

Factores de riesgo asociados a la hipomineralización inciso - molar en pacientes atendidos en los servicios de clínica de odontopediatria y estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Rosario (Argentina)

Risk factors associated with inciso-molar hypomineralization in patients treated in the pediatric dentistry and stomatology clinic services of the Faculty of Dentistry of the National University of Rosario (Argentina)

DOI: 10.46981/sfjvh4n1-013

Received in: May 02nd, 2023

Accepted in: June 06th, 2023

Fabiana Andrea Mardenlli

Magister en Estomatología-Medicina Oral

Institución: Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Dirección: Ovidio Lagos 3035. Rosario, Santa Fe. Argentina

Correo electrónico: fabimardenlli@gmail.com

Alicia Noemí Nannini

Doctora en Odontología y Especialista en Odontopediatria

Institución: Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Dirección: Sargento Cabral 503. 8vo. piso, depto. 2. Rosario, Santa Fe, Argentina

Correo electrónico: alicianannini@hotmail.com

Miguel Angel Vitelleschi

Especialista en Medicina Social y Comunitaria y Especialista en Odontopediatria

Institución: Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Dirección: 10 de febrero 347. Capitán Bermúdez, Santa Fe, Argentina

Correo electrónico: miguedewheel@gmail.com

María Emilia Faini

Especialista en Odontopediatria

Institución: Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Dirección: San Juan 2770. Rosario, Santa Fe, Argentina

Correo electrónico: fainimariaemilia@gmail.com

Gisela Amalia Romeo

Graduada en Odontología

Institución: Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Dirección: Cochabamba 3536. Rosario, Santa Fe, Argentina

Correo electrónico: gisela_romeo@hotmail.com

RESUMEN

La hipomineralización inciso-molar (HIM) es una patología que afecta exclusivamente a los primeros molares permanentes y ocasionalmente a los incisivos. Se produce por una alteración durante la fase de mineralización del esmalte. Así, el período más crítico para los defectos del esmalte en estos dientes es durante los últimos meses del embarazo hasta el primer año de vida del niño. Los posibles factores etiológicos de HIM se asocian a alteraciones durante la gestación y a algunas enfermedades de la primera infancia. Objetivos: Identificar y cuantificar factores asociados a HIM. Metodología: Estudio caso-

control, apareados por edad (± 1 año), con más de 5 controles/caso. Período: ciclo lectivo 2019-22. Datos consignados: edad y sexo del paciente, el lugar de nacimiento y residencia durante los primeros tres años; antecedentes de fiebre alta reiterada, enfermedades-medicación recibida y consumo de hierro; antecedentes perinatales del niño y obstétricos de la madre. Se aplicó un análisis de regresión logística; $\alpha=10\%$ y $\beta=20\%$; Odds Ratio con intervalos de confianza del 95% -OR (IC.95%)-. Resultados: Se registraron 31 casos con HIM y 208 controles. En el estudio multivariado, la prematuridad, el antecedente de fiebre alta repetida y el tratamiento con ácido fólico durante los tres primeros años del niño se asociaron significativamente a la HIM; OR (IC95%) = 17.8 (2.1 - 142.8), 7.3 (1.4 - 40) y 4.6 (1.1 - 22.7), respectivamente. Con una significancia borderline el amamantamiento tuvo un efecto protector; OR (IC95%) = 0.9 (0.8 - 1.04). Conclusiones: En este estudio se pudo determinar que las variables asociadas a la HIM están vinculadas con trastornos propios del embarazo y con eventos de fiebre alta repetida durante los primeros mil días del recién nacido.

Palabras clave: hipomineralización, incisivo-molar, odontopediatría, estomatología.

ABSTRACT

Inciso-molar hypomineralization (IMH) is a pathology that exclusively affects the first permanent molars and occasionally the incisors. It is produced by an alteration during the mineralization phase of the enamel. Thus, the most critical period for enamel defects in these teeth is during the last months of pregnancy until the first year of the child's life. The possible etiological factors of IMH are associated with alterations during pregnancy and some diseases of early childhood. Objectives: Identify and quantify factors associated with HIM. Methodology: Case-control study, matched by age (± 1 year), with more than 5 controls/case. Period: school year 2019-22. Consigned data: age and sex of the patient, place of birth and residence during the first three years; a history of repeated high fever, illnesses-medication received and iron consumption; perinatal history of the child and obstetric history of the mother. A logistic regression analysis was applied; $\alpha=10\%$ and $\beta=20\%$; Odds Ratio with 95% confidence intervals -OR (95% CI)-. Results: 31 cases with HIM and 208 controls were registered. In the multivariate study, prematurity, a history of recurrent high fever, and folic acid treatment during the child's first 3 years were significantly associated with IMH; OR (95% CI) = 17.8 (2.1 - 142.8), 7.3 (1.4 - 40) and 4.6 (1.1 - 22.7), respectively. With borderline significance, breastfeeding had a protective effect; OR (95% CI) = 0.9 (0.8 - 1.04). Conclusions: In this study it was possible to determine that the variables associated with MIH are linked to disorders of pregnancy and to events of repeated high fever during the first thousand days of the newborn.

Keywords: hypomineralization, molar incisor, pediatric dentistry, stomatology.

1 INTRODUCCION

La hipomineralización incisivo-molar (HIM) constituye una patología que afecta exclusivamente de uno a todos los primeros molares permanentes y frecuentemente asociada a opacidades en los incisivos. Esta terminología fue sugerida en el año 2001 por Weerheijm y cols. para describir una condición clínica caracterizada por defectos de hipomineralización del esmalte. En 2003 fue aceptada por la Academia Europea de Odontopediatría y engloba cuadros patológicos antes descritos como “hipoplasia intrínseca del esmalte”, “opacidades del esmalte no-fluoróticas”, “hipomineralización idiopática del esmalte” o “*cheese molars*”, entre otras¹.

El esmalte afectado por HIM difiere tanto morfológica como histológicamente en comparación con el esmalte sano. El esmalte se caracteriza por una disminución de las propiedades mecánicas, la densidad mineral y un mayor contenido de proteínas². Clínicamente, la HIM se manifiesta en el esmalte con opacidades anormales y delimitadas que presentan una coloración que varía desde el blanco cremoso al marrón amarillento, con o sin descomposición post-eruptiva del esmalte^{3 4}. El diente afectado por HIM tiene un esmalte frágil y se puede desprender fácilmente, dejando expuesta la dentina, lo cual favorece la sensibilidad dentinaria y el desarrollo de lesiones cariosas. La presencia de tales lesiones en la zona estética y/o el hecho de que puedan ser hipersensibles afectan negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud bucal del niño^{5 6 7}.

Clínicamente las lesiones de HIM abarcan desde opacidades demarcadas blanco-amarillentas o amarillo-amarronadas hasta la presencia de un esmalte poroso y en muchos casos con solución de continuidad que hace necesario el diagnóstico diferencial de la HIM con una hipoplasia del esmalte y con fluorosis. La hipoplasia es un defecto cuantitativo del esmalte por afectación de los ameloblastos en fase secretora; clínicamente se aprecia en fosas, surcos o áreas de menor espesor de esmalte. La HIM es un defecto cualitativo del esmalte que se produce durante la fase de mineralización o maduración; la pérdida de esmalte puede ocurrir inmediatamente después de la erupción o en forma progresiva por efecto de las fuerzas de la masticación, dependiendo del grado de afectación de la mineralización: Esta es otra diferencia significativa con las hipoplasias del esmalte, pues su grado de severidad es constante, salvo en aquellos casos en que se agrega un proceso de caries. Clínicamente la HIM es identificada como una alteración en la translucidez, rodeada o delimitada por esmalte completamente normal. Esta característica la diferencia claramente de lesiones por fluorosis, donde la difusión de la lesión es patognomónica^{8 9}. Tampoco los defectos de la HIM son defectos que puedan asociarse claramente a lesiones por tetraciclina, donde la etiología es identificable o amelogénesis imperfecta, debido a que en ésta última su origen es hereditario.

Foto 1: Hipomineralización incisiva en dientes permanentes



Los primeros molares permanentes comienzan a desarrollarse durante el cuarto mes de gestación. Las cuatro cúspides se unen, dentro de la encía, alrededor de los 6 meses de edad y durante el primer año de vida el esmalte se deposita completamente en la mitad oclusal de la corona y entonces se inicia la maduración del esmalte^{10 11}. Suckling sugirió que las opacidades son un defecto cualitativo de la matriz del esmalte que involucra a los ameloblastos durante el estadio de maduración del esmalte¹². Así, el período más crítico para los defectos de esmalte de los primeros molares e incisivos es durante los últimos meses del embarazo hasta el primer año de vida¹³. Sin embargo, otros autores lo extienden hasta los tres primeros años de vida, período durante el cual tiene lugar el proceso de mineralización de la corona de primeros molares, incisivos y caninos permanentes^{14 15}.

Foto 2: Hipomineralización en molares permanentes



En cualquier caso, no es posible diagnosticar clínicamente la HIM hasta la edad de 6-7 años, tiempo en el que erupcionan los primeros molares y los incisivos permanentes¹⁶.

A pesar de los esfuerzos realizados por buscar la causa de desarrollo de HIM, todavía no se ha establecido un factor etiológico inequívoco de esta condición; los posibles factores influyentes se asocian a alteraciones durante la gestación, condiciones perinatales y a algunas enfermedades de la primera infancia.

