



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

AGENESIAS DENTALES Y SU RELACIÓN CON
ALTERACIONES DENTALES Y SISTÉMICAS.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

RICARDO HERNÁNDEZ RIVERA

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESORA: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Realizo este trabajo para obtener un título a mi nombre, sin embargo hay muchas personas involucradas detrás de ello, todos los pacientes que pusieron su confianza en mi persona y su salud en mis manos, mencionar a cada uno y su colaboración sería más largo que la misma tesina, amigos, familiares, conocidos y aquella gente que acudía a solicitar la atención de manera voluntaria: a todos ellos, muchas gracias.

A mis profesores por sus enseñanzas que me han formado como profesionalista, gracias por compartir sus experiencias y conocimiento, aspiro a ser algún día como varios de ellos. De forma muy especial, a mi tutora Luz del Carmen y aserora Rebeca Acitores por haberme guiado en este proceso.

A todos aquellos amigos quienes me acompañaron y apoyaron en este largo y sinuoso camino, lleno de alegrías y tristezas, éxitos y fracasos, de los cuales probablemente aprendí más y que parece tan corto ahora que volteo atrás, Mariana, Laura, Fer, Ericka, Luis Abraham, Arturo, Agustint, y de manera especial a Luis Alberto y Pablo, que nuestra amistad ha perdurado desde que comenzamos nuestra vida escolar y para Adriana y Andrés, ya que estuvimos juntos desde el inicio hasta el fin de esta aventura universitaria.

*A mis padres **Rebeca y José Luis** a mis hermanos Oscar y Guadalupe pues desde niño me impulsaron a querer llegar hasta donde estoy hoy en día y su apoyo en todos los sentidos que puede haber y desde luego "Thor" y "Sally".*

Y para ti Rocío, que también has estado conmigo desde el inicio hasta el final, siempre trabajando por nuestro futuro y de la mano, vamos por más.

ÍNDICE

Introducción.....	5
1. Generalidades de genética.....	6
1.1 Genética y fenotipo.....	6
1.2 Gen.....	8
1.3 Cromosoma, autosoma y cromosoma sexual.....	8
1.4 El nacimiento de la genética.....	9
1.5 Codominancia.....	12
1.6 Semidominancia.....	12
1.7 Genes letales.....	13
1.8 Expresividad y penetrancia.....	13
1.9 Mutaciones.....	14
1.10 Mutación anuladora.....	14
2. Agenesias dentales.....	16
2.1 Genética involucrada.....	18
2.1.1 PAX9.....	18
2.1.2 MSX1.....	20
2.2 Procesos moleculares fundamentales en el desarrollo.....	21
2.2.1 TGF, Factor de crecimiento transformante y BMP, Proteína morfogénica de hueso.....	22
2.2.2 FGF, Factor de crecimiento fibroblástico.....	24
2.2.3 Wnt y β -catenina.....	25
2.2.4 AXIN2 y complejo de degradación.....	27
2.3 Incidencia.....	30
2.3.1 Sexo y órganos dentales afectados.....	30
2.3.2 Prevalencia en niños.....	34
2.4 Implicaciones en la salud oral.....	35
2.5 Tratamiento.....	37
3. Alteraciones dentales relacionadas.....	40
3.1 Microdoncia.....	40
3.2 Taurodontismo.....	41
3.3 Hipoplasia del esmalte.....	42
3.4 Supernumerarios.....	43
3.5 Dientes neonatales.....	44
4. Alteraciones sistémicas.....	45
4.1 Cáncer colorrectal.....	45
4.1.1 Factores de riesgo.....	47
4.1.2 Diagnóstico.....	50
4.1.3 Estadificación.....	51
4.1.4 Tratamiento.....	52
4.1.5 Prevalencia de la relación cáncer colorrectal-agenesias.....	53
4.2 Cáncer hepatocelular.....	54

4.2.1	Acerca de la relación con AXIN2.....	57
4.3	Labio y paladar fisurado no sindrómico.....	58
4.4	Meduloblastoma.....	63
5.	Síndromes relacionados a agencias dentales.....	64
5.1	Displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH).....	64
5.2	Síndrome de Ellis-Van-Creveled.....	65
5.3	Síndrome de Rieger.....	66
5.4	Síndrome de Hallermann-Streiff.....	67
5.5	Síndrome de Böök.....	68
5.6	Síndrome de Witkop.....	68
5.7	Incontinencia del pigmento (Síndrome de Bloch-Suizberger).....	69
5.8	Síndrome de Coffin-Lowry.....	70
5.9	Displasia dérmica focal (Síndrome de Goltz-Gorlin).....	71
5.10	Trisomía 21 (Síndrome de Down).....	72
5.11	Síndrome Van der Woude.....	74
5.12	Displasia ectodérmica ectrodactílica (EEC).....	74
5.13	Síndrome ADULT.....	75
5.14	Síndrome Bardet-Biedl (BBS).....	76
5.15	Contractura Dupuytren.....	77
5.16	Síndrome Kopysc.....	77
5.17	Síndrome Hay-Wells.....	77
5.18	Síndrome Rapp-Hodking.....	78
5.19	Síndrome de polidactilia-dental-vertebral postaxial.....	78
5.20	Síndrome de Ohdo.....	78
5.21	Síndrome de Klinefelter.....	79
5.22	Síndrome de Gardner.....	80
6.	Casos clínicos.....	81
6.1	Agnesia de premolar inferior.....	81
6.2	Agnesia de incisivo lateral superior.....	84
	Conclusiones.....	86
	Referencias bibliográficas.....	88

INTRODUCCIÓN

Las agenesias dentales son anomalías bucales que el odontólogo puede ver de manera un tanto común en la población atendida y que pueden verse relacionadas con otras alteraciones sistémicas de importancia como lo son algunos tipos de cáncer.

De igual manera hay otras anomalías involucradas, del tipo local, es decir orales y sindrómicas, en las cuales algunos autores refieren que hay alrededor de 45 síndromes relacionados, en esta tesina se abordarán las anomalías más comunes.

Es de importancia conocer el proceso por el cual se originan las agenesias ya que de éste se derivan las demás anomalías y aunque los síndromes no pertenecen a la misma alteración, la causa responsable de la manifestación de cada uno de estos, es de la misma naturaleza.

Se presentan las opciones propuestas por algunos autores para el tratamiento de las agenesias que van enfocados a la funcionalidad y a la estética.

Dos casos clínicos de agenesia dental son presentados al final de este tema, en el que cada uno trata la falta de un órgano dentario diferente y los cuales pertenecen a dos de los más comúnmente marcados en manifestación de agenesia.

1. Generalidades de genética.

1.1 Genética y fenotipo.

El fenotipo de un organismo vivo es el aspecto de éste, la suma de sus caracteres físicos y está controlado por su genotipo (todos los genes que porta), en interacción con el ambiente.

El genotipo de un organismo es el resultado de la expresión coordinada de todos los genes que porta, dentro de las restricciones impuestas por el ambiente. Una planta de maíz podría tener un genotipo que produzca una planta grande y vigorosa si crece en condiciones ambientales favorables, sin embargo, en condiciones de sequía o cuando crece en el suelo que carece de nutrientes adecuados, este genotipo producirá una planta pequeña y débil.

El crecimiento y desarrollo de un individuo humano adulto "normal" y "saludable", a partir de una célula única, el cigoto, después de la fecundación, requiere la acción coordinada de miles de genes, cada uno de los genes que intervienen en el crecimiento y la diferenciación de la multitud de diferentes tipos celulares del organismo adulto debe expresarse en el lugar y el tiempo adecuados del patrón de desarrollo.

La diversidad celular que se observa durante el desarrollo, está codificada en el genoma del cigoto y se manifiesta por medio de patrones pre programados

de expresión genética. La naturaleza de esta programación, la regulación, los circuitos que generan una aparición ordenada, encierran un reto y estimulan la investigación dirigida a proporcionar respuestas.

Cada célula, contiene el mismo genoma, el mismo juego de genes sin embargo en un tipo celular sólo se expresa de un 5% a un 8% de los genes presentes en el genoma y los diferentes fenotipos de las células divergentes resultan de la expresión de diferentes juegos de genes, en distintas células. Así la expresión de los juegos de genes apropiados determina que los progenitores de células óseas, den origen a células óseas, los de células hepáticas, se transformen en hepatocitos, los de células nerviosas en neuronas, etc. Mientras que algunos genes, generalmente denominados "genes de mantenimiento", se expresan en todas las células.

Los genes del genoma humano, están sumamente coadaptados y una falla es capaz de desordenar el proceso completo de desarrollo, si el gen en cuestión codifica una función especial, su mal funcionamiento podría resultar letal. Con frecuencia, un defecto en un solo gen origina una serie completa de anomalías fenotípicas que se conocen como síndrome, se cree que más de 3000 enfermedades humanas resultan de defectos en uno ó más genes y muchas de éstas se han descrito sólo recientemente y requieren estudios adicionales para determinar con seguridad sus causas genéticas. En algunos casos, el entendimiento de las bases genéticas ha permitido un tratamiento eficaz. En otros casos la terapia génica en la que se reemplaza el gen defectuoso por una copia funcional normal del gen, constituye la esperanza de tratamiento en el futuro.²⁷

1.2 Gen

Un gen se define como un segmento cromosómico de ácido nucleico que codifica un transcrito de RNA junto con las secuencias reguladoras cercanas, necesarias para sintetizar la síntesis de RNA, los 3 tipos principales de RNA, son el RNA ribosomal, RNA de transferencia y el RNA mensajero. ²⁹

1.3 Cromosoma, autosoma y cromosoma sexual.

La organización de todo el material genético celular obedece a un principio en general. Existe como una masa compactada que ocupa un volumen limitado y sus diversas actividades, como la replicación y la transcripción deben llevarse a cabo dentro de este espacio.

El estado condensado del ácido nucleico es el resultado de su unión a proteínas básicas. Una localización determinada se indica por su posición en el brazo largo (q) o corto (p) y luego por la región del brazo, la banda y la subbanda. Por ejemplo, CFTR, el gen que está mutado en la fibrosis quística, se encuentra en 7q31.2; en otras palabras, en el brazo largo del cromosoma 7, la región 3, la banda 1, la subbanda 2. ²⁸

Los cromosomas residen en el núcleo, en la mayoría de los casos son visibles al microscopio sólo durante la mitosis. En los cromosomas

monocéntricos, las regiones que flanquean al centrómero reciben el nombre de brazos del cromosoma, en las especies cuyos cromosomas han sido estudiados, el brazo más corto se designa con la letra p, (petit) y el más largo con la q, si los brazos tienen la misma longitud se denominan metacéntricos, cuando tienen longitud diferente son submetacéntricos y los cromosomas cuyo brazo p es muy corto o incluso imposible de ver al microscopio óptico son acrocéntricos.

Algunos animales tienen cromosomas sexuales, a menudo designados X y Y, que son esenciales en la determinación primaria del sexo. El resto de cromosomas se llaman autosomas. Ambos sexos tienen dos copias de cada gen autosómico. La herencia ligada al sexo y la herencia autosómica siguen patrones diferentes. Los machos XY, como tienen una sola copia del cromosoma X, son hemicigóticos para todos los genes en este cromosoma, mientras que las hembras pueden ser homocigóticas o heterocigóticas y tienen el doble de genes ligados al cromosoma X.²⁹

1.4 El nacimiento de la genética

Los primeros seres humanos de la tierra reflexionaban sobre la observación de que los niños se parecían a sus padres más que a otros miembros de la población, los filósofos griegos Hipócrates y Aristóteles pensaron bastante en este hecho y propusieron teorías para explicar el parecido entre parientes.

La genética como la conocemos hoy basada en la "teoría de la herencia por genes", se inició con el trabajo de Gregor Johann Mendel, llamado apropiadamente el "padre de la genética", sus experimentos con chícharos sentaron precedentes, las conclusiones a las que llegó a partir de sus investigaciones constituyen el fundamento de la ciencia actual de la genética.



Fig 1. Mendel el padre de la genética⁵⁰

Diseñó los experimentos necesarios aplicando el método científico, contó y clasificó los chícharos provenientes de sus cruzamientos, comparó las proporciones con métodos matemáticos y formuló una hipótesis para explicar éstas diferencias. Aunque creó un patrón matemático preciso para la transmisión de las unidades de la herencia, no tuvo noción de los mecanismos biológicos que intervienen.

Mendel escogió el chícharo o guisante, porque es una planta anual con caracteres bien definidos, que se puede cultivar y cruzar fácilmente, fue afortunado al elegir una planta diploide, ya que los organismos diploides contienen dos juegos de cromosomas. De haber elegido un organismo poliploide, no hubiera tenido resultados sencillos y comprensibles. Una sola alteración en un carácter se reflejaba en una diferencia visible entre variedades.

La descendencia de la primera generación fue nombrada F1 se denomina filial, vocablo del latín que significa "descendencia", 1, por tratarse de la primera generación producida. La descendencia producida al cruzar organismos que presentan caracteres hereditarios diferentes, como plantas altas en contraste con enanas, se denomina híbridos.

Las diferentes formas de un gen que determinan caracteres o características alternativas se llaman alelos, un alelo entonces, es uno de un par (o más), de formas diferentes de un gen determinado. Los organismos que llevan dos unidades de un alelo son homocigotos y los que portan dos alelos, son heterocigotos.

El gen que especifica uno de los caracteres tenía un efecto controlador dominante (A), sobre el factor que especificaba el otro carácter (a), este último desaparecía o quedaba encubierto en la generación F1 (Aa), pero reaparecía en un cuarto de la descendencia F2 (aa). En genética se denomina carácter dominante al carácter que se expresa en la generación, F1, en la condición heterocigótica, (Aa) el alelo "a", está completamente encubierto, al que queda encubierto en los híbridos F1, se le conoce como

recesivo. Los alelos recesivos “a” se expresan únicamente en individuos homocigóticos, (aa). Una población de organismos que se entrecruzan incluye por lo general los tres genotipos, (AA, Aa, aa), pero tienen más portadores heterocigóticos, que homocigóticos.

1.5 Codominancia

Cuando dos alelos de un par se expresan por completo en un heterocigoto, se denominan alelos codominantes, estos muestran un patrón de expresión único en el que los heterocigotos son distinguibles fenotípicamente de los dos tipos de homocigotos y en los mismos se expresan ambos alelos por igual.

1.6 Semidominancia

En ausencia de una dominancia incompleta, cada genotipo tiene un fenotipo distinguible, los alelos semidominantes podrían producir el mismo producto pero en menor cantidad, en comparación con el dominante. La semidominancia se conoce en ocasiones como dominancia incompleta. En los heterocigotos, el producto total es intermedio entre el del alelo dominante y el del alelo recesivo.

1.7 Genes letales

Algunos genes tienen efectos tan graves que hacen imposible la vida del organismo, estos se denominan genes letales. Si el efecto letal es dominante y de expresión inmediata, todos los individuos portadores del gen mueren y el gen se pierde. Sin embargo, algunos tienen efectos retardados, de modo que el organismo vive durante algún tiempo. Los recesivos letales portados por los heterocigotos no tienen ningún efecto, pero se expresan cuando se cruzan los portadores.

1.8 Expresividad y penetrancia

Los términos expresividad y penetrancia se usan para tratar la variabilidad de los genes específicos en el fenotipo. Se dice que un gen tiene expresividad variable cuando el grado de expresión fenotípica del gen varía de individuo en individuo.

Cuando la variabilidad de la expresividad es tal que la presencia de este no siempre se detecta en el fenotipo se dice que el gen tiene penetrancia incompleta. Por ejemplo, si un gen dominante se expresa sólo en el 70% de los individuos que lo portan, se dice que su penetrancia es de 70%.

1.9 Mutaciones

Las mutaciones son cambios repentinos y hereditarios en el material genético y también se refiere al proceso por el cual ocurre dicho cambio. Es la fuente de todas las variaciones genéticas, proporciona la materia prima para la evolución. Sin esto los organismos no podrían adaptarse a los cambios ambientales, por lo cual es un fenómeno importante. Un cierto nivel de mutación es esencial para proporcionar una variabilidad genética que permita a los organismos adaptarse, al mismo tiempo si estas tienen lugar con demasiada frecuencia, interrumpirán la transmisión de la información genética.

