH have been identified.

Conclusion: A possible genetic predisposition to MIH has been found, but more studies are needed and an evolutionary hypothesis is not ruled out.

2. Introducción

El cuerpo humano está formado por diversos tejidos y materiales biológicos, entre los cuales, se destaca el esmalte dental, que tiene la característica de ser el más duro de todos al estar compuesto por fases orgánicas y minerales. Lo que confiere al esmalte su dureza es la extraordinaria proporción de su matriz mineral, 96% fosfato cálcico o hidroxiapatita, frente a la orgánica, 4%, no registrándose en ningún otro tejido del cuerpo humano.

La presencia del esmalte en la capa externa de los dientes fue crucial para la existencia de la vida en nuestro planeta tal y como la conocemos, dado que permitió, tanto al ser humano como a muchas otras especies, alimentarse y evolucionar durante milenios, hasta nuestros días. Por ello es importante estudiar, el porqué una estructura tan esencial de nuestro organismo se está debilitando, estableciéndose un síndrome de hipo-mineralización incisivo-molar (MIH), aceptado como entidad patológica en el año 2003, en la Reunión de la Academia Europea de Odontopediatría (EAPD) celebrada en Atenas, aunque ya detectado y nombrado de diversas formas con anterioridad, con unos signos y síntomas bien definidos, el primer caso documentado de MIH data de 1970.^{3,12}

Criterios diagnósticos para MIH establecidos por la EAPD en 2003:

- Primer criterio. Opacidades delimitadas. Alteraciones en la translucidez del esmalte con espesor normal, bien delimitadas, variables en grado, con superficie lisa, pudiendo el color variar entre blanco, amarillo o marrón.
- Segundo criterio. Fracturas del esmalte post-erupción. Pérdida de la superficie del esmalte inicialmente formada, después de la erupción. La pérdida del esmalte está frecuentemente asociada a una opacidad delimitada preexistente.
- Tercer criterio. Restauraciones atípicas. El tamaño y la forma de las restauraciones de uno o más primeros molares no sigue el patrón de caries de los restantes dientes del individuo. Normalmente son restauraciones amplias que invaden las cúspides. Pueden verse opacidades en el contorno de las restauraciones. Restauraciones en la cara vestibular de los incisivos no relacionadas con traumatismos.
- Cuarto criterio. Extracción de primeros molares permanentes debido a MIH. Ausencia de un primer molar permanente por exodoncia, asociada a opacidades o restauraciones atípicas en los restantes primeros molares o incisivos. Ausencia de todos los primeros molares permanentes en una dentición saludable, con opacidades bien delimitadas en los incisivos. No es probable que los incisivos sean extraídos por MIH.

- Quinto criterio. Diente no erupcionado. Primer molar o incisivo permanente para ser examinado que no está erupcionado.

La prevalencia de la MIH varía en diferentes partes del mundo entre el 2,4% y el 40,2% (Serna et al. 2015), con una frecuencia a nivel mundial del 14,2% (Zhao et al. 2018).¹² Se debe aclarar que existe diferencia entre la amelogénesis imperfecta, la fluorosis dental y la MIH. La amelogénesis imperfecta de causa genética y baja prevalencia, forma dientes con un esmalte más delgado de lo normal y afectación de todos los dientes. La fluorosis dental tiene una relación causa efecto bien identificada y estudiada. La MIH, con una incidencia mayor, respecto de la amelogénesis imperfecta, sin un factor causal bien identificado el centro de este trabajo, produce dientes que a menudo tienen una capa de esmalte adecuada en cuanto a espesor, pero no así en su mineralización que es deficiente, afecta principalmente a incisivos y molares permanentes, así como, según estudios recientes, a caninos.

La mayor parte de las investigaciones sobre MIH se centraron en la búsqueda de causas ambientales, relacionadas con la madre gestante, como fumar, uso de medicamentos u otras drogas, así como la primera infancia del niño, enfermedades, uso de antibióticos, fiebre, alimentación, etc. Algunos estudios hallaron relaciones significativas entre la MIH y algún factor ambiental analizado, ninguno estableció una relación etiología definitiva, sino más bien coadyuvante, lo que podría sugerir que la causa subyacente puede tener su origen en los genes, es decir, ser consecuencia de la propia evolución humana.

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica es estudiar una hipótesis evolutiva del síndrome incisivo-molar, avanzando que, si bien la MIH se puede ver agravada por factores ambientales, su etiología se podría encontrar en la propia evolución humana, es decir, ser fruto de la expresión de la adaptación de sus genes.

El cuerpo humano es un organismo extraordinario que es capaz de adaptarse para obtener aquello que necesita para subsistir y deshacerse de lo que no. El ser humano necesitó dientes, duros y fuertes, para su existencia y la evolución se los dio, si el humano del futuro no los necesita, la evolución se los quitará.

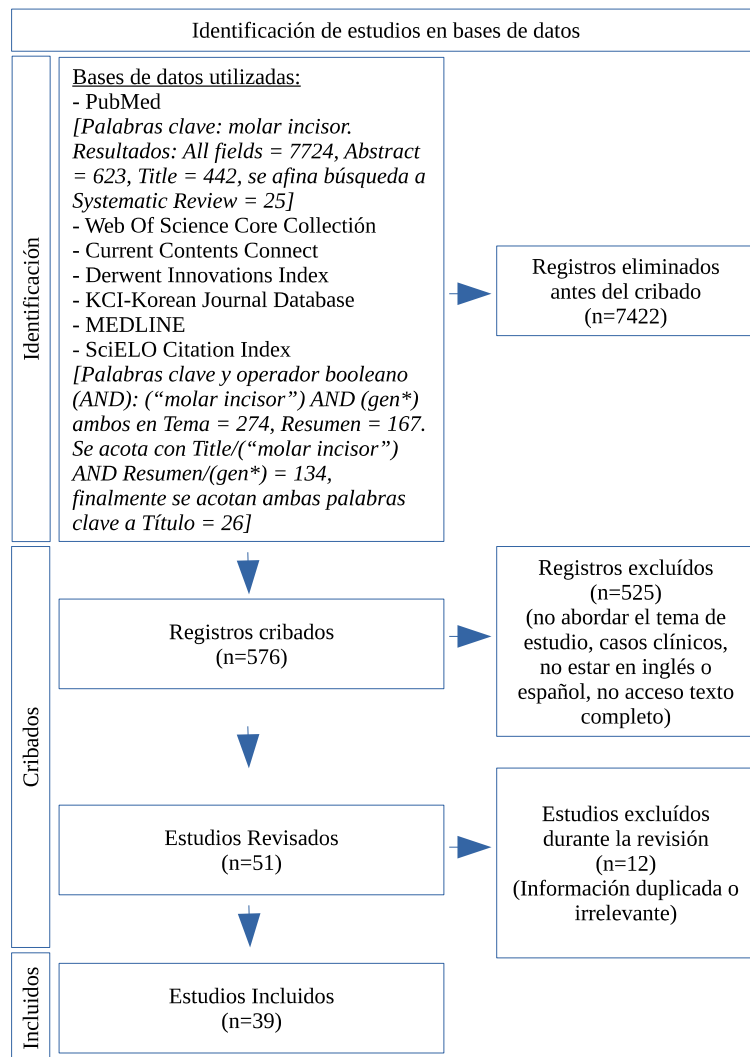
3. Material y método

Debido a la imposibilidad de realizar un estudio de investigación original, por la complejidad del mismo y la falta de medios técnicos y económicos, para la elaboración de este trabajo de fin de grado, se decide realizar un análisis de la bibliografía existente en materia de MIH.