El objetivo de este trabajo fue determinar el grado de severidad de las lesiones e, identificar y cuantificar factores asociados a HIM.

2 MATERIAL Y METODOS

Estudio caso-control, apareado por edad (± 1 año), con más de 5 controles/caso. Se denominó “caso” y “control” a los pacientes con y sin piezas afectadas por HIM, respectivamente.

El contexto de la pandemia por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de la infección por COVID-19, afectó el cursado regular de la carrera suspendiendo las actividades académicas presenciales, así como la atención clínica de todos los servicios de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Rosario (FOR-UNR). Por este motivo, este trabajo se llevó a cabo durante los ciclos lectivos 2019, 2021 (parcial) y 2022 (hasta abril).

Independientemente del motivo de consulta del paciente a los Servicios de Odontopediatría o Estomatología, se realizó un examen endobucal completo, complementando el diagnóstico con radiografías periapicales.

Se excluyeron del estudio pacientes con dentición decidua exclusivamente, portadores de virus HIV, con enfermedades crónicas, medicados con corticoides en forma constante y pacientes que presentaban fluorosis dental al momento del examen endobucal.

De los pacientes incluidos se consignaron los datos vinculados a la edad y sexo del paciente, el lugar de nacimiento y residencia durante los primeros tres años; consumo de hierro, antecedentes de fiebre alta reiterada, de enfermedades y medicación recibida y en el dicho período; antecedentes perinatales del niño (peso al nacer, semanas de gestación, retardo de crecimiento intrauterino, estado nutricional) y obstétricos de la madre (trastornos y patologías durante la gestación, tratamiento médico recibido y alimentación durante el embarazo). Se consignó la dentición del paciente (decidua, mixta y permanente) y el antecedente de tratamiento con flúor en los dientes.

Para evaluar los casos con HIM, se realizó un secado previo de las piezas con jeringa triple utilizando luz de foco del equipo odontológico no menor a 6000 LUX, el registro de caras dentarias afectadas, extensión y severidad de los defectos de esmalte e hipersensibilidad. La HIM fue categorizada por paciente según los criterios de severidad descriptos por Mathu-Muju y Wright¹⁷ (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la HIM propuesta por Mathu-Muju e Wright (2006)

HIM Leve (Características) <ul style="list-style-type: none"> • opacidades demarcadas en las zonas libres de fuerzas oclusales • opacidades aisladas • no hay pérdida de esmalte en las áreas opacas • no hay historia de hipersensibilidad dental • no hay actividades relacionadas con la caries de esmalte afectados • la participación de los incisivos es suave, si está presente
HIM Moderado (Características) <ul style="list-style-type: none"> • restauraciones atípicas y intactas pueden estar presentes • opacidades demarcadas en el tercer oclusal / incisal del diente, sin pérdida de la estructura después de la erupción • pérdida de esmalte pós-eruptivas y lesiones cariosas que se limitan a 1 o 2 zonas, sin la participación de cúspides • es normal haber sensibilidad dental • frecuentemente, la queja estética es expresada por el paciente o los padres
HIM Severo (Características) <ul style="list-style-type: none"> • pérdidas pos-eruptivas están presentes y generalmente ocurren cuando el diente erupciona • hay historia de sensibilidad dental • con frecuencia, las lesiones cariosas extensas se asocian con esmalte afectado • destrucción coronaria puede avanzar rápidamente y envolver la pulpa dental • presencia de defectos en las restauraciones atípicas • la queja estética es expresada por el paciente o los padres

La participación de los niños se realizó previa firma del consentimiento informado por parte de los padres o adulto responsable. Este estudio contó con el aval institucional de la FOR-UNR que avaló la viabilidad del mismo (Cód. Proyecto CyT: 1ODO256/2022).

En el análisis estadístico, inicialmente se hizo un análisis univariado de los casos, haciendo una descripción anatómica detallada de las piezas dentarias con HIM. A continuación se realizó un análisis bivariado, comparando las variables estudiadas entre los casos y controles de HIM, evaluando la significancia de las diferencias con las pruebas chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera; sólo se usó la prueba t-Student para comparar el peso al nacer del paciente. Y para el estudio de factores de riesgo, se aplicó un análisis multivariado de regresión logística binaria.

Regresión logística binaria. Este análisis requiere, como todo modelo de regresión, de los datos de una variable respuesta o dependiente “y”, y de otra/s “ $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ ” que asuman el rol de potenciales variables influyentes en la variable “y”.

En este estudio, la variable “y” fue la HIM (con/sin) y las “ $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ ” fueron las variables estudiadas en el análisis bivariado.

La relación entre estos dos tipos de variables (la dependiente y la/s influyente/s) se expresa por la forma

$$P(y) = \frac{1}{1 + e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_n x_n}}$$

donde $P(y)$ = es la probabilidad de ocurrencia del suceso en estudio (con HIM) en función del valor que tomen las variables $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ y sus respectivas ponderaciones $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_n$.

La selección de las variables que son significativamente influyentes en el modelo puede realizarse de varias formas, pero en este estudio se aplicó un algoritmo basado en el método forward. Este método comienza por seleccionar la variable con significancia más importante y continúa seleccionando las restantes variables una por vez, usando criterios bien definidos. Uno de estos criterios involucra el logro de un nivel de significación estadística preestablecido (en este estudio se aplicó un margen de error $\alpha \leq 10\%$ y de error $\beta \leq 20\%$). Con cada nueva iteración se incluye la variable si no supera ambos márgenes de error. Así se va optimizando el modelo hasta obtener el modelo final. El proceso termina cuando ninguna de las variables restantes supera los criterios de error preespecificados, quedando formado el modelo con las variables explicativas que significativamente influyen en la variable dependiente.

Las variables significativamente asociadas a la frecuencia de HIM se expresaron con la medida del Odds Ratio y su respectivo intervalo de confianza del 95% -OR (IC.95%)-.

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 21.0, SPSS Inc., Chicago-ILL, USA.

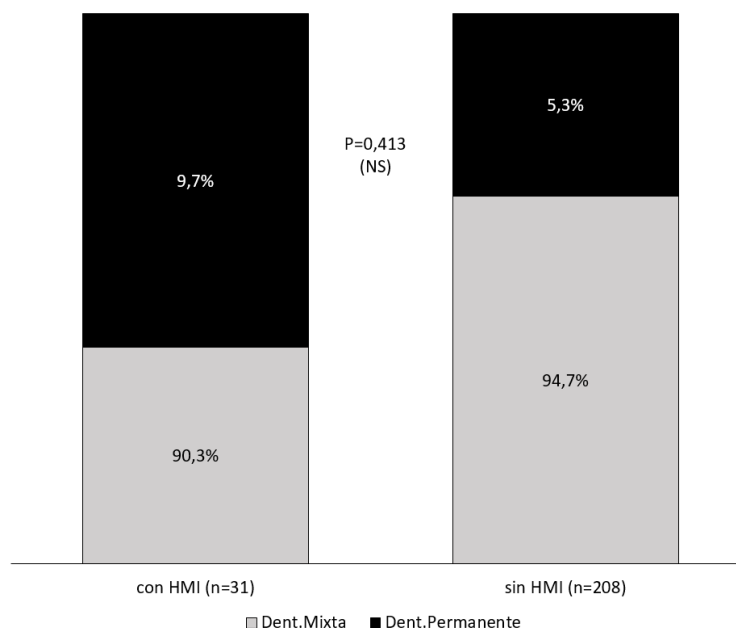
3 RESULTADOS

3.1 TOTAL PACIENTES

Se incluyeron un total de 239 pacientes niños que promediaron los 8.1 ± 3.5 años (\pm DS); mediana (rango): 8.0 años (5 - 12).

El 93.7% (224/239) exhibió dentición mixta y el 6.3% (15/239) dentición permanente. Se identificaron 31 pacientes con HIM (casos) y 208 controles (controles), con similar distribución de la dentición en ambos grupos ($P=0.413$, sin significancia estadística) (*Figura 1*).

Figura 1. Distribución de los tipos de dentición en los pacientes con y sin HIM



3.2 DESCRIPCIÓN DE LAS PIEZAS DENTARIAS CON HIM

En los 31 casos diagnosticados con HIM se registraron 125 piezas dentarias con HIM, con un promedio de 4 piezas dentarias afectadas por cada niño (rango: 1 a 8 piezas). Según el grado de severidad utilizado, 11 (35.5%) niños mostraron un grado leve de HIM, 13 (41.9%) un grado moderado y 7 (22.6%) un grado severo. Se comprobó que el número de piezas afectadas se mostró en estrecha relación con la severidad; todos los pacientes con grados severos de HIM tuvieron 6 o más piezas dentarias afectadas, mientras que los categorizados con HIM leve mostraron afectadas 4 piezas o menos.

La *Tabla 1* muestra la distribución de los pacientes con dientes afectados por HIM. Se vieron afectados 69 (55.2%) molares y 56 (44.8%) incisivos.

