



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**HIPODONCIA RELACIONADA A CÁNCER OVÁRICO Y
COLORRECTAL, DIAGNÓSTICO TEMPRANO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARIANA SUE GONZÁLEZ GONZÁLEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESORA: Esp. ILIANA IRAÍS VEGA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A Dios:

Por cederme el privilegio de vivir en una gran familia como la mía, por darme las maravillosas oportunidades de ser quien soy e iluminarme el camino.

A mis padres:

Por creer siempre en mí, por estar siempre a mi lado en cualquier momento de mi vida, con su apoyo incondicional que me han brindado siempre. Este trabajo, el término de la licenciatura, y todo lo que soy, es de ustedes y por ustedes. Gracias a ti papá por esas palabras de aliento que me regalabas cuando más las necesitaba. Gracias a ti mamá por estar siempre en esos momentos difíciles, dándome consejos para la vida. Sin ustedes no estaría aquí en este momento. Ambos son mi mayor ejemplo. Los amo.

A mis hermanos:

Por compartir tantos momentos de inmensa felicidad y alegría que le dan sentido a mi vida, por ser tan importante influencia para mi persona. Sin ustedes la vida no sería vida. Los amo.

A mis compañeros de la facultad:

Por hacerme sonreír en situaciones difíciles y compartir todas esas emociones que nos invadieron y hacer de todo esto los recuerdos más felices.

A la Dra. Luz:

Que con su ejemplo me inspiró en la realización de este trabajo.

A la Dra. Iliana:

Quien dirigió mi tesina y me dedicó un poco de su tiempo.

A la Universidad:

Mi segunda casa. Por brindarme la oportunidad de ser una profesionalista egresada de la máxima casa de estudios.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	5
I. ANATOMÍA	
1.1 Ovario	8
1.2 Intestino grueso	12
II. FISIOLÓGÍA	
2.1 Ovario	19
2.2 Intestino grueso	25
III. ODONTOGÉNESIS	
3.1 Morfogénesis	28
IV. HIPODONCIA	
4.1 Definición	36
4.2 Etiología	36
4.3 Incidencia	37
4.4 Prevalencia	38
V. CÁNCER OVÁRICO	
5.1 Definición	39
5.2 Etiología	39
5.3 Clasificación	41
5.4 Epidemiología	42
5.5 Incidencia	42
5.6 Prevalencia	43
VI. CÁNCER COLORRECTAL	
6.1 Definición	44
6.2 Etiología	44
6.3 Clasificación	45
6.4 Epidemiología	46
6.5 Incidencia	47
6.6 Prevalencia	47
VII. GENES ASOCIADOS A LA HIPODONCIA, CÁNCER OVÁRICO Y COLORRECTAL	
7.1 Base genética del cáncer	48
7.2 Mutaciones genéticas que originan la hipodoncia, el cáncer ovárico y colorrectal	50
VIII. CONCLUSIONES	65
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

INTRODUCCIÓN

La hipodoncia es una anomalía de la dentición que se manifiesta en la cavidad oral como la ausencia de dientes, es asintomática, siempre que no esté relacionada a algún síndrome. El cáncer es una enfermedad que atenta contra la vida de quien lo padece.

En la actualidad, el genotipo de cada individuo puede ser analizado con diferentes estudios genómicos para identificar las diferentes mutaciones o anomalías a las que son susceptibles los cromosomas, con el fin de prevenir o tratar de evitar las enfermedades a las que se está, por herencia, predispuesto a padecer.

Este texto tiene la finalidad de que el lector conozca los fundamentos para poder relacionar la hipodoncia con el desarrollo del cáncer ovárico y cáncer colorrectal. Si la hipodoncia fuera un marcador de riesgo para desarrollar cáncer, podría detectarse éste, en estadios tempranos donde los tratamientos utilizados eleven el pronóstico de supervivencia de los pacientes.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los seres humanos sin duda han luchado contra el cáncer a través de su existencia. Una de las primeras descripciones escritas sobre el cáncer y su tratamiento, se encuentra en un papiro egipcio que data alrededor del año 3000 a.C.¹

A través del tiempo han surgido personajes importantes que han contribuido con grandes descubrimientos para la detección y tratamiento del cáncer.

1851 La primera descripción de células malignas en el esputo fue reportada por W. H. Washe.²

1881 El primer gastroscopio, un instrumento que se introduce al esófago y se utiliza para visualizar y detectar el cáncer en el esófago bajo y el estómago, fue creado por Jan Mikulicz-Radecki.³

1896 Franz Konig, un cirujano alemán, utilizó la radiografía con rayos X para visualizar una pierna amputada. Konig determinó que la pierna amputada contenía un sarcoma de la tibia. Rápidamente los rayos-X se convirtieron en la herramienta para visualizar y diagnosticar tumores dentro del cuerpo.^{4,5}

1917 El General Alfredo Breceda, gobernador en ese entonces del Distrito Federal, adquirió la primera carga de radium con que se contó en México para el tratamiento del cáncer.⁶

1924 Hans Peter Hinselmann creó el primer colposcopio. Que consiste de un instrumento introducido a la vagina y utilizado para visualizar y detectar el cáncer de la vagina y del cuello de la matriz (cervicouterino)⁷

1941 George Papanicolaou presentó el estudio que lleva su nombre como un método para diagnosticar carcinomas del tracto genital femenino.⁸

1945 George N. Papinicolaou y Victor F. Marshall utilizaron la citología urinaria, o examen de las células y otros materiales en la orina, para diagnosticar el cáncer de vejiga.⁹

1949 Ulises Valdéz fundó el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en México.⁶

1951 Se fundó la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos por un entusiasta grupo de médicos de los cuales la mayoría laboraban en el Pabellón 13 del Hospital General de México.⁶

1956 Se contó con la primera bomba de Cobalto en México y la tercera en América Latina para el tratamiento de cáncer en el INC.⁶

1967 La prueba de sangre oculta en las heces fecales (Fecal Occult Blood Test (FOBT) en inglés) es utilizada para detectar los cánceres de colon y recto, fue elaborada por el Dr. David Greigor.¹⁰

1969 La colonoscopia retrógrada del colon entero fue ejecutada exitosamente por el Dr. William Wolff y sus socios¹¹

1971 Un radio inmunoensayo (radioimmunoassay- RIA, en inglés), elaborado para detectar la alfafetoproteína (AFP), fue creado como examen de detección por Ruoslahti y Seppala. La AFP es un marcador tumoral que comúnmente se encuentra a niveles elevados en personas con cáncer del hígado y del testículo¹²

1972 La tomografía computarizada o TC (Computerized Tomography scan en inglés) fue elaborada por Godfrey Hounsfield. La TC utiliza a los rayos-X y un análisis por computadora, para generar imágenes que representan “cortes” o secciones transversales a través de los órganos de interés. La TC se utiliza para diagnosticar varios tipos de cáncer.¹³

1973 La resonancia magnética, produce imágenes computarizadas del cuerpo y son utilizadas para diagnosticar varios tipos de cáncer. Fue elaborada por Paul Lauterbur y Peter Mansfield. Las imágenes se basan en diferentes señales obtenidas de diferentes tipos de tejidos sujetos a un potente campo magnético.¹⁴

1974 La primera máquina de tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography o PET scanner, en inglés) fue creada por Michael Phelps y Ed Hoffman. Esta máquina crea una imagen computarizada de alta resolución, la cual puede ser utilizada para diagnosticar cáncer. Las imágenes de PET están basadas en la detección de radiación emitida por ciertos químicos introducidos al cuerpo. El PET tiene la capacidad de proveer información sobre la actividad bioquímica. Esto permite distinguir células crecientes (como las de un tumor).¹⁵

1983 Robert Bast y su laboratorio desarrollaron un inmunoensayo para detectar el marcador tumoral CA-125. El CA-125 es una glucoproteína la cual puede ser detectada en el suero de la sangre humana. La prueba asiste en el diagnóstico de algunos tipos de cáncer de ovario y también se utiliza para darle seguimiento a los mismos.¹⁶

1988 Ritter y asociados lanzaron una prueba para la detección del virus del papiloma humano (VPH) en las células del cérvix o cuello uterino.¹⁷

1993 Los doctores Parsons y Lense desarrollaron la sonohisterografía para diagnosticar el cáncer de endometrio uterino. En este procedimiento se expande el útero con líquido y se obtienen las imágenes a través de una sonda de ultrasonido introducida en la vagina (estudio ultrasonográfico transvaginal).¹⁸

1995 Las primeras hebras de ADN, fueron utilizadas para medir los niveles de expresión genética en plantas. Esta tecnología ha avanzado y está siendo estudiada por su habilidad para detectar el cáncer en los seres humanos como una posible opción de tratamiento para los pacientes con esta enfermedad.^{19, 20}

ANATOMÍA.