Búsqueda de bibliografía

Las primeras búsquedas se realizaron entre noviembre y diciembre de 2022, en la base de datos PubMed, con los términos "molar incisor", buscando, en todos los campos (7724 publicaciones), en el resumen (623 publicaciones) y en el título (442 publicaciones), debido al gran número de resultados obtenidos en primeras búsquedas, muchas repetidas o que desviaban el foco de su estudio del nuestro, se decide acotar seleccionando solamente aquellos artículos de revisión sistemática y que incluyesen los términos "molar incisor" en el título (25 resultados), al sintetizar un gran número de estudios realizados a lo largo de todo el mundo, el análisis de estos artículos permitió conocer el estado actual de los hallazgos respecto a la MIH.

Se observa que con las palabras clave utilizadas, no se obtienen estudios que analicen de forma específica la etiología genética o evolutiva del la MIH, por lo que, en febrero de 2023, se decide realizar una segunda búsqueda empleando el portal de la Biblioteca de la Universidad de Santiago de Compostela (BUSC), accediendo a los recursos de Bases de datos que ofrece, concretamente, accediendo al portal Web of Science (WoS), seleccionando la búsqueda en Todas las bases de datos, que incluyen: Colección Web of Science Core, Contenidos actuales Connect, Índice de innovaciones de Derwent, KCI-Korean Journal Database, MEDLINE, SciElo Citation Index. En esta nueva búsqueda se emplean los términos "molar incisor" y "gen*", con un asterisco al final para que arroje todos aquellos resultados que empleen palabras derivadas de "gen", tales como, genético, genoma, etc. Se emplea el operador booleano AND para conectar ambos términos. Se asocian primero ambos términos de búsqueda al Tema (274 resultados), a Resumen (167 resultados), luego se acota "molar incisor" a título y "gen*" a resumen (134 resultados) tras una primera revisión, muchos no centran su estudio en la asociación que se trata de investigar, sino que solamente la mencionan de forma puntual. Por tanto, se decide acotar de nuevo la búsqueda restringiéndola a artículos que cumplan los criterios "molar incisor" y "gen*" en el Título, empleando el operador booleano AND, lo que arroja 26 resultados que son revisados.



En la bibliografía seleccionada se analiza la etiología del MIH, para obtener una idea clara de la evidencia científica actual respecto a la patología. Para ello se analizan los resultados que obtuvieron los diferentes autores, agrupándolos en base los factores ; genéticos, ambientales, etapa vital, enfermedades y fármacos, que ayudaran a analizar la evolución del MIH.(Tabla 1)

Tabla 1. Estudios analizados para evaluar los resultados en función de los diferentes factores.

Etapa Vital, enfermedades y fármacos	Ambientales	Genéticos
Elhennawy et al. 2016	Alaluusa et al. 2010	Garot et al. 2022
Silva et al. 2016	Teixeira et al. 2017	Salem et al. 2023
Garot et al. 2022	Dian et al. 2022	Lygidakis et al. 2010
Alaluusa et al. 2010		Butera et al. 2021
Wu et al. 2020		Bezamat et al. 2021
Lopes et al. 2021		Jeremias et al. 2013
Teixeira et al. 2017		Jeremias et al. 2016
Bahrololoomi et al. 2020		Hocevar et al. 2020
		Kühnisch et al. 2014
		Teixeira et al. 2018

Tras la lectura y revisión de las publicaciones seleccionadas, en el proceso de cribado, se excluyen 12 por presentar duplicidades o enfoques no relevantes. Por tanto, el número final de estudios incluidos y analizados para este trabajo es de 39 publicaciones.

4. Resultados

4.1. Etapa vital:

4.1.a. Prenatal, son aquellos factores que afectan a la madre gestante, a lo largo de cualquier trimestre del embarazo.

No se encuentra asociación significativa entre MIH y tabaquismo materno, ni enfermedad materna durante el embarazo y tampoco con el uso de fármacos de la madre durante el embarazo (Silva et al. 2016).² Garot et al. 2022, en una revisión de 14 estudios, en la que fueron analizadas enfermedades maternas durante el embarazo (preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, enfermedad renal materna, hipertensión gestacional, tabaquismo materno y fiebre, no fueron asociadas de forma específica con MIH. Solo al englobarse todas bajo el término genérico (enfermedades maternas) se estableció una asociación con MIH.⁸ Lopes et al. 2021, al igual que autores anteriores tampoco encuentran asociación entre MIH y uso de medicamentos, tabaquismo y consumo materno de alcohol, en cambio, si encuentran una asociación de riesgo con enfermedad materna o estrés psicológico durante el embarazo.³

Alaluusa et al. 2010, en una revisión, concluye que hubo evidencia asociativa entre problemas médicos del embarazo con MIH, en concreto, la infección urinaria durante el último trimestre del embarazo (Fredén et al. 1980), así como una mayor tendencia a desarrollar MIH los hijos de madres que presentaron problemas médicos respecto a las que no (Whatling y Fearne, 2008; Lygidakis et al., 2008).¹¹

Teixeira et al., 2018, solo asocia la hemorragia gestacional a la presencia de MIH.³⁸

4.1.b. Perinatal, es todo aquello que sucede e implica a la madre y el niño, en el momento del alumbramiento.

Silva et al. 2016, en una revisión, constatan que 14 estudios establecen una asociación fuertemente positiva entre prematuridad y MIH, en 2 la prematuridad sería un factor protector y 11 no obtienen resultados concluyentes, no encuentran evidencia asociativa entre MIH y bajo peso al nacer (analizan 10 estudio), parto por cesárea (analizan 7 estudios), escasa

asociación con complicaciones durante el nacimiento.²

Garot et al. 2022, encuentran una relación entre el MIH y la hipoxia durante el parto, niños con APGAR<7 durante el primer minuto desde el nacimiento, con un riesgo casi 3 veces superior de padecer MIH frente a niños que no la padecieron. En un estudio de Sidaly et al. 2015, demostró que existe una relación entre hipomineralización del esmalte y breve episodio de hipoxia inducida en ratones adultos, relacionándolo el defecto con la etapa funcional en la que los ameloblastos se ven afectados, concluye que la hipoxia indujo un aumento de la expresión de los genes del esmalte (MMP20, AMBM, ENAM y AMELX) produciendo lesiones similares a las observadas en niños con MIH (Sidaly et al., 2015), los dientes afectados presentan mayor contenido de proteínas (Farah et al., 2010) así como una disminución de la mineralización si se compara con esmalte no afectado (Farah et al., 2010 y Garot et al., 2016).⁸

Alaluusa et al. 2010, manifiesta la existencia de controversia entre problemas durante el parto y MIH. En un estudio griego, Lygidakis et al. 2008, encuentran asociación con problemas en el parto, parto por cesárea, parto prolongado, prematuridad y parto gemelar, en cambio, otros estudios, uno inglés de Whatling y Feame, 2008, y otro alemán de Dietrich et al. 2003, no encuentran asociación para estos factores. La falta de oxígeno durante el parto, relacionada con prematuridad, estrés respiratorio, parto complicado o excesivamente largo, se asoció con falta de oxígeno en los ameloblastos activos (Van Amerongen y Kreulen, 1995 ; Seow, 1996 ; Aine et al., 2000 ; Lygidakis et al., 2008) lo que podría ser causante de MIH y opacidades en molares e incisivos. Un estudio halló mayor prevalencia de opacidades al nacer en niños prematuros con peso excesivamente bajo (<1500g) (Seow, 1996). En un estudio, Baumgardner et al., 1996, experimentando con ratas, a las que se tenían en cámara hipobárica a 0,5 atm durante 24 horas, hallaron poca variación en los marcadores de tensión de oxígeno entre ameloblastos maduros de incisivos entre las ratas de prueba respecto de las de control, lo que sugirió que los períodos cortos de hipoxia no causan efecto en el esmalte. En cambio, otro estudio de Whitford et al., 1995, en el que se sometió a las ratas a largos períodos de tiempo de escasez de oxígeno, mostró que la hipoxia que fue inducida por 10% de CO₂ durante 42 días (acidosis respiratoria), causó hipomineralización del esmalte en los incisivos de las ratas.^{11,17}

