



Análisis de la relación entre la hipomineralización incisivo molar y los factores asociados a su etiología

Analysis of the relationship between molar incisor hypomineralization and the factors associated with its etiology

José Francisco Gómez Clavel,* Dante Amato Martínez,§
Cynthia Georgina Trejo Iriarte,|| Alejandro García Muñoz||

RESUMEN

El objetivo de este artículo es analizar la relación entre la hipomineralización incisivo molar (HIM) y los factores asociados a su etiología publicados en la literatura. **Material y métodos:** El estudio se basó en una búsqueda de estudios epidemiológicos de casos y controles de HIM que describieron un factor etiológico asociado para obtener las *odds ratio* (OR) necesarias para analizar la prevalencia del factor afectado y su posible papel en la etiología de la condición. **Resultados:** Ocho artículos cumplieron los criterios para el análisis. La población total analizada consistió en una muestra de 7,901 sujetos, de los cuales 992 tenían HIM. En estos sujetos fueron reportados como factor asociado (FA) para HIM: asma (OR = 4.4954), uso de antibióticos (OR = 5.5348), fiebre (OR = 4.0545) y neumonía. **Conclusión:** Los resultados del presente estudio sugieren que un FA común a todos los casos de HIM estudiados es un proceso inflamatorio que conduce a una mayor concentración de agentes en el microambiente en el que se desarrollan las células formadoras del esmalte, lo que aumenta la presencia de proteínas en la matriz del esmalte o interfieren con su hidrólisis y eliminación y produce como resultado una deficiente mineralización.

ABSTRACT

Hypomineralization enamel of the first permanent molars is the most common developmental abnormalities observed in the teeth. The aetiology of MIH remains unclear and may have a multifactor aetiology. The aim of this paper is to analyze the relationship between MIH and associated factors published in the literature. **Material and methods:** The study was based on a search for epidemiological case-control studies of MIH that described an associated etiological factor, in order to obtain the odds ratios needed to analyze the prevalence of the factor concerned and its possible role in the etiology of the condition. **Results:** The initial search produced 50 articles, eight of which met the criteria for the analysis. The total population analyzed consisted of a sample of 7,901 subjects, 992 of whom had MIH (i.e., a prevalence of 12.55%). Asthma was reported as an etiological factor in five papers, which included 474 subjects with MIH with an OR of 4.4954 ($p < 0.0001$). Antibiotic use was reported as an etiological factor in three papers, which reported on a population of 231 subjects with MIH and OR of 5.5348 ($p < 0.0001$). Fever was reported as an etiological factor in two papers, involving a population of 176 subjects with MIH and an OR of 4.0545 ($p < 0.0001$). Pneumonia was reported as an etiological factor in two papers, which dealt with a population of 454 cases of MIH and produced an OR of 2.285 ($p < 0.0001$). **Conclusion:** The results of the present study suggest that one etiological factor common to all of the MIH cases studied is an inflammatory process, in which the presence of agents that cause alterations in ameloblasts can lead to higher concentrations of these agents in the microenvironment in which enamel forming cells develop, thus increasing the presence of proteins in the enamel matrix or interfering with their hydrolysis and removal, producing defects in enamel mineralization.

Palabras clave: Etiología, hipomineralización incisivo molar (HIM), odds ratios, defectos del esmalte.

Key words: Etiology, molar incisor hypomineralization (MIH), odds ratios, enamel defects.

INTRODUCCIÓN

Los defectos del desarrollo en el esmalte se clasifican como opacidades demarcadas, opacidades difusas e hipoplasias.¹ Las opacidades se definen como un defecto cualitativo del esmalte que se caracteriza por una disminución de la mineralización (hipomineralización), mientras que la hipoplasia se define como un defecto cuantitativo causado por la falta de producción de la matriz del esmalte en ciertas áreas. Cuando se hace referencia a defectos del desarrollo en el esmalte, el enfoque general

* Laboratorio de Investigación en Educación y Odontología.