Ovario

El sistema reproductor femenino está compuesto por:

- * Órganos genitales internos:²¹ Figura 1.
 1. Glándulas sexuales (ovarios)
 2. Trompas uterinas
 3. Útero
 4. Vagina
- * Órganos genitales externos:²¹
 1. Conformados por la vulva y órganos anexos.

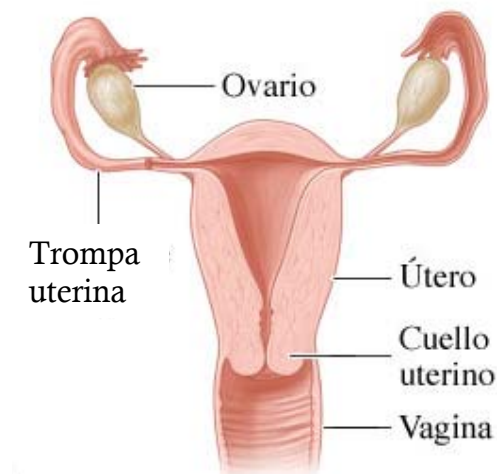


Figura. 1. Aparato reproductor femenino²²

El ovario es una glándula sexual femenina que elabora el ovocito secundario (secreción externa) y posee un parénquima endócrino que lleva a cabo la secreción interna.²¹

Secreción externa. Se realiza a partir de la liberación del ovocito secundario para llevarse a cabo la fecundación y la transformación del cuerpo amarillo, de no ser así, el cuerpo amarillo desaparece a los 10 días y aparece el ciclo menstrual.²¹

Secreción interna. Ésta se produce de manera alternativa durante el ciclo menstrual produciendo los folículos, posteriormente los cuerpos amarillos que liberan hormonas hacia la sangre. Durante el periodo reproductivo aseguran la sucesión de los ciclos menstruales, así como la anidación del huevo fecundado y el curso del embarazo.²¹

Localización

Existen dos ovarios, derecho e izquierdo, localizados en la pelvis menor, por debajo del estrecho superior de 8 a 10 mm, adelante y laterales al recto, por detrás del ligamento ancho del útero. Se encuentran a unos 15 ó 20 mm por delante de la articulación sacroilíaca y 1 ó 2 cm por encima y delante del borde anterior del músculo piriforme. Esta localización es el resultado de la migración que comienza en la región lumbar, medialmente al mesonefros, donde la glándula encuentra su posición definitiva por lo común al 9º mes de vida intrauterina.²³

Descripción

El ovario tiene forma ovoide, con una longitud de 2.5-4.5 cm y un espesor de 0.5-1 cm con:²¹

- * Una cara lateral y una cara medial.
- * Un borde libre, posterior delgado y un borde mesovárico, anterior e hiliar.
- * Dos extremidades, superior, tubárica e inferior, uterina.

El eje del ovario es oblicuo de lateral a medial, de arriba hacia abajo y de adelante hacia atrás. La glándula es de color blanco rosado y su superficie está levantada por el desarrollo regular de los folículos ováricos.²³

Medios de fijación

Son 4 los ligamentos que fijan al ovario a la pared lumbopelviana y a otros genitales internos:²⁴

1. Ligamento suspensorio del ovario (infundíbulo-pélvico).

Contiene fibras conjuntivomusculares, los vasos principales del ovario y una envoltura peritoneal. Fijado a la fosa ilíaca, extremidad tubárica del ovario, infundíbulo de la trompa uterina, peritoneo del ligamento ancho y queda unido al estrecho superior de la pelvis.

2. Mesosálpinx.

Se extiende desde el borde mesovárico al infundíbulo de la trompa uterina. Es un ligamento de coaptación más que un ligamento de sostén.²⁴

3. Ligamento propio del ovario (útero-ovárico).

Cordón redondeado tapizado por el peritoneo de la hoja posterior del ligamento ancho. Asegura la orientación del ovario y lo hace solidario del útero.²⁴

4. Mesovario.

Formado por la hoja peritoneal posterior del ligamento ancho. El peritoneo se detiene alrededor del hilio del ovario, donde se irrumpe bruscamente en contacto con el epitelio ovárico, siguiendo la línea de Farre-Waldeyer. Esta disposición es tal que el ovario es un órgano intraperitoneal no tapizado. Las células cancerosas pueden partir de esa superficie o fijarse en ella provenientes de otros cánceres abdominales: como el de estómago o intestino grueso.²⁴

Vasos y nervios

Arterias

La arteria principal es la arteria ovárica, rama de la aorta abdominal. Accesoriamente están las ramas ováricas que provienen de la arteria uterina.²¹

La arteria ovárica (arteria uteroovárica) se origina de la aorta, por debajo de las arterias renales, acompañada de las venas ováricas. Pasa delante y lateral al uréter, dando ramas ureterales y atraviesa la parte lateral de la fosa iliolumbar. Cruza vasos ilíacos externos y forma parte del ligamento suspensorio del ovario. En contacto con el sistema genital, da ramas tubáricas y ramas ováricas que penetran en el hilio de la glándula en su parte anterior.²¹

Rama ovárica (arteria tuboovárica) que se origina de la arteria uterina en el ángulo superolateral del útero. Acompaña al ligamento propio del ovario y mesovario para llegar al ovario. Aquí se anastomosa con la arteria ovárica y con la rama tubaria de la arteria uterina.²¹

Venas

En su origen constituyen una red compleja formada por vénulas en espiral y componen un pseudoplexo (Pouilhes)²¹. Esta red es tributaria de dos conectores:

1. Colector uteroovárico, drenado por las venas uterinas y luego por la vena ilíaca interna.²¹
2. Un colector formado por numerosas venas ováricas anastomosadas: el plexo pampiniforme. Estas venas ocupan el ligamento suspensorio del ovario, ascienden hacia la red lumboaórtica y desembocan en la vena cava inferior a la derecha y en la vena renal a la izquierda.²¹

Linfáticos

Cinco o seis troncos emergen del hilio. Siguen las venas ováricas y llegan a los ganglios aórticos de la región lumbar de ambos lados, desde la bifurcación aórtica hasta el nivel de las arterias renales.²³

Nervios

Acompañan a la arteria ovárica, formando un plexo periarterial denso, el plexo ovárico, cuyos ramos provienen del plexo mesentérico superior y del plexo renal. Estos nervios son vasomotores y sensitivos, vectores posibles de dolores ováricos.²³

Intestino grueso

Es la porción del conducto alimentario que continúa al yeyunoíleon y se extiende hasta el ano. Morfológicamente abarca un segmento proximal de mayor longitud, llamado colon, otro intermedio o recto y uno final o conducto anal.²³ Figura 2.