Tabla 1. Distribución de los molares e incisivos afectados

Piezas dentarias	Arcadas	n (%)
Molares afectados	Superiores	25 (20%)
	Inferiores	44 (35.2%)
Incisivos afectados	Superiores	34 (27.2%)
	Inferiores	22 (17.6%)
Total		125

La arcada dentaria mandibular fue la más afectada con 66 piezas dentarias (52.8%). Los molares afectados con HIM en la arcada inferior fueron 2.7 veces más frecuentes que los molares afectados en la arcada superior; OR= 2.7 (1.3 - 5.6), P=0.007

Las Figuras 2 y 3 muestran, respectivamente, la cantidad de molares e incisivos en boca afectados en los pacientes con HIM; un tercio de estos pacientes mostró 3 o más molares afectados. El 23% no mostró afectado ningún diente incisivo, sólo los molares.

Figura 2. Distribución de molares afectados por HIM

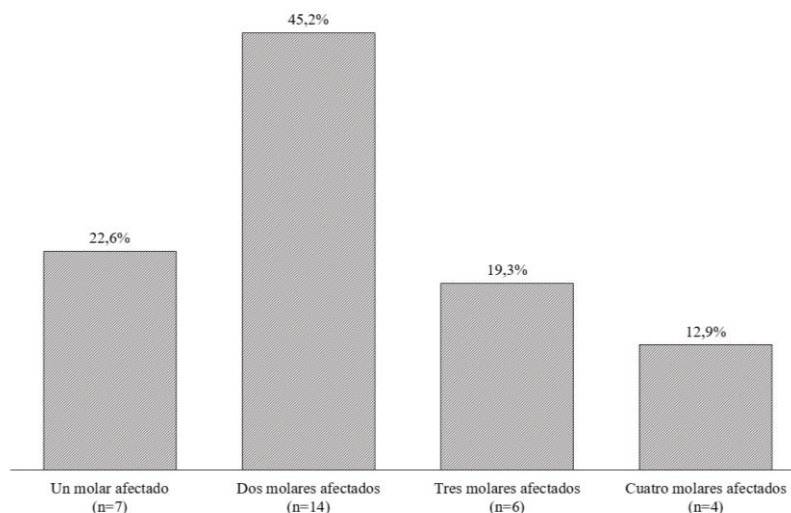
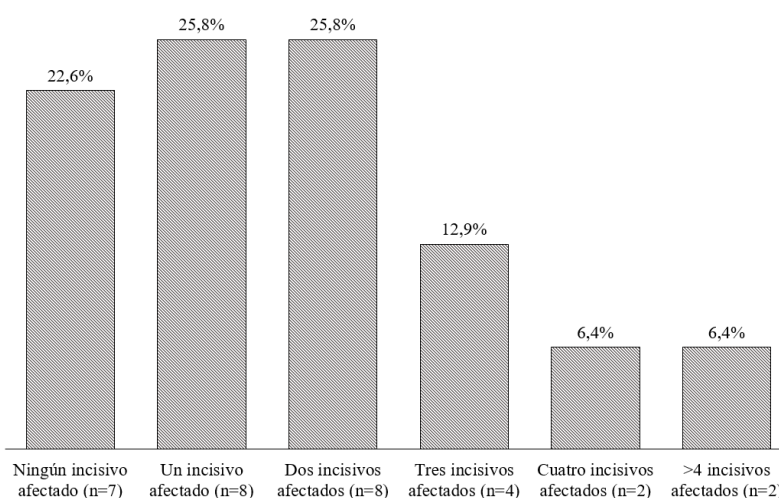


Figura 3. Distribución de incisivos afectados por HIM



Contando la distribución de las piezas afectadas por cuadrantes, 37 (17.2%) se ubicaron en el cuadrante inferior izquierdo y 29 (13.4%) en el derecho; 26 (12.1%) piezas se ubicaron en el cuadrante superior izquierdo y 33 (15.3%) en el cuadrante superior derecho.

Considerando la cara afectada de diente con HIM, la Tabla 2 señala que la cara oclusal y vestibular de los molares y la cara vestibular de los incisivos fueron las más afectadas.

El tercio afectado de los dientes con HIM también fue evaluado. En los molares 29 (42%) mostraron afectados el tercio oclusal, 28 (41%) el tercio medio y 12 (17%) ambos tercios.

En los incisivos, 25 (45%) mostraron afectados el tercio incisal y 31 (55%) el tercio medio.

Tabla 2. Distribución de las piezas con HIM considerando la cara afectada

Piezas dentarias	Arcadas	Cara afectada	n (%)
Molares afectados (n=69)	Superiores (n=25)	Oclusal: 13 Vestibular: 8 Mesial: 2 Ocl-Mes: 1 Ocl-Vest: 1	Oclusal: 35 Vestibular: 24 Mesial: 6 Ocl-Mes: 2 Ocl-Vest: 2
	Inferiores (n=44)	Oclusal: 22 Vestibular: 16 Mesial: 4 Ocl-Mes: 1 Ocl-Vest: 1	
Incisivos afectados (n=56)	Superiores (n=34)	Vestibular: 20 Incisal: 11 Mesial: 2 Vest-Incis: 1	Vestibular: 28 Incisal: 20 Mesial: 4 Vest-Incis: 4
	Inferiores (n=22)	Vestibular: 8 Incisal: 9 Mesial: 2 Vest-Incis: 3	
Total			125

3.3 ANÁLISIS COMPARATIVO CASO/CONTROL DE LAS VARIABLES

El sexo de los niños, el lugar y la residencia durante 0-3 años se mostraron independientes del desarrollo o no de HIM ($P > 0.05$, sin significancia estadística en todos los casos) (Tabla 3)

Tabla 3. Características de sexo, lugar de nacimiento y residencia de pacientes niños con y sin HIM

Variables evaluadas	Con HIM (n=31)	Sin HIM (n=208)	P*
Sexo Femenino / Masculino	18 / 13	110 / 98	0.590 (NS)
Lugar nacimiento Rosario / No Rosario	27 / 4	181 / 27	0.627 (NS)
Residencia 0-3 años Rosario / No Rosario	22 / 9	173 / 35	0.133 (NS)

NS: sin significancia estadística * : prueba chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera

En términos de trastornos físicos desarrollados durante 0-3 años, los pacientes con y sin HIM mostraron similar proporción de afectados por trastornos gastro-metabólicos (gastroenteritis, hepatitis, anemia), alérgicos, virales, oncológicos, cardiológicos, y dérmicos (manchas en piel y cuero cabelludo) y auditivos ($P > 0.05$, sin significancia estadística). Sin embargo, los respiratorios (broncoespasmos, bronquiolitis), los urinarios (infecciones) y los neurológico-cognitivos (convulsiones) fueron significativamente más frecuentes en los casos con HIM ($P \leq 0.05$). Con respecto a la medicación recibida durante el período 0-3 años, los pacientes con HIM mostraron porcentajes significativamente mayores

de consumo de corticoides y antibióticos que los pacientes sin HIM ($P < 0.05$), y mostraron similar proporción de consumo de anticonvulsivantes, antifebriles de 1° línea (ibuprofeno, paracetamol, aspirinetas) y de 2° línea (dipirona, diazepam), de levotiroxina, y de tratamientos oncológicos ($P > 0.05$, sin significancia estadística) (Tabla 4).

Tabla 4. Trastornos físicos y medicación recibida durante el período 0-3 años en pacientes niños con y sin HIM

VARIABLES EVALUADAS	Con HIM (n=31)	Sin HIM (n=208)	P*
Trastornos 0-3 años			
Sin antecedentes	10 (32.3%)	129 (62.0%)	0.002
Respiratorios	10 (32.3%)	22 (10.6%)	0.002
Gastro-Metabólicos	1 (3.2%)	5 (2.4%)	0.570 (NS)
Alérgicos	3 (9.7%)	9 (4.3%)	0.193 (NS)
Urinarios	2 (6.5%)	1 (0.5%)	0.045
Virales	5 (16.1%)	46 (22.1%)	0.638 (NS)
Neurol-Cognitivos	2 (6.5%)	1 (0.5%)	0.045
Oncológicos	-	1 (0.5%)	0.699 (NS)
Dérmicos	1 (3.2%)	-	0.130 (NS)
Visuales	1 (3.2%)	-	0.130 (NS)
Cardiológicos	1 (3.2%)	2 (1.0%)	0.342 (NS)
Auditivos	-	2 (1.0%)	0.584 (NS)
Medicación recibida 0-3 años			
Ninguna medicación	16 (51.6%)	188 (90.4%)	<0.0001
Corticoides	7 (22.6%)	11 (5.3%)	0.004
Anticonvulsivantes	2 (6.5%)	2 (1.0%)	0.083 (NS)
Antibióticos	3 (9.7%)	2 (1.0%)	0.017
Antifebriles 1° línea	2 (6.5%)	2 (1.0%)	0.083 (NS)
Antifebriles 2° línea	1 (3.2%)	1 (0.5%)	0.243 (NS)
Levotiroxina	1 (3.2%)	1 (0.5%)	0.243 (NS)
Oncológicos	-	1 (0.5%)	0.699 (NS)

NS: sin significancia estadística * : prueba chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera

Sin considerar la interacción de otras variables, los niños con HIM tuvieron 9 veces más probabilidad de contar con antecedentes de fiebre alta durante el período 0-3 años que los pacientes sin HIM; OR=9.29 (IC.95%: 3.83 - 22.5); $P < 0.0001$. El antecedente de consumo de hierro-ácido fólico en este mismo período fue 5 veces mayor en los niños con HIM; OR=5.06 (IC.95%: 2.22 - 11.52); $P < 0.0001$ (Figuras 4 y 5).