§ Departamento de Medicina.

|| Laboratorio de Investigación en Odontología Almaraz.

FES Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: mayo 2017.

Aceptado: noviembre 2017.

© 2018 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam>

ha estado orientado tradicionalmente hacia un trastorno genético de baja prevalencia, la amelogénesis imperfecta y la fluorosis dental. Sin embargo, durante las últimas décadas otra condición preocupa a los dentistas en todo el mundo: la hipomineralización de los incisivos molares (HIM); esta alteración de la mineralización del esmalte afecta a los primeros molares e incisivos permanentes.² En muchos casos, estos defectos requieren tratamientos costosos, porque causan problemas estéticos y aumentan el riesgo de caries. La hipomineralización incisivo molar es la anomalía de desarrollo más común observada en los dientes. La prevalencia reportada de esta anomalía oscila entre 2.4 y 40.2%.³

El cuadro clínico de la HIM se asocia a trastornos sistémicos o a agresiones por agentes ambientales que se producen durante los tres primeros años de vida.⁴

La HIM puede ser el resultado de la acción de varios agentes ambientales que interactúan con los individuos afectados durante las etapas prenatal o perinatal y así alterar el desarrollo del esmalte. Además, no puede descartarse una predisposición genética.^{5,6}

Algunos estudios muestran una relación causal entre la ingesta de dioxinas a través de la leche materna después de la lactancia prolongada. Las complicaciones que resultan en episodios de hipoxia también se han asociado con HIM, como pueden ocurrir durante el parto o las que acompañan a enfermedades respiratorias como asma, bronquitis y neumonía. La insuficiencia renal, el hipoparatiroidismo, la diarrea, la malabsorción, la malnutrición y la fiebre asociada a enfermedades infecciosas también se han propuesto como enfermedades asociadas.⁷

Según Lygidakis et al. (2008), los niños con HIM tienen más problemas médicos que el grupo control durante los periodos prenatal, perinatal y postnatal. La mayoría de estas enfermedades pueden causar hipocalcemia, hipoxia y pirexia, ya sea en el niño o la madre. El número de dientes afectados está asociado con el momento en que ocurre el ataque. Los niños con alteraciones prenatales, perinatales o posnatales tienen más dientes afectados, en orden ascendente.⁵

En estudios experimentales en animales y cultivo de tejidos de ameloblastos, se encontró que la etiología de la HIM se asociaba con fiebre, hipoxia, hipocalcemia, exposición a antibióticos (amoxicilina, eritromicina y un nuevo macrólido) y dioxinas.⁶

Comprender la etiología de una condición es esencial para su manejo. Numerosos enfoques metodológicos, que incluyen estudios observacionales, epidemiológicos y de casos y controles se han utilizado para investigar la etiología de la enfermedad.

Desde que se introdujo el término hipomineralización incisivo molar (HIM) en 2001,⁸ su etiología se ha

investigado principalmente con estudios observacionales o de casos y controles. Dos revisiones sistemáticas recientes concluyeron que la evidencia para todas las causas propuestas hasta ahora es débil.^{6,9} En consecuencia, la etiología de MIH sigue siendo un enigma.

El objetivo de este trabajo es analizar la relación entre el MIH y los factores asociados publicados en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

- A) Estrategia de búsqueda. Se realizó una búsqueda inicial de las revistas Elsevier, EBSCO, Wiley, PROQUEST, EJS, BIOMED, PubMed, Medline y Ovid, así como Google Scholar, basándose en una combinación de los siguientes temas médicos: etiology; molar hypomineralization; etiology; molar incisor hypomineralization; enamel; hypomineralization; molar; etiology.
- B) Criterios de inclusión y exclusión. Tanto los artículos en inglés como los escritos en otros idiomas fueron incluidos en la búsqueda bibliográfica. Los artículos que cumplían los siguientes criterios fueron revisados e incluidos en el análisis:

1. Estudios epidemiológicos de casos y controles de HIM.
2. Descripción del método de diagnóstico y registro.
3. Descripción de un factor asociado (FA) en la etiología de HIM, casos de HIM con AF, casos de HIM sin AF, casos sin HIM con FA, casos sin HIM y sin FA.
4. Publicado entre 1989 y 2016.