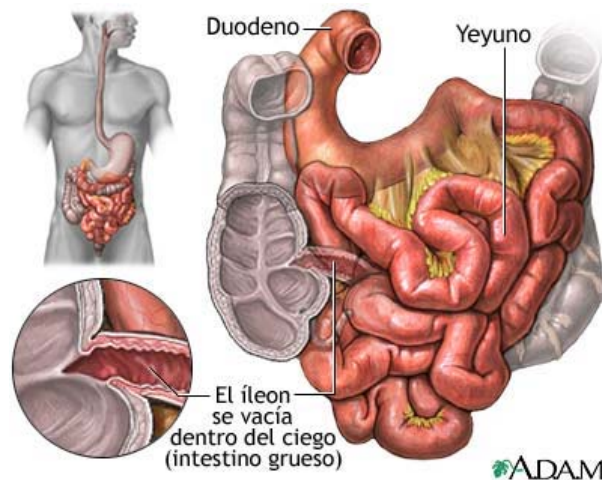


Figura 2. Conexión del intestino delgado con el intestino grueso.²⁵

Colon

Se extiende desde la fosa ilíaca derecha hasta la altura de la tercera vértebra sacra. En su trayecto describe una especie de cuadro que enmarca al yeyunoíleon y cuya longitud total varía de 1.50 a 1.80 m. Su diámetro disminuye gradualmente; al inicio mide 8.5 cm y termina en 2.5 cm aproximadamente.²³

Configuración externa, relaciones y trayecto

El colon consiste en un tubo revestido por serosa peritoneal, que, longitudinalmente se encuentra recorrido por tres bandas de poco menos de 1 cm de anchura, llamadas tenias del colon. El segmento comprendido entre cada dos tenias presenta surcos perpendiculares a su longitud, que limitan entre sí porciones dilatadas, que le dan un aspecto “abollonado”, y reciben el nombre de haustras. Figura 3. La serosa que lo reviste presenta a manera de “colgijes”, una serie de bandas de tejido graso llamadas apéndices epiploicos.²³

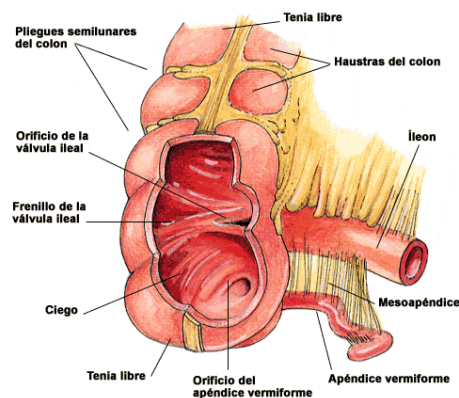


Figura 3. Intestino grueso. Partes anatómicas del ciego.²⁵

El colon se inicia en la fosa ilíaca derecha mediante una dilatación sacular, llamada ciego, continúa con el nombre de colon ascendente y llega al hígado. Aquí al formar la flexura derecha (hepática), se dobla y se dirige a la izquierda hasta la base del bazo; este segmento se llama colon transversal.²¹

Luego se dobla nuevamente, forma la flexura izquierda (esplénica) y llega a la fosa ilíaca izquierda; llamado colón descendente. Figura 4. A partir de este punto toma el nombre de colon sigmoide, el que a su vez se continúa con el recto.²¹

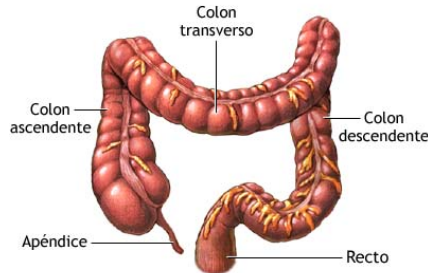


Figura 4. Divisiones anatómicas del intestino grueso.²⁵

Del ciego se desprende una prolongación tubular, cuya forma es parecida a la del gusano, por lo que recibe el nombre de apéndice vermiforme.²¹

Colon ascendente

Este segmento del colon continúa hasta el extremo del ciego; conforme asciende, se torna un poco más dorsal. Su longitud media es de unos 20 cm. Las tenias se encuentran perfectamente diferenciadas: una recorre la línea media de la cara anterior; de las otras dos, una es dorsomedial y la otra es dorsolateral.²³

Colon transverso

El colon transverso mide entre 40 y 50 cm y continúa al colon ascendente, con el que forma la flexura cólica derecha. Se dirige hacia la izquierda aplicado a la pared abdominal posterior, de la que se separa cuando alcanza la aorta; después se aleja de ella, se dirige hacia arriba y a la izquierda, hasta alcanzar la base del bazo, donde forma la flexura cólica izquierda.²⁴

La flexura cólica derecha adopta una posición dorsocaudal al hígado, ventral al riñón derecho, lateral al duodeno y medial al diafragma; generalmente, se une a éste último mediante un ligamento llamado frenocólico derecho. La flexura cólica izquierda, más alta, más profunda y más aguda, se une al diafragma mediante el ligamento frenocólico izquierdo. En este ligamento y en la cima de la flexura se apoya el bazo. La flexura cólica izquierda queda situada entre el estómago, por delante, el riñón y diafragma, por detrás.²¹

Colon descendente

Situado más profundamente que el ascendente, se extiende de la flexura cólica izquierda a la cresta ilíaca, en cuyo lugar se continúa con el colon sigmoideo; desciende casi verticalmente aplicado a la pared dorsolateral del abdomen. Su longitud media es de 20 cm y su diámetro de 3 cm. Las tenias están diferenciadas pero conforme desciende se tornan menos nítidas.²⁴

Colon sigmoide

La tenia lateral se observa fusionada con la ventral; los haustrs pierden prominencia hasta que prácticamente desaparecen; y los apéndices epiploicos, numerosos y gruesos en casi toda esta parte del colon, son escasos o ausentes ya cerca del recto.²⁴

Vascularización e inervación.

El colon es irrigado por ramas procedentes de las arterias mesentéricas superior e inferior. La mesentérica superior emite, por su concavidad o cara derecha, dos ramas: una caudal, la arteria ileocólica, y otra craneal, la cólica derecha; craneal a ésta, por su cara ventral emite a la cólica media.²¹

La arteria cólica izquierda asciende en dirección de la flexura cólica del mismo lado. En su trayecto, la arteria cólica izquierda se adosa en un segmento a la vena mesentérica inferior, formando con ella una arcada vascular (de Trietz).²¹

La circulación venosa de la mitad derecha del colon es totalmente satélite de la arterial. Las venas ileocólicas, cólicas derecha y media desembocan en la concavidad de la vena mesentérica superior, aunque a veces las dos últimas pueden hacerlo directamente en la porta.²¹

La circulación linfática, es satélite de la venosa, primero va a los linfonodos paracólicos cercanos a la arteria marginal. Hay grupos especiales cuyo nombre alude a su situación y relación con los vasos ileocólicos, prececales, retrocecales y apendiculares.²¹

Las fibras autónomas, tanto simpáticas como parasimpáticas, se integran en los plexos perivasculares, los que a su vez proceden de los plexos celiaco, mesentérico superior y mesentérico inferior.²¹

Recto

Localización

El recto es la parte del intestino grueso que continúa al colon; se extiende en sentido distal, hasta la fascia del elevador del ano, donde se continúa con el conducto anal. En su parte media se encuentra la ampolla rectal que sirve como almacenamiento temporal de las heces.²⁴

El recto se encuentra situado en la pared posterior de la excavación pélvica, siguiendo muy de cerca la concavidad sacra; se inicia a la altura de la tercera vértebra sacra, y termina casi frente al vértice del cóccix. Su longitud varía de 13 a 15 cm. El diámetro en su parte media (ampolla rectal) es de 4 a 6 cm, es aplanada sagitalmente, haciendo contacto entre sí sus paredes anterior y posterior. En estado de repleción puede alcanzar hasta 8 cm de diámetro.²¹

La forma general del recto es la de un tubo más estrecho en su extremidad craneal que en su extremidad caudal y más amplio en su porción media. Carece de haustros y apéndices epiploicos.²³

En su interior la mucosa que lo reviste es rojiza y constituye repliegues longitudinales, que llegan a desaparecer por completo cuando el recto alcanza su mayor distensión.²³

La túnica muscular del recto también está integrada por una capa periférica de fibras longitudinales y por otra central de fibras circulares. Antes de que el recto penetre en el diafragma pélvico, algunas de sus fibras musculares lo abandonan, constituyendo manojos que se denominan músculos rectococcígeos (posterior), rectouretral y rectovesical, que descansan directamente sobre el músculo elevador del ano. La submucosa es semejante a la del resto del intestino, pero más rica en tejido graso, lo cual favorece su movilidad y/o despegamiento.²³

Vascularización

La arteria rectal superior generalmente se divide en dos ramas, una derecha y otra izquierda. De forma accesoria, el recto recibe por su cara posterior ramos que provienen de la arteria sacra media. Un rico plexo venoso submucoso forma troncos que drenan en las venas rectales superiores, que a su vez dan origen a la arteria mesentérica inferior.²¹

También hay en el recto, venas rectales medias, acompañadas de sus arterias homónimas, que fluyen hacia la vena hipogástrica después de formar un plexo perimuscular craneal al diafragma pélvico. Por último, en la porción caudal se unen a las venas del conducto anal.²³

La anastomosis entre las venas rectales superior e inferior forman una importante comunicación entre los sistemas venosos de la porta y de la cava. Adyacentes a la musculatura rectal se encuentran varios linfonodos pararectales. La linfa sigue el mismo camino que la circulación venosa.²³

Inervación

Los nervios del recto proceden de los plexos rectales superior y medio, los que, a su vez, lo hacen del mesentérico inferior y del hipogástrico inferior, respectivamente.²¹

FISIOLOGÍA.