Figura 4. Antecedente de fiebre alta en niños con y sin HIM

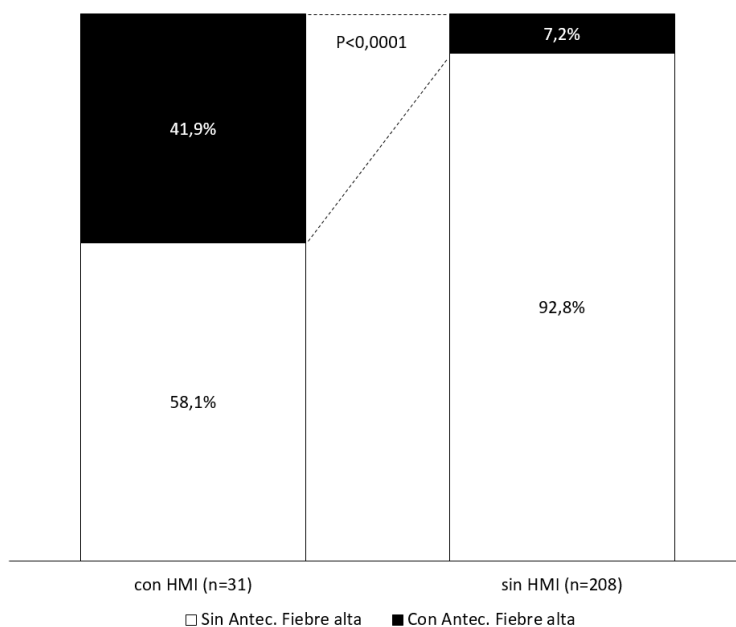
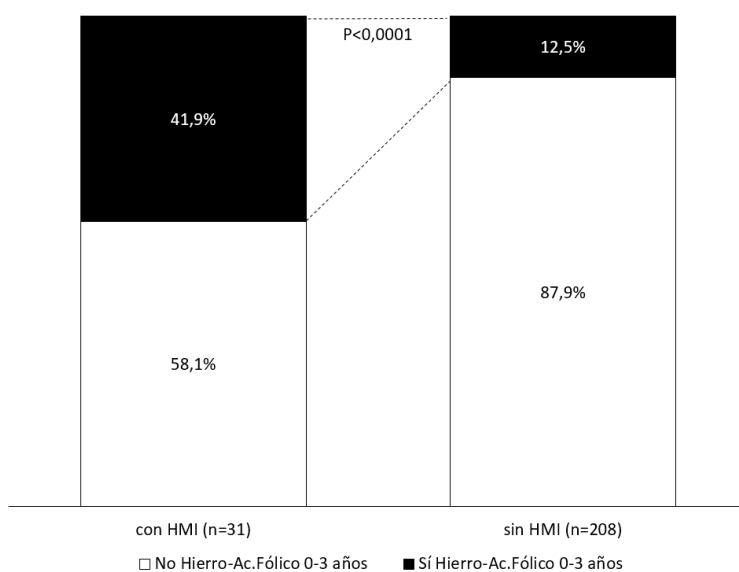


Figura 5. Consumo de hierro-ácido fólico durante período 0-3 años en pacientes niños con y sin HIM



La diabetes gestacional fue significativamente más frecuente en los pacientes con HIM: OR=11.04 (IC.95%: 1.77 - 68.95); $P<0.017$. El resto de trastornos durante el embarazo no mostraron diferencias entre los grupos ($P>0.05$, sin significancia estadística). Se advirtió que las madres de los niños con HIM consumieron significativamente más hierro-ácido fólico que las madres de niños sin HIM: 3.09 (IC.95%: 1.23 - 7.79); $P=0.033$. El resto de medicación recibida durante el embarazo fue similar entre los grupos; excepto un mayor número de madres gestantes sometidos a una dieta debido al desarrollo de diabetes gestacional ($P=0.048$) (Tabla 5)

Tabla 5. Trastornos obstétricos y medicación recibida durante gestación de pacientes niños con y sin HIM

Variables evaluadas	Con HIM (n=31)	Sin HIM (n=208)	P*
Trastornos durante gestación			
Ningún trastorno	25 (80.6%)	186 (89.4%)	0.156 (NS)
HTA gestacional	-	11 (5.3%)	0.368 (NS)
Diabetes gestacional	3 (9.7%)	2 (1.0%)	0.017
Amenaza parto prematuro	1 (3.2%)	1 (0.5%)	0.243 (NS)
Neumonía	1 (3.2%)	1 (0.5%)	0.243 (NS)
Déficit Hierro	1 (3.2%)	7 (3.4%)	0.968 (NS)
Neurológicos	-	2 (1.0%)	0.584 (NS)
Tiroideos	-	1 (0.5%)	0.699 (NS)
Otros	-	2 (1.0%)	0.584 (NS)
Medicación durante gestación			
Ninguna medicación	21 (67.7%)	177 (85.1%)	0.017
Corticoides	-	1 (0.5%)	0.699 (NS)
Hierro-ácido fólico	8 (25.8%)	21 (10.1%)	0.033
Neurol./Ansiol./Antidepres.	-	1 (0.5%)	0.699 (NS)
Levotiroxina	-	-	-
Antibióticos	1 (3.2%)	3 (1.5%)	0.428 (NS)
para HTA gestacional	-	2 (1.0%)	0.584 (NS)
para Diabetes gestacional	1 (3.2%)	1 (0.5%)	0.243 (NS)
Otros	-	1 (0.5%)	0.699 (NS)
Alimentación durante gestación			
Sujeta a Dieta	3 (9.7%)	4 (2.0%)	0.048

NS: sin significancia estadística HTA: hipertensión *: prueba chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera

Todas las variables perinatales (peso del recién nacido, tasa de bajo peso, nacimiento pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino, estado nutricional) así como el tiempo de amamantamiento natural y el antecedente de tratamiento con flúor (generalmente tópico, en gel y/o en gotas) se mostraron independientes del desarrollo de HIM ($P > 0.05$, sin significancia estadística en todos los casos) (Tabla 6).

Tabla 6. Características perinatológicas de los pacientes niños con y sin HIM

Variables evaluadas	Con HIM (n=31)	Sin HIM (n=208)	P*
Peso del recién nacido (gr)			
Promedio \pm DS	3062.1 \pm 680.6	3255.9 \pm 599.7	0.101 (NS)**
Mediana (rango)	3100 (1290 - 4100)	3300 (1400 - 5100)	
Bajo peso al nacer (≤ 2500 gr)	5 (16.1%)	24 (11.5%)	0.553 (NS)
Nacimiento pretérmino (< 37 sem)	6 (19.3%)	20 (9.6%)	0.121 (NS)
Retardo crecimiento intraútero	-	2 (1.0%)	0.584 (NS)
Estado nutricional 0-3 años deficitario	1 (3.2%)	6 (3.0%)	0.916 (NS)
Tiempo de amamantamiento natural (en meses)			
Promedio \pm DS	17.6 \pm 11.2	18.8 \pm 12.4	0.603 (NS)**
Mediana (rango)	18 (0 - 48)	18 (0 - 72)	
Antecedente tratamiento con Flúor	10 (32.3%)	44 (21.1%)	0.173 (NS)

DS: desvío estándar NS: sin significancia estadística *: prueba chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera
 **: prueba t-Student

3.4 ANÁLISIS DE IDENTIFICACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HIM

Tomando como variable respuesta la probabilidad de desarrollo de HIM, el análisis de regresión logística identificó a la prematuridad, al antecedente de fiebre alta y al tratamiento con ácido fólico/hierro durante los tres primeros años del niño como variables explicativas de este evento; OR (IC95%) = 17.8 (2.1 - 142.8), 7.3 (1.4 - 40) y 4.6 (1.1 - 22.7), respectivamente (variables resaltadas en negrita. Con una significancia *borderline* el amamantamiento natural tuvo un efecto protector; OR (IC95%) = 0.9 (0.8 - 1.04) (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados del análisis de regresión logística aplicado