Los estudios que no cumplieron con todos los criterios de inclusión antes mencionados fueron excluidos de la revisión. También se excluyeron casos clínicos, revisiones de literatura y estudios *in vitro*.

- C) Extracción de datos. Se construyó una base de datos para recuperar la información con el fin de obtener las *odds ratio* y el valor *p*; sólo se incluyeron aquellas asociaciones con una *odds ratio* mayor que 2 y *p* < 0.05.

Análisis estadístico. Las *odds ratio* se obtuvieron a partir de los datos reportados por los autores o, si no se proporcionaron en el artículo, utilizamos el calculador de *odds ratio*: https://www.medcalc.net/tests/odds_ratio.php.

RESULTADOS

La búsqueda inicial recuperó 50 artículos, que fueron revisados por dos miembros del equipo. En última

instancia, sólo ocho documentos fueron aceptados y revisados.¹⁰⁻¹⁷ La base de datos inicial se construyó utilizando datos de artículos que informaron diferencias estadísticas entre los casos con HIM, sin casos con HIM, y un factor asociado. La base de datos se construyó a partir de 18 factores que cumplieron los requisitos; es decir, *odds ratio* mayor que 2 y $p < 0.05$.

Cinco artículos utilizaron los criterios de evaluación de la Academia Europea de Odontología Pediátrica para el diagnóstico y tres el índice de Defectos del Desarrollo del Esmalte (DDE). La población total analizada comprendía una muestra de 7,901 sujetos, de los cuales 992 tenían HIM (es decir, una prevalencia de 12.55%).

El OR más alto correspondió a insuficiencia renal (154.6559), aunque sólo se informó en un trabajo, mientras que el más bajo fue el de enfermedades res-

piratorias (asma, neumonía y bronquitis) con OR de 2.1991 (*Cuadro I*).

El asma fue reportado por cinco estudios; el análisis de 145 casos con HIM y asma produjo una *odds ratio* de 4.495 ($p < 0.0001$) (*Cuadro II*).

El segundo grupo de valores de relación de probabilidades reportados en más de un estudio corresponde al uso de antibióticos; en éstos, se encontró una asociación con HIM en 92 casos, con un valor de OR de 5.5348 ($p < 0.0001$) (*Cuadro III*).

El tercer grupo de variables reportadas en más de un estudio corresponde a la fiebre, que incluyó un total de 16 casos con OR de 4.0545 ($p < 0.001$) (*Cuadro IV*).

El cuarto grupo de valores de *odds ratio* reportados en más de un trabajo corresponde a neumonía, donde el total de casos con HIM fue de 49, con OR de 2.285 ($p < 0.0001$) (*Cuadro V*).

Cuadro I. Factores asociados a la hipomineralización incisivo molar.

Autor	Factor asociado	OR
Kühnisch et al., 2014	Enfermedades respiratorias (asma, bronquitis, neumonía)	2.1991
Sönmez et al., 2013	Gastroenteritis	2.435
Pitiphat et al., 2014	Asma	3.1957
Tourino et al., 2016	Asma	3.3147
Sönmez et al., 2013	Neumonía	3.3862
Ghanim et al., 2012	Fiebre de origen incierto	4.0548
Ahmadi et al., 2012	Varicela	4.44
Ghanim et al., 2012	Uso de antibióticos en el primer año	4.9431
Allazzam et al., 2014	Fiebre	5.0786
Allazzam et al., 2014	Uso frecuente de antibióticos	5.8838
Ghanim et al., 2012	Hipoxia neonatal con incubación	6.9346
Ahmadi et al., 2012	Amoxicilina	7.8723
Ghanim et al., 2012	Neumonía	8.7949
Allazzam et al., 2014	Amigdalitis frecuentes	10.4118
Allazzam et al., 2014	Adenoiditis	11.01
Allazzam et al., 2014	Asma	12.48
Jälevik et al., 2001	Asma	24
Ahmadi et al., 2012	Asma	27.4167
Ahmadi et al., 2012	Falla renal	154.6559

Cuadro II. Asma como factor asociado a la hipomineralización incisivo molar.