Las mutaciones pueden ser espontáneas o inducidas. Las espontáneas son aquellas que se presentan sin causa conocida. Pueden resultar bajo un nivel de errores metabólicos inherentes, es decir, errores durante la duplicación del DNA. Las mutaciones inducidas son las que resultan de la exposición a factores como radiación ionizante, luz ultravioleta, sustancias químicas que reaccionan con el DNA.²⁷

1.10 Mutación anuladora

Una mutación que elimina por completo la función de un gen se llama mutación anuladora, si un gen es esencial para la supervivencia, una

mutación anuladora es mortal. Sin embargo, si una mutación anuladora no afecta el fenotipo, puede concluirse con seguridad que la función del gen no es necesaria.

Las mutaciones anuladoras y otras mutaciones que impiden la función del gen, pero que no necesariamente la suprimen por completo, se llaman mutaciones con pérdida de la función y es generalmente recesiva. A veces, tiene el efecto contrario y hace que una proteína adquiera una nueva función, este cambio se denomina mutación con ganancia de función. Estas generalmente son dominantes.

Las mutaciones sin efecto aparente se llaman mutaciones silenciosas, se dividen en dos categorías: 1) cambios de bases en un gen que no causa ningún cambio en los aminoácidos del polipéptido producido; y 2) cambios de bases en un gen que cambian el aminoácido, pero el reemplazo en el polipéptido no afecta su actividad, éstas últimas también son llamadas sustituciones neutras.²⁸

2. Agenesias dentales

Es una de las anomalías craneofaciales más comunes del desarrollo humano, se define como la ausencia de uno o más dientes, es considerada de origen multifactorial, influenciada por factores genéticos, ambientales, patológicos y evolutivos involucrados en los mecanismos de la odontogénesis.³⁰ Cualquier diente puede estar ausente siendo la dentición permanente la más afectada y más frecuentemente ausentes los terceros molares, incisivos laterales superiores y segundos premolares inferiores, a menudo es bilateral y tiende a ser familiar, los factores son diferentes tipos de trauma en la región dental, fracturas, procedimientos quirúrgicos de la mandíbula, extracciones del primordio del diente temporal.

El desarrollo de los dientes está afectado irreversiblemente por la quimioterapia y radioterapia, los efectos dependen de la edad del paciente y de la dosis. Dermaut refiere influencias como intoxicación, hipotiroidismo, falta de espacio, alteraciones metabólicas o nutricionales, trauma perinatal e infecciones como causas de agenesia dental.

La agenesia se expresa como un rasgo aislado, de forma esporádica o familiar ³⁰, se sabe que existen genes involucrados en el desarrollo del diente, específicamente el MSX1 y PAX9. Vastardis determinó en diversos miembros de una misma familia la presencia de una alteración autosómica dominante, detectando una mutación en el gen MSX1 en todos los miembros de dicha familia.

Los genes que participan en el desarrollo dental tienen funciones en el desarrollo de otros órganos ²¹, la agenesia dental se presenta en por lo menos 45 síndromes 21 como síndrome de Down, displasia ectodérmica, Rieger, entre otros y se conoce la identificación de MSX1, PAX9, AXIN2 en relación con determinadas alteraciones sistémicas. ³⁰

Hay factores propuestos como causales para esta anomalía donde se encuentran los traumas, las infecciones durante el desarrollo dental, el raquitismo, la sífilis, el sarampión durante el embarazo y disturbios intrauterinos severos, los factores más comunes asociados son los evolutivos en general y los hereditarios en particular. ³⁰ Proffit, en 2001 consideró que las tendencias evolutivas han influido en la dentición actual, expresándose con una disminución en el tamaño tanto de dientes como de los maxilares y número de dientes. ²¹

Para diagnosticar se debe realizar un examen dental detallado y una ortopantomografía, considerar la edad del paciente para establecer el diagnóstico y ofrecer un tratamiento.

La agenesia dental se clasifica en:

- Hipodoncia: 1 a 6 dientes perdidos. (Excluyendo terceros molares)
- Oligodoncia: más de seis dientes perdidos (Excluyendo terceros molares)
- Anodoncia: ausencia completa de dientes. ²¹

2.1 Genética involucrada

Las agenesias dentarias pueden presentarse aisladas, es decir como única alteración fenotípica de un individuo o ser parte de un síndrome, las agenesias no sindrómicas presentan un patrón de herencia variable, de manera más frecuente se manifiesta como autosómico dominante, y en menor grado autosómico recesivo o ligado al cromosoma X, (p.ej. síndrome de Klinefelter).

Entre los genes que participan en el desarrollo dental, se encuentran los de la familia Homeobox, de ellos los más comprometidos como factor causal de la agenesia son MSX1 y PAX9 y AXIN2.

2.1.1 PAX9

El gen PAX9, se sitúa en el cromosoma 14, locus (14q12-q13), codifica factores de transcripción, su principal función es establecer la capacidad inductiva de éste, las mutaciones en este gen detienen la formación dental en el estadio de brote, y a su vez su expresión es necesaria para la expresión del gen MSX1, los dientes más afectados por la mutación del PAX9, son los molares y en algunos casos los premolares.³⁰

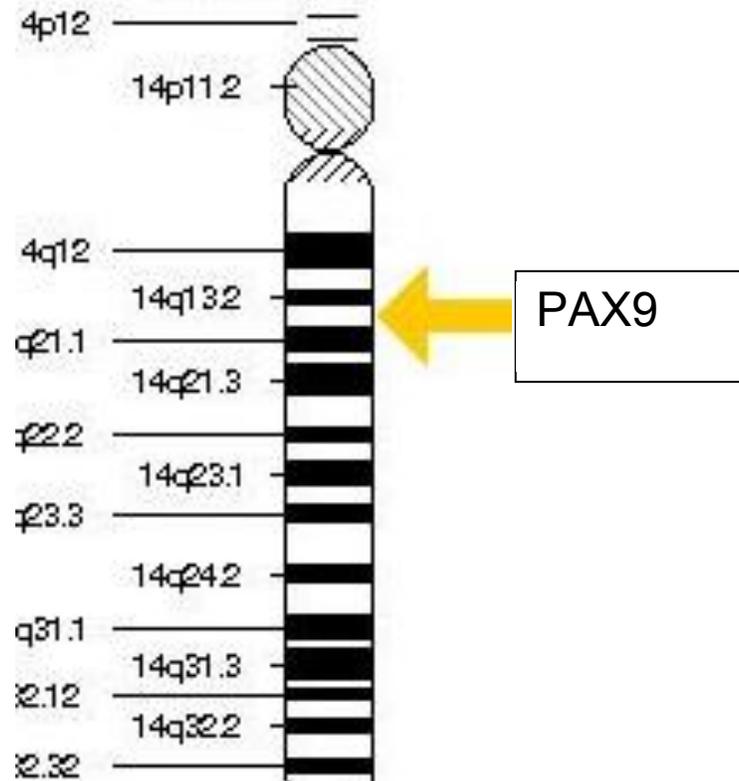


Fig 2. Localización de PAX9⁵¹

PAX9, pertenece a una familia de factores de transcripción, tiene un dominio par de unión al ADN, es regulador importante de la organogénesis, puede actuar como desencadenante de la diferenciación celular o como mantenedores de la pluripotencia de las poblaciones de células madre durante el desarrollo, los estudios han demostrado que PAX9, se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidos los órganos dentarios, en ratones con mutación PAX9, donde se presentan fisura del paladar secundario, junto a otras alteraciones del desarrollo esquelético, carecen de timo, paratiroides y de todos los dientes. El desarrollo de los gérmenes dentarios se detiene en el estadio de brote, en el cual PAX9, es necesario para la expresión de BMP4, MSX1 y LEF1 por el mesénquima.

2.1.2 MSX1

El gen MSX1 se encuentra en el cromosoma 4 locus (4p16.2), codifica factores de transcripción y funciona como represor de la transcripción, su mutación induce principalmente ausencia de segundos premolares y terceros molares, en raras ocasiones de incisivos laterales superiores.³⁰

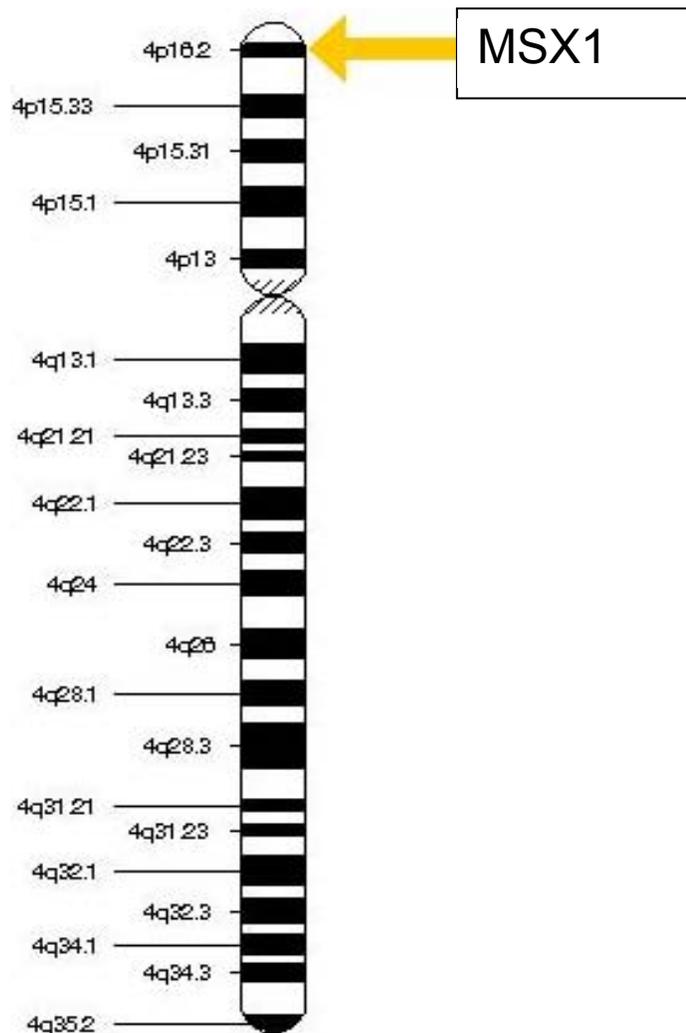


Fig 3. Localización MSX1⁵²

La expresión del gen MSX1 se observa en el mesénquima odontogénico desde muy temprano, los ratones MSX1 presentan fisura del paladar secundario, agenesia de todos los dientes y defectos en el cráneo, mandíbula y oído medio, los genes MSX codifican factores de transcripción con homeodominio que participan en las distintas etapas del desarrollo y funcionan como represores de la transcripción. Se ha demostrado que MSX1 inhibe la diferenciación celular al mantener elevados los niveles de la ciclina D1 y la actividad de Cdk4 necesarios para evitar la salida del ciclo celular y mantener a las células con capacidad de responder a los factores proliferativos.⁵³

Se ha establecido relación entre determinadas mutaciones genéticas con agenesias dentarias, se asocia sobre todo a poliposis y neoplasias colono-rectales,. Se ha valorado la prevalencia de agenesias dentarias con otras anomalías bucales, entre ellas terceros molares incluidos, dientes conoides, microdoncia, prognatismo mandibular y fisura de labio y paladar no sindrómico.²⁴

2.2 Procesos moleculares fundamentales en el desarrollo

Las moléculas que participan en el desarrollo embrionario se agrupan en categorías, algunas permanecen en las células que las producen y actúan como factores de transcripción, estas son proteínas con dominios que se unen al ADN de las regiones promotoras o potenciadoras de genes específicos.

Un grupo diferente actúa como moléculas señalizadoras, éstas salen de las células que las producen y ejercen sus efectos sobre otras células, muchas de estas pertenecen a familias de proteínas similares (factores de crecimiento).

2.2.1 TGF, Factor de crecimiento transformante y BMP, proteína morfogénica de hueso

Esta familia está constituida por moléculas que desempeñan una amplia variedad de funciones durante la embriogénesis y la vida posnatal. Una de las subfamilias más importantes son las proteínas morfogénicas óseas (BMP), que fue descubierta como factor activo de la inducción ósea durante la consolidación de las fracturas, desempeñan importantes funciones en el desarrollo de la mayoría de las estructuras óseas y la inducción de la placa neural e inhiben otros procesos del desarrollo.²⁶

Miembro	Funciones representativas
De TGF- β 1 a TGF- β 5	Inducción mesodérmica Proliferación de mioblastos Infiltración de la gelatina cardíaca por células endoteliales auriculoventriculares
Activina	Proliferación de células de la granulosa Inducción mesodérmica
Inhibina	Inhibición de la secreción de gonadotropinas por la hipófisis
Sustancia de inhibición mülleriana	Regresión de los conductos paramesonéfricos
Decapentapléjico	Señalización para el desarrollo de los miembros
Vg1	Inducción del mesodermo y la línea primitiva
De BMP-1 a BMP-15	Inducción de la placa neural, inducción del esqueleto y otras inducciones
Nodal	Formación del mesodermo y de la línea primitiva, fijación axial izquierda-derecha
Factor neurotrófico derivado	Inducción del crecimiento del esbozo ureteral, colonización neural del intestino de la línea de células gliales
Lefty	Determinación de la asimetría corporal

Tabla 1. Importancia de BMP en el desarrollo ²⁶

2.2.2 FGF, Factor de crecimiento fibroblástico

Fue definido por primera vez en 1974 como una sustancia que estimula el crecimiento de los fibroblastos en cultivo, desempeñan cometidos importantes en diversas fases del desarrollo embrionario y la vida posnatal.²⁶

FGF	Sistema en desarrollo
FGF-1	Estimulación de la producción de queratinocitos Inducción hepática inicial
FGF-2	Estimulación de la producción de queratinocitos Inducción del crecimiento piloso Cresta ectodérmica apical en el crecimiento de los miembros Estimula la proliferación del mesénquima de los maxilares Inducción hepática temprana Inducción de los túbulos renales
FGF-3	Formación del oído interno
FGF-4	Mantenimiento de la actividad mitótica en el trofoblasto Cresta ectodérmica apical en el crecimiento de los miembros Esbozo del esmalte en los dientes en desarrollo Estimula la proliferación del mesénquima de los maxilares
FGF-5	Estimula la formación de la placoda ectodérmica
FGF-8	Organizador istmico, patrón del mesencefalo Cresta ectodérmica apical en el crecimiento de los miembros Desde la cresta neural anterior, regula el desarrollo de las vesículas ópticas y del telencéfalo Inducción temprana de los dientes Estimula la proliferación del mesénquima de la cresta neural en la región frontonasal Estimula la proliferación del mesénquima de los maxilares Inducción de las papilas filiformes de la lengua Inducción hepática temprana Crecimiento del tubérculo genital
FGF-10	Inducción de los miembros Morfogénesis de ramificación en el pulmón en desarrollo Inducción de la próstata Crecimiento del tubérculo genital

Tabla 2. Importancia de FGF-8 y 9 en el desarrollo maxilofacial ²⁶

2.2.3 Wnt y β -catenina

Las vías de señalización de la Wnt están formadas por proteínas que transfieren dicha señal del exterior de una célula hasta su interior, son tres tipos, vía canónica, o canónica de polaridad celular y no canónica calcificada, son activadas al unirse con un receptor Frizzled y a su vez produce la activación de la proteína Dishevelled (Dvl) en el citosol, la vía canónica conduce a la regulación de la transcripción genética, la no canónica de polaridad comunica a otra célula cercana, o en la misma célula.

La vía involucrada en este tema es la vía canónica, ya que esta acumulación de β -catenina en el citoplasmal trabaja de manera conjunta con la Wnt y actúa como un coactivador de la transcripción. En la ausencia de señalización de Wnt, β -catenina es fosforilada por glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK- 3β), a través de interacciones con proteínas AXIN, APC y caseína cinasa 1α (CK1), la activación de la Wnt inhibe la fosforilación de la β -catenina, llevando la estabilización de β -catenina y su acumulación en el núcleo celular donde interactúa con TCF y proteína LEF-1, uniendo proteínas del ADN y convirtiéndolas de represoras de la transcripción a activadoras de ésta.