La hipocalcemia fue también motivo de estudio para MIH, se sugirió que niveles bajos de calcio causados por un metabolismo deficiente del calcio en los ameloblastos, se podría relacionar con MIH. La hipocalcemia puede estar asociada a condiciones maternas como diabetes materna, déficit de vitamina D en el período prenatal o perinatal y la prematuridad.

Aine et al., 2000, en un estudio prospectivo, halló que las lesiones MIH eran más comunes en los niños prematuros que en los controles (no prematuros). Los hallazgos de MIH relacionados con hipocalcemia, demuestran que la hipomineralización está relacionada con la duración de la hipocalcemia. Los resultados de los estudios que analizaron la hipocalcemia, concluyen que esta debe ser mantenida durante períodos de mínimo 3 semanas (Ranggard y Norén, 1994 ; Yamaguti et al., 2005) e incluso más de 10 semanas (Namiki et al., 1990), para que se produzcan alteraciones morfológicas de hipomineralización. En su estudio con ratas, Bonucci et al., 1994, encuentra que las ratas que fueron amamantadas por madres con una dieta baja en calcio y luego se mantuvieron con dietas bajas en calcio, desarrollaron un esmalte de incisivos hipomineralizado.¹¹

4.1.c. Postnatal, incluye aquellos factores que afectan al niño después del alumbramiento y a lo largo de los primeros años de vida, en esta etapa se incluye la primera infancia.

Se estudiaron las enfermedades de la primera infancia, así como los tratamientos para las mismas, y su posible influencia a padecer MIH.¹ Diversos estudios establecen la primera infancia hasta los 4 años, en relación al momento en que se establece la mineralización de los segundos molares decíduos.²

4.1.c.i. Enfermedades de la primera infancia (<4 años)

Las dolencias analizadas fueron, fiebre, sarampión, infección del tracto urinario, bronquitis, otitis media, trastornos gástricos, enfermedades renales, neumonía y asma.^{2, 8} Jälevik et al., 2001, encontró correlación entre las enfermedades de 0-1 años de edad y MIH, Beentjes et al., 2002, en un estudio de casos y controles, los niños con MIH habían tenido enfermedades en los primeros 4 años de vida. Tapias-Ledesma et al., 2003, en un estudio español, también asoció los defectos del esmalte en los primeros molares permanentes con la atención pediátrica frecuente en los primeros 4 años de vida. Lygidakis et al., 2008, hallaron los problemas en el primer año de vida habían sido mucho más frecuentes en los niños afectados de MIH.¹¹ Asociación positiva entre fiebre alta en la primera infancia y MIH, aunque dado que es el signo más común asociado a otras enfermedades, es difícil aislar si la hipomineralización es debida a la enfermedad o al signo. En un estudio con ratas, Tung et al., 2006, consiguió demostrar que la trementina, un pirógeno exógeno, les inducía hipomineralización del esmalte.^{2, 11} En una revisión de antecedentes de niños con MIH proporcionada por los padres se concluyó que la diarrea y la fiebre alta eran las enfermedades más comunes que les afectaban.³⁷ Entre la enfermedad respiratoria (asma) en la primera

infancia y MIH se encontró asociación significativa, aunque en el caso del asma no está claro si la asociación es debida a la propia enfermedad o al tratamiento de la misma.³ Existen estudios aislados que asocian MIH con enfermedades concretas, tales como, sarampión, varicela, enfermedad renal, enfermedad gastrointestinal, bronquitis, amigdalitis, adenoiditis, otitis media, y otras, aunque carecen de otros estudios que respalden los hallazgos y los resultados no se pueden extrapolar de forma genérica.^{2,11}

4.1.c.ii. Fármacos

En una revisión realizada por Silva et al., 2016, que analizó 9 estudios con uso de antibióticos, en 6 se encontró asociación positiva entre MIH y amoxicilina, mientras que en 3 no. En cuanto a la medicación antiasmática, no se encontró asociación con MIH en 4 estudios analizados.² Alaluusa et al., 2010, en una revisión que analizó específicamente el uso de antibióticos, no se pudo concluir relación de causalidad por el uso de antibióticos, dado que no se podía diferenciar si la causa se debía al fármaco, a la sintomatología (fiebre) o la enfermedad que se trataba. No obstante, Laisi et al., 2009, pudo asociar el uso de amoxicilina o eritromicina en durante el primer año de vida con desarrollo de MIH, frente a los niños que no los tomaron. Whatling y Fearne, 2008, encontraron asociación positiva para MIH en niños que usaron amoxicilina como único antibiótico durante los primeros 4 años de vida, aunque no obtuvieron la misma asociación en caso de combinación de más antibióticos. En un estudio español (Tapias-Ledesma et al., 2003) no encontró diferencia entre los niños que habían sido tratados con amoxicilina durante los primero 3 años de vida, pero si en aquellos con mayor ingesta de macrólidos (eritromicina, azitromicina). Un estudio sueco, Koch et al., 1987, demostró que los niños nacidos en 1970 tenían más MIH que los nacidos en 1966, 1969, 1971, 1972 y 1974, lo que demuestra que si el uso de antibióticos como agente etiológico, la amoxicilina no podría haber sido la causa, puesto que no estuvo disponible en Suecia hasta 1975.¹¹

4.2. Ambientales y tóxicos

Se encontró asociación positiva entre MIH y la exposición a altos niveles de dioxinas o bifenilos policlorados (PCB) en la primera infancia (Alaluusa et al., 2004 ; Jan et al., 2007). La gravedad del MIH responde a una proporción dosis-respuesta a la exposición del contaminante. Existe controversia entre la exposición a dioxinas, en un estudio finlandés en los que los niños habían sido expuestos a ellas a través de la leche materna, se encontró relación, sin embargo, en un estudio 10 años más reciente no se encontró relación a su

exposición (Alaluusa et al., 1996). Mediante experimentos con animales, se demostró que los dientes son órganos muy sensibles a las dioxinas (Alaluusa y Lukinmaa, 2006), siendo la más tóxica la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (TCDD) que detiene la degradación de proteínas y su eliminación de la matriz del esmalte de los molares en desarrollo de las crías de ratas a través de la leche materna (Gao et al., 2004), además establece que para la correcta mineralización del esmalte, es requisito previo la eliminación de su matriz. No obstante, la extrapolación a humanos es especulativa, puesto que no se midieron niveles de contaminantes en la leche materna humana. Otra sustancia estudiada son los fluoruros, dado que afectan a la formación de cristales de esmalte durante la maduración, lo que se puede traducir en opacidades difusas. En los resultados de los estudios no se encontró asociación entre la prevalencia de opacidades y la exposición al mismo en varios estudios (Rugg-Gunn et al., 1997 ; Hiller et al., 1998 ; Ekanayake y Van der Hoek, 2003 ; Mackay y Thomson, 2005) a excepción de uno (Angelillo et al., 1990) que encontró incremento de las opacidades con respecto a los niveles de fluoración del agua. En cuanto a la suplementación con flúor y su asociación con MIH, no se encontró relación (Koch et al., 1987 ; Whatling y Fearn, 2008).¹¹ Dian et al., 2022, concluye que la exposición a flúor no está relacionada con el MIH.³⁹