Autor	n	% HIM	HIM (+) factor asociado (+)	HIM (+) factor asociado (-)	HIM (-) factor asociado (+)	HIM (-) factor asociado (-)	% HIM con el factor asociado	OR	95% IC:	p
Allazzam et al., 2014	267	23	8	15	10	234	44.44	12.48	4.297 a 36.248	< 0.0001
Ahmadi et al., 2012	433	55	7	48	2	376	77.77	27.4167	5.537 a 135.789	< 0.001
Jälevik et al., 2001	516	77	4	73	1	438	80.00	24	2.621 a 215.769	0.0049
Pitiphat et al., 2014	282	78	9	69	8	196	52.94	3.1957	1.186 a 8.61	0.0216
Tourino et al., 2016	936	241	117	124	154	541	43.17	3.3147	2.432 a 4.518	< 0.0001
Total	2,434	474	145	329	175	1,785	59.66	4.495	3.5026 a 5.7697	< 0.0001

DISCUSIÓN

Sobre la base de los valores de *odds ratio*, un factor importante asociado a la etiología de la HIM es el asma, que fue reportado por varios estudios, cinco de los cuales encontraron una asociación significativa. Tres de ellos informaron un OR muy alto y uno informó un aumento de 24 veces en el riesgo de tener opacificación demarcada de cualquier tipo en cinco niños de ocho años que sufrieron asma en su primer año de vida en comparación con los niños que no la sufrieron.¹⁷ Si bien el asma ha sido reportada como un factor etiológico de HIM en varios artículos, ninguno de los autores en cuestión proporciona ninguna explicación para esta asociación, aparte de la hipoxia.

Los ameloblastos parecen ser sensibles al suministro de oxígeno de los tejidos. Se ha sugerido que la hipoxia es un posible factor etiológico en la aparición de opacidades demarcadas en el esmalte que afectan

a uno o más de los primeros molares permanentes e incisivos.^{6,17,18}

En un experimento con ratas de edades entre siete y 13 semanas mantenidas en un entorno simulado de elevada altitud (5,490 m), se observaron que en sin exposición al fluoruro la estancia a gran altitud tiene un profundo efecto disruptivo sobre la amelogénesis de los incisivos.¹⁹

Ratas obtenidas en el día 22 de gestación y cuyas madres fueron sometidas a un breve episodio de hipoxia en el día 20 de gestación mostraron alteración de los ameloblastos secretores.²⁰ Los segundos molares maxilares obtenidos de hámster y cultivados *in vitro* con baja tensión de oxígeno mostraron alteración en la producción y mineralización de matriz del esmalte.²¹ Un episodio corto de hipoxia grave en ratones adultos dejó su marca en los incisivos en forma de defectos del esmalte. La localización y las características del defecto están relacionadas con la etapa fun-

Cuadro III. Antibióticos como factor asociado a la hipomineralización incisivo molar.

Autor	n	HIM	% HIM	HIM (+)	HIM (+)	HIM (-)	HIM (-)	% HIM con el factor asociado	OR	95% IC:	p
				factor asociado (+)	factor asociado (-)	factor asociado (+)	factor asociado (-)				
Allazzam et al., 2014	267	23	8.61	5	18	11	233	31.25	5.8838	1.8430 a 18.7841	0.0001
Ahmadi et al., 2012	433	55	12.70	8	47	8	370	50.00	7.8723	2.8220 a 21.9612	< 0.001
Ghanim et al., 2012	823	153	18.60	79	74	119	551	39.90	4.9431	3.4011 a 7.1842	< 0.0001
Total	1,523	231	13.30	92	139	138	1,154	40.38	5.5348	4.0307 a 7.6001	< 0.0001

Cuadro IV. Fiebre como factor asociado a la hipomineralización incisivo molar.