Wnt4, 6, 10A, 10B, se expresan fuertemente en el presuntivo epitelio dental de iniciación en las pruebas en ratones.

Wnt β -catenina, juegan un papel esencial en la activación del mesénquima odontogénico, estudios han demostrado que la iniciación del desarrollo

dental depende de la activación del mesénquima odontogénico potencial por señalizadores del epitelio dental, la expresión de los genes MSX1 y PAX9 esenciales en la transcripción de factores en el mesénquima

El epitelio dental pierde rápidamente el potencial inductivo mientras el mesénquima adquiere la capacidad de instruir la morfogénesis dental, la familia de proteínas morfogénicas de hueso (BMP) y factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) juegan un papel crítico en el desarrollo dental, BMP2, BMP4, FGF8 y FGF9 son expresados en el epitelio dental y comienzan el desarrollo dental, así mismo son necesarios para la expresión de MSX1 y PAX9.³¹

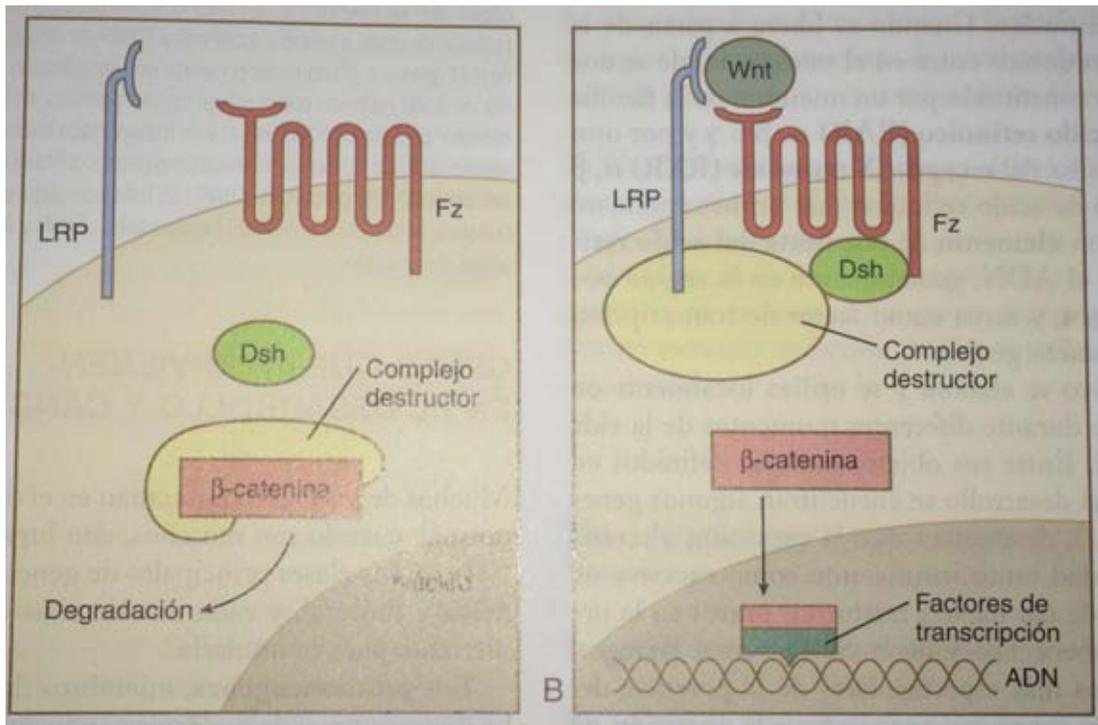


Fig 3. Proceso de señalización de la β -catenina²⁶

2.2.4 AXIN2 y complejo de degradación

Como se ha mencionado anteriormente estas proteínas están involucradas en la vía de señalización de la β -catenina, estas proteínas asociadas a GSK-3 β , forman un complejo el cual en ausencia de Wnt provoca la fosforilación de la β -catenina y por tanto inhibe síntesis de proteínas y consecuentemente la expresión de genes.

En este complejo de degradación, la proteína poliposis coli adenomatosa (APC), incrementa la afinidad del complejo de degradación hacia las β -cateninas, la proteína AXIN2 se encarga de mantener unido al mismo complejo, la enzima caseína cinasa 1 α (CK1a) que junto con GSK-3 β median la fosforilación de β -catenina. En el núcleo en ausencia de proteína β -catenina los genes diana de la vía de señalización de la Wnt son normalmente inhibidos por un complejo proteínico que incluye al factor estimulador linfóide (LEF) y al factor de células T (LEF-1/TCF) unidos a la proteína co-receptora "Groucho". La inhibición de la degradación de β -cateninas da como resultado la acumulación de dichas proteínas y su posterior traslocación al núcleo, para formar un complejo con Lef1/TCF, que desplaza a la proteína "Groucho" y de esta forma induce la transcripción de los genes diana de la vía Wnt.

Las mutaciones en el gen AXIN2 incrementan la concentración de β -catenina en varios tipos de cáncer colorrectal asociados con defectos en el sistema de reparación por mal apareamiento de las hebras de ADN. La vía de señalización Wnt- β -catenina juega también un papel decisivo en la regulación de la regeneración de células madre en diferentes tejidos, entre

ellos el intestino por eso las mutaciones que activan esta vía de señalización se encuentran en la mayor parte de los cánceres de colon.

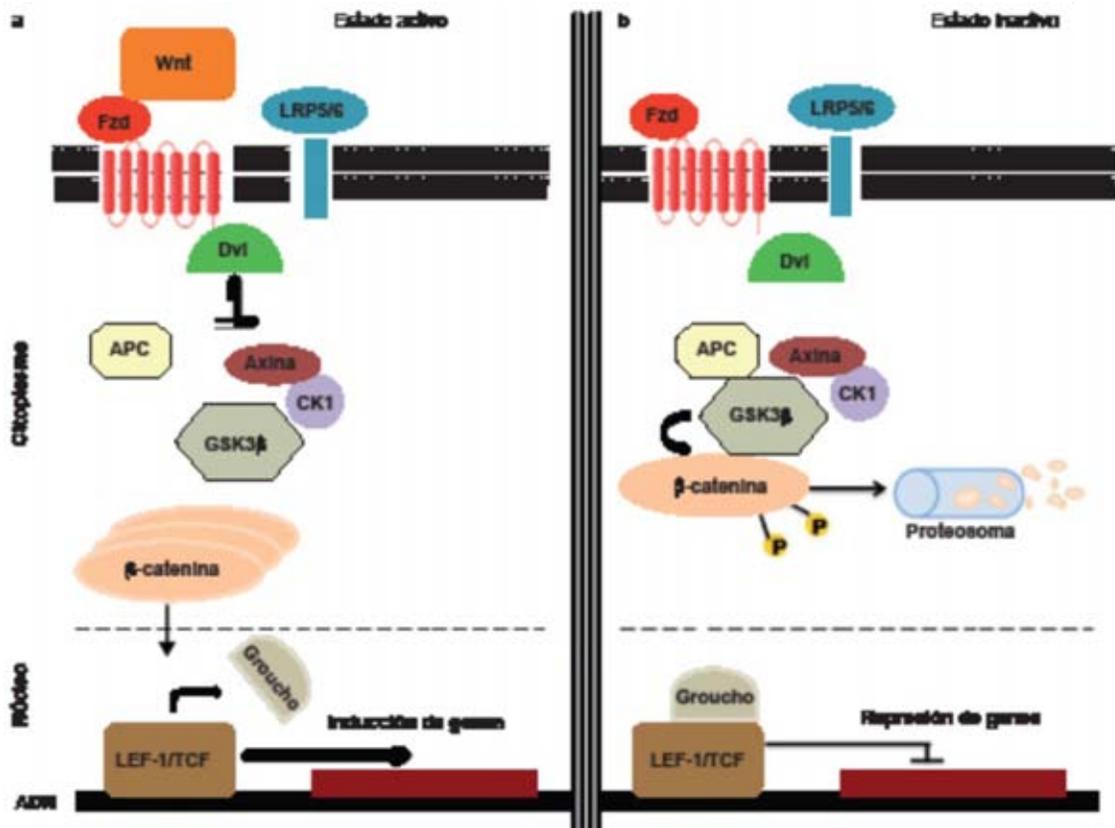


Fig 4. Actuación del complejo de degradación sobre β -catenina¹³

Los pacientes con poliposis denomatosa familiar heredan el alelo defectuoso APC y forman desde edades tempranas, gran número de pólipos adenomatosos en el colon, los pólipos individuales resultan del crecimiento clonal de células epiteliales en las que el segundo alelo APC se inactiva. Inevitablemente los adenomas en pacientes con poliposis adenomatosa

familiar dan lugar a la aparición de adenocarcinomas, como consecuencia de la acumulación de mutaciones en oncogenes o genes supresores de tumor como KRAS, p53 y Smad4. La ausencia de APC provoca una inapropiada estabilización de las β -cateninas, lo que lleva a la transformación de las células epiteliales.¹³

Gen	Defecto	Enfermedad o fenotipo asociado
APC	Pérdida de función	Poliposis adenomatosa familiar (FAP), cáncer colorrectal esporádico.
AXINA1	Pérdida de función	Carcinoma hepatocelular, meduloblastomas esporádicos, cáncer colorrectal esporádico, carcinomas de células escamosas esofágicas.
AXINA2	Pérdida de función	Agenesia dental familiar, cáncer colorrectal, carcinoma de células escamosas de esófago, cáncer de colon, meduloblastoma y carcinoma hepatocelular.
β -catenina	Mutación oncogénica	Cáncer colorrectal esporádico, carcinoma hepatocelular, melanoma, cáncer endometrial, cáncer de ovario, cáncer gástrico y cáncer de próstata.

Tabla 3. Genes de la vía Wnt- β -catenina y su relación con diferentes tipos de cáncer¹³

2.3 Incidencia

2.3.1 Sexo y órganos dentales afectados

La prevalencia es variable según el tipo de población y dentición, en la primera dentición no tiene relevancia la distribución por sexo, pero en la dentición permanente las mujeres son más afectadas en proporción de 3:2.

En la dentición permanente la prevalencia varía entre el 3.5 al 6.5%, en la dentición primaria varia del 0.5 al 5%. En esta variabilidad se excluye el tercer molar ya que estos tienen una prevalencia del 20% en estudios de población. Cuando se presenta agenesia ocurre más comúnmente en la región incisiva, incluyendo al incisivo lateral superior y al central o lateral inferior, en los deciduos los más afectados son los laterales superiores e inferiores, la ausencia de un deciduo incrementa la prevalencia de un sucesor ausente en el 100% de los casos.

En estudios de sujetos caucásicos, el segundo premolar inferior y el incisivo lateral superior son los más frecuentemente ausentes. En Reino Unido el segundo premolar inferior es el más afectado y en poblaciones asiáticas el incisivo inferior. El canino superior permanente es el menos común. La frecuencia de dientes faltantes en orden es: segundo premolar inferior, lateral superior, segundo premolar superior.

Tabla 4. Frecuencias de agenesias y tipo de diente ausente en diferentes países ²⁵

Table 1 Previous data on congenitally missing permanent teeth in various populations.						
Nationality of subjects	Author	No. of subjects	Prevalence total (female:male)	Most/second most frequently missing teeth (%) ^a	No. of missing teeth per affected person	Prevalence of oligodontia
Japanese	Okamoto et al. [3]	1,001	5.6% (1.56:1)	12, 22 (32%)/32, 42 (20%)	1.65	0.10%
	Terasaki and Shiota [4]	1,871	8.7% (1:1)	35, 45/12, 22	1.60	0.27%
	Tsutsui and Yoshida [5]	1,454 ^b	1.4% (1.95:1)	12, 22 (13%)/31, 41 (10%)	1.43	0%
	Niswander and Sujaku [6]	4,150	6.6% (1.59:1)	32, 42 (34%)/35, 45 (25%)	1.57	0.07%
	Nakahara et al. [7]	3,435	8.6% (1.04:1)		1.62	0.12%
	Ishizuka et al. [8]	1,000 ^b	9.9% (1.08:1)	35, 45 (28%)/15, 25 (17%)	1.87	0%
	Yanagida and Mori [9]	4,009 ^b	7.8% (1.04:1)	35, 45 (26%)/32, 42 (24%)	1.86	0.05%
	Ogita et al. [10]	6,299 ^b	2.8% (1.10:1)	35, 45 (33%)/15, 25 (21%)	1.87	0.10%
	Hirukawa et al. [11]	3,343 ^b	9.4% (1.08:1)	35, 45 (25%)/15, 25 (17%)	2.27	
	Endo et al. [12]	3,358 ^b	8.5% (1.24:1)	35, 45 (27%)/15, 25 (16%)	2.4	
Goya et al. [1]	2,072 ^b	9.4% (1.24:1)	35, 45 (30%)/15, 25 (17%)	2.84	1.35%	
Total		31,992	6.9% (1.26:1)	35, 45 (27%)/32, 42 (17%)	1.99	0.19%
Chinese	Davis [13]	1,093	6.9% (1.27:1)	31, 41, 32, 42 (60%)	1.5	0%
Malaysian	Nik-Hussein [14]	1,583 ^b	2.8% (1.63:1)	12, 22 (31%)/32, 42 (22%)	1.8	0.19%
Jordanian	Albashaireh and Khader [15]	1,005 ^b	5.5% (1.12:1)	35, 45 (37%)/12, 22 (30%)	1.69	
Turkish	Altug-Atac and Erdem [16]	3,043 ^b	2.8% (1.29:1)	12, 22		0.13%
Swedish	Bergström [17]	2,589	7.4% (1.64:1)	35, 45 (41%)/12, 22 (23%)	1.81	0.19%
Danish	Rølling [18]	3,325	7.8% (1.01:1)	35, 45 (30%)/15, 25 (16%)	1.77	0.15%
Norwegian	Aasheim and Ogaard [19]	1,953	6.5% (1.23:1)	35, 45 (50%)/15, 25 (20%)	1.71	0.10%
Norwegian	Nordgarden et al. [20]	9,532 ^b	4.5% (1.28:1)	35, 45 (46%)/15, 25 (20%)	1.8	0.09%
Irish	O'Dowling and McNamara [21]	3,056 ^b	11.3% (1.2:1)	35, 45 (37%)/12, 22 (19%)	1.95	0.43%
British	Rose [22]	6,000 ^b	4.3% (1.43:1)	35, 45 (41%)/12, 22 (24%)	1.86	0.17%
Icelandic	Magnússon [23]	1,116	7.9% (1.33:1)	35, 45 (53%)/15, 25 (19%)	1.90	0.18%
Canadian	Thompson and Popovich [24]	1,191	7.4% (1.48:1)	35, 45 (35%)/12, 22 (23%)	1.61	0.08%
U.S.A	Byrd [25]	2,835	2.8% (1.36:1)	35, 45 (57%)/12, 22 (17%)	1.84	
U.S.A	Muller et al. [26]	13,459 ^c	3.5% (1.42:1)	12, 22 (38%)/35, 45 (30%)	1.81	0.05%
		1,481 ^d	3.6% (1.28:1)	12, 22 (42%)/35, 45 (22%)	1.76	0.07%

Tooth numbers are indicated by the FDI two-digit system.
^a Percentage of total missing teeth.
^b Subjects are clinical patients.
^c White.
^d Negro.

Quintero en 2002, estudió la agenesia dental, en Colombia, encontrando que la agenesia dental predominó en el sexo femenino en forma bilateral, los incisivos laterales superiores son los dientes más frecuentemente afectados (46.1%), seguidos por los terceros molares inferiores (38.4%) y finalmente los segundos premolares inferiores (7.6%). El análisis genealógico indica herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable, predominó la presentación bilateral y sólo en dientes permanentes (94%). Sarmiento en el 2004 estudió las agenesias de terceros molares entre la población estudiantil encontró prevalencia del 21%.