El bisfenol A (BPA) como disruptor endocrino, ha sido estudiado, su factor como modulador de la expresión de genes de amelogénesis, como los que expresan amelonina y kalicreína K4 (KLK4) induciendo el proceso de hipomineralización.³⁸ Estudios en animales demostraron susceptibilidad de los ameloblastos a BPA y otros disruptores endocrinos como vinclozolina y genisteína, no obstante el mecanismo por el cual afectan al gen de los ameloblastos no está claro. Sin embargo, en poblaciones arqueológicas de Francia e Inglaterra, se encontró evidencia confirmada de MIH (Odgen et al., 2008 ; Garot et al., 2017 y 2019) lo que hace cuestionar el papel de los disruptores endocrinos en el MIH, dado que en esos momentos no estaban presentes.

4.3. Genéticos

Jeremías et al., 2016, en un estudio de asociación familiar sobre MIH en una muestra brasileña. El estudio tuvo como objetivo evitar los efectos de confusión mediante el uso de hermanos o padres no afectados como controles. El análisis estadístico representó la correlación dentro del grupo. El estudio evaluó 63 SNP en 21 genes candidatos relacionados con la amelogénesis (en alguna etapa: presecretora, secretora, de transición o de maduración) y encontró una asociación entre MIH y el SNP rs5979395 en el gen AMELX, que codifica la amelogenina. El 97% de las personas afectadas por MIH portan el rs5979395. Bäckman,

1988, halló que entre el 5 y 10% de los casos de amelogénesis imperfecta se ligaban al cromosoma X y es predecible encontrar en ellos una mutación de gen AMELX, ello se asocia no solamente con la amelogénesis imperfecta, sino también con el MIH, dado que el el gen principal para la codificación de la amelogenina, secretada por los ameloblastos, que es la principal proteína del esmalte dental.²⁷ Se encontró una asociación entre MIH y SNP rs3789334 en el BMP2, SNP rs762642 en el gen, y SNP rs6099486 en BMP4 del BMP7. Se destaca que el gen BMP4 que codifica una proteína con una función reguladora vital a lo largo del desarrollo en la inducción del mesodermo, el desarrollo de los dientes, El mecanismo que explica este hallazgo es que la ausencia del gen BMP4 disminuye no solo la señalización de BMP sino también la expresión de tres factores clave de transcripción: Dlx3, Dlx5 y DLX3, osterix.17q21, que se expresa mucho en ameloblastos. El SNP rs2278163 en el gen DLX3 estaba asociado con MIH. Variaciones en el gen BMP4 se asociaron con MIH, en concreto el SNP rs13058467. Lo que respalda un papel paracrino o endocrino clave en los odontoblastos posnatalmente en la amelogénesis. Investigando los factores de crecimiento, el único asociado con MIH fue el gen FGFR1 SNP rs6996321 (Jeremias et al., 2016).²⁷

Jeremias et al., 2013, los SNP en los genes ENAM y AMBN, que codifican proteínas de la matriz del esmalte que no son amelogenina, también se asociaron con MIH. Los análisis de SNP en cinco genes relacionados con la amelogénesis en Brasil y Turquía han indicado una asociación entre MIH y el SNP rs3796704 en el gen ENAM . Los individuos de Turquía que se incluyeron en el estudio y que albergaban el SNP rs3796704 tenían 17 veces más probabilidades de verse afectados por MIH que aquellos que no albergaban este SNP. Se observó que varios genes implicados en la amelogénesis durante la formación del esmalte contribuyen a la MIH, al observar que el período de maduración del esmalte que es afectado, el de los incisivos permanentes y primeros molares permanentes, ello corresponde al período que va desde el último trimestre del embarazo hasta los 3 años de vida, por lo que se valora la posibilidad de que la variación genética interactúe, de algún modo, con factores ambientales.³⁴

Hocevar et al., 2020, en un estudio que incluyó 113 niños, encontró que entre las variantes analizadas del gen ENAM y los genes que interactúan con él, solo rs2245803 en el gen MMP20 se asoció significativamente con MIH, este SNP en su forma homocigota se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar MIH. Hasta la fecha, numerosas evaluaciones de factores etiológicos no han mostrado un vínculo claro entre MIH y factores ambientales específicos. Las investigaciones de posibles componentes genéticos en la etiología de MIH han propuesto que diferentes factores genéticos pueden estar asociados con

esta condición. En el presente estudio, investigamos el vínculo entre los genes relacionados con la amelogenesis (gen ENAM y genes que interactúan con ENAM) y el desarrollo de MIH. Encontramos una asociación significativa entre MIH y rs2245803 en el gen MMP20, pero a diferencia de resultados previos (Jeremias et al., 2013), no encontramos una correlación significativa con rs3796704, en el gen ENAM , ni con ninguna de las otras variantes genéticas analizadas. En un estudio reciente de una posible asociación entre MIH y los genes relacionados con la respuesta inmunitaria asoció MIH con el rs10733708 polimorfismo en el gen TGFBR1 (Bussaneli et al., 2019). Además, Bussaneli y colaboradores también encontraron que, debido a las interacciones entre genes, ciertos SNP en genes relacionados con la amelogenesis (AMELX, TUFT1 y BMP2) y en genes relacionados con la respuesta inmune podrían tener un efecto aditivo en la susceptibilidad al desarrollo de MIH. Numerosos factores ambientales nocivos pueden modular la expresión de estos genes y, por tanto, influir en la amelogenesis (Alaluusua, 2010). Las personas con una predisposición genética específica pueden desarrollar MIH si se exponen a niveles de factores ambientales dañinos durante la amelogenesis que exceden un umbral específico. En este sentido, MIH será causado por una combinación de factores ambientales y hereditarios.³⁰

Tabla 2. Genes y su función en la amelogenesis

Genes		Función
AMELX	Amelogenina	Secreta la amelogenina, principal proteína del esmalte dental, durante la etapa de secreción de la amelogenesis.
ENAM	Anamelina	Codifica una proteína necesaria para la etapa de maduración en la amelogenesis.
AMBN	Ameloblastina	Codifica una proteína expresada en la etapa de maduración de la amelogenesis y se cree que tiene un papel regulador importante en la mineralización del esmalte.
TUFT1	Tuftelina	Su función precisa no se conoce del todo, pero se cree que interviene en el desarrollo y mineralización del esmalte dental.
SCUBE1		Se cree que tiene función en el desarrollo de la región craneofacial y del germen dental.