Autor	n	HIM	% HIM	HIM (+)	HIM (+)	HIM (-)	HIM (-)	% HIM con el factor asociado	OR	95% IC:	p
				factor asociado (+)	factor asociado (-)	factor asociado (+)	factor asociado (-)				
Allazzam et al., 2014	267	23	8.61	3	20	7	237	30.00	5.0786	1.218 a 21.168	0.0257
Ghanim et al., 2012	823	153	18.60	13	140	15	655	46.42	4.0548	1.887 a 8.712	< 0.001
Total	1,090	176	13.60	16	160	22	892	38.21	4.0545	2.084 a 7.889	< 0.001

Cuadro V. Neumonía como factor asociado a la hipomineralización incisivo molar.

Autor	n	HIM	% HIM	HIM (+)	HIM (+)	HIM (-)	HIM (-)	% HIM con el factor asociado	OR	95% IC:	p
				factor asociado (+)	factor asociado (-)	factor asociado (+)	factor asociado (-)				
Ghanim et al., 2012	823	153	18.60	13	140	7	663	65.00	8.7949	3.447 a 22.442	< 0.0001
Sönmez et al., 2013	3,827	301	7.80	36	265	204	3,322	15.00	3.3862	2.297 a 4.992	0.0001
Total	4,650	454	13.20	49	405	211	3,985	40.00	2.285	1.647 a 3.169	< 0.0001

cional de los ameloblastos afectados, con una gran variabilidad en la reacción de los ameloblastos a la hipoxia. El principal hallazgo en este estudio fue hipoplasia en lugar de hipomineralización. Parece que los ameloblastos secretores son más afectados por la hipoxia que los ameloblastos en la etapa de maduración.²² Sidaly et al. (2016) informaron que una puntuación de Apgar baja a los 5 min no se asoció con la aparición de HIM o el número de primeros molares primarios afectados.²³

Wogelius et al. (2010) informaron una asociación entre el uso de corticosteroides inhalados y la ocurrencia de hipomineralización con pérdida de esmalte posteruptiva, pero no mayor probabilidad de hipomineralización moderada o leve en pacientes que tenían asma en los tres primeros años de vida.²⁴

En un modelo de rata, los corticosteroides produjeron alteraciones durante la formación del esmalte y la dentina, después de la administración durante dos o tres generaciones. Mediante la utilización de microscopía electrónica de barrido y microanálisis por dispersión de energías de rayos-X se observaron lesiones con contenido anormal de Ca y P en esmalte y dentina.²⁵

La asociación entre la HIM y la exposición a los antibióticos es poco clara. Como los antibióticos se utilizan comúnmente para las infecciones respiratorias, no es posible aclarar si la asociación se debe a la enfermedad o el medicamento.¹⁶

La amoxicilina es uno de los antibióticos más comúnmente utilizados en pacientes pediátricos para el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias superiores y particularmente para la otitis media aguda.²⁶ Se ha especulado que el uso de amoxicilina durante la primera infancia puede estar asociado con defectos del esmalte de desarrollo acompañados de opacidades difusas.²⁷ Se informó de que el uso frecuente de antibióticos como las penicilinas y cefalosporinas tiene una asociación positiva con la hipomineralización del esmalte en el desarrollo de la estructura de los dientes.²⁸ No fue posible demostrar una asociación entre HIM clínicamente visible y exposición a amoxicilina en cerdos; sin embargo, la microtomografía de rayos-X sugiere una reducción de la densidad mineral a nivel microscópico.²⁹