N° de variable explicativa	Nombre de la variable explicativa	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
1	Sexo	1,469	,791	3,452	1	,063	4,345	,923	20,459
2	Lugar nacimiento	2,139	1,131	3,577	1	,059	8,488	,925	77,870
3	Residencia 0-3 años	-1,844	,892	4,275	1	,039	,158	,028	,908
4	Tiempo amamantamiento	-,061	,033	3,254	1	,067	,941	,882	1,004
15	Sin antecedentes de trastornos de jerarquía	-2,155	1,224	3,099	1	,078	,116	,011	1,277
5	Trastornos respiratorios	1,442	1,828	,623	1	,430	4,230	,118	152,115
6	Trastornos gastro-metabólicos	,032	1,698	,000	1	,985	1,033	,037	28,785
7	Trastornos renales	-3,062	2,270	1,820	1	,177	,047	,001	4,000
8	Trastornos virales	1,723	1,948	1,630	1	,201	5,606	,399	78,729
9	Trastornos neuro-cognitivos	-24,267	40193,216	,000	1	1,000	,000	,000	,000
10	Trastornos oncológicos	-21,751	74044,228	,000	1	1,000	,000	,000	,000
11	Trastornos dérmicos	-233,388	164814,750	,000	1	,999	,000	,000	,000
12	Trastornos visuales	-23,948	40192,532	,000	1	1,000	,000	,000	,000
13	Trastornos cardiológicos	-,005	2,134	,000	1	,996	,995	,015	73,587
14	Trastornos auditivos	19,357	25646,865	,000	1	,999	255092195,732	,000	,000
23	Ninguna medicación de jerarquía	41,944	62184,739	,000	1	,999	1,645E+18	,000	,000
17	Medicados con corticoides	-44,925	62184,739	,000	1	,999	,000	,000	,000
18	Medicados con anticonvulsivantes	-21,090	74042,926	,000	1	1,000	,000	,000	,000
19	Medicados con antibióticos	-23,934	40192,452	,000	1	1,000	,000	,000	,000
22	Medicados con antifebriles 1ª línea	-66,197	64699,934	,000	1	,999	,000	,000	,000
20	Medicados con antifebriles 2ª línea	-159,337	101226,388	,000	1	,999	,000	,000	,000
21	Medicados con levotiroxina	-1,175	66649,971	,000	1	1,000	,309	,000	,000
16	Antecedente de Fiebre 0-3 años	1,987	0,651	5,190	1	,023	7,300	1,400	40,600
24	Tratamiento con Hierro 0-3 años	1,526	,820	3,462	1	,053	4,600	,920	1,100
25	Sin trastornos durante gestación	-6,112	55743,881	,000	1	1,000	,002	,000	,000
26	Trastorno hipertensivo gestacional	23,661	53911,627	,000	1	1,000	18880337406,940	,000	,000
27	Desarrollo de diabetes gestacional	-56,131	63008,263	,000	1	,999	,000	,000	,000
28	Amenaza de parto prematuro	-12,652	63228,098	,000	1	1,000	,000	,000	,000
29	Desarrollo de neumonía durante gestación	125,064	83109,229	,000	1	,999	2,063E+54	,000	,000
30	Desarrollo de anemia durante gestación	4,141	55743,881	,000	1	1,000	62,885	,000	,000
31	Trastornos neuro-cognitivos durante gestación	23,834	68223,384	,000	1	1,000	22435174896,287	,000	,000
32	Trastornos tiroideos durante gestación	20,794	40193,222	,000	1	1,000	1073801886,584	,000	,000
33	Dos trastornos durante gestación	70,705	83352,224	,000	1	,999	5,091E+30	,000	,000
34	Medicados con Ácido Fólico durante gestación	-18,909	40192,733	,000	1	1,000	,000	,000	,000
35	Medicados con ansiolíticos/antidepresivos durante gestación	-75,913	88276,360	,000	1	,999	,000	,000	,000
36	Medicados con anticonvulsivantes durante gestación	-18,713	69615,741	,000	1	1,000	,000	,000	,000
37	Medicados con antibióticos durante gestación	-19,410	40192,734	,000	1	1,000	,000	,000	,000
38	Medicados con antihipertensivos durante gestación	-17,724	50219,467	,000	1	1,000	,000	,000	,000
39	Medicados por diabetes gestacional	-57,471	74847,929	,000	1	,999	,000	,000	,000
40	Medicados con otras drogas durante gestación	-,905	56841,208	,000	1	1,000	,404	,000	,000
41	Ninguna medicación de jerarquía durante gestación	18,604	40192,733	,000	1	1,000	120094924,542	,000	,000
42	Alimentación durante gestación	77,880	67543,369	,000	1	,999	6,651E+33	,000	,000
43	Peso al nacer del paciente niño	,003	,001	,160	1	,689	1,000	,998	1,001
44	Bajo Peso del recién nacido	2,286	1,583	2,086	1	,149	9,837	,442	218,892
45	Prematuridad	-0,347	1,088	7,012	1	,008	17,800	2,110	142,800
46	Retardo de Crecimiento Intrauterino	36,470	35785,466	,000	1	,999	6,896E+15	,000	,000
47	Estado nutricional del niño durante 0-3 años	20,837	14227,450	,000	1	,999	1120989632,191	,000	,000
48	Antecedente de Tratamiento con Fluor durante 0-3 años	-,449	,819	3,00	1	,084	,638	,128	3,178
49	Constante	421,291	672498,567	,000	1	1,000	9,215E+182		

Tomando los coeficientes β de estas 4 variables explicativas y reemplazándolos en el modelo planteado en Material y Métodos, se obtuvo la *probabilidad estimada de desarrollar HIM para cada paciente* ¿Cuán bueno fue el modelo para predecir la probabilidad de desarrollar HIM en cada paciente?

Cuando el modelo estimó una muy baja probabilidad de tener HIM (inferior al 25%), 8/31 (26%) pacientes diagnosticados con HIM y 12/208 (5.8%) pacientes sin HIM quedaron incluidos en este segmento; P=0.0006.

Cuando el modelo estimó una baja probabilidad del tener una HIM (25-50%), 9/31 (29%) pacientes con HIM y 23/208 (11.1%) sin HIM quedaron incluidos en este segmento; P= 0.0139.

Cuando el modelo estimó una alta probabilidad de HIM (50-75%), 10/31 (32.2%) pacientes diagnosticados con HIM y 92/208 (44.2%) sin HIM quedaron incluidos en este segmento; P=0.208 (NS).

Cuando el modelo estimó una muy alta probabilidad de HIM (>75%) 4/31 (13%) pacientes diagnosticados con HIM y 81/208 (38.9%) sin HIM quedaron incluidos en este segmento; P=0.008.

Se infiere que el modelo identifica óptimamente los casos de HIM.

4 DISCUSION

Desde la década de 1980, en la literatura internacional comenzaron a aparecer estudios que describían un aumento de la prevalencia de lesiones de esmalte en niños que habían nacido en la década de 1970, mostrando severas y extensas hipomineralizaciones en dientes molares e incisivos: Koch y cols (1987), Jälevik y cols (2001), Preusser y cols (2007), Lygidakis y cols (2008), ...^{15 18 19 20}, y aunque inicialmente le asignaron diferentes denominaciones, la descripción clínica del fenómeno era similar en todos los trabajos.

En 2001 se aceptó por consenso la propuesta de Weerheijm y cols de diferenciar esta patología dándole un nombre propio: Hipomineralización incisivo-molar (HIM). Esta terminología se mantiene hasta nuestros días, y se la define como "una lesión provocada por la hipomineralización del esmalte, de origen sistémico y diverso, que afecta 1 a 4 de los primeros molares permanentes, frecuentemente asociado a lesiones en los incisivos superiores y/o inferiores permanentes"¹⁶.

Corresponde recordar que la formación de esmalte en los primeros molares e incisivos permanentes se inicia poco antes del nacimiento y ocurre durante los primeros cuatro años de vida. Por ende, la causa de la formación anormal de esmalte debe estar presente en este período en particular. Los niños con problemas de salud durante los tres primeros años de vida, período crítico para la formación de la corona de los incisivos permanentes y primeros molares, son más propensos a ser afectados por la hipomineralización de incisivos y molares (HIM)¹⁴. Para poder rastrear a los niños con alto riesgo de desarrollar esta patología, debemos mejorar nuestra comprensión de este defecto del esmalte²¹. *El objetivo de este trabajo fue evaluar los factores de riesgos y posibles causas de HIM en la población odontopediátrica que habitualmente asiste al Servicio de Atención de nuestra Facultad (FOR-UNR).*

El amplio rango de la prevalencia mundial de la HIM (2-40%) en estudios realizados en otros países^{22 23 24 25} y en los nacionales^{26 27 28 29 30}, así como el creciente interés de investigación en esta patología hacen de esta entidad uno de los temas más importantes en la odontología moderna.

El amplio rango de prevalencias conduce a interpretaciones no del todo claras y se debe principalmente a la falta de estandarización para clasificar la gravedad de la HIM en cada paciente^{31 32 33 34 35}; incluso se propuso un Índice de Necesidad de Tratamiento HIM (MIH-TNI), que forma parte del concepto HIM de Wurzburg³⁶. Pero la falta de una definición homogénea contribuyó a la heterogeneidad de los resultados de este índice, por lo que es urgente establecer una clasificación consensuada del estado de gravedad de la HIM para indicar la respectiva terapéutica.

Este trabajo utilizó la clasificación de Mathu-Muju y Wright¹⁷ para categorizar la severidad de HIM en el paciente. No se calculó la prevalencia puesto que se aplicó otro diseño metodológico (no consideramos el total de pacientes atendidos).