Kühnisch et al., 2014, en su estudio identificó en la región del ADN que codifica el gen SCUBE1, que los niños que portaban el alelo menor de rs13058467 cerca de dicho gen, tenían MIH. Por lo que en su estudio el hallazgo principal es la asociación del gen SCUBE1 con MIH. El gen SCUBE1 es importante para el desarrollo de la región craneofacial y el germen dental en desarrollo. Se sugiere que la presencia de proteínas SCUBE pueden interactuar de forma negativa con moléculas de señalización de BMP que se expresan en

regiones epiteliales y mesenquimatosas del diente en desarrollo. Teniendo en cuenta, que la actividad de BMP es esencial en el desarrollo del diente desde su inicio hasta la formación de la corona, la presencia de un polimorfismo SCUBE1 puede alterar el correcto desarrollo y mineralización del diente.³¹

Teixeira et al., 2018, en su estudio con gemelos monocigóticos y dicigóticos, observó mayor concordancia en el diagnóstico de MIH par gemelos monocigóticos, en concreto el 75%. En el análisis de pares de gemelos evaluados, para los monocigóticos, la concordancia fue del 65%, mientras que para los dicigóticos fue del 22%. Teniendo en cuenta que los gemelos monocigóticos comparten el mismo material genético, los resultados hacen sospechar que los genes juegan un papel importante en el desarrollo de este síndrome.³⁸ Vieira, 2019, el MIH es una condición genética multifactorial, lo que significa que más de un gen contribuye a MIH, cada uno con pequeños efectos individuales, además de los condicionantes ambientales. Si el único factor causal fuese el genético, el estudio de Teixeira et al sobre gemelos monocigóticos, debería dar una variabilidad de 0 para MIH en gemelos monocigóticos puesto que comparten los mismos genes. No obstante la variabilidad fue distinta, por lo que la expresión de esos genes no es igual entre gemelos monocigóticos, lo que refuerza la hipótesis de la influencia de factores ambientales al menos en la expresión de los genes.²⁸

Butera et al., 2021, en su revisión sobre posibles causas genéticas para MIH, en un estudio que evaluó esta posible correlación con MIH y HPSM, con el objetivo de investigar el transporte genético potencialmente involucrado en el desarrollo de MIH, obtuvo resultados significativos para los SNP rs 7821494, rs 34367704, rs 3789334, rs 60994896, rs 762642, rs 7664896, rs 1711399, rs 1711423, rs 22781639, 3rs1 69 37 3rs2 37; por lo que las variaciones en los genes relacionados con la amelogénesis se asociaron con la susceptibilidad a desarrollar MIH (Jeremias et al. 2016). Otro estudio que buscaba un posible locus genético relacionado con MIH, analizó el SNP rs 13058467, que se encuentra cerca del gen SCUBE1 en el cromosoma 22, y lo identificó como un posible locus vinculado a MIH (Kühnisch et al. 2014). En otro estudio encuentran que SNP rs 2245803 en el gen MMP20 en forma homocigótica, en un modelo recesivo, se asoció con el desarrollo de MIH (Hocevar et al. 2020). Otro estudio analizado, que investigó la interacción del factor regulador de interferón 6 (IRF6) y el factor de crecimiento transformante alfa en la predisposición de MIH (TGFA), encontró una interacción potencial entre TGFA rs930655 con todos los marcadores probados en una cohorte (Bezamat et al. 2021).²⁴

Bezamat et al., 2021, en su estudio sobre MIH, en el que analiza posibles causas

genéticas, indica que se ha sugerido que tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel en el desarrollo de MIH, pero ningún factor de riesgo concluyente ha demostrado la fuente de la enfermedad. Expone que los factores ambientales suponen un riesgo para MIH pero no explican completamente su etiología, no obstante, los factores etiológicos que se asocian a los genes que forman el esmalte o los que se relacionan con la respuesta inmunitaria si desempeñan un papel en la aparición de MIH, por lo que el MIH tiene un componente genético. Identifica la interacción de TGFBR1 y la neumonía infantil como un posible mecanismo gen-ambiente que aumenta la probabilidad de aparición de MIH, así como interacciones gen-gen (IRF6-TGFA) y gen-ambiente (IRF6- medicamentos tomados y TGFA-medicamentos tomados), interacciones que respaldan la hipótesis de que MIH es una condición genética compleja. Un posible mecanismo subyacente a la MIH es una interferencia en la formación del esmalte debido a al estrés orgánico en respuesta a una enfermedad o infección, dicho estrés podría ocurrir en cualquier momento entre el nacimiento y los 4 años de edad en niños con antecedentes genéticos particulares que incluyen alelos hipomórficos de IRF6, TGFA y otros genes como TGFBR1 y AQP5. Bezamat concluyen que su estudio proporcionó evidencia de que IRF6 y TGFA podrían interactuar y estar involucrados con MIH en ciertas poblaciones, aunque ninguno ellos parece ser por si mismo una fuente etiológica de MIH.²⁶

Garot et al., 2022, en los resultados de su investigación, para factores perinatales, resalta os resultados de Sidaly et al., 2015, quien obtuvo que la hipoxia induce un aumento de la expresión de los siguientes genes del esmalte, MMP20, AMBM, ENAM y AMELX, lo que puede producir propiedades fenotípicas del esmalte observadas en niños con MIH, observándose en esos dientes un mayor contenido de proteínas (Farah et al. 2010) así como una disminución de la mineralización respecto al esmalte sano (Garot et al. 2016).⁸

Salem et al., 2023, concluye que los factores genéticos y los factores ambientales pueden concluir de forma simultánea a la aparición de MIH y HSPM. Además establece la HSPM como factor de riesgo y signo predictivo para MIH.¹⁴ Para Lygidakis et al., 2010, a pesar de que el MIH pueda tener una etiología multifactorial, factores ambientales, condiciones médicas prenatales, perinatales o postnatales, que afecten el esmalte en desarrollo, no se puede excluir una predisposición genética subyacente.¹⁸

5. Discusión

Esta revisión pretende evaluar una posible hipótesis evolutiva del MIH, por lo que se analizan los posibles factores etiológicos que encontraron los diversos estudios seleccionados y la orientación que siguieron las líneas de investigación actuales.

5.1. *Etapa vital*

5.1.a. *Prenatal*

Algunos estudios encontraron una asociación entre MIH y enfermedades maternas durante el embarazo, mientras que otros no encontraron ninguna relación. Por ejemplo, un estudio realizado por Silva et al. (2016) no encontró una asociación significativa entre MIH y tabaquismo materno, enfermedad materna durante el embarazo o el uso de fármacos por la madre durante el embarazo.

En otro estudio realizado por Garot et al. (2022), en el que se revisaron 14 estudios, se encontró que ninguna de las enfermedades maternas específicas (preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, enfermedad renal materna, hipertensión gestacional, tabaquismo materno y fiebre) se asoció específicamente con MIH. Sin embargo, cuando se agruparon todas las enfermedades maternas bajo el término genérico "enfermedades maternas", se estableció una asociación con MIH.

Lopes et al. (2021) también encontraron una falta de asociación entre MIH y el uso de medicamentos, tabaquismo y consumo de alcohol por parte de la madre. En cambio, encontraron una asociación de riesgo con enfermedad materna o estrés psicológico durante el embarazo.

Por otro lado, Alaluusa et al. (2010) concluyó en una revisión que había evidencia asociativa entre problemas médicos del embarazo y MIH, especialmente en relación con la infección urinaria durante el último trimestre del embarazo, así como una mayor tendencia a desarrollar MIH en los hijos de madres que presentaron problemas médicos durante el embarazo.

En resumen, los estudios revisados presentan resultados mixtos en cuanto a la asociación entre MIH y factores maternos durante el embarazo. Si bien algunos estudios encontraron una asociación con enfermedades maternas y problemas médicos, otros no encontraron ninguna relación. Es importante destacar que la asociación encontrada en algunos de estos estudios puede no ser causal y se necesitan más investigaciones para confirmar la relación entre MIH y factores maternos durante el embarazo.