Ovario.

El ovario produce gametos haploides y diversas hormonas. Producen un número reducido de óvulos que se liberan una vez cada 4 semanas, mismos que están controlados por mecanismos físicos, neurales y endócrinos por las hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas (estrógenos y progesterona) secretadas de forma cíclica. La primera mitad del ciclo se caracteriza por el predominio de estrógenos.²⁶

Durante este periodo un folículo ovárico completa el proceso de maduración y el organismo se prepara para el transporte de gametos y la fecundación. Esta fase culmina en la ovulación a la mitad del ciclo. Le sigue un predominio de progesterona durante el cual el tracto genital se mantiene en un estado favorable para la implantación y desarrollo del cigoto.²⁶

Ciclo ovárico

El ovario es fundamental para la fisiología reproductora de la mujer, libera óvulos maduros durante la vida reproductiva, secreta hormonas relacionadas con la regulación del tracto reproductor, como la progesterona y los estrógenos.²⁶

El ciclo ovárico comprende dos partes: la primera involucra cambios físicos, que dan lugar a la liberación del óvulo a mitad del ciclo y la segunda, los cambios que se producen después de la ovulación.^{26, 27}

La unidad fundamental del ovario es el folículo. Durante la vida fetal se depositan células germinales primordiales del ovario que continúan su proliferación mitótica durante todo el embarazo. Al momento del nacimiento la mitosis ya se ha completado.^{26, 27}

Las células germinales primordiales se conocen como ovogonias. Una vez completada la mitosis entran en su primera división meiótica para convertirse

en ovocitos, al tiempo que quedan rodeadas por células mesenquimales en una membrana basal. Los ovocitos se detienen en el diploteno de la primera profase meiótica y permanecen en este estadio hasta el momento de la vida reproductora de la mujer.^{26, 27}

Se considera que cada día inician este proceso entre uno y cuatro folículos primordiales. El folículo atraviesa una serie de estadios de desarrollo: crecimiento, maduración, ovulación, formación del cuerpo lúteo y degradación en la ausencia de fecundación. El tiempo necesario para completar el ciclo de actividad folicular es de 25 a 35 días. Si no se produce el embarazo la actividad cíclica se pone en evidencia con la menstruación, de modo que un ciclo ovárico se completa entre dos periodos menstruales sucesivos.^{26, 27}

El desarrollo de un folículo se divide en estadios: preantral, antral y preovulatorio. La ovulación se produce a mitad del ciclo y el folículo colapsado se convierte en un cuerpo lúteo por un proceso conocido como luteinización.^{26,27}

Folículo preantral

Cuando el folículo primordial ya ha sido activado para iniciar el desarrollo, se convierte en un folículo preantral. En esta conversión hay un aumento de tamaño considerable de 20 a 200-400 μm . El ovocito primario también aumenta hasta alcanzar aproximadamente 120 μm . Durante esta fase del crecimiento se produce una gran actividad anabólica dentro del ovocito para cargar su citoplasma con los nutrientes que requerirá para su maduración.^{26, 27}

Las células estromales que rodean el ovocito se dividen formando diversas capas de células de la granulosa, secretan una glucoproteína que deja una región alrededor del ovocito sin células llamada, zona pelúcida.^{26, 27}

Las células adyacentes a la lámina basal se multiplican y se diferencian formando capas concéntricas, denominadas teca, alrededor del folículo primario. Las capas externas de las células tecales (teca externa) están formadas por células fibromusculares planas, mientras que las capas internas (teca interna) son más cuboidales. Al final del estadio preantral las células foliculares adquieren receptores para ciertas hormonas.^{26, 27}

Las células de la granulosa desarrollan receptores para los estrógenos y la hormona folículoestimulante (FSH) hipofisaria, las células tecales desarrollan receptores para la hormona luteinizante (LH) hipofisaria. Esta adquisición de sensibilidad es imprescindible para el desarrollo folicular, puesto que todos los estadios dependen del control hormonal.^{26, 27}

Folículo antral

Siempre que los valores de FSH y LH circulantes sean adecuados, cualquier folículo con los receptores apropiados entrará en este estadio de desarrollo.²⁶

Las gonadotropinas, la FSH y la LH son las hormonas encargadas de hacer esta conversión en los folículos. El estadio antral del desarrollo suele durar de 8 a 10 días. Durante este tiempo las capas tecales siguen aumentando de grosor. Las células de la granulosa empiezan a secretar, líquido folicular alrededor del ovocito, el cual forma el antro, que da nombre a este estadio. El ovocito al quedar rodeado por el líquido folicular solo queda unido por un tallo fino en el borde principal de las células.^{26, 27}

Bajo la influencia de las gonadotropinas, las células del folículo antral empiezan a secretar grandes cantidades de hormonas. Tanto las células granulosas como las tecales adoptan las características de tejido secretor de esteroides. Bajo la influencia de la LH hipofisaria, las células de la teca interna sintetizan y secretan los andrógenos, testosterona, androstediona y pequeñas cantidades de estrógeno. Las células de la granulosa convierten los andrógenos en estrógenos.^{26, 27}

Los estrógenos producidos por las células foliculares se unen a estos receptores y estimulan la proliferación de células de la granulosa. Por consiguiente hay más células de la granulosa disponibles para convertir andrógenos en estrógenos.^{26, 27}

Folículo preovulatorio.

A medida que el folículo se acerca al final de la fase antral y se produce la fase de aumento repentino de estrógenos, es preciso que coincidan dos importantes acontecimientos:²⁶

1. Las células de la granulosa deben adquirir receptores para la LH hipofisaria.
2. Los valores circulantes de LH deben aumentar súbitamente.

La síntesis de receptores de LH se produce como respuesta a la FSH hipofisaria y los estrógenos. También es necesario un aumento repentino de estrógenos para que aumente la secreción de LH.²⁶

El estadio preovulatorio solo dura 36 h. Este culmina en la ruptura del folículo y la liberación del óvulo. Poco después del aumento de la secreción de LH, los ovocitos completan su primera división meiótica. En esta división, la mitad de los cromosomas y el citoplasma quedan contenidos en el ovocito secundario.²⁶

La meiosis se detiene de nuevo y el ovocito secundario es ovulado en el estadio de desarrollo. La LH estimula las células de la granulosa para que empiece a sintetizar progesterona, los niveles de estrógenos comienzan a disminuir gradualmente y estas células pierden sus receptores para la FSH y los estrógenos.^{26, 27}

Ovulación

Cuando termina el estadio preovulatorio, el volumen del líquido folicular ha aumentado y el ovocito permanece unido a las células de la granulosa. En el momento de la ovulación y bajo la influencia de la LH, se rompe el folículo, el líquido folicular fluye hasta la superficie del ovario, transportando el ovocito con unas pocas células circundantes. La masa del óvulo se introduce en la trompa de Falopio; con ello se completa la primera mitad del ciclo ovárico.^{26,27} Figura 5.