En un estudio realizado por Díaz P.R., y Echaverry-Navarrete R.A., se captó una muestra de 112 pacientes que acudieron a imagenología en la Facultad de Odontología de la UNAM, de enero a julio del 2008, mayores de 13 años, excluyendo síndromes de cabeza y cuello, antecedentes de cirugía ortognática o extracciones de dientes permanentes.

El 53% fue sexo femenino, media de edad de 22 \pm 4.7 años, con intervalo de 13 a 50 años. El 80% fueron originarios del D.F., seguido por el Estado de México e Hidalgo (4.5% y 3.6%). El 26% (29) pacientes presentaron agenesia, 7% refirió antecedentes familiares de agenesia, en tanto que el 93% desconocía el antecedente. La línea familiar paterna mostró frecuencia de agenesia de 4%, mientras que la línea materna fue de 3%.

El 21% de la muestra tuvo agenesia de algún tercer molar, el 9% de un molar, 10% dos y 3% tres molares. Existieron combinaciones diversas de agenesia. Destaca que no existieron ausencias combinadas superior e

inferior unilaterales y no hubo ningún caso con ausencia de los cuatro terceros molares.

Los dientes diversos a terceros molares, mostraron agenesia del 4.5% de los casos; con ausencia de 2 o más dientes, premolares, caninos e incisivos laterales superiores; la agenesia fue predominantemente bilateral; un caso presentó agenesia de los cuatro caninos permanentes y también un caso involucró terceros molares izquierdos y un premolar inferior derecho.

Terceros molares agenésicos	n	%
48+38	8	7,14
28+18	3	2,67
48+38+28	1	0,9
48+28+18	2	1,78
45+28+38	1	0,9
Total	15	13,39

Tabla 5. Combinaciones de terceros molares ausentes ²¹

Dientes agenésicos	n	%
45+28+38	1	0.9
34+44	1	0.9
43+33	1	0,9
43+33+23+13	1	0,9
22+12	1	0,9
Total	5	4,5

Tabla 6. Combinaciones de dientes ausentes ²¹

La proporción global de agenesia dental fue de 26%. El antecedente familiar de agenesia y la línea familiar con agenesia se asocian significativamente.²¹

En otro estudio realizado en población de turquia, realizado a 368 pacientes de entre 20 y 26 años, se buscó la incidencia de agenesia, impactación y patologías relacionadas a tercer molar. Previamente se evaluaron a los individuos seleccionados para confirmar que antes no habían sido intervenidos quirúrgicamente de uno o más terceros molares, motivo por el cual se excluyeron 17 pacientes.

Se encontró la agenesia de terceros molares en un 17.3% de la muestra (243 dientes de 1,404). En mujeres la frecuencia fue de 18.4% equivalente a 146 dientes de 792, que fue más grande que en los hombres cuyo porcentaje fue 15.8%, equivalente a 97 dientes de 612.²²

2.3.2 Prevalencia en niños

En un estudio realizado en 2009 por Pineda P. y cols., en un grupo constituido por 307 niños, 50.2% (154) de sexo masculino y 49.8% (153) de sexo femenino, en edades de 6-7 años (23% correspondiente a 69), 8-9 años (37% correspondiente a 114) y 10-11 años (40% correspondiente a 124). De los cuales el 95% (291) vive en zona urbana y 5% (16) en zona rural. Se encontró una prevalencia de la siguiente forma.

La prevalencia de agenesia (hipodoncia) fue de 4.2% (13). En el análisis de agenesia según sexo, las niñas presentaron mayor prevalencia que los

niños, cuyo valor fue de 5.9% (9) y de 2.6% (4) respectivamente. Sin embargo no se detectan diferencias significativas en este caso.

La agenesia según grupo etario mostró mayor prevalencia en los niños de 8-9 y 10-11 años comparado con el grupo de niños de 6-7 años, no encontrándose diferencias estadísticas significativas. Con respecto a la agenesia según órgano dentario, se observó mayor prevalencia, 4.2% (13) de los segundos premolares inferiores, seguido de los segundos premolares superiores, con un valor de 3.3% (10), 1.3% (4) de los incisivos laterales inferiores y 0.33% (1) de los primeros premolares superiores. No se encontraron hallazgos radiográficos de agenesia en incisivos.¹⁴

Diente	Femenino		Masculino		Total		valor p
	n	%	n	%	n	%	
2do Premolar Inferior	9	5,9	4	2,6	13	4,2	0,1530
2do Premolar Superior	7	4,6	3	2	10	3,3	0,1948
Incisivo Lateral Inferior	3	2	1	0,7	4	1,3	0,3110
1er Premolar Superior	1	0,7	0	0	1	0,3	0,3149

Tabla 7. Prevalencia de diente ausente por sexo¹⁴

2.4 Implicaciones en la salud oral

La falta de desarrollo de uno o dos dientes es relativamente habitual y a menudo hereditaria. Los dientes que con mayor frecuencia se encuentran ausentes son los terceros molares, los segundos premolares inferiores o los incisivos laterales superiores. La ausencia de los terceros molares puede constituir una desventaja en caso de que se hayan perdido los primeros o segundos molares o ambos.

La ausencia de premolares inferiores empeora la maloclusión cuando ya existe una disparidad entre una mandíbula subdesarrollada y una arcada normal superior. En caso contrario, la ausencia de estos diente puede tener una repercusión leve o pasar desapercibida.

La ausencia de incisivos laterales puede a veces ser evidente como consecuencia de que grandes caninos puntiagudos erupcionen en la zona anterior juntó con los incisivos centrales. Habitualmente, es imposible impedir que el canino erupcione en ese espacio vacío, incluso aunque se haya examinado al paciente de manera temprana. También es muy difícil conseguir espació entre los caninos y los centrales por medios ortodóncicos para reemplazar a los laterales. Por tanto, a menudo hay que intentar disimular la forma de los caninos.

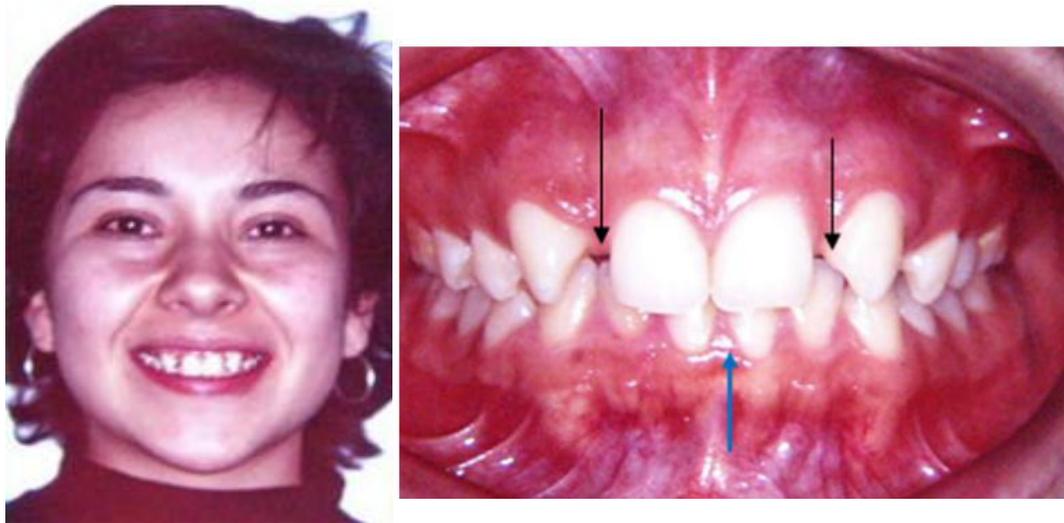


Fig. 4 Agnesia de los dos incisivos laterales superiores, la posición adelantada de los caninos muestra una diferencia notable ¹²

La ausencia de desarrollo de una dentición completa es extremadamente infrecuente. Si la dentición permanente no puede formarse, la dentición temporal permanecerá por muchos años, pero, cuando los dientes temporales estén excesivamente desgastados o muy dañados por caries, entonces tendrán que ser reemplazados por prótesis o implantes.²³

En 1940 Wheeler y en 1947 Dewel, describen la importancia de la eminencia canina para la estética facial y que la ausencia de incisivos laterales crea una falta de balance en la longitud de los arcos superior e inferior en la dentición permanente.²¹

2.5 Tratamiento

Tiende a haber inconformidad en los pacientes, existen opciones de tratamiento, que son el cierre de espacios y sustitución de caninos por incisivos laterales (por ameloplastia), apertura de espacios y restauración del diente faltante con aditamentos protésicos, implante o autotransplante dentario.



Fig. 5, El mismo caso presentado anteriormente, por medios ortodóncicos y ameloplastia de los caninos se logra disimular las agenesias de los laterales y lograr una mejor apariencia.¹²

Seleccionar la opción depende de la maloclusión, espacio requerido, relación entre tamaño de dientes. Aquí la importancia de realizar un buen diagnóstico por medio de análisis cefalométricos, registros y fotografías, con el fin de ofrecer de forma interdisciplinaria un plan de tratamiento lo mayor

conservador posible y que satisfaga la estética individual, salud periodontal y requerimientos funcionales del paciente, que en conjunto ayudarán a mejorar las condiciones psicológicas del mismo.¹²

En el caso de las agenesias de premolares llega a suceder que es requerido el tratamiento ortodóncico, recordemos que al no aplicarse el espacio de deriva y siendo el molar de la primera dentición de mayor tamaño, ocasiona un apiñamiento debido a falta de espacio, al realizar el tratamiento de ortodoncia se opta por eliminar los molares de la primera dentición dejando así solo órganos de la segunda dentición y obteniendo un espacio significativo para la realización del tratamiento.

Actualmente para la rehabilitación de la anodoncia se puede ofrecer algún tipo de prótesis convencional y una alternativa junto con esto es la implantología, los implantes pueden reemplazar los dientes ausentes sin necesidad de dañar los dientes contiguos en el caso de hipodoncia e inclusive oligodoncia, conservando estética y funcionalidad.³⁴



Fig 6. Tratamiento de agenesias dentales con implantes y coronas³⁴

3. Alteraciones dentales relacionadas

3.1 Microdoncia.

Principalmente relacionada en presencia de síndromes, el tamaño de los dientes es inferior al normal. Puede ocurrir de forma generalizada (todos los dientes son menores que lo normal) y a su vez puede ser verdadera, cuando se presenta en trastornos como enanismo hipofisiario o relativa cuando los maxilares son de tamaño algo mayor que lo normal pero los dientes son del tamaño habitual.³²

La microdoncia afecta de forma más frecuente a los incisivos laterales superiores y los terceros molares superiores, además de ser dientes en miniatura, suelen tener forma cónica. Los segundos premolares tanto superiores como inferiores rara vez muestran microdoncia.³²



Fig 8. Microdoncia del incisivo lateral superior derecho ⁵⁴

3.2 Taurodontismo

Este trastorno afecta principalmente a los molares, aunque también puede presentarse a veces en premolares, pudiendo estar afectados tanto los dientes temporales como los permanentes, siendo éstos últimos los más afectados, los dientes presentan forma rectangular, mínima constricción y definición del margen cervical y una furca desplazada hacia el ápice que origina una cavidad pulpar extremadamente grande, con una altura ápico-coronal exagerada y conductos radiculares cortos. El taurodontismo puede presentarse en pacientes con amelogénesis imperfecta, síndrome de Klinefelter y síndrome de Down.³²



Fig 9. Taurodontismo⁵⁵

3.3 Hipoplasia del esmalte

Tipo de amelogenesis imperfecta donde la capa de esmalte se ve disminuida en grosor, los posibles factores causales de esta alteración son muy numerosos, hoy se distinguen tres tipos de agentes: las anomalías hereditarias, los traumas localizados y los factores sistémicos; los primeros afectan a la totalidad de la corona dental y son muy severos. Los traumatismos provocan alteraciones que afectan a una sola pieza dental, o a las adyacentes son igualmente poco habituales, las lesiones sistémicas o metabólicas interesan a la totalidad de las piezas dentarias que estaban formándose en el momento en el que se produjo la disrupción, siendo evidentemente mucho más numerosas.⁵⁰



Fig 10. Hipoplasia del esmalte⁵⁶

3.4 Dientes supernumerarios

Pueden presentarse en cualquier localización, aunque tienen predilección por ciertas localizaciones, son más frecuentes en el maxilar que en la mandíbula, el más frecuente es el localizado entre los incisivos centrales superiores (mesiodens), seguido por los cuartos molares superiores (paramolares) y los incisivos laterales superiores, en la mandíbula son los premolares aunque también se observan a veces cuartos molares e incisivos.

El diente supernumerario puede parecerse a su homólogo o tener una conformación rudimentaria y cónica, en la dentición primaria los dientes supernumerarios son raros, aunque el más frecuente es el incisivo lateral superior.

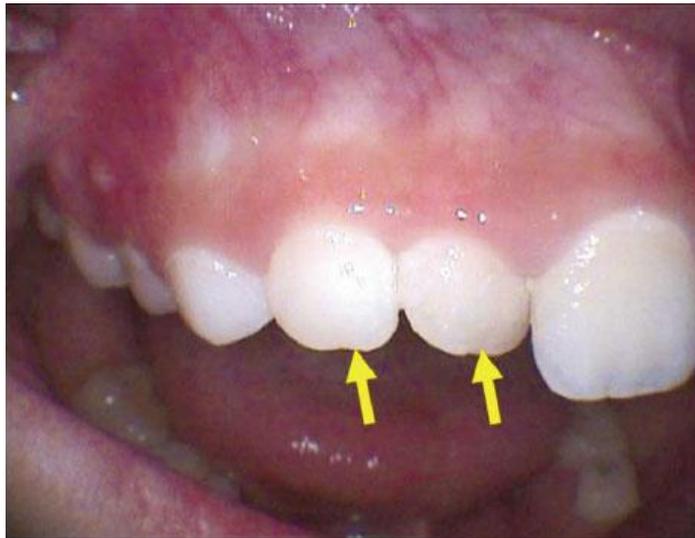


Fig 11. Supernumerario de incisivo lateral superior ⁵⁷

Los dientes supernumerarios pueden ser únicos o múltiples y erupcionados o impactados, por lo general los múltiples e impactados se observan de forma característica en la displasia cleidocraneal y en el síndrome de Gardner.³²

3.5 Dientes neonatales

Son los dientes que erupcionan durante los primeros 30 días de vida, la erupción prematura suele involucrar uno o dos dientes, en la mayor parte de los casos correspondiendo a los incisivos centrales inferiores temporales, pueden o no formar parte de la dotación normal de dientes temporales.³²



Fig 12. Dientes neonatales⁵⁸

4. Alteraciones sistémicas

4.1 Cáncer colorrectal (CHC)

Corresponde a todos aquellos tumores ubicados en el intestino grueso, pudiendo localizarse desde la valva ileocecal hasta el recto. En el mundo, cada año se registran aproximadamente un millón de nuevos casos de cáncer colorrectal y medio millón de muertes con una tasa cruda mundial de mortalidad de 8.1/100,000 hab.

La gran mayoría de neoplasias malignas que se originan de intestino grueso son adenocarcinomas epiteliales que derivan de células epiteliales columnares en la capa mucosa del colon y recto. Estos adenocarcinomas usualmente se originan de pólipos que resultan de proliferación y displasia. La gran mayoría de los pólipos ocurren de forma esporádica en individuos de edad avanzada; algunas veces de manera poco común síndromes familiares son asociados con cáncer colorrectal en individuos jóvenes.

Los tumores colorrectales frecuentemente producen mucina al interior de la luz glandular o a la pared del intersticio, pueden ser exofíticos-fungantes con predominio de crecimiento intraluminal, exofíticos-ulcerativos con predominio de crecimiento intramural, infiltrativo difuso-linitis plástica con crecimiento endofítico y anular con envolvimiento circunferencial de la pared colorrectal y constricción del lumen.

Los carcinomas rectales avanzados pueden extenderse a estructuras pélvicas como vagina o vejiga urinaria, pero no pueden acceder directamente a la cavidad peritoneal, contrariamente los tumores colónicos pueden extenderse directamente a la superficie serosa. Extensión directa a órganos aledaños puede ocurrir en carcinomas colónicos que han invadido la porción peritoneal de la pared. La extensión vía linfática o sanguínea puede ocurrir, llegar a invadir venas del sistema porta y diseminarse venas de la cava. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar los cuales tienen cientos o miles de pólipos colónicos adenomatosos inevitablemente desarrollan cáncer colorrectal si no se les realiza colectomía.