5.1.b. Perinatal

Los estudios revisados buscan establecer la asociación entre la hipomineralización del esmalte dental (MIH) y factores como la prematuridad, el bajo peso al nacer, el parto por cesárea y las complicaciones durante el nacimiento.

Según los estudios revisados, la prematuridad parece estar fuertemente asociada con la MIH, aunque algunos no han encontrado evidencia concluyente. El bajo peso al nacer y el parto por cesárea no parecen estar asociados con la MIH, y las complicaciones durante el nacimiento sólo tienen una asociación débil.

Otros estudios encontraron que la hipoxia durante el parto (falta de oxígeno) está relacionada con un mayor riesgo de MIH. La hipoxia puede estar relacionada con la prematuridad, el estrés respiratorio, el parto complicado o excesivamente largo. La hipocalcemia (niveles bajos de calcio) también puede estar relacionada con la MIH, y puede ser causada por condiciones maternas como la diabetes materna, la deficiencia de vitamina D durante el embarazo o la prematuridad.

En general, los estudios revisados sugieren que la MIH puede ser causada por múltiples factores, incluyendo la falta de oxígeno y los niveles bajos de calcio. Sin embargo, la asociación entre la MIH y los factores relacionados con el parto (prematurnidad, parto por cesárea, etc.) es menos clara y necesita más investigación.

5.1.c. Postnatal

5.1.c.i. Enfermedades de la primera infancia

Sobre los hallazgos que relacionan las posibles causas de la hipomineralización del esmalte dental (MIH) en niños, se mencionan diversas enfermedades que podrían estar relacionadas con esta afección, incluyendo fiebre, sarampión, infección del tracto urinario, bronquitis, otitis media, trastornos gástricos, enfermedades renales, neumonía y asma.

Los estudios revisados sugieren que la presencia de enfermedades durante los primeros años de vida del niño podría ser un factor de riesgo para desarrollar MIH. En particular, se destaca una correlación entre las enfermedades de 0-1 años de edad y MIH. Asimismo, se menciona un estudio español que asocia los defectos del esmalte en los primeros molares permanentes con la atención pediátrica frecuente en los primeros 4 años de vida. Por otro lado, se sugiere que la fiebre alta en la primera infancia podría estar relacionada con la MIH, aunque es difícil determinar si la enfermedad o el síntoma es el verdadero factor de riesgo.

En cuanto a las enfermedades específicas, se mencionan algunos estudios que asocian la MIH

con el sarampión, varicela, enfermedad renal, enfermedad gastrointestinal, bronquitis, amigdalitis, adenoiditis, otitis media y otras. Sin embargo, se señala que estos estudios carecen de respaldo y que se necesitan más investigaciones para confirmar estas asociaciones. En general, el texto ofrece una visión general de las posibles causas de la MIH en niños y destaca la necesidad de realizar más investigaciones para comprender mejor esta afección. Si bien se sugieren algunas asociaciones, se debe tener en cuenta que no todas han sido probadas y que se necesita más evidencia para establecer una relación causal clara.

5.1.c.ii. Fármacos

La hipomineralización incisivo-molar (MIH) podría estar asociada con el uso de antibióticos durante la primera infancia. En una revisión de 9 estudios, 6 encontraron una asociación positiva entre MIH y el uso de amoxicilina. En un estudio específico sobre el uso de antibióticos, no se pudo concluir si había una relación causal entre el uso de antibióticos y MIH debido a la dificultad para distinguir entre la causa de la enfermedad (fármaco, sintomatología o enfermedad en sí misma). Sin embargo, otros estudios sugieren que el uso de amoxicilina o eritromicina durante el primer año de vida puede estar relacionado con el desarrollo de MIH. Un estudio encontró una asociación positiva entre el uso de amoxicilina como único antibiótico durante los primeros cuatro años de vida y MIH, aunque no se encontró la misma asociación en caso de combinación con otros antibióticos. Un estudio español encontró una asociación entre MIH y la ingesta de macrólidos. Sin embargo, un estudio sueco demostró que los niños nacidos en 1970 tenían más MIH que los nacidos en otros años, lo que sugiere que el uso de amoxicilina como agente etiológico no podría haber sido la causa, ya que esta droga no estaba disponible en Suecia hasta 1975. La relación entre el uso de medicamentos antiasmáticos y MIH no está clara y se necesitan más estudios para determinar si existe una asociación.

5.2. Ambientales y tóxicos

Se ha encontrado una asociación positiva entre MIH y la exposición a altos niveles de dioxinas o bifenilos policlorados (PCB) en la primera infancia. Además, la gravedad del MIH responde a una proporción dosis-respuesta a la exposición del contaminante. Los estudios realizados en animales demuestran que los dientes son órganos muy sensibles a las dioxinas, siendo la más tóxica la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (TCDD), que detiene la degradación de proteínas y su eliminación de la matriz del esmalte de los molares en desarrollo de las crías de ratas a través de la leche materna. Sin embargo, la extrapolación a

humanos es especulativa, puesto que no se midieron niveles de contaminantes en la leche materna humana.

Se ha estudiado también la exposición a fluoruros y su relación con la MIH, pero los resultados son contradictorios. Aunque algunos estudios han encontrado un aumento en la prevalencia de opacidades difusas en el esmalte con respecto a los niveles de fluoración del agua, otros estudios no han encontrado asociación entre la exposición a fluoruros y la prevalencia de opacidades o de MIH. Además, la suplementación con flúor no se ha encontrado relacionada con la MIH.

Otro disruptor endocrino que ha sido estudiado es el bisfenol A (BPA), que actúa como modulador de la expresión de genes de amelogénesis, como los que expresan amelonina y kaliceína K4 (KLK4), induciendo el proceso de hipomineralización. Aunque estudios en animales han demostrado la susceptibilidad de los ameloblastos a BPA y otros disruptores endocrinos como la vinclozolina y la genisteína, el mecanismo por el cual afectan al gen de los ameloblastos no está claro.

Por último, es interesante destacar que se ha encontrado evidencia confirmada de MIH en poblaciones arqueológicas de Francia e Inglaterra, lo que cuestiona el papel de los disruptores endocrinos en la MIH, dado que en esos momentos no estaban presentes. Esto sugiere que hay otros factores que pueden influir en el desarrollo de la MIH, como la nutrición o las enfermedades durante la infancia. Es necesario continuar investigando para entender mejor los factores que contribuyen a la aparición de la MIH y cómo prevenirla.

5.3. *Genéticos*

Existen factores genéticos que se han relacionado con la aparición de MIH, y varios estudios han evaluado la asociación de SNP en genes relacionados con la amelogénesis en muestras de Brasil y Turquía. En particular, se ha encontrado una asociación entre MIH y el SNP rs5979395 en el gen AMELX, que codifica la amelogenina, y el SNP rs3789334 en el BMP2, el SNP rs6099486 en BMP4 del BMP7 y el SNP rs2278163 en el gen DLX3. También se ha encontrado una asociación entre MIH y el SNP rs3796704 en el gen ENAM. Además, el SNP rs2245803 en el gen MMP20 se ha asociado significativamente con MIH, lo que sugiere una posible relación entre este gen y la etiología de la MIH. Aunque se desconocen los factores ambientales específicos relacionados con la MIH, se cree que la variación genética interactúa de alguna manera con ellos. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que la evaluación de los factores genéticos puede ayudar en la prevención y el tratamiento de la MIH. En general, la información presentada en los estudios discutidos

sugiere que la MIH tiene una base genética compleja y multifactorial. Varios genes candidatos relacionados con la amelogénesis, como AMELX, ENAM, BMP4, DLX3 y FGFR1, se han identificado como posibles factores de riesgo para la MIH. Además, la evidencia sugiere que las variantes genéticas en estos genes pueden interactuar con factores ambientales durante el desarrollo de los dientes para aumentar el riesgo de MIH.