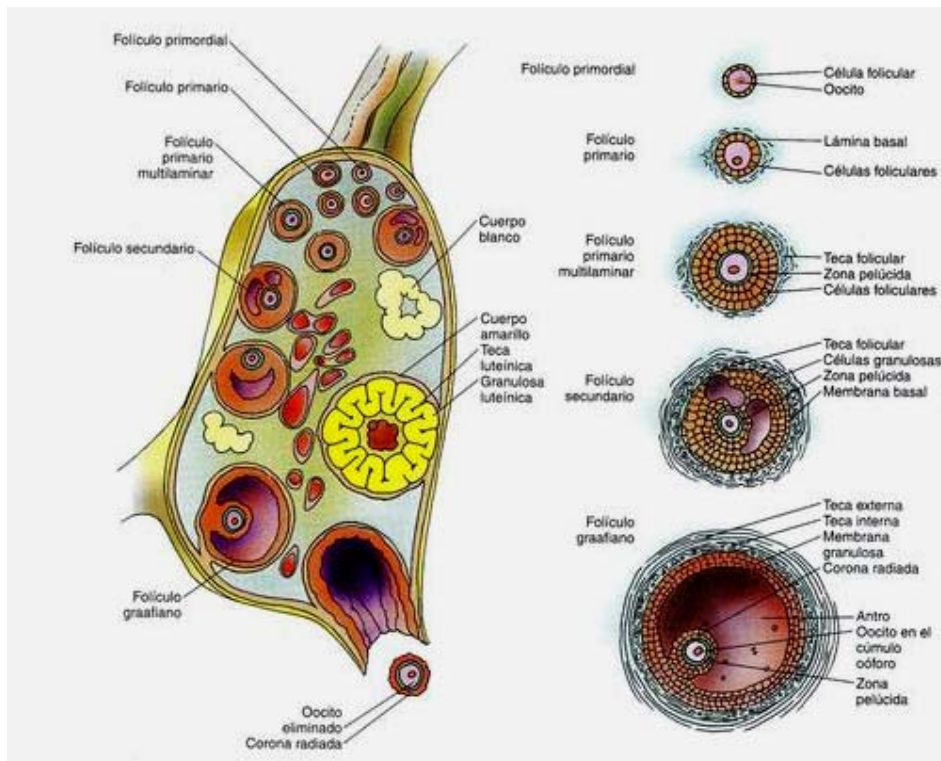


Figura 5. Ciclo ovárico ²²

Formación del cuerpo lúteo.

Después de la salida del ovocito y del líquido folicular, el folículo se colapsa y se forma un coágulo. Por lo tanto, el folículo postovulatorio consiste en una parte central de fibrina rodeada de capas colapsadas de células de la granulosa recubiertas de una cápsula tecal fibrosa. Este folículo se convierte en el cuerpo lúteo.^{26,27}

La formación del cuerpo lúteo depende por completo del aumento repentino de los niveles de LH hipofisaria. Para la función luteínica basta con que los valores basales de LH sean normales.^{26,27}

En las horas siguientes a la expulsión del óvulo, las células foliculares residuales aumentan de tamaño y desarrollan inclusiones de lípidos. El cuerpo lúteo puede crecer hasta medir entre 15 y 30 mm a los 8 días de la ovulación. Las células del cuerpo lúteo secretan grandes cantidades de progesterona aumentando desde $1\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ hasta aproximadamente $6\text{-}8\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ y también una cantidad considerable de estrógenos.^{26,27}

Si el ovocito no es fecundado, al cabo de 10-14 días el cuerpo lúteo degenera, es decir, se colapsan las células luteinizadas, se produce isquemia y muerte celular, esto se relaciona con la consiguiente disminución de la secreción de estrógenos y progesterona. El cuerpo lúteo degenerado deja una escara blanquecina dentro del estroma ovárico que persiste durante varios meses y se conoce como cuerpo blanco o corpus albicans.^{26,27} Figura 6.

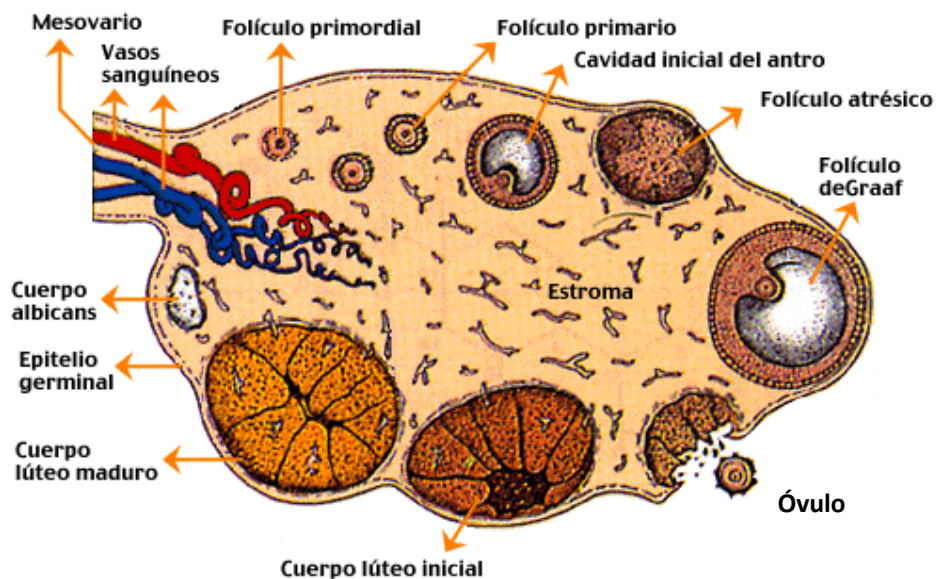


Figura 6. Ovario. Cuerpo lúteo y cuerpo blanco.²²

Intestino grueso

La función del intestino grueso es absorber agua y electrolitos. Actúa como reservorio de materias fecales hasta que son evacuadas. Se encuentra revestido de moco internamente, el cual debe ser secretado en grandes cantidades para lubricar la superficie de la mucosa y permitir el avance de las heces deshidratadas. La mayor función del colon derecho es la resorción de agua y la del colon izquierdo, el almacenaje de las heces.²⁸

Absorción.

El agua se absorbe por un sistema pasivo, el sodio por transportación activa, y el cloro por intercambio iónico con bicarbonato. En cuanto al 5-10% de los ácidos biliares que no son reabsorbidos en el íleon, se completa su absorción en el colon; en condiciones anormales como resecciones o procesos inflamatorios ileales, cuando la cantidad de ácidos biliares rebasa la capacidad de absorción del colon, provocando diarrea al inhibir la reabsorción de agua y electrolitos.²⁹

Excreción.

Elimina metales pesados como plomo y mercurio; las células producen moco que aumenta en los procesos inflamatorios. El agua del quimo que llega a diario al colon, el 10% es excretado por las heces, junto con el sodio, cloro, bicarbonato y potasio que no se absorbieron.²⁹

Motilidad.

Se describen dos tipos de contracciones haustrales y masivas:

1. Las contracciones haustrales, son anulares, lentas, de segmento corto y le dan su aspecto característico al colon; no tiene carácter propulsivo y facilitan la reabsorción del agua y electrolitos.²⁹
2. Contracciones masivas, son ondas originadas en el músculo circular que se desplazan de forma caudal de 1-2 cm/min; se producen 2 a 3 veces durante el día en forma segmentaria alternando con zonas de relajación, tiene carácter propulsivo y conducen el contenido fecal hacia el colon sigmoide; este tipo de onda se observa con mayor frecuencia e intensidad durante los episodios de diarrea y se le denomina “onda de urgencia”.²⁹

Por lo general, cuando el contenido del colon rebasa la unión rectosigmoidea, se presenta el reflejo condicionado de defecación; el reflejo gastrocólico se presenta después de la ingesta de alimento o de agua fría; en ese momento el eje del sigmoides se alinea con el del recto y la materia fecal desciende a éste, causando su distensión que se manifiesta por una sensación de urgencia para defecar; el aumento de la presión rectal estimula los barorreceptores rectales ocasionando la relajación involuntaria del esfínter interno; de forma simultánea se produce una contracción voluntaria del esfínter externo que controla la expulsión o retención de las heces y gases.^{28, 29}

EMBRIOLOGÍA

Odontogénesis

En el desarrollo de los órganos dentarios aparecen sucesivamente dos clases de dientes: los primarios y los permanentes. Ambos se originan de la misma manera.³⁰

Los brotes se desarrollan a partir de brotes epiteliales que empiezan a formarse en la porción anterior de los maxilares y luego avanzan en dirección posterior. Poseen una forma determinada de acuerdo con el diente al que darán origen.³⁰

Las dos capas germinativas que participan en la formación de los dientes son:³⁰

1. *Epitelio ectodérmico*: origina el esmalte.
2. *Ectomesénquima*: forma el complejo dentinopulpar, cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar.