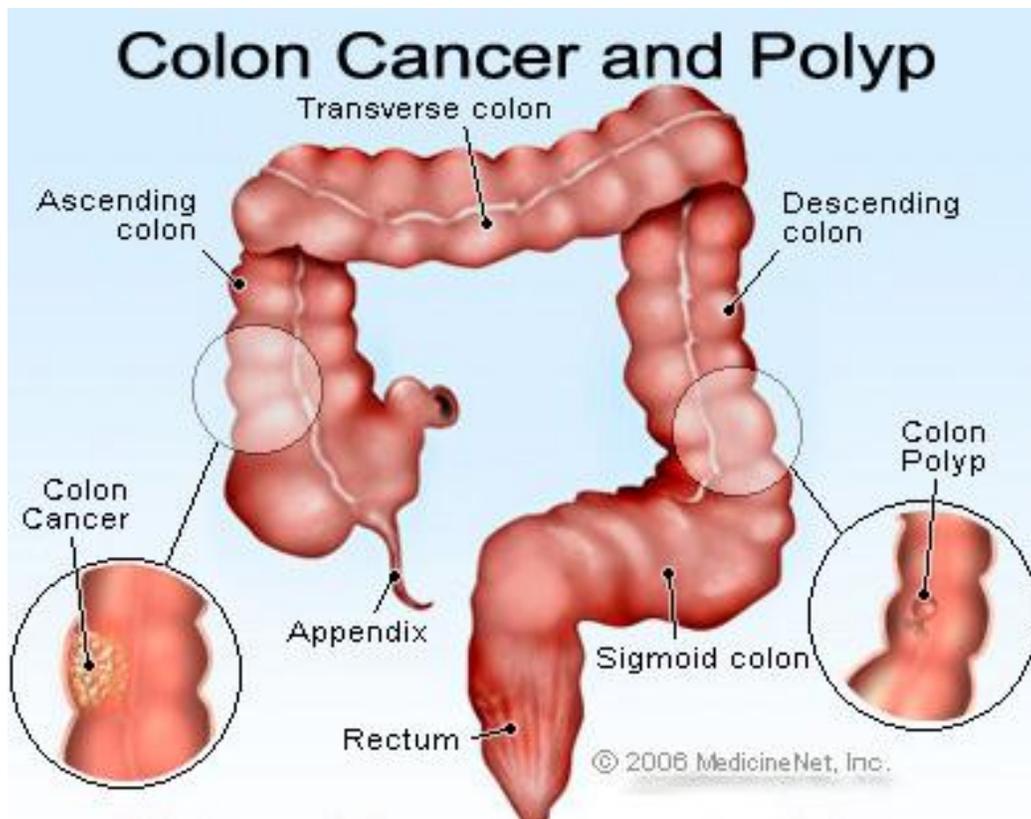


Fig 13. Pólipos y cáncer colorrectal⁵⁹

El cáncer de colón es condicionado por una cascada de mutaciones genéticas que progresivamente desordenan la replicación de ADN local y aceleran la replicación de colonocitos.¹⁵ Una variante en el exón 10 de AXIN2, es uno de los marcadores asociados de cáncer de colon y agenesia dental.¹⁶

4.1.1 Factores de riesgo

Aproximadamente el 5% de todos los pacientes con cáncer colorrectal tiene síndromes hereditarios asociados, principalmente poliposis adenomatosa familiar o cáncer de colon hereditaria sin poliposis y otro 20% tiene historia familiar, no asociada a ningún síndrome hereditario conocido. El riesgo se modifica según el número y la edad de diagnóstico en los familiares afectados.

Estudios han demostrado un aumento en dos a tres veces el riesgo de carcinoma colorrectal en pacientes con obesidad en relación con los que están bajos de peso o con peso normal. Los pacientes con diabetes mellitus tienen 30-50% más de riesgo de cáncer colorrectal, no se sabe si este riesgo está modificado por el tratamiento de la diabetes.

Las personas que realizan actividad física regular tienen 50% menos riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en relación con los sedentarios, otros factores de riesgo son la edad, índice de masa corporal, tabaquismo, consumo de alcohol, pobre ingesta de vegetales, pobre ingesta de vitaminas, pobre ingesta de cereales, consumo de alimentos procesados, ahumados y enlatados.



Fig 14. Vida sedentaria, obesidad, hábitos nocivos y mala alimentación están relacionados son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal⁶⁰

Los síntomas son comunes e importantes en cáncer de colon tardío, los más comunes incluyen:

- Dolor abdominal.
- Sangrado rectal.
- Alteración de los hábitos intestinales y pérdida involuntaria de peso.
- Diarrea

Síntomas menos comunes incluyen náusea y vómito, malestar general, anorexia y distensión abdominal, los síntomas dependen de la localización del cáncer, el tamaño y la presencia de metástasis.



Fig 15. El dolor abdominal es uno de los síntomas más comunes e importantes asociados a este tipo de cáncer.⁶¹

4.1.2 Diagnóstico

Después de los 50 años, hombres y mujeres deberán realizarse una de las cinco pruebas siguientes:

1. Prueba anual de sangre oculta en heces o prueba inmunohistoquímica fecal.
2. Sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
3. Prueba anual de sangre oculta en heces o prueba inmunohistoquímica fecal, más sigmoidoscopia flexible cada cinco años.
4. Enema baritado doble contraste cada cinco años.
5. Colonoscopia cada 10 años.

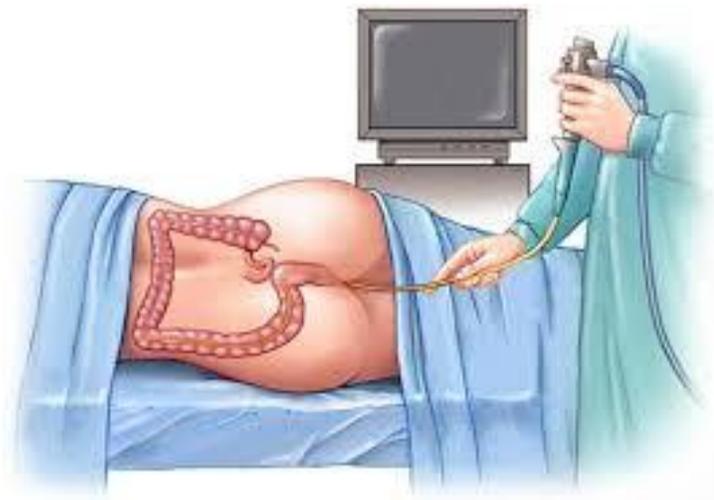


Fig 16. Colonoscopia⁶²

4.1.3 Estadificación

En 1932 el Dr. Cuthbert E. Dukes, patólogo inglés, describió el sistema de clasificación para la estadificación del carcinoma rectal. Esta clasificación se divide en:

1. La etapa I (limitado a la pared del recto).
2. La fase II (extensión extrarrectal sin ganglios linfáticos regionales).
3. La etapa III (metástasis en los ganglios linfáticos regionales).

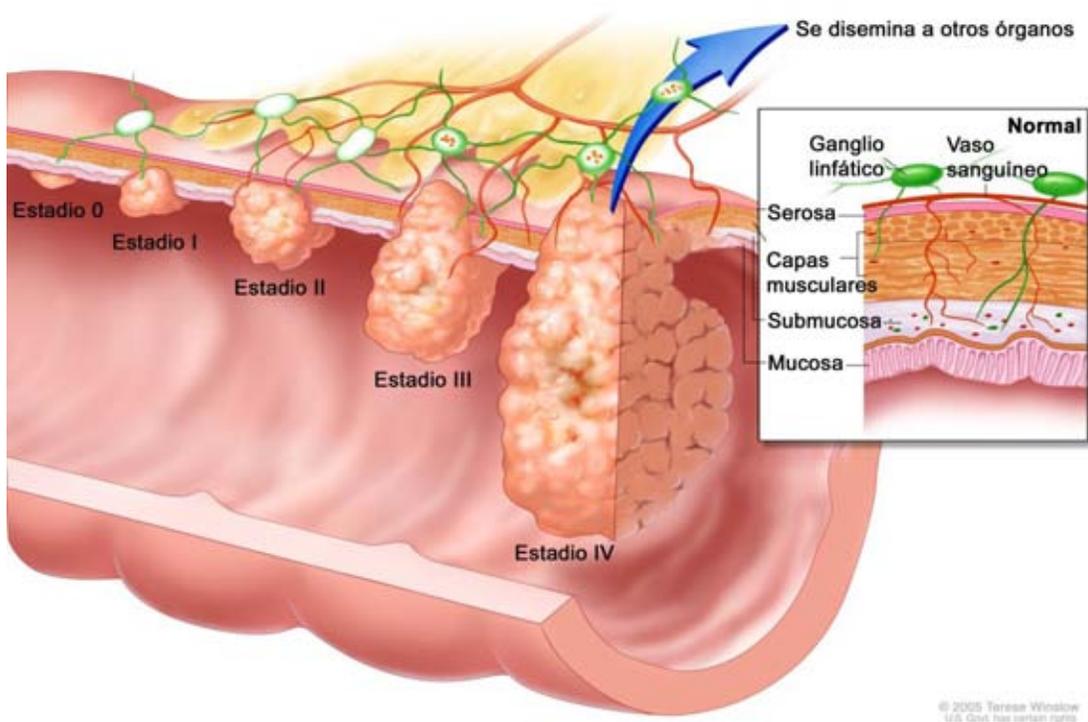


Fig 17. Estadificación de Dukes, el estadio 0 aunque no descrito por él mismo corresponde a la etapa de poliposis adenomatosa⁶³

Aunque Dukes nunca describió formalmente una fase IV, describió una cuarta fase que incluyó propagación de la enfermedad a los órganos distantes. La invasión de órganos adyacentes y mesenterio o metástasis peritoneales, típicamente se considera la etapa IV.¹⁶

4.1.4 Tratamiento

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer colorrectal. Del 70 al 80% de los pacientes tienen tumores que pueden ser resecados con intención curativa. La radioterapia adyuvante, quimioterapia o ambos son útiles en pacientes seleccionados. Entre los pacientes que han sido sometidos a resección por enfermedad localizada la supervivencia a los cinco años es del 90%. El rango es de sólo el 65% si están presentes nódulos linfáticos metastáticos. Del 30 al 40% de los pacientes recurren dentro de los primeros dos a tres años. Los sitios más frecuentes de recidiva son el hígado, el sitio local donde inicio el cáncer, el abdomen y el pulmón. Las recomendaciones actuales para el seguimiento después de la resección incluyen:

1. Visitas al médico cada tres a seis meses durante tres años con disminución de la frecuencia a partir de entonces.
2. Colonoscopia cada tres a cinco años dependiendo de los hallazgos, con vigilancia permanente después de cinco años.
3. Niveles séricos de antígeno carcino embrionario (ACE) cada tres a seis meses durante cinco años.



Fig. 18 La cirugía, principal tratamiento para el cáncer colorrectal ⁶⁴

4.1.5 Prevalencia de la relación cáncer colorrectal-agenesias

En un estudio realizado por Lindor y cols. de un total de 1809 casos con cáncer colorrectal, fueron excluidos 173, que no mostraban información relacionada con dientes ausentes y de un total de 3005 pacientes en grupo control, se excluyeron 217. Los casos restantes 1636 y 2788 entraron al análisis.

Se observó que 4.8% del grupo de casos con cáncer y 5.7% del grupo control reportó tener agenesias dentales⁴⁹, aunque no es una cifra realmente significativa se observa la relación entre los casos de agenesia y cáncer colorrectal, si bien el grupo control presentó mayor incidencia de casos de agenesia, el grupo de casos con cáncer también presentó relación, el hecho

de que haya sido un porcentaje menor bien podría significar un dato positivo para quienes presentan agenesias dentales al ser un riesgo bastante menor.

	Cases*	Controls†
	(n = 1636)	(n = 2788)
Missing teeth		
No	1558	2630
Yes	78 (4.8%)	158 (5.7%)
Number of missing teeth		
1	24	57
2	22	54
3	2	6
4	7	9
5	0	2
≥6	1	6
unknown	22	24

*Cases had diagnosis of colorectal cancer.

†Controls had no colorectal cancers.

Tabla 8. Casos donde se relaciona la agenesia dental con la presencia de cáncer colorrectal.⁴⁹

4.2 Carcinoma hepatocelular (CHC)

Es un tumor de elevada incidencia y alta mortalidad, es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. Representa el 80-90% de las neoplasias primarias del hígado y cerca del 5% de todas las neoplasias malignas. En los últimos años se ha constatado un aumento progresivo de su incidencia en países industrializados y actualmente constituye la sexta neoplasia más frecuente,

con más de medio millón de nuevos casos al año, la tercera causa de muerte por cáncer y la principal causa de muerte en pacientes cirróticos.¹⁸

Su distribución es muy heterogénea y está estrechamente relacionada con prevalencia variable de los diferentes factores de riesgo asociados a su desarrollo. Los factores de riesgo más frecuentemente asociados son la infección crónica por virus de la hepatitis B, C y el alcoholismo.¹⁷ Su incidencia máxima es en el sudeste asiático y África subsahariana, seguida por el sur de Europa y al final el norte de Europa y América con la menor incidencia, la proporción mujeres hombres varía entre 1:4 a 3:3.

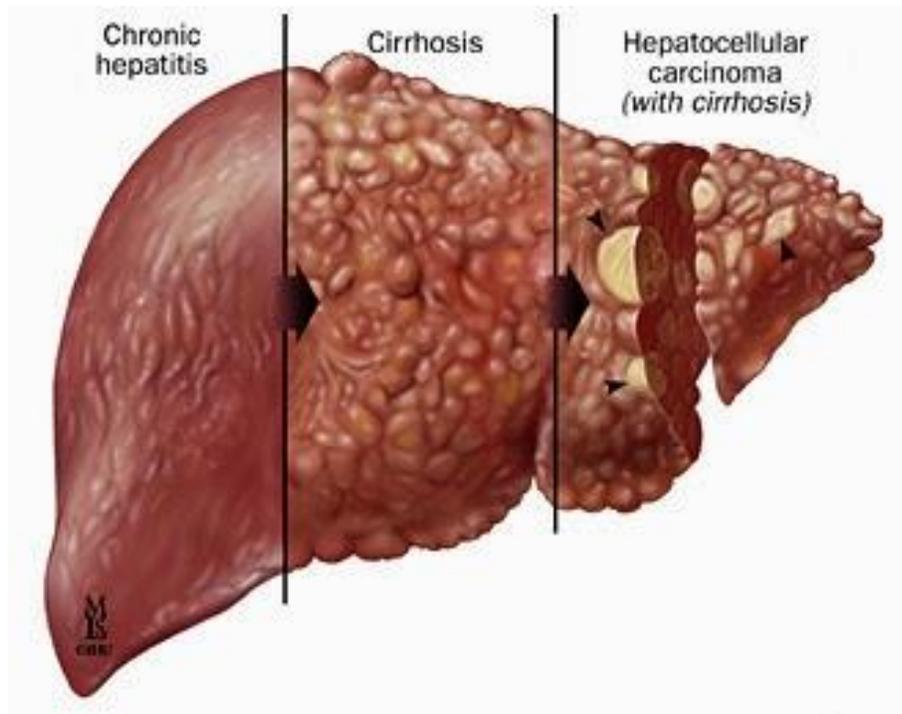


Fig 19. Hepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular⁶⁵

El carcinoma hepatocelular como cualquier otro tipo de cáncer, se desarrolla cuando aparece una mutación en el mecanismo celular que provoca el que la célula se reproduzca a un ritmo más elevado y/o genere una célula sin apoptosis. Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B o C pueden favorecer el desarrollo de hepatocarcinomas al provocar que el sistema inmunológico ataque repetidamente a las células del hígado, este constante proceso de daño y reparación puede llevar a errores durante la reparación.