Actualmente se sabe que el mecanismo causal de la HIM no se sostiene en un solo factor de riesgo, sino que se la considera una patología de etiología multifactorial, atribuible a múltiples factores, desde obstétricos, perinatales, enfermedades y hasta exposiciones durante el primer año de vida, muy cambiantes todos debido a la heterogeneidad de poblaciones estudiadas³⁷. *En esta experiencia, los niños incluidos en el estudio y que fueron atendidos en los Servicios de Odontopediatría y Estomatología de la Facultad de Odontología (FOR-UNR) provenían de familias de clases medias y bajas, la mayoría sin obra social ni acceso a atención privada de salud, con padres/tutores comprometidos con la salud dental de los niños. En las instalaciones fueron atendidos por alumnos avanzados de la carrera, supervisados por docentes -todos ellos con el grado de especialistas-; y en situaciones complejas, fueron los propios docentes quienes realizaron prácticas bajo la atenta mirada de los alumnos. Los pacientes incluidos en este estudio no representaron a toda la población infantil de la ciudad.*

La mejor edad para realizar la búsqueda de HIM es a los ocho años³⁸. *En nuestra experiencia, la edad promedio de los casos de HIM fue de 8.1 años, en un rango de diagnóstico entre los 5 y 12 años.*

Existen investigaciones que han estudiado el promedio de dientes afectados por niño, encontrando que este dato puede variar entre 2 y 5,7³⁹. *En nuestra experiencia, contabilizamos 125 piezas dentarias con HIM, con un promedio de 4 piezas dentarias afectadas por cada niño (rango: 1 a 8 piezas).*

En cuanto al patrón de afectación de la HIM por arcada dentaria, algunos investigadores reportaron que son los incisivos y molares superiores los que se afectan en mayor extensión y proporción en comparación con los mandibulares^{19 20}. Un metaanálisis recientemente publicado reportó que dos investigaciones de tesis doctorales han ratificado este patrón de distribución. Sin embargo, en otra tesis también citada en el metaanálisis, la prevalencia de HIM fue superior en el arco inferior⁴⁰. El patrón de afectación por tipo de dientes observado en nuestro trabajo coincidió con el de otros autores nacionales²⁷⁻²⁹; en orden decreciente: *molares inferiores y superiores, incisivos centrales superiores e inferiores, incisivos laterales superiores e inferiores. La arcada dentaria mandibular fue la más afectada; los molares afectados con HIM en la arcada inferior fueron 2.7 veces más frecuentes que los mismos afectados en la arcada superior; OR= 2.7 (1.3 - 5.6), P=0.007.*

En nuestra experiencia, el 55% de las HIM diagnosticadas se manifestaron en molares y el 45% en los incisivos. Hemos advertido, además, que el 13% de los niños tenía los 4 molares afectados por HIM y el 77.4% presentaba uno o más incisivos afectados. En la experiencia de Gómez Martínez y cols. (2007) analizaron 24 niños con HIM; el 12.5% de ellos presentaba los cuatro primeros molares

afectados⁴¹. En el trabajo de Biondi y cols. (2010) estos valores fueron 41.8% y 80.6%, respectivamente²⁷. Y en el de Bandeira Lopes y cols. (2021 a) fueron 27.4% y 38.7%, respectivamente⁴².

Se ha visto que existe una relación directa entre el número de dientes afectados por HIM y la severidad de su afectación. *En nuestra investigación, evaluamos el grado de severidad por paciente, pero determinamos que el 64.5% de los pacientes con HIM mostró un grado moderado a severo.* En el trabajo de Bandeira Lopes y cols. (2021 b), esta tasa fue del 36.3%³¹, pero su metaanálisis incluyó artículos que evaluaron severidad con diferentes clasificaciones. *Además, en nuestro estudio se comprobó que el número de piezas afectadas mostró en estrecha relación con la severidad; todos los pacientes con grados severos de HIM tuvieron 6 o más piezas dentarias afectadas, mientras que clasificados con HIM leve mostraron afectadas hasta 4 piezas.*

Considerando la cara afectada de diente con HIM, la cara oclusal y vestibular de los molares y la cara vestibular de los incisivos fueron las más afectadas. El tercio afectado de los dientes con HIM también fue evaluado. En los molares 29 (42%) mostraron afectados el tercio oclusal, 28 (41%) el tercio medio y 12 (17%) ambos tercios.

En los incisivos, 25 (45%) mostraron afectados el tercio incisal y 31 (55%) el tercio medio. Esta distribución por cara y tercio afectado fue ratificada por otros autores^{1,27,50}.

En Argentina, no hay registros de estudios multivariados para evaluar etiología de HIM. Hay muy pocos trabajos que han evaluado bivariadamente factores asociados a la patología. En el estudio de Rossi y cols. (2010) se encontró asociación significativa entre antibiótico administrado durante el embarazo e HIM y entre otitis padecida por los niños e HIM³⁰. En el trabajo de Biondi, Cortese y cols. (2010), se encontraron asociaciones positivas con infecciones respiratorias, ingesta de leches especiales y administración de antiinflamatorios no esteroides²⁷.

En este sentido, este trabajo realizó un análisis de regresión logística, donde se evalúa el efecto simultáneo de las variables consideradas sobre la presencia/ausencia de HIM. Producto del mismo, en esta experiencia, la prematurez, el antecedente de fiebre alta repetida y el tratamiento con ácido fólico durante los tres primeros años del niño se asociaron significativamente a la HIM. Con una significancia borderline el amamantamiento natural tuvo un efecto protector; OR (IC95%) = 0.9 (0.8 - 1.04).

El nacimiento pretérmino también ha sido citado por otros autores^{14 27 43 44}. *En nuestra experiencia, este evento mostró un riesgo de HIM 18 veces mayor.*

La asociación entre fiebre alta y HIM fue explicada por un estudio experimental llevado a cabo por Tunk y cols (2006) que mostró que la fiebre alta persistente durante la formación del esmalte produce una desorientación de los prismas de hidroxiapatita, generando áreas libres de los cristales q lo componen⁴⁵. Unos años antes, Scarfone y cols (2000) explicaron que estos cuadros febriles estaban aparentemente asociados con HIM debido a una asociación entre condiciones febriles e hipocalcemia

infantil⁴⁶. Además, un síntoma común de las enfermedades infantiles infecciosas es la fiebre, por lo que su papel es difícil de distinguir de la enfermedad en sí y del tratamiento con antibióticos y antifebriles. Lo cierto es que, para muchos autores, los antecedentes de cuadros de fiebre alta durante el período 0-3 años se han mostrado asociados a los casos de HIM^{21 44 47}. *En nuestra experiencia, la exposición a este factor representó una probabilidad 7 veces mayor de desarrollar HIM que aquellos niños no expuestos.*

Los suplementos con ácido fólico/Hierro (Fe) durante los tres primeros años deben ser prescritos por el médico pediatra cuando éste diagnostica un cuadro de anemia que no puede ser revertida sólo con un cambio alimentario. Las recomendaciones de Fe en los niños de 1 a 3 años deberían ser cubiertas preferentemente por la ingesta de alimentos fuente de Fe y vitamina C (para mejorar la absorción de Fe), pero dado que es difícil cubrir los requerimientos de Fe en los niños menores de 2 años únicamente con alimentos, los especialistas proponen suplementar dicho aporte con Fe medicamentoso. La absorción de Fe es limitada, por eso las recomendaciones de este mineral son muy superiores a los requerimientos. Para ello se establecieron las dosis (mg/Kg/día), que tienen que ver con el peso al nacer, con la prematuridad, con el tipo de amamantamiento... No encontramos evidencias ni artículos que evaluaran el efecto del ácido fólico en los dientes y su relación con la HIM. *En nuestra experiencia, los niños que recibieron ácido fólico durante en el período 0-3 años tuvieron un riesgo casi 5 veces mayor de desarrollar HIM que aquellos que no recibieron suplementos.*

El amamantamiento prolongado se encontró asociado a la HIM en el estudio nórdico de Alaluusua y cols. (2010)¹¹, en el de Ghanim y cols. (2013)⁴⁸ y en el de Koruyucu y cols. (2018)⁴⁹. También es necesario aclarar que el tipo de amamantamiento (natural, artificial) no fue explícitamente definido. No se encontraron trabajos que analicen el amamantamiento natural como *un factor protector borderline, como encontramos en nuestra experiencia.*

Se refiere que la HIM no presenta predilección por el sexo; diferentes autores adhirieron a esta observación^{50 51 52}. Sin embargo, dos estudios reportaron que las HIM eran más frecuentes en las niñas^{53 54}. *En nuestro trabajo, el sexo no se mostró significativamente asociado a la etiología de HIM.*

Los niños en este estudio han sido emparejados por edad y se registró una similar proporción de niños que vivían en la ciudad de Rosario u otras, también fueron similares las proporciones del lugar de residencia en los primeros tres años; ambas variables no mostraron significancia estadística cuando se realizó el estudio multivariado. Una de las razones de esto fue que las condiciones ambientales se han mencionado en la literatura como una posible causa de MIH; Biondi y Cortese (2009) refirieron que la MIH es ampliamente reconocida como entidad clínica en diferentes universidades latinoamericanas, que la consideran un problema en su zona de residencia, manifestando interés sobre futuros estudios de prevalencia regional, considerando la ausencia de información en la actualidad⁵⁵. Para Souza y cols.

(2012) la prevalencia de HIM es diferente según el niño resida en áreas urbana o rural (24.9% y 17.8%, $P < 0.0001$)⁵⁶.

Beltri y cols. (2004) y Farmakis y cols. (2005) propusieron también la enfermedad celíaca al observar una mayor frecuencia de anomalías en el esmalte dentario de los pacientes celíacos en comparación con los controles, siendo la hipocalcificación la lesión más frecuente y fundamentalmente en primeros molares permanentes e incisivos superiores^{57 58}.