Se ha encontrado una asociación entre la exposición a los antibióticos, particularmente la amoxicilina, y las lesiones hipomineralizadas del esmalte. El efecto de la amoxicilina sobre el desarrollo de los dientes se ha estudiado utilizando cultivos de tejidos dentales en un modelo de ratones.²⁷ Las concentraciones en las que se observaron alteraciones fueron sustancialmente más altas de lo que se considera el nivel sérico óptimo en seres humanos (100 µg/mL). Los resulta-

dos sugieren que la exposición a niveles óptimos de amoxicilina puede no estar asociada con alteraciones en la formación de esmalte en ratones.³⁰

En contraste, en los primeros meses de vida los niños experimentan numerosos episodios de infección y fiebre alta que requieren el uso de antibióticos; por lo tanto, se deben considerar la posibilidad de efectos sinérgicos con otros factores de riesgos.²⁶ En el estudio de Whatling et al. (2008), a pesar de que HIM fue significativamente más común en aquellos sujetos para quienes la amoxicilina fue el único antibiótico utilizado, los autores concluyeron que este hallazgo no proporciona pruebas firmes de que la amoxicilina sea un agente etiológico para este defecto del esmalte.³¹ Además, en otro estudio no se encontró asociación entre la ingesta de amoxicilina y defectos del esmalte.⁹

Otro grupo de factores asociados con la etiología de HIM corresponde a la fiebre, con dos estudios que informan de esta asociación (OR 4.0545).

La fiebre es el resultado de la comunicación entre el sistema inmune periférico y el cerebro. Después del contacto con moléculas de un patógeno o un estímulo inflamatorio, los macrófagos y otras células inmunes se activan para liberar citoquinas y otros mediadores.³²

La asociación entre HIM y fiebre no es concluyente. Los ameloblastos son altamente susceptibles a los cambios en su microambiente. Los aumentos de temperatura pueden afectar a la amelogénesis. La fiebre, sin embargo, es también un síntoma común asociado con la mayoría de las infecciones infantiles.¹⁶

En un modelo animal experimental en el que fue posible obtener un patrón persistente de alta fiebre, el proceso de formación del esmalte se alteró, dando lugar a cambios deletéreos en la etapa de formación de la matriz. Estos resultados implicaban que la función de los ameloblastos se veía temporalmente afectada por fiebre sostenida. El estado febril duró 57 horas y la temperatura media aumentó 1.51 °C más que la del grupo control. El examen microscópico indicó desorientación de los prismas del esmalte y un área libre de cristales dentro de esta lesión radiolúcida.³²

La neumonía es un proceso infeccioso que resulta de la invasión y el crecimiento excesivo de microorganismos en el parénquima pulmonar que rompe las defensas y provoca exudados intraalveolares.³³ Dos estudios muestran *odds ratio* significativos,^{11,14} mientras que otros encuentran asociaciones entre neumonía o infecciones respiratorias y HIM.¹⁰ Parece haber una asociación con neumonía, otitis media, infecciones virales y fiebres altas. La duración y el momento de la enfermedad no se registraron en los estudios etiológicos y pueden ser más significativos que el tipo específico de enfermedad.

La mayor OR encontrada corresponde a insuficiencia renal. Es probable que ésta sea una asociación espuria, ya que la presencia de insuficiencia renal sólo se evaluó por anamnesis.¹⁰

La presencia de contaminantes ambientales como dioxinas³⁴ o bisfenol A se ha asociado con HIM.³⁵ Otros estudios han informado de la presencia de fluoruro asociado con defectos del desarrollo del esmalte.³⁶

Finalmente, no todos los pacientes con asma, expuestos a los antibióticos o que tenían fiebre desarrollan HIM. Todos estos factores comparten un factor común: una respuesta inflamatoria.

La hipomineralización del esmalte puede deberse a la exposición a agentes que modifican el contenido proteico del esmalte al inhibir la actividad de la metaloproteínasa 20 o la calicreína³⁵ durante la fase de maduración, cuando el contenido proteínico suele eliminarse o cuando la inflamación da como resultado un aumento en la concentración de la albúmina en la matriz del esmalte antes de la maduración, generando áreas de hipomineralización.