Sin embargo, aún se necesita más investigación para comprender completamente la contribución de los factores genéticos y ambientales en la etiología de la MIH. Además, la mayoría de los estudios se han realizado en muestras pequeñas y en poblaciones específicas, lo que limita la generalización de los hallazgos. Por lo tanto, se necesitan estudios más grandes y de múltiples poblaciones para confirmar los hallazgos actuales y explorar aún más la base genética de la MIH.

En cuanto a la clínica, los resultados de estos estudios podrían ser útiles en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la MIH. La identificación de variantes genéticas asociadas con la MIH podría permitir una evaluación temprana del riesgo de la enfermedad y una intervención preventiva. Además, el conocimiento de las variantes genéticas específicas podría ayudar en la planificación del tratamiento y la selección de los materiales de restauración dental más adecuados para los pacientes con MIH. En definitiva, estos estudios proporcionan información valiosa sobre la base genética de la MIH y su relevancia clínica, lo que puede contribuir a mejorar la atención dental y la calidad de vida de las personas afectadas por esta condición.

Posibles sesgos citados en los estudios revisados

Es importante aclarar que los datos recabados para la mayoría de estudios procedieron de cuestionarios realizados a los padres, por lo que dependen de los recuerdos y la veracidad de las contestaciones de estos, lo que supone un importante sesgo en la mayoría de los estudios realizados sobre MIH para los factores pre-, peri- y postnatales. Lo es del mismo modo en caso de factores ambientales, puesto que a menudo depende de información requerida a los progenitores respecto del ambiente en el que crece el niño. Los estudios en los que los datos fueron recabados de registros médicos de consultas o ingresos hospitalarios ofrecen mayor fiabilidad, aunque no son del todo libres de sesgo, por ejemplo el debido a la valoración subjetiva del grado de MIH, etc. No es tan importante el sesgo en los estudios genéticos, puesto que dependen más de un análisis microbiológico que de información recabada por cuestionarios.⁸

6. Conclusiones

A día de hoy, a pesar de las líneas de investigación abiertas entorno a la MIH y las teorías multifactoriales de su causa, lo cierto es que se desconocen con certeza sus mecanismos etiológicos, por lo que, en espera de más estudios enfocados hacia esta patología, un nombre más certero para esta sería, Síndrome Incisivo-molar Idiopático, de hecho, Weerheijm en 2003, describió el síndrome como un defecto idiopático cualitativo.¹²

Diversos estudios avalan la influencia genética en la etiología de la MIH, bien sea por causas exclusivamente genéticas, o por factores que influyen sobre los genes, lo que en definitiva podría derivar en unas mutaciones genómicas en nuestra especie que conduzcan de forma irreversible hacia una des-mineralización de nuestra dentición. Por ello, una hipótesis evolutiva hacia la pérdida progresiva del esmalte en la especie humana, MIH, no puede ser descartada, y se requieren más estudios en esta línea de investigación.

7. Bibliografía

1. Elhennawy K, Schwendicke F. Managing molar-incisor hypomineralization: A systematic review. *J Dent.* 2016 Dec;55:16-24. doi: 10.1016/j.jdent.2016.09.012. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27693779.
2. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016 Aug;44(4):342-53. doi: 10.1111/cdoe.12229. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27121068.
3. Lopes LB, Machado V, Mascarenhas P, Mendes JJ, Botelho J. The prevalence of molar-incisor hypomineralization: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Nov 17;11(1):22405. doi: 10.1038/s41598-021-01541-7. PMID: 34789780; PMCID: PMC8599453.
4. Weber KR, Wierichs RJ, Meyer-Lueckel H, Flury S. Restoration of teeth affected by molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Swiss Dent J.* 2021 Dec 6;131(12):988-997. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764037.
5. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann PG, Schwendicke F. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017 Nov;83:272-281. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.08.008. Epub 2017 Aug 19. PMID: 28843745.

6. Lagarde M, Vennat E, Attal JP, Dursun E. Strategies to optimize bonding of adhesive materials to molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Int J Paediatr Dent*. 2020 Jul;30(4):405-420. doi: 10.1111/ipd.12621. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31990108.
7. Somani C, Taylor GD, Garot E, Rouas P, Lygidakis NA, Wong FSL. An update of treatment modalities in children and adolescents with teeth affected by molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):39-64. doi: 10.1007/s40368-021-00635-0. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110615; PMCID: PMC8927013.
8. Garot E, Rouas P, Somani C, Taylor GD, Wong F, Lygidakis NA. An update of the aetiological factors involved in molar incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):23-38. doi: 10.1007/s40368-021-00646-x. Epub 2021 Jun 24. PMID: 34164793.
9. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent*. 2018 Jan;68:10-18. doi: 10.1016/j.jdent.2017.12.002. Epub 2017 Dec 6. Erratum in: *J Dent*. 2019 Jan;80:89-92. PMID: 29221956.
10. Jälevik B, Sabel N, Robertson A. Can molar incisor hypomineralization cause dental fear and anxiety or influence the oral health-related quality of life in children and adolescents?-a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):65-78. doi: 10.1007/s40368-021-00631-4. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34110616; PMCID: PMC8927003.
11. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010 Apr;11(2):53-8. doi: 10.1007/BF03262713. PMID: 20403298.
12. Serna C, Vicente A, Finke C, Ortiz AJ. Drugs related to the etiology of molar incisor hypomineralization: A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2016 Feb;147(2):120-30. doi: 10.1016/j.adaj.2015.08.011. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26552335.
13. Americano GC, Jacobsen PE, Soviero VM, Haubek D. A systematic review on the association between molar incisor hypomineralization and dental caries. *Int J Paediatr Dent*. 2017 Jan;27(1):11-21. doi: 10.1111/ipd.12233. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27098755.
14. Ben Salem M, Chouchene F, Masmoudi F, Baaziz A, Maatouk F, Ghedira H. Are Molar-Incisor Hypomineralization and Hypomineralized Second Primary Molars Predictive of Dental Caries?: A Systematic Review. *Eur J Dent*. 2023 Feb;17(1):7-15. doi: 10.1055/s-