En la literatura, la falta de oxígeno ha sido descrita como una posible causa de HIM y puede ser el resultado de complicaciones perinatales o de enfermedades que afectan el equilibrio de oxígeno en el área de la cabeza y el cuello, como infecciones del tracto respiratorio, asma, neumonía, bronquitis y otitis media⁵⁹. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado diferencias significativas en términos de complicaciones perinatales en niños con y sin HIM²¹. *En nuestra experiencia, los trastornos respiratorios, el uso de antibióticos y corticoides se mostraron significativamente asociados en el análisis bivariado, pero no alcanzaron significancia cuando fueron incluidas en el análisis multivariado. Un claro ejemplo de factor confundente lo dio la variable consumo de antibióticos, que generalmente se recetan a niños que cursan con el desarrollo de una infección; podría ser más probable que la infección sea la causa del defecto del esmalte del desarrollo y no el antibiótico en sí.*

Otros factores etiológicos posibles como la deficiencia de vitamina D y el bisfenol A aún se están discutiendo⁶⁰.

Influencia de los genes. Al indagar sobre la etiología de la HIM, no es posible excluir una predisposición genética. Hace 25 años atrás, ya los estudios de Brook y Smith (1998) y de Everett y cols. (2002) sugerían una predisposición genética podría jugar un rol relevante en el origen de la HIM, y si bien reconocían que serían necesarios en el futuro más estudios epidemiológicos prospectivos y a largo plazo, los autores no descartaban la coexistencia de diferentes factores que expliquen la etiología de la MIH^{61 62}.

Diversos autores, entre ellos Whatiling y Fearn (2008) indicaron la necesidad de realizar estudios orientados a la genética por las limitaciones no sólo en la etiología de la HIM sino también en la fisiología⁶³.

Estudios posteriores analizaron el rol de los genes en el desarrollo del esmalte y cómo la función de regular la respuesta inmune y la amelogénesis interactúan en el aumento de la susceptibilidad a la HIM^{64 65 66}.

Hasta hoy no se conoce el momento exacto de aparición del defecto del esmalte, el nivel umbral de afectación para el que son capaces de responder los ameloblastos y cuál es la alteración sistémica que los daña y, en consecuencia, da lugar a la hipomineralización. Y como no podemos determinar la causa

concreta del síndrome incisivo-molar, es imposible determinar cuánto tiempo ha de influir este estímulo para que se produzca la alteración de los ameloblastos

Este trabajo mostró fortalezas y debilidades. Entre las primeras corresponde decir que estudiar con el análisis de regresión logística el efecto simultáneo de múltiples variables provee las variables que son independientes entre sí, no son factores confundentes y están estadísticamente asociadas a la HIM. Este trabajo no se limitó al estudio bivariado; es el primer trabajo sobre HIM en Argentina que incluyó un análisis estadístico multivariado, justamente para evitar el efecto confundente de algunas variables. A lo largo del trabajo hemos referido varias veces el fenómeno confusión (variable que afecta la relación entre otras dos).

Como debilidad del trabajo podemos mencionar que el cuestionario utilizado para analizar posibles factores asociados a la HIM se conformó en función de la información bibliográfica. Otro aspecto a cuestionar es la modalidad retrospectiva, apelando a la memoria de la madre/padre/tutor que respondió la encuesta pudo haber ocasionado sub información.

5 CONCLUSIONES

- El período de maduración del esmalte de los molares e incisivos permanentes se desarrolla desde el último trimestre del embarazo hasta el tercer año de vida de un niño. Cualquier alteración que ocurra en dicho período puede provocar defectos en el esmalte.
- La HIM es un problema generalizado y cuya prevalencia en ascenso sugiere interpretar a este fenómeno como un importante problema de salud oral.
- En esta investigación, la evidencia sugirió que las variables asociadas a la HIM están vinculadas con trastornos propios del embarazo, con eventos de fiebre alta repetida durante los primeros mil días del recién nacido y con la prescripción de ácido fólico durante los 3 primeros años de vida.
- Un mejor conocimiento de los factores etiológicos podría permitir la prevención de la aparición del síndrome y un diagnóstico precoz favorecería la posibilidad de enfoques terapéuticos más conservadores.
- Son necesarios más estudios multivariados que clarifiquen los factores etiológicos subyacentes a la HIM para poder actuar en la etiología, que se puedan aplicar los tratamientos más óptimos y que evalúen la efectividad de los mismos a largo plazo.

REFERENCIAS

- 1 Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent* 2003;4(3):114-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14529330/>
- 2 Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: a systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017;83:272–281. doi:10.1016/j.archoralbio.2017.08.008 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843745/>
- 3 Elhennawy K, Schwendicke F. Managing molar-incisor hypomineralization: a systematic review. *J Dent.* 2016;55:16–24. doi:10.1016/j.jdent.2016.09.012 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27693779/>
- 4 Weerheijm KL. Molar incisor hypomineralization (MIH): clinical presentation, aetiology and management. *Dent Update.* 2004;31(1):9–12. doi:10.12968/denu.2004.31.1.9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15000003/>
- 5 Gutiérrez TV, Ortega CCB, Pérez NP, Pérez AG. Impact of molar incisor hypomineralization on oral health-related quality of life in Mexican schoolchildren. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(5):324–330. doi:10.17796/1053-4625-43.5.4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31560591/>
- 6 Hasmun N, Lawson J, Vettore MV, Elcock C, Zaitoun H, Rodd H. Change in oral health-related quality of life following minimally invasive aesthetic treatment for children with molar incisor hypomineralisation: a prospective study. *Dent J.* 2018;6(4):61. doi:10.3390/dj6040061 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30388743/>
- 7 Velandia LM, Álvarez LV, Mejía LP, Rodríguez MJ. Oral health-related quality of life in Colombian children with Molar-Incisor Hypomineralization. Calidad de vida relacionada con la salud oral en niños Colombianos con Hipomineralización Inciso- Molar. *Acta Odontol Latinoam.* 2018;31(1):38-44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056465/>
- 8 Patel A, Aghababaie S, Parekh S. Hypomineralisation or hypoplasia? *Br Dent J* 2019;227:683–686. doi:10.1038/s41415-019-0782-9 <https://www.nature.com/articles/s41415-019-0782-9#citeas>
- 9 Alvarez Licet HL. Hipomineralización molar-incisiva (MIH): una patología emergente. *Odontoestomatología* 2009;11(12):4-11. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392009000100002
- 10 Suga S. Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Adv Dent Res.* 1989;3(2):188-198. doi:10.1177/08959374890030021901 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2640430/>
- 11 Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53-58. doi:10.1007/BF03262713 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403298/>
- 12 Suckling G. Defects of enamel in sheep resulting from trauma during tooth development. *J Dent Res.* 1980;59(9):1541-1548. doi:10.1177/00220345800590092701 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6931141/>
- 13 Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch*

- Paediatr Dent.* 2012;13(4):164-170. doi:10.1007/BF03262865
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883354/>
- 14 Jälevik B, Norén JG. Enamel hypomineralization of permanent first molars: a morphological study and survey of possible aetiological factors. *Int J Paediatr Dent.* 2000;10(4):278-289. doi:10.1046/j.1365-263x.2000.00210.x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11310241/>
- 15 Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N, Hansson BO, Holst A, Ullbro C. Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15(5):279-285. doi:10.1111/j.1600-0528.1987.tb00538.x
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3477361/>
- 16 Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar-incisor hypomineralisation. *Caries Res.* 2001;35(5):390-391. doi:10.1159/000047479 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11641576/>
- 17 Mathu-Muju K, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. *Compend Contin Educ Dent.* 2006;27(11):604-611. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17133930/>
- 18 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. doi:10.1080/000163501750541093 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11680642/>
- 19 Preusser SE, Ferring V, Wleklinski C, Wetzel WE. Prevalence and severity of molar incisor hypomineralization in a region of Germany -- a brief communication. *J Public Health Dent.* 2007;67(3):148-150. doi:10.1111/j.1752-7325.2007.00040.x
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17899899/>
- 20 Lygidakis NA, Dimou G, Briseniou E. Molar-incisor-hypomineralisation (MIH). Retrospective clinical study in Greek children. I. Prevalence and defect characteristics. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9(4):200-206. doi:10.1007/BF03262636 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19054473/>
- 21 Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent.* 2002;3(1):9-13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12871011/>
- 22 Kukleva MP, Petrova SG, Kondeva VK, Nihtyanova TI. Molar incisor hypomineralisation in 7-to-14-year old children in Plovdiv, Bulgaria--an epidemiologic study. *Folia Med (Plovdiv).* 2008;50(3):71-75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19009754/>
- 23 Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor- Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):59-64. doi:10.1007/BF03262714
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403299/>
- 24 Garcia-Margarit M, Catalá-Pizarro M, Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM. Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in 8-year-old Spanish children. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(1):14-22. doi:10.1111/ipd.12020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23317396/>
- 25 Crombie FA, Manton DJ, Weerheijm KL, Kilpatrick NM. Molar incisor hypomineralization: a survey of members of the Australian and New Zealand Society of Paediatric Dentistry. *Aust Dent J.* 2008;53(2):160-166. doi:10.1111/j.1834-7819.2008.00026.x
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18494972/>