La ventana temporal en la que actúa el agente para producir el esmalte hipomineralizado corresponde al periodo en que se produce la mineralización de los primeros molares e incisivos. La formación del esmalte de los primeros molares permanentes comienza justo antes del nacimiento y se completa a la edad de tres años, mientras que la formación del esmalte incisivo comienza a los 128 días y finaliza antes de los cuatro años de edad; por lo tanto, los tres primeros años de vida son fundamentales para el desarrollo de HIM.³⁷

Recientemente, dos revisiones sistemáticas concluyeron que las enfermedades de la infancia probablemente se asocian con HIM³⁸ y que no hay evidencia disponible que sugiera que cualquier medicamento en particular produce HIM.³⁹

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren que un factor común a todos los casos de HIM estudiados es un proceso inflamatorio que conduce a una mayor concentración de agentes tóxicos en el microambiente en el que se desarrollan las células formadoras del esmalte, interfiriendo con su actividad metabólica, lo que aumenta la presencia de proteínas en la matriz del esmalte o interfieren con su hidrólisis y eliminación, lo que produce una deficiente mineralización.

Financiamiento: Este trabajo recibió el apoyo financiero del Programa de Apoyo a los Profesores de Carrera (PAPCA-FES Iztacala) para Promover Grupos de Investigación 2017 y del PAPIME. UNAM.PE210516.

REFERENCIAS

1. Federation Dentaire International (FDI). Commission on Oral Health, Research and Epidemiology. A review of the development defects of enamel index (DDE index). *Int Dent J*. 1992; 42 (6): 411-426.
2. Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent*. 2003; 4 (3): 114-120.
3. Jälevik B. Prevalence and diagnosis of molar-incisor hypomineralisation (MIH): a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010; 11 (2): 59-64.
4. William V, Messer LB, Burrow MF. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*. 2006; 28 (3): 224-232.
5. Lygidakis NA, 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): 207-217.
6. Alaluusua S. Aetiology of molar-incisor hypomineralisation: a systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010; 11 (2): 53-58.
7. Willmott NS, Bryan RA, Duggal MS. Molar-incisor hypomineralisation: a literature review. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008; 9 (4): 172-179.
8. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res*. 2001; 35 (5): 390-391.
9. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent*. 2009; 19 (2): 73-83.
10. Kühnisch J, Mach D, Thiering E, Brockow I, Hoffmann U, Neumann C et al. Respiratory diseases are associated with molar-incisor hypomineralizations. *Swiss Dent J*. 2014; 124 (3): 286-293.
11. Sönmez H, Yıldırım G, Bezgin T. Putative factors associated with molar incisor hypomineralisation: an epidemiological study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2013; 14 (6): 375-380.
12. Pitiphat W, Luangchaichaweng S, Pungchanchaikul P, Angwaravong O, Chansamak N. Factors associated with molar incisor hypomineralization in Thai children. *Eur J Oral Sci*. 2014; 122 (4): 265-270.
13. Tourino LF, Corrêa-Faria P, Ferreira RC, Bendo CB, Zarzar PM, Vale MP. Association between molar incisor hypomineralization in schoolchildren and both prenatal and postnatal factors: a population-based study. *PLoS One*. 2016; 11 (6): e0156332.
14. Ghanim A, Manton D, Bailey D, Mariño R, Morgan M. Risk factors in the occurrence of molar-incisor hypomineralization amongst a group of Iraqi children. *Int J Paediatr Dent*. 2013; 23 (3): 197-206.
15. Ahmadi R, Ramazani N, Nourinasab R. Molar incisor hypomineralization: a study of prevalence and etiology in a group of Iranian children. *Iran J Pediatr*. 2012; 22 (2): 245-251.
16. Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent*. 2014; 2014: 234508. doi: 10.1155/2014/234508. Epub 2014 May 8.
17. 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): 255-260.
18. Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the etiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent*. 2002; 3 (1): 9-13.
19. Angmar-Månsson B, Whitford GM. Environmental and physiological factors affecting dental fluorosis. *J Dent Res*. 1990; 69 Spec No: 706-13; discussion 721.
20. Via WF Jr, Elwood WK, Bebin J. The effect of maternal hypoxia upon fetal dental enamel. *Henry Ford Hosp Med Bull*. 1959; 7 (2): 94-101.
21. Bronckers AL. Effect of oxygen tension on matrix formation and mineralization in hamster molars during development *in vitro*. *J Biol Buccale*. 1983; 11 (3): 195-207.