El consumo continuo de grandes cantidades de alcohol puede tener un efecto similar y una vez que se ha desarrollado la cirrosis hepática el riesgo de CHC se mantiene a pesar de obtener una respuesta viral persistente tras tratamiento y el único método eficaz para poder disminuir la mortalidad asociada al CHC es diagnosticar la enfermedad de forma precoz.

Entre los signos y síntomas que podemos encontrar se presentan:

- Ascitis.
- Tendencia al sangrado o a la formación de hematomas.
- Ictericia.
- Prurito.
- Fiebre.
- Edemas periféricos.
- Pérdida de peso.
- Náuseas y vómitos.
- Sensibilidad o dolor abdominal, particularmente en el cuadrante superior derecho.
- Soplos hepáticos.
- Masa hepática palpable.

Dependiendo del estadio se aplicarán los distintos tipos de tratamiento existentes

En estadios tempranos el tratamiento será con intención curativa

- Resección quirúrgica.
- Trasplante hepático.
- Ablación.

En estadios intermedios:

- Quimioembolización transarterial.

En estadios intermedios-avanzados:

- Tratamiento con sorafenib.

En estadios terminales:

- Medidas paliativas.¹⁸

4.2.1 Acerca de la relación con AXIN2

Mutaciones en la vía de la B-catenina contribuyen al desarrollo de carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, se examinaron las mutaciones de AXIN1 y AXIN2 en 73 casos de HCCs y 27 de hepatoblastoma. La mutación en AXIN2 fue encontrada en dos casos (2.7%) de carcinoma hepatocelular y no se presentó en hepatoblastoma y de los cuales 1 caso tuvo mutación tanto en AXIN2 como en B-catenina.

4.3 Labio y paladar fisurado no sindrómico

Las hendiduras oro-faciales son anomalías estructurales congénitas, afectan el labio, el paladar o ambos en 1 de cada 1,000 nacidos vivos. Los pacientes son sometidos a tratamientos quirúrgicos y psicológicos, esto hace que el entendimiento de su etiología sea importante para mejorar la calidad de vida. Estudios han reportado anomalías dentales en asociación con formas de hendidura labial, palatina o ambas, las anomalías dentales consisten en variaciones de tamaño, número y posición de los dientes, que provocan oclusión dental defectuosa, problemas en la función masticatoria y alteraciones en la erupción, incrementando el riesgo de dientes compactados.



Fig 19. Paciente con labio y paladar fisurado, antes y después de tratamiento quirúrgico ⁶⁶

Las prevalencia de las variaciones en el número de dientes se estima en más de 24%, si el paladar secundario está también hendido, Ranta reportó en 1968 un porcentaje de 68.4% de ausencia de dientes en pacientes con labio y paladar hendidos bilaterales. Otros estudios en sujetos con hendidura han encontrado que la prevalencia de agenesias de premolares se presenta en un rango de 18% a 27.8%.

La ausencia congénita de los dientes se observa más frecuentemente en población con hendidura labio-palatina y fuera del área de la hendidura. En los pacientes afectados con hendidura labio-palatina, las anormalidades dentales son más frecuentes que en la población general y se ha encontrado en algunos estudios que los dientes permanentes de los niños con esta afección eran generalmente más pequeños que en los sujetos control sin hendidura. En la población sin hendidura la ausencia congénita de dientes permanentes es menor de 6%.

Estudios realizados con ratones sobre el gen *MSX1*, mostraron un fenotipo que incluye tanto hendidura como hipodoncia simultáneamente, atribuyendo esta ausencia de dientes permanentes a los mismos factores responsables de la hendidura.

La población estudiada incluyó 30 personas afectadas, con fenotipos de labio y paladar hendidos y pacientes con sólo hipodoncia y 60 pacientes sanos de control.

En el análisis clínico y radiográfico se encontró que la mayoría de los pacientes con hendidura labio-palatina presentaron hendidura unilateral derecha o izquierda, indistintamente.

*L/P: Labio y paladar; bil: bilateral; der: derecho; md: mandibular; mx: maxilar; Sup: superior; Inf: inferior

Paciente	Tipo de fisura	Dientes con ausencia congénita	Anomalías dentarias	Edad	Sexo	Anomalías esqueléticas
1	L/P izq.	22 y 42	Supernumerario en posición del 22	19	F	Retrognatismo md y mx
2	L/P der. compl.	12, 38 y 48		16	M	Prognatismo md
3	L/P izq.	12 y 22		19	M	
4	L/P bil.	17, 18, 22, 27, 12 (cónico)	Microdoncia	33	M	Retrognatismo mx Sup
5	L/P bil.	12, 14, 15, 45		9	M	Prognatismo md
6	L/P bil.	35, 12, 22, 14, 15, 23, 24		11	F	
7	L/P der.	12		9	F	
8	L/P bil.	12, 22	Supernumerario en posición de 13 y 22	10	F	Retrognatismo md, micrognatismo Sup. E Inf.
9	L/P izq.	22, 35, 45, 15, 25		38	M	Prognatismo md
10	L/P der.	12	Dientes incluidos 27, 28, 38, 48, 18	15	M	Prognatismo md
11	L/P izq.	22	Microdoncia de 35 y 45	21	M	Retrognatismo inf.
12	L/P izq.	12, 24		23	M	
13	L/P der.	12		17	F	
14	L/P bil.	12, 22, 2		36	M	Prognatismo md
15	L/P der.	12		36	M	
16	L/P bil.	12, 22		28	M	

Tabla 9. Análisis de casos de pacientes con fisura labio-palatina, y relación con agencias dentales entre otras alteraciones.²⁰

En su mayoría los dientes ausentes fueron laterales y premolares superiores. Otras alteraciones encontradas fueron microdoncia, macrodoncia, prognatismo mandibular y dientes supernumerarios. La mayoría con sólo hipodoncia presentaron ausencia de incisivos superiores y algunos inferiores.

Diversos reportes afirman que algunas mutaciones en el gen MSX1, puede causar paladar hendido e hipodoncia al mismo tiempo. La literatura reporta también que la pérdida de la función total del MSX1 en humanos y ratones resulta en hendiduras del paladar secundario y agenesia dental.

La mayoría de los pacientes con hendidura labio-palatina unilateral presentaron hipodoncia con ausencia de uno hasta cinco dientes, principalmente laterales superiores dentro del área de las hendiduras. Fuera del área de la hendidura, los ausentes principalmente fueron los primeros y segundos premolares superiores. Los pacientes con hendidura labio-palatina bilateral presentaron ausencia de más de cinco dientes (oligodoncia) y algunos presentaron también dientes supernumerarios y otros microdoncia.

El patrón de la hipodoncia observado con mutaciones en el gen MSX1 sugiere que este gen es vital en el patrón de desarrollo de solamente algunos dientes seleccionados. En el estudio, la mayoría presentaba agenesias de premolares superiores y laterales superiores.²⁰

En un estudio realizado en Perú, por Mogollón y Huapaya, se evaluó la prevalencia de anomalías dentarias en pacientes con fisura de labio y paladar. La muestra estuvo compuesta de 129 niños con fisura de labio y

paladar, 36 niños presentaron fisura de labio y paladar unilateral en el lado derecho (27.9%), 42 niños en el lado izquierdo (32.6%) y 78 niños de forma bilateral (39.5%).

De estos un total de 112 presentaron agenesia dentaria (86.8%) y 64 presentaron dientes supernumerarios (49.6%), sin embargo 56 pacientes presentaron ambas anomalías (43.4%).

Anomalía dentaria	Nº	%
Agenesia dentaria	112	86.8
Diente Supernumerario	64	49.6
Ambos	56	43.4

Tabla 10. Hallazgos de agenesias y dientes supernumerarios en estudio realizado en pacientes con labio y paladar fisurado.³³

Este estudio reveló una mayor frecuencia de fisura labio alvéolo palatina unilateral y a su vez mayor frecuencia en el lado izquierdo. Aunque el grupo con más agenesias y supernumerarios fue el de fisura de labio y paladar bilateral, los niños afectados con agenesia presentaron en su mayoría la ausencia de 1 o 2 dientes, así como supernumerarios en su mayoría 1 solo diente en exceso.³³

4.4 Meduloblastoma

Es el tumor cerebral maligno más frecuente en la infancia, representa el 20% de los tumores cerebrales infantiles y un 40% de los localizados en el cerebelo, pero representa menos del 3% de los tumores primarios del sistema nervioso central del adulto. Se trata de un tumor embrionario maligno e invasivo del cerebelo, con máxima incidencia entre los 6 y 9 años y con un segundo pico de presentación entre los 20 y 24 años. En edad pediátrica se localiza en la línea media, a la altura del vermix cerebeloso y en edades más avanzadas tiende a localizarse en los hemisferios cerebelosos. Es un tumor con tendencia a la diseminación leptomenígeaependimaria o espinal, lo que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que en la mayoría de los casos precisa realizar radiación de todo el neuroeje.

La frecuencia de diseminación a distancia oscila del 11 al 43%, y es del 93% en las necropsias. El tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor, de ser posible en su totalidad, o en su defecto, de la mayor parte de la masa tumoral. La mayoría de estos tumores producen hidrocefalia, por lo que en la cirugía, o previamente, se precisa la colocación de una válvula de derivación ventrículo peritoneal en un 30-40% de los casos. Tras 48-72 horas de la cirugía se debe comprobar mediante resonancia magnética la cantidad de tumor residual. Posteriormente a la cirugía se recomienda radioterapia con extensión a todo el neuroeje, por la alta incidencia de diseminación neuromeníngea del tumor. ¹⁹

5. Síndromes relacionados a agenesias dentales

5.1 Displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH)

El síndrome es caracterizado por la triada hipohidrosis, oligodoncia e hipotricosis. Otras características suelen estar presentes, tales como labio inferior prominente, episodios de fiebre, asma y dificultad al respirar, descamación de la piel y pérdida auditiva moderada.¹ Este síndrome usualmente está ligado a cromosoma X, el gen afectado es EDA I, (Xq12-q13.1). Facialmente presentan frente prominente, usualmente marcada, puente nasal deprimido que da énfasis al pequeño tamaño de la cara, arrugas y pigmentaciones alrededor de los ojos, las ausencias dentales reducen la dimensión vertical y labios protuberantes.

Cefalométricamente y antropométricamente los estudios han demostrado disminución de la altura facial, paladar, base craneal, huesos maxilares pequeños y orbitas elevadas.

La más común anomalía oral es la ausencia de la mayoría de los dientes deciduos y permanentes, los incisivos centrales superiores y caninos usualmente tienen corona en forma cónica. Frecuentemente uno o más molares pueden estar presentes, más raramente una de ambas arcadas puede estar edéntula. Las mujeres presentan reducción en el número de dientes y coronas más pequeñas que los hombres.

El taurodontismo es frecuente. Debido a la ausencia de dientes el proceso alveolar presenta poco desarrollo. Algunos investigadores han demostrado que la mucosa oral se muestra seca por la disminución en la secreción de saliva y microscópicamente se ha observado aplasia de las glándulas de la mucosa intraoral.³

El tratamiento odontológico precoz es importante para ofrecer una mejor calidad de vida a estos pacientes cuanto más precoz es su diagnóstico más exitoso será el tratamiento que desde luego está enfocado en aspectos protésicos, los cuales de ser posible es conveniente llevarlos a cabo desde edades tempranas, se inicia el tratamiento con la rehabilitación morfológica de los dientes conoides con el objetivo de devolver estética, funcionalidad y retención de la prótesis.²

5.2 Síndrome de Ellis-Van-Creveled

Es una displasia condroectodérmica, es una enfermedad autosómica recesiva resultado del defecto genético en el gen 4p16. Descrito en 1940 por Richard Ellis and Simon van Creveled, las principales características consisten en polidactilia de las manos, condrodisplasia de huesos largos dando como resultado un enanismo acromesomérico, afecta nariz y dientes, provoca anomalías cardíacas congénitas, los pacientes presentan corta estatura, extremidades cortas, cabello fino y escaso y uñas hipoplásicas.

Las manifestaciones bucales incluyen múltiples frenillos, hipoplasia del esmalte, hipodoncia y maloclusión. Los dientes pueden erupcionar y exfoliarse prematuramente ⁴. El hallazgo más común y constante es la fusión de la porción media del labio inferior al margen gingival, por esto no hay un buen fondo de saco presente, la porción media del labio inferior pareciera que tiene una muesca. Han sido encontrado dientes natales en el 25% de los pacientes, los dientes ausentes se observan particularmente en la zona mandibular anterior, el proceso alveolar tiene apariencia serrada, los dientes erupcionados usualmente son pequeños cónicos e irregularmente posicionados, los dientes que no se presentan con forma cónica suelen tener dos cúspides acentuadas por una profunda fisura, en ocasiones se presentan dientes supernumerarios. ³

5.3 Síndrome de Rieger

Es un síndrome autosómico dominante con penetrancia casi completa y expresividad muy variable, dos genes afectados han sido mapeados para este síndrome, RIEG1, en 4q25-q26 y RIEG2 en 13q14 y de acuerdo a esto son dos formas conocidas como tipo 1 y tipo 2 respectivamente. ³

Algunos pacientes tienen surcos supraorbitales prominentes, relativo prognatismo por el bajo desarrollo del maxilar y pérdida de la dimensión vertical debido a hipodoncia. Los defectos oculares incluyen hipoplasia del iris, adherencias iridocorneales, corectopia (pupila desplazada del centro), policoria, embriotoxon posterior (anillo blanco en la periferia de la córnea) y

otros rasgos menos frecuentes como cataratas, desprendimiento de retina y microcórnea. Las anomalías sistémicas asociadas incluyen las malformaciones faciales, anomalías dentarias y piel periumbilical redundante entre otras, aproximadamente la mitad de los individuos afectados desarrollan glaucoma.⁵

El área premaxilar es relativamente poco desarrollada y la reducción del número de dientes en esta área es frecuente, más que en la zona inferior, los incisivos superiores permanentes y segundos premolares son los dientes ausentes de forma más común, coronas con forma cónica en dientes anteriores, paladar fisurado (descrito por Fitch y Kaback) y ocasionalmente frenillo hiperplásico.³

5.4 Síndrome de Hallermann-Streiff

Es un desorden raro caracterizado principalmente por anomalías en cabeza y cara, los pacientes presentan cara parecida a la de un ave, anomalías dentales e hipotricosis, microoftalmia bilateral y corta estatura.⁶ La cabeza presenta forma braquicéfala con abultamientos frontales o parietales, a menudo cataratas bilaterales, nariz prominente y aguzada.⁷

Las anomalías dentales se presentan de un 50 a 80 % de los casos, incluyendo supernumerarios y dientes neonatales, erupción prematura de la dentición primaria, agenesias de la dentición permanente e hipoplasia del

esmalte. Maloclusión por apiñamiento, desplazamiento anterior de los cóndilos o ausencia de éstos, hipoplasia mandibular, elevación del arco del paladar y boca pequeña son otras de las características orodentales.⁶

5.5 Síndrome de Böök

En 1950 Böök reportó el síndrome de Aplasia de premolares, hiperhidrosis y canas prematuras. El síndrome es autosómico dominante con penetrancia completa. La canosidad prematura es el signo más común, aparece usualmente entre los 6 y 23 años de edad con un progreso lento, un tercio de los pacientes presentan cabello blanco en otras partes del cuerpo, el 65% tiene una marcada hiperhidrosis aunque a menudo disminuye severamente en la frente y en las palmas de las manos.

Uno o más premolares están ausentes, con la correspondiente retención de los precursores deciduos.³ Los pacientes pueden manifestar además distalización de los caninos temporales.⁷

5.6 Síndrome de Witkop

Displasia de los dientes y las uñas, fue el primer hallazgo distinguido por Witkop, aunque ya había sido descrito previamente por Weech en 1929. Es caracterizado por principalmente por la ausencia de dientes y uñas, la

evidencia sugiere que este síndrome es de herencia autosómica dominante.

³ El gen involucrado es el MSX1, el cual es importante para el desarrollo de dientes y uñas, mutaciones sin sentido son las que provocan este síndrome.

8

Las uñas de las manos y/o de los pies, son hipoplásicas, con forma de cuchara y de lento crecimiento.