- 26 López Jordi Mdel C, Cortese SG, Álvarez L, Salveraglio I, Ortolani AM, Biondi AM. Comparación de la prevalencia de hipomineralización molar incisiva en niños con diferente cobertura asistencial en las ciudades de Buenos Aires (Argentina) y Montevideo (Uruguay) [Comparison of the prevalence of molar incisor hypomineralization among children with different health care coverage in the cities of Buenos Aires (Argentina) and Montevideo (Uruguay)]. *Salud Colect.* 2014;10(2):243-251. doi:10.1590/S1851-82652014000200008 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25237803/>
- 27 Biondi AM, Cortese S, Ortolani A, Argentieri Á. Características clínicas y factores de riesgo asociados a Hipomineralización Molar Incisiva. *Revista de la Facultad de Odontología (UBA-Argentina)* 2010;25(58):11-15. http://odontologia.uba.ar/wp-content/uploads/2018/06/vol25_n58_2010_art1.pdf
- 28 Biondi AM, Cortese SG, Martínez K, et al. Prevalence of molar incisor hypomineralization in the city of Buenos Aires. *Acta Odontol Latinoam.* 2011;24(1):81-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22010411/>
- 29 Biondi AM, López Jordi MC, Cortese SG, Alvarez L, Salveraglio I, Ortolani AM. Prevalence of molar-incisor hypomineralization (MIH) in children seeking dental care at the Schools of Dentistry of the University of Buenos Aires (Argentina) and University of la Republica (Uruguay). *Acta Odontol Latinoam.* 2012;25(2):224-230. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23230646/>
- 30 Rossi G. Prevalencia de hipomineralización incisivo molar en niños nacidos en diferentes lugares de la República Argentina. *Bol. AAON* 2010;39(1):3-10.
- 31 Bandeira Lopes L, Machado V, Mascarenhas P, Mendes JJ, Botelho J. The prevalence of molar-incisor hypomineralization: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):22405. Published 2021 Nov 17. doi:10.1038/s41598-021-01541-7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34789780/>
- 32 Ghanim A, Elfrink M, Weerheijm K, Mariño R, Manton D. A practical method for use in epidemiological studies on enamel hypomineralisation. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):235-246. doi:10.1007/s40368-015-0178-8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916282/>
- 33 Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou AM, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):75-81. doi:10.1007/BF03262716 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20403301/>
- 34 Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017;18(4):225-242. doi:10.1007/s40368-017-0293-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721667/>
- 35 Almualllem Z, Busuttil-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) - an overview. *Br Dent J.* 2018;10.1038/sj.bdj.2018.814. doi:10.1038/sj.bdj.2018.814 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287963/>
- 36 Steffen R, Krämer N, Bekes K. The Würzburg MIH concept: the MIH treatment need index (MIH TNI): A new index to assess and plan treatment in patients with molar incisor hypomineralisation (MIH). *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017;18(5):355-361. doi:10.1007/s40368-017-0301-0 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913739/>
- 37 Almulhim B. Molar and Incisor Hypomineralization. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(235):295-302. Published 2021 Mar 31. doi:10.31729/jnma.6343 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34506432/>

- 38 Alfaro Alfaro A, Castejón Navas I, Magán Sánchez R, Alfaro Alfaro MJ. Síndrome de hipomineralización incisivo-molar. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2018;20(78):183-188. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322018000200012
- 39 Jasulaityte L, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Prevalence of molar-incisor-hypomineralisation among children participating in the Dutch National Epidemiological Survey (2003). *Eur Arch Paediatr Dent*. 2008;9(4):218-223. doi:10.1007/BF03262638 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19054475/>
- 40 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. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9192646/pdf/41405_2022_Article_111.pdf
- 41 Comes Martínez A, De la Puente Ruiz C, Rodríguez Salvanés F. Prevalencia de Hipomineralización en primeros molares permanentes [MIH] en población infantil del Área 2 de Madrid. *RCoE* 2007;12(3):129-134. <https://scielo.isciii.es/pdf/rcoe/v12n3/original1.pdf>
- 42 Bandeira Lopes L, Machado V, Botelho J, Haubek D. Molar-incisor hypomineralization: an umbrella review. *Acta Odontol Scand*. 2021;79(5):359-369. doi:10.1080/00016357.2020.1863461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524270/>
- 43 Allazzam SM, Alaki SM, El Meligy OA. Molar incisor hypomineralization, prevalence, and etiology. *Int J Dent*. 2014;2014:234508. doi:10.1155/2014/234508 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24949012/>
- 44 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;23(1):23-38. doi:10.1007/s40368-021-00646-x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34164793/>
- 45 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. doi:10.1016/j.archoralbio.2005.12.001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16426566/>
- 46 Scarfone RJ, Pond K, Thompson K, Fall I. Utility of laboratory testing for infants with seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(5):309-312. doi:10.1097/00006565-200010000-00001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063356/>
- 47 Jontell M, Linde A. Nutritional aspects on tooth formation. *World Rev Nutr Diet*. 1986;48:114-136. doi:10.1159/000413028 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3538676/>
- 48 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. doi:10.1111/j.1365-263X.2012.01244.x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22646757/>
- 49 Koruyucu M, Özel S, Tuna EB. Prevalence and etiology of molar-incisor hypomineralization (MIH) in the city of Istanbul. *J Dent Sci*. 2018;13(4):318-328. doi:10.1016/j.jds.2018.05.002 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895140/>
- 50 García Pascua L, Martínez Pérez EM. Hipomineralización incisivo-molar. Estado actual. *Cient Dent* 2010;7;1:19-28. https://www.mydental4kids.com/descargas/pdfs/articulos_dra_martinez/hipomineralizacion.pdf

- 51 Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization [published correction appears in *J Dent*. 2019 Jan;80:89-92]. *J Dent*. 2018;68:10-18. doi:10.1016/j.jdent.2017.12.002 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221956/>
- 52 Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(2):170-179. doi:10.1111/ipd.12323 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28732120/>
- 53 Ghanim A, Bagheri R, Golkari A, Manton D. Molar-incisor hypomineralisation: a prevalence study amongst primary schoolchildren of Shiraz, Iran. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2014;15(2):75-82. doi:10.1007/s40368-013-0067-y <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23860621/>
- 54 Poureslami H, Shojaiepour R, Dds SA, Dds MA, Khademi M, Dds SA. Prevalence of the molar incisor hypomineralization in seven to twelve-year-old students of Kerman, Iran, in 2015-2016. *J Oral Heal Epidemiol*. 2018;7:21-7. <https://iranjournals.nlai.ir/bitstream/handle/123456789/232041/40ACB9EBE9ADEF2E99195460B1E3D39E.pdf?sequence=-1&isAllowed=y>
- 55 Biondi AM, Cortese SG. Hipomineralización Molar Incisiva: Encuesta a Odontopediatras de Universidades de Latinoamérica. *Bol AAON* 2009;38(3):20-25
- 56 Souza JF, Costa-Silva CM, Jeremias F, Santos-Pinto L, Zuanon AC, Cordeiro RC. Molar incisor hypomineralisation: possible aetiological factors in children from urban and rural areas. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2012;13(4):164-170. doi:10.1007/BF03262865 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883354/>
- 57 Beltrí Oltra P, Barbería Leache E, Polanco Allué I, Planells del Pozo P. Estudio comparativo de las anomalías del esmalte dentario y caries en niños con enfermedad celíaca y controles. *Odontol Pediatr (Madrid)* 2004;12(3):118-122. <https://docplayer.es/92643272-Estudio-comparativo-de-las-anomalias-del-esmalte-dentario-y-caries-en-ninos-con-enfermedad-celiaca-y-controles.html>
- 58 Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with coeliac disease. *Eur J Paediatr Dent*. 2005;6(3):129-132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16216092/>
- 59 Collignon AM, Vergnes JN, Germa A, et al. Factors and Mechanisms Involved in Acquired Developmental Defects of Enamel: A Scoping Review. *Front Pediatr*. 2022;10:836708. Published 2022 Feb 24. doi:10.3389/fped.2022.836708 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35281236/>
- 60 Iwai T, Isomatsu Y, Iwamoto M, Tohnai I. Bisphosphonate-related enamel hypoplasia in a child with idiopathic arterial calcification of infancy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51(7):e186-e187. doi:10.1016/j.bjoms.2012.05.008 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22705125/>
- 61 Brook AH, Smith JM. The aetiology of developmental defects of enamel: a prevalence and family study in East London, U.K. *Connect Tissue Res*. 1998;39(1-3):151-194. doi:10.3109/03008209809023921 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11062996/>
- 62 Everett ET, McHenry MA, Reynolds N, et al. Dental fluorosis: variability among different inbred mouse strains. *J Dent Res*. 2002;81(11):794-798. doi:10.1177/0810794 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12407097/>

63 Whatling R, Fearn J. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. *Int J Paediatr Dent*. 2008;18(3):155-162. doi:10.1111/j.1365-263X.2007.00901.x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384347/>

64 Jeremias F, Koruyucu M, Kuchler EC, et al. Genes expressed in dental enamel development are associated with molar-incisor hypomineralization. *Arch Oral Biol*. 2013;58(10):1434–1442. doi:10.1016/j.archoralbio.2013.05.005 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790503/>

65 Bussaneli DG, Restrepo M, Fragelli CMB, et al. Genes regulating immune response and amelogenesis interact in increasing the susceptibility to molar-incisor hypomineralization. *Caries Res*. 2019;53(2):217–227. doi:10.1159/000491644 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130760/>

66 Jeremias F, Pierri RA, Souza JF, et al. Family-based genetic association for molar-incisor hypomineralization. *Caries Res*. 2016;50(3):310–318. doi:10.1159/000445726 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179118/>