La acción inductora del mesénquima ejercida por diversos factores químicos en las distintas fases del desarrollo dentario y la interrelación entre el epitelio y las diferentes estructuras de origen ectomesenquimático, conducen hacia una interdependencia tisular o interacción epitelio-mesénquima, mecanismo que constituye la base del proceso de formación de los dientes.³⁰

En dicho proceso se distinguen dos fases:

1. La morfogénesis o morfodiferenciación. Consiste en el desarrollo y formación de los patrones coronarios y radiculares, como resultado de la división, el desplazamiento y la organización en distintas capas de las poblaciones celulares, epiteliales y mesenquimatosas implicadas en el proceso.³⁰

2. La histogénesis o citodiferenciación que conlleva la formación de los distintos tipos de tejidos dentarios: esmalte, dentina y pulpa.³⁰

Morfogénesis.

El ciclo vital de los órganos dentarios comprende una serie de cambios químicos, morfológicos y funcionales que comienzan en la sexta semana de vida intrauterina y continúa a lo largo de toda la vida del diente. La primera manifestación consiste en la primera diferenciación de la lámina dental, a partir del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo.^{30,31}

El epitelio ectodérmico bucal en este momento está constituido por dos capas: una superficial de células aplanadas y otra basal de células altas, conectadas al tejido conectivo embrionario o mesénquima por medio de la membrana basal. Inducidas por el ectomesénquima subyacente, las células basales de este epitelio bucal proliferan a todo lo largo del borde libre de los futuros maxilares, dando lugar a dos nuevas estructuras: la lámina vestibular y la lámina dentaria.^{30,31}

Lámina vestibular: sus células proliferan dentro del ectomesénquima, se agrandan rápidamente, degeneran y forman una hendidura que constituye el surco vestibular entre el carrillo y la zona dentaria.^{30,31}

Lámina dentaria: merced a una actividad proliferativa intensa y localizada, en la octava semana de vida intrauterina, se forman en lugares específicos 10 crecimientos epiteliales dentro del ectomesénquima de cada maxilar, en los sitios correspondientes a los 20 dientes deciduos. De ésta lámina también se originan los 32 dientes de la dentición permanente alrededor del quinto mes de gestación. Los primordios se sitúan por lingual o palatino en relación a los elementos primarios. Los molares se desarrollan por extensión distal de la lámina dental.^{30,31}

Los gérmenes dentarios siguen en su evolución una serie de etapas que, de acuerdo a su morfología se denominan: estadio de brote macizo (o yema), estadio de casquete, estadio de campana y estadio de folículo dentario terminal o maduro.^{30,31}

Estadio de brote o yema.

Son engrosamientos de aspecto redondeado que surgen como resultado de la división mitótica de algunas células de la capa basal del epitelio en las que asienta el crecimiento potencial del diente. Estos darán lugar al único tejido de naturaleza ectodérmica del diente, el esmalte.^{30,31} Figura 7.

En la periferia de los brotes se identifican células cilíndricas y en el interior son de aspecto poligonal con espacios intercelulares muy estrechos. Las células del ectomesénquima subyacente se encuentran condensadas por debajo del epitelio de revestimiento y alrededor del brote epitelial.^{30,31}

Desde el punto de vista histoquímico esta etapa se caracteriza por un alto contenido de glucógeno, típico de los epitelios en proliferación.^{30,31}



Figura 7. Estadio de brote o yema.³²

Estadio de casquete

La proliferación desigual del brote a expensas de sus bordes, determina una concavidad en su cara profunda por lo que adquiere el aspecto de un verdadero casquete. Su concavidad central encierra una pequeña porción del ectomesénquima que lo rodea; es la futura papila dentaria, que dará origen al complejo dentinopulpar.^{30,31}

Histológicamente se distinguen las siguientes estructuras:³⁰

- * Epitelio externo
- * Epitelio interno
- * Retículo estrellado

El epitelio externo del órgano del esmalte está constituido por una sola capa de células cuboidales bajas, dispuestas en la convexidad que están unidas a la lámina dental por una porción del epitelio, llamada pedículo epitelial.³⁰

El epitelio interno del órgano del esmalte, se encuentra dispuesto en la concavidad y está compuesto por un epitelio simple de células más o menos cilíndricas bajas. Estas células aumentarán en altura, en tanto, su diferenciación se vuelve más significativa. Se diferencian en ameloblastos, de ahí que suele denominarse epitelio interno, preameloblástico o epitelio dental interno.³⁰

Entre ambos epitelios, por aumento del líquido intercelular, se forma una tercera capa, el retículo estrellado, constituido por células de aspecto estrellado cuyas prolongaciones se anastomosan formando un retículo. Las células están unidas mediante desmosomas, conformando una red celular continua.^{30,31}

Los espacios intercelulares están ocupados por un líquido de aspecto y consistencia mucoide. Químicamente esta matriz extracelular hidrófila es rica en glicosaminoglicanos, fundamentalmente en ácido hialurónico. A esta capa se le asigna una función metabólica y morfogenética.^{30,31}

El tejido conectivo embrionario que hay en el interior de la concavidad, por influencia del epitelio proliferativo se condensa por división celular y aparición activa de capilares, dando lugar a la papila dentaria; futura formadora del complejo dentinopulpar.^{30,31}

La papila se encuentra separada del epitelio interno de órgano del esmalte por una membrana basal, que representa la futura conexión amelodentinaria.^{30,31}

El tejido mesenquimático que se encuentra inmediatamente por fuera del casquete, se condensa volviéndose fibrilar para formar el folículo dental.^{30,31}

Estas estructuras por cambios morfológicos, químicos y funcionales darán origen a todos los tejidos dentarios y peridentarios.^{30,31}

Estadio de campana.

Ocurre entre las catorce y dieciocho semanas de vida intrauterina. Se acentúa la invaginación del epitelio interno adquiriendo el aspecto típico de una campana.^{30,31}

En la etapa inicial, el órgano del esmalte presenta el estrato intermedio, situado entre el retículo estrellado y el epitelio interno. La presencia de esta estructura celular es muy importante para diferenciar la etapa anterior de ésta.^{30,31}

Las células cuboidales del epitelio externo se vuelven aplanadas tomando el aspecto de un epitelio plano simple. Al final de esta etapa, el epitelio presenta invaginaciones provenientes del saco dentario, que aseguran la nutrición del órgano del esmalte. Siendo más evidente en la fase previa a la secreción de esmalte.^{30,31}

Es notable el aumento de espesor en el retículo estrellado por el incremento del líquido intercelular, pero al avanzar su desarrollo su espesor se reduce a nivel de las cúspides o bordes incisales. En zonas donde comienza a depositarse la dentina, se corta la fuente de nutrientes del órgano del esmalte proveniente de la papila. Esta reducción del aporte nutricio ocurre en el momento en que las células del epitelio interno están a punto de segregar esmalte.^{30,31}

El retículo estrellado se adelgaza permitiendo un mayor flujo de elementos nutricionales desde los vasos sanguíneos del saco dentario hacia los ameloblastos que sintetizarán la matriz del esmalte.^{30,31}

El estrato intermedio es más evidente por el mayor número de capas celulares en el sitio que corresponderá a las futuras cúspides o bordes incisales. Formado por cuatro o cinco hileras de células planas con núcleos centrales alargados. Las cuales tienen marcada actividad enzimática de fosfatasa alcalina rica en ATPasa dependiente del calcio.^{30,31}

Las células del epitelio interno o preameloblastos, son células cilíndricas bajas y sus organoides no presentan aún en esta fase una orientación definida. En este periodo morfogénico hay una condensación de fibras argirófilas por debajo y adyacente al epitelio interno del órgano del esmalte llamada lámina basal ameloblástica.³⁰

En este periodo se determina la morfología de la corona por señales específicas del ectomesénquima adyacente o papila dental sobre el epitelio interno del órgano dental. El patrón coronario se establece antes de comenzar la aposición y mineralización de los tejidos dentales.^{30,31}

Los ameloblastos ejercen su influencia inductora sobre la papila dentaria y los odontoblastos comienzan a secretar matriz dentinaria.^{30,31}

La diferenciación de los odontoblastos se realiza a partir de las células ectomesenquimáticas de la papila que evolucionan transformándose primero en preodontoblastos, después odontoblastos jóvenes y por último, odontoblastos maduros.^{30,31}

Cuando se forma dentina, la porción central de la papila se transforma en pulpa dentaria. Esta se caracteriza por presentar fibroblastos jóvenes.^{30,31}