Algunos dientes permanentes están congénitamente ausentes o tienen coronas cónicas, en algunos pacientes los dientes deciduos pueden tener estas mismas alteraciones. Los dientes más ausentes son los incisivos, segundos molares y caninos superiores. El taurodontismo llega a estar presente en los primeros molares permanentes aunque no es una característica comúnmente encontrada, los dientes deciduos tienen cámara pulpar y conductos normales.³

5.7 Incontinencia de pigmento (síndrome de Bloch-Suizberger)

Es una alteración de la pigmentación de la piel algunas veces asociada a malformaciones del ojo, dientes, esqueleto y otros sistemas. Un desorden de esporádica pigmentación está relacionado a cromosoma X, Xp11.21, para una variación IP1 y para IP2, Xq28. Su frecuencia de manifestación está estimada en 1:40 000 mujeres. Debido a que está ligado a cromosoma X, es esencialmente letal en hombres.

El gen de IP2 es llamado NEMO, los hombres con esta mutación presentan osteopetrosis, displasia ectodérmica hipohidrótica, linfedema y deficiencia inmunitaria.

Las manifestaciones orales son advertidas en un 90%, las coronas de los dientes tienen forma cónica en el 30% de los casos y hay ausencias dentales congénitas en el 40%, la erupción retrasada es característica. Tanto la dentición primaria como la secundaria se ven afectadas, se pueden hallar diastemas y ha sido reportada la presencia de labio y paladar fisurado.³

5.8 Síndrome de Coffin-Lowry

Coffin en 1966 y Lowry en 1971 reportaron de forma independiente casos de pacientes con retraso mental y somático, facie característica, manos largas con dedos estrechos y varias anomalías esqueléticas. En 1975 Temtamy unifica los reportes y da el nombre de síndrome de Coffin-Lowry. Este desorden está ligado a cromosoma X, el gen es el brazo corto del cromosoma X, Xp22.2, RSK2, un factor de crecimiento que regula serina treonina cinasa.

Las características faciales cambian llegando a ser más marcadas con la edad, aparecen desde el segundo año de vida. Cabello lacio y áspero en hombres, la frente es prominente y ancho, la protuberancia del occipital es algo plana. Prominentes surcos supraorbitales, hipertelorismo, fisuras palpebrales deprimidas, cejas arqueadas, párpados caídos y algo de hipoplasia mediafacial con relativo prognatismo mandibular. La nariz es

alargada con ancha base y alas acampanadas. Las fosas nasales son antevertidas y pabellones prominentes.

El filtrum se ve elongado y el tabique nasal es ancho. Los labios son anchos y tienen apariencia de puchero, la boca usualmente está abierta. La lengua puede tener un surco profundo en la línea media, se ha encontrado de forma común torus palatino, los incisivos inferiores permanentes frecuentemente están ausentes o tienen corona de tamaño reducido en el 80% de los hombres y en el 20% de las mujeres. Se presenta constantemente maloclusión con sobremordida y se nota una pérdida temprana de los dientes debido a enfermedad periodontal.³

5.9 Displasia dérmica focal (Síndrome de Goltz-Gorlin)

Este trastorno mesoectodental también se reconoce como síndrome de Goltz-Gorling. Desde el punto de vista clínico consiste en alteraciones de la piel que se manifiesta en forma de áreas lineares de hipoplasia con alteración del pigmento, áreas atróficas de piel, papilomas de labios y/o mucosa oral.. Además, los pacientes presentan sindactilia, en ocasiones graves, de los dedos de los pies y de las manos, y anomalías dentales.

Las anomalías dentales incluyen reducción del tamaño de los dientes, alteración de la morfología dentaria y muy a menudo, ausencia congénita de

dientes. Se sugiere que este síndrome se debe a un gen dominante ligado al cromosoma X.⁷

5.10 Trisomía 21 (Síndrome de Down)

En este síndrome las manifestaciones fenotípicas son características, se asocian con retraso psicomotor variable y frecuentemente malformaciones esqueléticas y cardiovasculares, malformaciones hematopoyéticas con susceptibilidad a la leucemia aguda, al hipotiroidismo, epilepsia y a ciertas alteraciones visuales, así como ciertas alteraciones orofaciales.

Entre las características fenotípicas del paciente con SD se encuentran anomalías craneofaciales como la braquicefalia, microcefalia variable con fontanelas grandes y de cierre tardío, aplanamiento occipital, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, hipoplasia o aplasia de senos frontales, micrognatia con puente nasal bajo y tendencia a la presencia de pliegues epicánticos internos.

En la cara se observa un menor desarrollo del tercio medio que del inferior, el paladar duro es alto y profundo, el paladar blando suele ser corto y en ocasiones presenta úvula bífida. Existe una hipotonía en la musculatura periorbicular de los labios, con elevación pasiva del labio superior y el labio inferior está evertido y algo protruido, con el tiempo se vuelven labios gruesos con descamación. Pueden observarse labios resacos y agrietados

relacionados con la respiración bucal, lo cual también facilita la aparición de gingivitis, infecciones en el tracto respiratorio alto, el hábito de la boca abierta contribuye a la respiración bucal, babeo y producirse queilitis angular.

Se observa macroglosia siendo la lengua hipotónica y tiene mayor incidencia a presentarse fisurada, puede presentarse en combinación con lengua geográfica. La remineralización del esmalte se ve relacionada con la concentración de calcio y fósforo en la saliva que presentan tales pacientes, la amilasa que participa en la colonización de la placa dental está disminuida.

Entre las características dentales, está la microdoncia entre un 35 al 55%, en ambas denticiones, las coronas tienden a ser de forma cónica, diastemas comunes por el menor tamaño dental, es frecuente la aparición de hipoplasia e hipocalcificación del esmalte relacionada con el periodo de gestación. La ausencia congénita de algún diente es común (50%). Las ausencias más frecuentes son: terceros molares y segundos premolares. El único diente sin agenesia es el primer molar.

El taurodontismo ocurre con prevalencia entre el 0.54% y el 5.6%. Hay alteraciones en la forma de la corona dental, como fusión entre dientes deciduos, en todos los casos la fusión suele afectar a un incisivo lateral inferior con el canino inferior. En el SD se observa retraso en la erupción dentaria en ambas denticiones.⁹

5.11 Síndrome Van der Woude

Es una condición autosómica dominante asociada con labio y paladar fisurado y muesca en el labio inferior, es causado por la mutación de IFR6 (factor regulador de interferón), las mutaciones de este síndrome también causan síndrome poplíteo pterigium (conjunto de anomalías congénitas caracterizado por fisura palatina, labio leporino, displasia de uña del pie, sindactilia, aplasia de labios mayores y otras anomalías).

5.12 Displasia ectodérmica ectrodactílica (EEC)

El primer reporte del síndrome de ectrodactilia de las manos y pies, conductos lagrimales anómalos con complicaciones oculares, labio y paladar fisurado fue probablemente de Eckholdt y Martens en 1804.

EEC se presenta en 1/50,000 nacimientos, el acrónimo fue acuñado por Rüdiger, los reportes indican que el síndrome es autosómico dominante con reducida penetrancia y expresividad variable. Tres genes están involucrados en este síndrome, EEC1, mapeado en 7q11.2-q21.3. EEC2 en 19p13-q13, y EEC3 en 3q27. Este último es denominado p63, y es el más responsable del síndrome EEC.

La facie es caracterizada por queratoconjuntivitis, desgarro, fotofobia, labio y paladar fisurado. El cabello, pestañas y cejas son escasos.

El labio y paladar fisurado es bilateral en aproximadamente la mitad de los casos, congénitamente faltan dientes permanentes y los presentes tienen forma conoide comúnmente y raramente pueden ser la única manifestación de este síndrome. Los dientes deciduos son normales en número, raramente faltan dientes superiores deciduos, se presenta taurodontismo. La xerostomía debido a que existe reducción de la luz del conducto y la displasia del esmalte contribuyen a alto índice de caries. Un profundo surco en la línea media del dorso de la lengua ha sido descrita con candida y queilitis.³

5.13 Síndrome ADULT

Su nombre proviene del acrónimo de Acro-Dermato-Ungueal-Lacrimal-Tooth (Diente). Este síndrome presenta una considerable coincidencia con EEC, pero aquí hay una cantidad excesiva de pecas y senos hipoplásicos. Hay buena evidencia de que el síndrome resulta de la mutación de p63 con R298Q en el ADN.

Boudghene-Stambouli y Merad-Boudia notaron de forma recesiva herencia sindrómicas caracterizada por hipotricosis, hiperqueratosis, displasia de uñas, dientes pequeños y puntiagudos y varios grados de sindactilia en los dedos del pie.³

5.14 Síndrome Bardet-Biedl (BBS)

Es una enfermedad autosómica recesiva, caracterizada por distrofia de la retina, obesidad, polidactilia post-axial, disfunción renal, dificultad de habla e hipogonadismo.

La prevalencia de BBS varía de forma marcada entre poblaciones, de 1:160,000 en europeos del norte, 1:13,500 y 1:17,500 respectivamente para comunidades de Kuwait y Newfoundland. El fenotipo de BBS evoluciona lentamente desde la primera década de vida.

Oralmente se presenta apiñamiento, paladar alto y arqueado, hipodoncia, maloclusión e hipoplasia del esmalte. Ha sido descrita la observación de anosmia en modelos de ratón, en un estudio de 19 pacientes con BBS nueve presentaron anosmia o hiposmia.¹⁰

Ha sido notada oligodoncia y microdoncia en familiares, un estudio noruego mostró hipodoncia, raíces cortas, tendencia a taurodontismo, cámaras pulpares obliteradas y áreas escleróticas en la mandíbula. Esto fue confirmado por otro estudio escandinavo cuando encontraron que la saliva muestra una capacidad buffer más alta de lo normal.³

5.15 Contractura Dupuytren

Tres generaciones de familias finlandesas fueron investigados por hipodondia con contracturas de Dupuytren, entre 32 miembros 5 tenían contracturas y 4 presentaban hipodondia.³

5.16 Síndrome Kopysc

Kopysc describió en dos parientes mujer y hombre, con hipodondia coronas dentales en forma cónica, cabello escaso, delgado, frágil, hiperqueratosis folicular, hipermetropía. Sudoración normal. Su herencia es probablemente autosómica recesiva.³

5.17 Síndrome Hay-Wells

En 1976 Hay y Wells describieron siete pacientes de cuatro familias con herencia autosómica dominante, anquiloblefaron congénito, principalmente envolviendo los márgenes laterales, atresia de los conductos lagrimales o ausencia de éste, ausencia o uñas distrópicas, pelo escaso, infecciones del cuero cabelludo, pestañas ausentes, labio y paladar fisurado, ausencias dentales y dientes con coronas cónicas, hipoplasia maxilar e hipohidrosis.³

5.18 Síndrome de Rapp-Hodgking

Descrito por Rapp y Hodgking en 1968 se compone de fisura labio-palaltina, escaso pelo, boca pequeña e hipospadias en varones. Es una rara forma de displasia ectodérmica, hipodoncia, forma anormal de los dientes, múltiples caries y erupción retrasada son las principales manifestaciones bucales.³

5.19 Síndrome de polidactilia-dental-vertebral postaxial

Rogers, Temtamy y McKusick reportaron un síndrome de polidactilia en manos, pies y dedos pulgares del pie muy anchos, falanges medias de las manos cortas, falanges distales cortas y arqueadas, vertebras anormales, tortícolis congénita, canal vertebral angosto. El pabellón auditivo externo está malformado, la mandíbula está en prognatismo, las anomalías dentales incluyen dientes invaginados, fusión, macrodoncia, hipodoncia, displasia del esmalte y raíces enanas.²

5.20 Síndrome Ohdo

El síndrome Ohdo compromete un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por discapacidad intelectual y rasgos faciales típicos incluyendo blefarofimosis, este síndrome está caracterizado por estar ligado

a cromosoma X.³ Ohdo en 1986 reportó este síndrome, incluía dientes hipoplásicos, retraso mental, pérdida de la audición, el puente nasal deprimido, pabellón auricular externo decaído y displásico, nariz corta, filtrum alargado, bermellón delgado, microstomía y mandíbula pequeña.

Algunas características variables con anomalías congénitas del corazón, paladar fisurado, clinodactilia con hiperextensión de los cinco dedos, proteinuria y divertículos en la vejiga.²

5.21 Síndrome de Klinefelter

Klinefelter reportó en hombres post-puberales con testículos pequeños, hialinización tubular, azospermia, ginecomastia y elevación de gonadotropinas en la orina,³⁵ En 1959, Jacobs y Strong, describieron en el cromosoma XXY, este síndrome presenta variantes cromosómicas, 47 XXY, 48 XXYY o XXXY, 49 XXXXY, aproximadamente el 80% son 47 XXY y el porcentaje restante corresponde a los mosaicos.³⁶

Las investigaciones cefalométricas, mostraron disminución del tamaño de la calota y de la base del cráneo ángulo goniaco más grande de lo normal.⁴⁵ Ambos maxilares pueden tener prognatismo, Alvesalo y Portin³⁷ encontraron dientes de la segunda dentición con coronas largas y taurodontismo reportado en algunas instancias por Feichtinger y Komatz.^{38,39}

Los hallazgos incluyen paladar fisurado, hernia inguinal, aplasia renal unilateral, microcefalia, opacidad corneal, estenosis aórtica, prolapso de la válvula mitral, pectus excavatum o escoliosis, otras incluyen anomalías de oídos, estrabismo, rotación externa de las piernas, micropene y fisuras palpebrales.^{40,41}

5.22 Síndrome Gardner

Gardner y colaboradores^{42,43} reportaron un síndrome con múltiples poliposis adenomatosa en intestino, osteomas en huesos faciales, quiste epidermoide cutáneo, tumor desmoide e hiperplasia fibrosa de la piel y el mesenterio.

En 97 pacientes con poliposis adenomatosa familiar, 11% tuvieron supernumerarios y/u osteomas, 9% dientes impactados de la segunda dentición.⁴⁴ Utsonomiya y Nakamura encontraron dientes impactados en 35% de pacientes con pólipos intestinales.⁴⁵ Ida et al, en un estudio de 52 pacientes con poliposis coli adenomatosa, reportaron dientes incluidos en un 27%, dientes supernumerarios 21% y odontomas compuestos 11%.⁴⁶

6. Casos clínicos

6.1 Agenesia de premolar inferior

Paciente masculino de 21 años de edad, originario del Estado de México, estudiante de nivel bachillerato, sin antecedentes heredo-familiares de agenesia dental, presentó ausencia del 2°. Premolar inferior del lado izquierdo, el estudio radiográfico realizado a los 17 años reveló ausencia del germen dentario de dicho órgano.

Presentó desviación de la línea media superior e inferior, canino retenido y clase II bilateral división I.

Comienza tratamiento de ortodoncia desde hace 1 año, para lo cual se le practican la extracción del 2°. molar inferior izquierdo de la primera dentición, el cual permaneció en boca debido a la agenesia del germen permanente y de otros órganos temporales persistentes los cuales si presentaban secuencia del germen permanente.