- 0042-1749360. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36122587; PMCID: PMC9949926.
15. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010 Apr;11(2):59-64. doi: 10.1007/BF03262714. PMID: 20403299.
 16. Afshari E, Dehghan F, Vakili MA, Abbasi M. Prevalence of Molar-incisor hypomineralization in Iranian children - A systematic review and narrative synthesis. *BDJ Open.* 2022 Jun 13;8(1):15. doi: 10.1038/s41405-022-00111-x. PMID: 35697687; PMCID: PMC9192646.
 17. Wu X, Wang J, Li YH, Yang ZY, Zhou Z. Association of molar incisor hypomineralization with premature birth or low birth weight: systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 May;33(10):1700-1708. doi: 10.1080/14767058.2018.1527310. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30369281.
 18. Lygidakis NA. Treatment modalities in children with teeth affected by molar-incisor enamel hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010 Apr;11(2):65-74. doi: 10.1007/BF03262715. PMID: 20403300.
 19. Elhennawy K, Krois J, Jost-Brinkmann PG, Schwendicke F. Outcome and comparator choice in molar incisor hypomineralisation (MIH) intervention studies: a systematic review and social network analysis. *BMJ Open.* 2019 Aug 2;9(8):e028352. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028352. PMID: 31377700; PMCID: PMC6687020.
 20. Fatturi AL, Wambier LM, Chibinski AC, Assunção LRDS, Brancher JA, Reis A, Souza JF. A systematic review and meta-analysis of systemic exposure associated with molar incisor hypomineralization. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019 Oct;47(5):407-415. doi: 10.1111/cdoe.12467. Epub 2019 May 20. PMID: 31111554.
 21. Garot E, Denis A, Delbos Y, Manton D, Silva M, Rouas P. Are hypomineralised lesions on second primary molars (HSPM) a predictive sign of molar incisor hypomineralisation (MIH)? A systematic review and a meta-analysis. *J Dent.* 2018 May;72:8-13. doi: 10.1016/j.jdent.2018.03.005. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29550493.
 22. Salma U, Nishan M, Managutti A, Tiwari RVC, Tiwari H, Pandey PR. Molar Incisor Hypomineralization- A Systematic Review. *Saudi Journal of Oral and Dental Research.* 5. 438-442. 10.36348/sjodr.2020.v05i09.004.
 23. Himali P Solanki , Aditi Mathur , Ananth Kamath, Vishwas Patil. Influence of Deciduous Molar Hypomineralization on Molar Incisor Hypomineralization – A Systematic Review. *IJPHRD [Internet].* 2020 Jun. 25 [cited 2023 Mar. 20];11(6):1154-9. Available from: <https://medicopublication.com/index.php/ijphrd/article/view/9955>

24. Butera A, Maiorani C, Morandini A, Simonini M, Morittu S, Barbieri S, Bruni A, Sinesi A, Ricci M, Trombini J, Aina E, Piloni D, Fusaro B, Colnaghi A, Pepe E, Cimarossa R, Scribante A. Assessment of Genetical, Pre, Peri and Post Natal Risk Factors of Deciduous Molar Hypomineralization (DMH), Hypomineralized Second Primary Molar (HSPM) and Molar Incisor Hypomineralization (MIH): A Narrative Review. *Children (Basel)*. 2021 May 21;8(6):432. doi: 10.3390/children8060432. PMID: 34064138; PMCID: PMC8224286.
25. Lygidakis NA, Garot E, Somani C, Taylor GD, Rouas P, Wong FSL. Best clinical practice guidance for clinicians dealing with children presenting with molar-incisor-hypomineralisation (MIH): an updated European Academy of Paediatric Dentistry policy document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2022 Feb;23(1):3-21. doi: 10.1007/s40368-021-00668-5. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669177; PMCID: PMC8926988.
26. Bezamat M, Souza JF, Silva FMF, Corrêa EG, Fatturi AL, Brancher JA, Carvalho FM, Cavallari T, Bertolazo L, Machado-Souza C, Koruyucu M, Bayram M, Racic A, Harrison BM, Sweat YY, Letra A, Studen-Pavlovich D, Seymen F, Amendt B, Werneck RI, Costa MC, Modesto A, Vieira AR. Gene-environment interaction in molar-incisor hypomineralization. *PLoS One*. 2021 Jan 6;16(1):e0241898. doi: 10.1371/journal.pone.0241898. PMID: 33406080; PMCID: PMC7787379.
27. Jeremias F, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Restrepo M, Finoti LS, Bussaneli DG, Cordeiro RC, Secolin R, Maurer-Morelli CV, Scarel-Caminaga RM, Santos-Pinto L. Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res*. 2016;50(3):310-8. doi: 10.1159/000445726. Epub 2016 May 14. PMID: 27179118.
28. Vieira AR. On the genetics contribution to molar incisor hypomineralization. *Int J Paediatr Dent*. 2019 Jan;29(1):2-3. doi: 10.1111/ipd.12439. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30367537.
29. Hočevar L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A. Dataset on amelogenesis-related genes variants (*ENAM* and *ENAM* interacting genes) and on human leukocyte antigen alleles (DQ2 and DQ8) distribution in children with and without molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Data Brief*. 2020 Aug 25;32:106224. doi: 10.1016/j.dib.2020.106224. PMID: 32944598; PMCID: PMC7481823.
30. Hočevar L, Kovač J, Podkrajšek KT, Battelino S, Pavlič A. The possible influence of genetic aetiological factors on molar-incisor hypomineralisation. *Arch Oral Biol*. 2020 Oct;118:104848. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104848. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32777581.

31. Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler CM, Grallert H, Heinrich-Weltzien R, Hickel R, Heinrich J; GINI-10 Plus Study Group; LISA-10Plus Study Group. Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig*. 2014;18(2):677-82. doi: 10.1007/s00784-013-1054-8. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23918034.
32. Pang L, Li X, Wang K, Tao Y, Cui T, Xu Q, Lin H. Interactions with the aquaporin 5 gene increase the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 2020 Mar;111:104637. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104637. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31884335.
33. Fatturi AL, Menoncin BL, Reyes MT, Meger M, Scariot R, Brancher JA, Küchler EC, Feltrin-Souza J. The relationship between molar incisor hypomineralization, dental caries, socioeconomic factors, and polymorphisms in the vitamin D receptor gene: a population-based study. *Clin Oral Investig*. 2020 Nov;24(11):3971-3980. doi: 10.1007/s00784-020-03263-y. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236726.
34. Jeremias F, Koruyucu M, Küchler EC, Bayram M, Tuna EB, Deeley K, Pierri RA, Souza JF, Fragelli CM, Paschoal MA, Gencay K, Seymen F, Caminaga RM, dos Santos-Pinto L, Vieira AR. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 2013 Oct;58(10):1434-42. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.05.005. Epub 2013 Jun 19. PMID: 23790503; PMCID: PMC3769477.
35. Hussein AS, Ghanim AM, Abu-Hassan MI, Manton DJ. Knowledge, management and perceived barriers to treatment of molar-incisor hypomineralisation in general dental practitioners and dental nurses in Malaysia. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2014 Oct;15(5):301-7. doi: 10.1007/s40368-014-0115-2. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24569938.
36. Tavakoli TT, Gholami F, Huang H, Gonçalves PF, Villasante-Tezanos A, Aukhil I, de Oliveira RCG, Hovencamp N, Wallet S, Ioannidou E, Shaddox LM. Gender differences in immunological response of African-American juveniles with Grade C molar incisor pattern periodontitis. *J Periodontol*. 2022 Mar;93(3):392-402. doi: 10.1002/JPER.21-0143. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34173226; PMCID: PMC8709874.
37. Bahrololoomi Z, Amrollahi N, Mostafaloo N. The Prevalence and Extent of Molar-Incisor Hypo-Mineralization by Gender in a Group of Iranian Children. *Iran J Public Health*. 2020 Aug;49(8):1585-1587. doi: 10.18502/ijph.v49i8.3911. PMID: 33083342; PMCID: PMC7554389.

38. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura LFAD, Lima MDM. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *Int J Paediatr Dent*. 2018 Mar;28(2):198-206. doi: 10.1111/ipd.12327. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28833715.
39. Dian E, Budiardjo SB, Ghanim A, Amir LR, Maharani DA. Knowledge and Perceptions of Molar Incisor Hypomineralisation among General Dental Practitioners, Paediatric Dentists, and Other Dental Specialists in Indonesia. *Dent J (Basel)*. 2022 Oct 12;10(10):190. doi: 10.3390/dj10100190. PMID: 36286000; PMCID: PMC9601127.