La inervación depende del trigémino, del cual se aproximan delgadas prolongaciones nerviosas en los primeros estadios del desarrollo dentario, pero no penetran en la papila hasta que comienza la dentinogénesis. La inervación inicial es solamente de tipo sensorial.³¹

Con respecto a la irrigación, las agrupaciones de vasos sanguíneos penetran en la papila en la etapa de casquete.^{30,31}

El aumento de capilares y la existencia temprana de fibras nerviosas en la proximidad del ectomesénquima donde se desarrollarán los gérmenes dentarios, está asociada al mecanismo inductivo.^{30,31}

El saco dentario se encuentra formado por dos capas: una célula-vascular y otra externa con abundantes fibras colágenas. Las fibras colágenas y precolágenas se disponen en forma circular envolviendo al germen dentario. La colágena presente es de tipo I y III.^{30,31}

De la capa celular constituida de células mesenquimatosas indiferenciadas derivan los componentes del cemento, ligamento periodontal y hueso alveolar. Tanto la inervación, como la vascularización están destinadas al saco y a la papila. También la lámina dentaria prolifera en su borde más profundo y forma el brote del diente permanente.^{30,31}

Estadio terminal

En esta etapa se identifica depósito de la matriz del esmalte en la zona de las cúspides o bordes incisales sobre las capas de dentina en desarrollo. La elaboración de matriz orgánica es inmediatamente seguida por las fases iniciales de su mineralización.^{30,31}

Para la formación de la corona se depositan laminillas de dentina y luego una de esmalte. El proceso se inicia en las cúspides o borde incisal y paulatinamente se extiende hacia cervical. Una vez formado el patrón coronario y comenzado el proceso de histogénesis, comienza el desarrollo y la formación del patrón radicular.^{30,31}

En la formación de la raíz, la vaina epitelial de Hertwig desempeña un papel fundamental y modelador de la raíz del diente.^{30,31}

La vaina es una estructura que resulta de la fusión del epitelio interno y externo, sin la presencia del retículo estrellado a nivel del asa cervical. La vaina prolifera en profundidad en relación con el saco dentario por su parte externa y con la papila dentaria por la interna.^{30,31}

Cuando se deposita la primera capa de dentina radicular, la vaina de Hertwig pierde su continuidad, se fragmenta y forma los restos epiteliales de Malassez.³⁰

La elaboración de dentina es seguida por la regresión de la vaina y la diferenciación de los cementoblastos, a partir de las células mesenquimáticas indiferenciadas del ectomesénquima del saco dentario que rodea la vaina. El desplazamiento de las células epiteliales de la vaina hacia la zona periodontal comienza con la formación de dentina.^{30,31}

Al completarse la formación radicular, la vaina epitelial se curva hacia adentro para formar el diafragma. Esta estructura marca el límite distal de la raíz y envuelve al agujero apical primario.^{30,31}

HIPODONCIA.

Definición.

Alteración dental del desarrollo. Existen dos tipos: hipodoncia total e hipodoncia parcial. En la primera faltan todos los dientes, puede afectar tanto a la dentición temporal como a la permanente.^{29,33,34}

Es una alteración que suele asociarse a un trastorno generalizado. La hipodoncia parcial es la ausencia congénita de uno o más dientes y es un trastorno frecuente.^{29,33,34}

Etiología

La hipodoncia puede ser el resultado de mutaciones genéticas, que alteran moléculas que conforman la red de señales regulatorias, la morfogénesis y las funciones celulares.²⁹

Pero también puede ser resultado de:²⁹

- * Alteraciones en la lámina dental.
- * Espacio físico muy estrecho, lo cual conlleva el difícil acceso de nutrientes requeridos para el desarrollo de los tejidos.
- * Alteraciones en la funcionalidad del epitelio oral.
- * El mesénquima subyacente no induce al epitelio oral.

Los genes que participan en el desarrollo dental tienen importantes funciones en el desarrollo de otros órganos: esto explica la presencia de agenesia dental en por lo menos 45 síndromes, siendo los más comunes las displasias ectodérmicas. Esta anomalía está ligada al cromosoma X. A la fecha se sabe que existen aproximadamente 250 genes involucrados en el desarrollo dental.^{35, 36}

Por otro lado, mutaciones en el gen PAX9: 219InsG exón 2, A340T exón 2 y 793InsC exón 4 se han relacionado con oligodoncia, involucrando en particular la agenesia de los molares.³⁸

El gen PAX9 pertenece a una familia de factores de transcripción. Se expresa ampliamente en el mesénquima derivado de la cresta neural, involucrado en el desarrollo de las estructuras craneofaciales, incluidas las piezas dentarias.³⁷

Por otro lado la expresión del gen MSX1, en 4p16.1, se observa en el mesénquima odontogénico desde muy temprano e inhibe la diferenciación. Las mutaciones con pérdida de función permiten a las células diferenciarse tempranamente y dejar de proliferar, con la consiguiente falla en la morfogénesis.³⁷

MSX1 y PAX9 son genes que codifican para factores de transcripción que se expresan en el mesénquima después de la iniciación del desarrollo dental como respuesta a señales del epitelio. La agenesia de segundos premolares ha sido asociada con la mutación Arg31Pro del MSX1.³⁸

Otra mutación (Ser105stop) en este mismo gen, se identifica con hipodoncia de premolares y fisura orofacial.³⁸

Incidencia

En un estudio meta-analítico (2004) realizado en población de origen caucásico en Australia, Canadá y Estados Unidos, encontraron que la ausencia de dientes era mayor en Europa (4.6% en hombres y 6.3% en mujeres) y en Australia (5.5% en hombres, 7.6% en mujeres) que en Norte América (3.2% en hombres, 4.6% en mujeres). En el mismo estudio se registraron 1.37:1 más ausencias en mujeres que en hombres; casi siempre las ausencias son unilaterales a excepción de los laterales superiores cuya ausencia es casi siempre bilateral.^{29,39}

Prevalencia

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la hipodoncia es un defecto del desarrollo dental muy común que afecta de un 20%-25% de la población en general.^{39,42,68,69} Esta anomalía afecta principalmente a los terceros molares (38.4%), segundos premolares (7.6%) y laterales superiores, éstos últimos con una prevalencia alta de 51.6 %^{33, 40, 41, 42}

CÁNCER OVÁRICO

Definición

El cáncer de ovario es una neoplasia maligna, frecuente y asintomática, razón por la cual puede causar metástasis a colon, estómago y páncreas.⁴³

Etiología

El cáncer de ovario se origina de tres tipos celulares (células germinales, del estroma o epiteliales). Aunque la mayoría de los cánceres de ovario se producen a partir de la transformación maligna de células epiteliales en la superficie de este órgano.^{51,52} Los tumores del estroma y células germinales, tienen origen celular diferente, su cuadro inicial es distinto y también su evolución natural.⁴⁷

Para que se produzca la iniciación y progresión de la enfermedad se necesitan múltiples factores.⁵²

Existe una hipótesis que postula la ovulación incesante como agente etiológico inicial en el cáncer de ovario. La hipótesis defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia. Esta teoría apoyada por el efecto protector que sobre el cáncer de ovario presentan los anovulatorios, las gestaciones y el efecto favorecedor que sobre esta neoplasia tiene la esterilidad o los niveles elevados de gonadotropinas.^{53,54}

El citrato de clomifeno se utiliza para el tratamiento de la infertilidad en mujeres anovulatorias, que induce la ovulación incesante para lograr un embarazo.^{43, 57}

La respuesta ovulatoria a la terapia cíclica con con éste fármaco parece estar mediada por la producción aumentada de gonadotropinas hipofisarias, las cuales estimulan la maduración y la actividad endócrina de los folículos ováricos junto con el posterior desarrollo y función del cuerpo lúteo. Esto da como resultado un aumento de la liberación de FSH endógena.^{22,49}

El aumento de FSH también es acompañada del aumento de LH.^{54,57} Las altas concentraciones de esta hormona produce el aborto espontáneo en caso de que se lleve a cabo la fecundación durante el tratamiento con este medicamento.⁵⁷

El fármaco estimula el desarrollo de múltiples folículos ováricos y el aumento del número de ovocitos fertilizables.⁵⁸

El tiempo de uso para el tratamiento sólo está recomendado hasta 12 ciclos menstruales, ya que favorece el desarrollo de la neoplasia.^{53,58}