Fig 20. Modelos de estudio a los 12 años 6 meses. Fuente propia

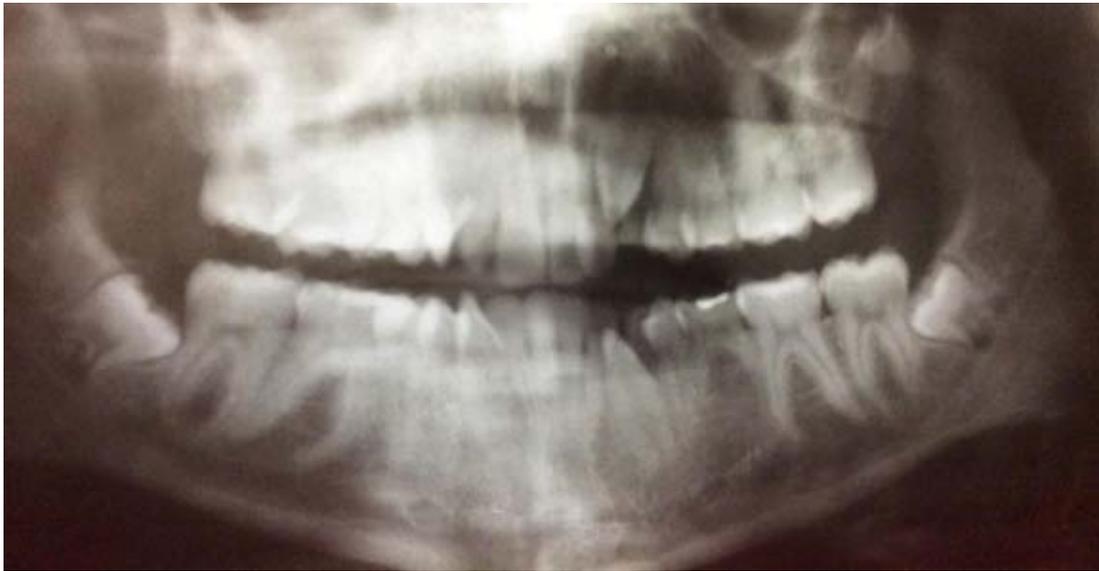


Fig 21. Ortopantomografía tomada a los 17 años, puede observarse el segundo molar inferior izquierdo de la primera dentición y la ausencia del germen del premolar. Fuente propia



Fig 22. Vista oclusal de la arcada inferior, nótese del lado derecho la ausencia del premolar, la extracción del segundo premolar de la primera dentición ha sido aprovechada para el tratamiento de ortodoncia. Fuente propia



Fig 23. Vista oclusal de la arcada superior, donde también se realiza el tratamiento de ortodoncia. Fuente propia



Fig. 24 Vista frontal del paciente con agenesia del segundo premolar inferior derecho. Fuente propia

6.2 Agenesia de incisivo lateral superior

Paciente masculino de 25 años de edad, originario del Estado de México, estudiante de nivel licenciatura, sin antecedentes heredo-familiares de agenesia dental, presenta ausencia del incisivo lateral superior del lado izquierdo, radiográficamente no se observa retención del órgano dentario, se le tomó una radiografía periapical del grupo anterior superior durante la época de erupción del mismo, en la cual no se observó la presencia del germen.

Oralmente presenta línea media superior desviada hacia la izquierda, clase II molar del lado izquierdo y clase I molar del lado derecho.



Fig 22. Agenesia del incisivo lateral superior izquierdo, el canino superior izquierdo ha sufrido desgaste fisiológico aunque su cúspide aun es visible, la disparidad en la oclusión y la desviación de la línea media son notorias. Fuente propia

A la solicitud de opiniones por parte de los especialistas en ortodoncia le ha sido comentado que no es posible la reposición de la línea media debido a que no hay forma de traccionar la arcada, el canino superior izquierdo ha presentado desgaste fisiológico debido a la disparidad de la oclusión y por lo cual la agenesia a simple vista no es tan evidente, no así la desviación de la línea media.



Fig 23. Ortopantomografía donde puede apreciarse la ausencia del órgano dentario 22. Fuente propia

En ninguno de los dos casos se contó con el estudio genético.

Conclusiones:

Las agenesias dentales son una anomalía de importancia en la salud bucal, como se ha relatado en el desarrollo de esta revisión, su ausencia va involucrada desde el hecho que se ve alterada la oclusión y la estética en la cavidad oral, los tratamientos han sido enfocados en casos de mayor cantidad de órganos dentales ausentes, a proveer la funcionalidad pérdida por la falta de dichos órganos y en casos de menos número de órganos ausentes donde la función no se ve tan comprometida, el tratamiento es estético si el paciente así lo desea.

No solamente se ve involucrada la salud oral, el hecho de que dicha alteración provenga de un origen genético da la pauta para que se puedan presentar algunas otras alteraciones, tanto de tipo local como sistémicas, pues un gen está involucrado en el desarrollo de más estructuras.

El conocer la relación de las agenesias con la mutación genética nos puede ayudar como una medida preventiva en pacientes donde detectemos una tendencia heredo-familiar a las agenesias dentales, ya que esto es un factor predisponente a desarrollar alguna de las alteraciones sistémicas mencionadas y la prevención puede estar orientada a la disminución de factores de riesgo y monitoreos que puedan permitir una detección temprana y con ello mejor pronóstico a tratamiento y evolución.

De manera afortunada, la incidencia de este tipo de relaciones es baja, de tal forma que no es necesario alarmar al paciente, aunque desde mi punto de vista es bueno que el profesional de la salud oral sepa esta

información ya que es una alerta que puede ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente, pues de alguna forma puede informarse a este, e invitarlo a evitar la exposición a factores de riesgo, (dieta, estilo de vida, hábitos nocivos) retrasando lo más posible o inclusive evitando la manifestación de la enfermedad y al detectar de manera temprana la presencia de alguna de las alteraciones abordadas pudiera lograrse el recurrir a tratamientos menos agresivos y/o prolongados y hasta pudiera ser mejorada la esperanza de vida.

Los estudios de genética actuales permiten cada vez más establecer correlación entre las agenesias dentales y las alteraciones sistémicas, por lo que es probable que en un futuro próximo se tenga más información al respecto.

Referencias bibliográficas:

1. Alves, N. Oliveira, R.J. Deana, N.F. "Displasia ectodérmica hipohidrótica-un síndrome de interés para la odontología", Int. J. Odontostomat., 6(1):45-50, 2012.
2. Mendel, N., Fuks, J., Levy, T., "Rehabilitación odontológica en la displasia ectodérmica hipohidrótica", DermatolPediatrLat, Vol 7, N°2, 2009.
3. Gorling R.J., Cohen M.M., Hennekam R.C.M., "Syndromes of the head and neck", Fourth edition, Oxford University Press, 2001.
4. Alves-Pereira D., Berini-Aytés L., Gay-Escoda C., "Ellis-Van Creveld Syndrome. Case report and literatura review", Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Jul 1;14(7);E340-3.
5. Blanco G.Y., Méndez S.T.d.J., Fernández A.L., López F.D., Piloto D.I., Hernández S.L.R., "Axenfield-Rieger syndrome associated with glaucoma", Rev Cubana Oftalmol Vo.25 supl.1 (revista en la internet 21/sep/2014, 12:52 pm)
6. Kirzioglu Z., Ceyhan D., "Hallermann-Streiff Syndrome: A case report from Turkey", Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 May 1;14 (5):E236-8.
7. González G. A.J., "Aspectos genéticos de la agenesia dental", (tesina) México D.F. 2006.
8. VinodKumarKhurana MD, RakeshKumarGupta MD, Lekshmi P Kumar MD. "Witkop syndrome: A case report of an affected family", Dermatology Online Journal 18 (6): 2, 2012. Consulta: <https://escholarship.org/uc/item/73v9b1n6>. 21/septiembre/2013, 2:21 pm.

9. Culebras A.E., Silvestre-Rangil J., Silvestre Donat F.J., "Alteraciones odonto-estomatológicas en el niño con síndrome de Down", Revista Española de Pediatría, Vol. 68 N°6 434-439, 2012.
10. Forsythe E., Beales P.L., "Bardet-Biedl syndrome", European Journal of Human Genetics (2013) 21, 8-13.
11. Anneke T. cols. "Mutations in MED12 cause x-linked Ohdo Syndrome, The American Journal of Human Genetics", 92, 401–406, March 7, 2013.
12. Canely V., Gurrola M.B., Casasa A.A., "Manejo interdisciplinario en casos de agenesia de incisivos laterales maxilares", Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría "Ortodoncia.ws edición electrónica diciembre 2009. <http://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2009/art29.asp> 23/sep/2014, 9:10 pm
13. Ochoa-Hernández A.B. y cols. "La vía de señalización de Wnt-B-catenina y su relación con cáncer", Cirugía y Cirujanos, vol 80, núm. 4, julio-agosto, 2012, pp.389-398, Distrito Federal, México.
14. Pineda P., Fuentes R., Sanhueza A., "Prevalencia de agenesia dental en niños con dentición mixta en clínicas odontológicas docente asistencial de la Universidad de La Frontera", Int. J. Morphol, 29(4):1087-1092, 2011.
15. Calva A.M., Acevedo T.M.T., "Revisión y actualización general en cáncer colorrectal", Anales de Radiología México 2009;1:99-115.
16. Lindor N.M., et al. "Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis", Hereditary Cancer in Clinical Practice 2014, 12:7.
17. Vilana R., Forner A., García Á., Ayuso C., Bru C., "Carcinoma hepatocelular: diagnóstico estadificación y estrategia terapéutica", Radiología. 2010;52(5):385-398.

18. Durango L.I., "Plan de cuidados: Carcinoma Hepatocelular (estadio avanzado)", Reduca, Serie Trabajos Adaptación al Grado. 4 (2):135-172, 2012.
19. García C.Z. et al., "Meduloblastoma: aspectos diferenciales entre el tumor infantil y del adulto", MedClin (Barc). 2009;133(12).454-459.
20. Gutiérrez S.J., Torres D.M., Rey J.A., Briceño I., "Análisis mutacional del gen MSX1 en pacientes con FLPNS e hipodoncia". Univ. Med. Bogotá (Colombia), 50 (3); 364-355. Julio-septiembre, 2009.
21. Díaz P.R., Echaverry-Navarrete R.A., "Agenesia en dentición permanente", Rev. Salud pública. 11 (6): 961-969; Diciembre, 2009.
22. Celikoglu M., Miloglu O., Kazanci F., "Frequency of Agensis, Impactation, Angulation, and Releted Pathologic Changes of Third Molar Teeth in Orthodontic Patients". American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons. J Oral MaxillofacSurg 68:990-995, 2010.
23. Cawson R.A., Odell E.W., "Fundamentos de Medicina y Patología Oral", 8a. Edición, Elsevier, 2009.
24. Rivas d.A.R.A., Barrios C.L., "Anomalías de número, forma y tamaño de los dientes (II parte)", publicación en línea. http://www.actamedica.sld.cu/r3_12/pdf/anomalias.pdf (3/10/2014, 2:46 am.)
25. Shimizu T., Maeda T., "Prevalence and genetic basis of tooth agensis", Japanes Dental Science Rewiew, (2009) 45, 52-58.
26. Carlson B.C., "Embriología humana y biología del desarrollo", 4ª. Edición, Elsevier, España, 2009.
27. Gardner E.J., cols., "Principios de Genética", 4a. Edición, LimusaWiley, México, 2007. 20-37: 289-290.
28. Lewin, "Genes: fundamentos", 2ª. Edición, Panamericana, México, 2012.
29. Ringo J., "Genética fundamental", 1ª. Edición, Acribia, España, 2004.

30. Echeverri E.J. y cols., "Agenesia dental: Epidemiología, clínica y genética en pacientes antioqueños", Avances en odontoestomatología, 2013;20(3):119-130.
31. Chen J., et al., "Wnt/beta-catenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development", Developmental Biology, 334 (2009), 174-185.
32. Sapp J.P., "Patología Oral y Maxilofacial", 2ª. Edición, Elsevier, España, 2005.
33. Mogollón T.L.A., Huapaya P.O., "Prevalencia de anomalías dentarias en pacientes con fisura labio alveolo palatina atendidos en el Instituto Especializado de Salud del Niño". Lima, Perú., Odontol. Sanmarquina 2008; 11(2): 56-59.
34. Fajardo J., "Rehabilitación protésica con implantes de la agnesia dentaria", Revista Habanera de Ciencias Médicas 2010;9(3) 717-723.
35. Klinefelter HF Jr et al: "Gynecomastia, aspermatogenesis, without aleydigismansingresesexcreción of follicle-stimulating hormone". J ClinEndocrinol 2:615-627, 1942.
36. Jacobs PA, Strong JA: "A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism". 183:302-303, 1959.
37. Alvesalo L, Portin P: "47,XXY males: Sex chromosomes and tooth sise". Am J Hum Genet 32:955-959, 1980.
38. Feichtinger C, Rosswall B: "Taurodontism in human sex chromosome aneuploidy". Arch Oral Biol 22:327-329, 1977.
39. Komatz Y et al: "Taurodontism and Klinefelter's syndrome". J Med Genet 15:452-454, 1978.
40. De Grouchu J, Turleau C: "Clinical Atlas of Human Chromosomes", 2nded, John Wiley & Sons, New York, 1984.
41. Robinson A. de la Chapelle A: "Sex chromosome abnormalities. In:Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, Rimoin DL et al (eds)", 3rded, Churchill Livingstone, New York, 1996.

42. Gardner EJ: "Follow-up study of a family group exhibiting dominant inheritance for a syndrome including intestinal polyps, osteomas, fibromas and epidermal cysts". Am J Hum Genet 14:376-390, 1962.
43. Gardner EJ: "Discovery of the Gardner syndrome". Birth Defects 8(2):48-51, 1972.
44. Søndergaard JO et al: "Dental anomalies in familial adenomatous polyposis coli". Acta Odontol Scand 45:61-63, 1987.
45. Utsunomiya J, Nakamura T: "The occult osteomatous changes in the mandible in patients with familial polyposis coli". Br J Surg 62:45-51, 1965.
46. Ida M et al: "Osteomatous changes and tooth abnormalities found in the jaws of patients with adenomatosis coli". oral Surg 52:2-11, 1981.
47. Bobié M et al: "An extra chromosome effect on craniofacial morphogenesis in men". Eur J Orthodont 13:329-332, 1991.
48. Tanigushi K, et al., "Mutational spectrum of beta-catenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas". Oncogene, 2002 Jul 18;21(31):4863-71.
49. Lindor N.M., et al, "Colorectal cancer and self-reported tooth agenesis", Hereditary cancer in clinical practice, 2014, 12:7
<http://www.hccjournal.com/content/12/1/7>, 10/10/2014, 2:31 am.
50. http://es.wikipedia.org/wiki/Gregor_Mendel#mediaviewer/File:Gregor_Mendel.png (16/10/2014 12:44 am)
51. Grh.nlm.nih.gov/gene/MSX1 24/08/2014, 8:44 pm
52. Grh.nlm.nih.gov/gene/PAX9 24/08/2014, 8:44 pm
53. Kolenc F.F.J., "Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas responsables de la falta de desarrollo", Med oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:385-95.
54. <http://www.patooral.bravepages.com/biblioHTML/diente/1211Microdonto.html>, 16/10/2014, 10:50 pm.

55. <http://patoral.umayor.cl/patoral/malfdien/DSCN0585.jpg>, 16/10/2014 10:50 pm.
56. http://www.infomed.es/rode/index.php?option=com_content&task=view&id=159&Itemid=28 16/10/2014, 11:12 pm.
57. Alves N., de Oliveira Nascimento C.M., Olave E. "Clinical and Morphological Aspects of the supernumerary Teeth", Int. J. Morphol., 29(3):1040-1046, 2011.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022011000300064 16/10/2014. 11:20 pm.
58. <http://blog.ortoplus.es/dientes-natales-y-neonatales-diagnostico-y-tratamiento/> 16/10/2014. 11:22 pm.
59. http://www.medicinenet.com/colon_cancer/page2.htm 16/10/2014 11:33 pm.
60. <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/el-cancer-/factores-de-riesgo-y-prevencion> 16/10/2014, 11:42 pm.
61. <http://medicinapositiva.com/cancer-de-colon/> 16/10/2014, 11:49 pm.
62. <http://www.medicogetafe.com/medicina-general/digestivo-o-medicina-digestiva-xxx-el-cancer-de-colon-diagnostico-medicos-especialistas-en-getafe/> 16/10/2014, 11:50 pm.
63. http://www.notiese.org/notiese.php?ctn_id=6943 16/10/2014, 11:54 pm.
64. <http://www.coloproctologiauc.cl/2009/12/el-cancer-de-colon-pesquisado-en-etapas-tempranas-puede-curarse-entre-el-80-y-90-de-los-casos/> 16/10/2014, 11:58 pm.
65. http://samarcial.blogspot.mx/2013_10_01_archive.html 17/10/2014 12:27 am.
66. <http://adimircho.blogspot.mx/2013/01/labio-y-paladar-hendido.html> 17/10/2014, 1:47 am.