22. Sidaly R, Risnes S, Khan QE, Stiris T, Sehic A. The effect of hypoxia on the formation of mouse incisor enamel. *Arch Oral Biol.* 2015; 60 (11): 1601-1612.
23. Sidaly R, Schmalfuss A, Skaare AB, Sehic A, Stiris T, Espeild I. Five-minute Apgar score ≤ 5 and Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) - a case control study. *BMC Oral Health.* 2016 Jul 22; 17 (1): 25. doi: 10.1186/s12903-016-0253-5.
24. Wogelius P, Haubek D, Nechifor A, Nørgaard M, Tvedebrink T, Poulsen S. Association between use of asthma drugs and prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in 6-to-8-year-old danish children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2010; 38 (2): 145-151.
25. Pawlicki R, Knyszalska-Karwin Z, Stankiewicz D, Jakób-Dolezal K, Karwan T. Disturbances of mineral metabolism in teeth of rats receiving corticosteroids for 3 generations. *Folia Histochem Cytobiol.* 1992; 30 (2): 75-78.
26. Ciarrocchi I, Masci C, Spadaro A, Caramia G, Monaco A. Dental enamel, fluorosis and amoxicillin. *Pediatr Med Chir.* 2012; 34 (3): 148-154.
27. Laisi S, Ess A, Sahlberg C, Arvio P, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Amoxicillin may cause molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2009; 88 (2): 132-136.
28. Tariq A, Alam Ansari M, Owais Ismail M, Memon Z. Association of the use of bacterial cell wall synthesis inhibitor drugs in early childhood with the developmental defects of enamel. *Pak J Med Sci.* 2014; 30 (2): 393-397.
29. Kuscu OO, Sandalli N, Dikmen S, Ersoy O, Tatar I, Turkmen I et al. Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: Visual and mineral density evaluation. *Arch Oral Biol.* 2013; 58 (10): 1422-1433. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.04.012. Epub 2013 Jul 16.
30. Phipps KR. No evidence to support the claim that amoxicillin causes molar-incisor hypomineralization. *J Evid Based Dent Pract.* 2010; 10 (2): 112-114.
31. Whatling R, Fearn JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent.* 2008; 18 (3): 155-162.
32. 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): 464-470.
33. Alcón A, Fàbregas N, Torres A. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med.* 2005; 26 (1): 39-46.
34. Laisi S, Kiviranta H, Lukinmaa PL, Vartiainen T, Alaluusua S. Molar-incisor-hypomineralisation and dioxins. *New Findings. Eur Arch Paediatr Dent.* 2008; 9 (4): 224-227.
35. 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.* 2013; 183 (1): 108-118.
36. Sahlberg C, Pavlic A, Ess A, Lukinmaa PL, Salmela E, Alaluusua S. Combined effect of amoxicillin and sodium fluoride on the structure of developing mouse enamel *in vitro*. *Arch Oral Biol.* 2013; 58 (9): 1155-1164.
37. Reid DJ, Dean MC. Variation in modern human enamel formation times. *J Hum Evol.* 2006; 50 (3): 329-346.
38. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2016; 44 (4): 342-353.
39. 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; 147 (2): 120-130.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Francisco Gómez-Clavel
E-mail: gomclave@gmail.com
gomclave@unam.mx