El mecanismo patogénico por el que se produce la malignización a partir de la ovulación incesante se inicia con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro del estroma.^{50,55}

En mujeres con cáncer ovárico hereditario se han identificado dos loci de susceptibilidad: BRCA1, en el cromosoma 17q12-21 y BRCA2 en 13q12-13. Ambos genes oncosupresores producen proteínas nucleares que interactúan con RAD51 que conserva la integridad genómica. Los dos genes son muy grandes y en ellos se han descrito innumerables mutaciones que generan productos proteínicos truncados.^{43,50,55,56}

Los genes mutados pueden ser heredados de cualquiera de los progenitores y por esta razón se necesita conocer en detalle los antecedentes familiares.⁴³

Clasificación

Existen 5 tipos histológicos de tumores epiteliales de ovario: serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras y el tumor de Brenner. Tabla 1. Los tumores epiteliales benignos son casi siempre serosos o mucinosos, suelen ser grandes, bilaterales y quísticos. Los tumores epiteliales malignos por lo general aparecen en mujeres mayores de 40 años de edad.^{51,52}

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES EPITELIALES COMUNES DEL OVARIO	
<i>OMS. Sociedad de Patólogos en Ginecología Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia</i>	
TUMORES SEROSOS	
Benigno	Cistadenoma y cistadenoma papilar Papiloma superficial
Límitrofe (<i>borderline</i>)	Adenofibroma o cistoadenofibroma
Tumores de bajo potencial maligno	Cistadenoma y cistadenoma papilar Papiloma superficial
Maligno	Adenofibroma o cistadenofibroma Adenocarcinoma (adenocarcinoma papilar) y cistadenocarcinoma papilar Carcinoma papilar superficial
TUMORES MUCINOSOS	
Benigno	Cistadenoma
Límitrofe (<i>borderline</i>)	Adenofibroma o cistoadenofibroma
Tumores de bajo potencial maligno	Cistadenoma
Maligno	Adenofibroma o cistadenofibroma Adenocarcinoma y cistadenocarcinoma Adenofibroma maligno y cistadenofibroma
TUMORES ENDOMETRIOIDES	
Benigno	Adenoma y cistadenoma
Límitrofe (<i>borderline</i>)	Adenofibroma y cistoadenofibroma
Tumores de bajo potencial maligno	Adenoma y cistadenoma
Maligno	Adenofibroma o cistadenofibroma Adenocarcinoma Adenoacantoma Carcinoma adenoescamoso Adenofibroma maligno y cistadenofibroma
TUMORES DEL ESTROMA SUPERFICIAL Y ESTROMA DEL OVARIO	
	Adenosarcoma Sarcoma del estroma Tumor mixto mesodérmico (mülleriano), Homólogo y heterólogo
TUMORES DE CÉLULAS CLARAS MESONEFROIDES	
Benigno	Adenofibroma
Límitrofe (<i>borderline</i>)	Adenocarcinoma (carcinoma)
Tumores de bajo potencial maligno	
Maligno	
TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONALES	
	Tumor de Brenner benigno Límite (<i>borderline</i>) (proliferativo)
	Tumor de Brenner maligno Carcinoma de células transicionales
TUMORES MIXTOS EPITELIALES	
CARCINOMA INDIFERENCIADO	
TUMORES EPITELIALES INCLASIFICABLES	Benignos, <i>borderline</i> , malignos

Tabla 1. Clasificación de cáncer epitelial de ovario que realizó la OMS.⁴⁶

Epidemiología

Estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo como:^{29,49}

- * Antecedentes familiares de tumores hereditarios relacionados con los genotipos BRCA1 y BRCA2 que se presentan a edad temprana.
- * Edad (45-65 años, grupos de máxima incidencia).
- * Transtornos funcionales de los ovarios como embarazos o nuliparidad.
- * Inducción de la ovulación por fármacos como el citrato de clomifeno.
- * Factores ambientales. Aunque no se han asociado concluyentemente con el desarrollo de esta neoplasia.

Incidencia

En 2007, se diagnosticaron 22 430 casos nuevos y fallecieron 15 280 mujeres. El cáncer epitelial causa 5% de las muertes por cáncer en mujeres de E.U.; la mayoría de ellas mueren en comparación por la combinación de cáncer cervico-uterino y endometrial. El cáncer epitelial de ovario es la forma más frecuente.^{43,44,45} Tabla 2.

FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS CELULARES DE TUMORES EPITELIALES DEL OVARIO		
<i>Scully R. Tumores del ovario. Armed Forces Institute of Pathology</i>		
TIPO DE EPITELIO	TUMORES BENIGNOS %	CÁNCER OVÁRICO %
Seroso	20-50	35-40
Mucinoso	15-25	6-10
Endometriode	5	15-25
Células claras (mesonefroide)	< 5	5
Brenner (urotelio)	2-3	Raro

Tabla 2. Frecuencia de tumores epiteliales del ovario ⁴⁶

Prevalencia

Los casos familiares comprenden aproximadamente 10% de todos los cánceres de ovario. En comparación con el riesgo de 1.6% de la población en general, las mujeres que tienen un familiar de primer grado que presentan el padecimiento muestran un riesgo de 5%. En familias con dos o más familiares de primer grado afectadas, el riesgo puede rebasar el 50%. Se han identificado dos tipos de cánceres familiares autosómicos dominantes: 1) el síndrome de cáncer mamario/ovárico y 2) el síndrome de Lynch tipo II, que incluye cáncer colorrectal sin poliposis, cáncer endometrial y cáncer de ovario.^{43,50}

CÁNCER COLORRECTAL

Definición

El cáncer colorrectal (CCR) son neoplasias malignas que aparecen de un pólipo adenomatoso en el colon. Estos pólipos usualmente son tumores benignos, pero se vuelven cancerosos con el tiempo.²⁸

La localización preferencial que tiene el CCR es en la región ascendente del colón, seguida por el colon transverso, colon descendente y por último en el recto.⁵⁹

Etiología

La etiología del cáncer colorrectal es heterogénea. Se han descrito factores ambientales y genéticos relacionados con la aparición del CCR.

A grandes rasgos, el estudio del CCR ha demostrado que debe su origen a una mutación germinal de genes reparadores de errores de replicación del ADN. Al perderse el alelo normal del gen en un colonocito, se acumulan distintas mutaciones en todo el genoma, afectando también a los genes alterados en el cáncer esporádico. Se ha propuesto entonces, que la situación de inestabilidad genética existente en estos tumores, actúa acelerando la acumulación de las mutaciones que se requieren para el desarrollo del cáncer.⁶³

Clasificación

El CCR se clasifica en 5 etapas de acuerdo a la extensión de la neoplasia por la mucosa del colon y la generación de metástasis de este mismo.^{28,62}

- * Etapa 0 (carcinoma in situ). Células cancerosas en tejidos superficiales del colon.
- * Etapa I. Células cancerosas fuera de la capa más interna del colon sin diseminación a la pared exterior del colon.
- * Etapa II. Células cancerosas diseminadas fuera del colon a tejidos cercanos, pero no a los ganglios linfáticos.
- * Etapa III. Células cancerosas diseminadas fuera del colon y a ganglios linfáticos, pero no a otros órganos.
- * Etapa IV. Células cancerosas diseminadas fuera del colon y a otros órganos del cuerpo (metástasis).
- * Recurrente. Vuelven aparecer células una vez recibido el tratamiento, pueden presentarse en el colon o en otra parte del cuerpo como el hígado y los pulmones.

Epidemiología

De forma global podemos afirmar que en la mayoría de los tumores esporádicos predominan los factores externos. Solo una pequeña porción corresponden a formas hereditarias como la poliposis adenomatosa familiar (PAF) o el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCHNP).⁶¹ Tabla 3.

FACTORES DE RIESGO DEL CCR ESPORÁDICO Y HEREDITARIO
<ul style="list-style-type: none">• Edad avanzada• Colectomía• Anastomosis uretero-cólica
Factores hormonales: <ul style="list-style-type: none">• Nuliparidad,• Edad avanzada al primer embarazo• Menopausia precoz
Factores ambientales: <ul style="list-style-type: none">• Dieta rica en carnes y grasas y pobre en fibra, folato y calcio• Vida sedentaria• Obesidad• Diabetes Mellitus• Tabaco• Irradiación previa• Exposición a contaminantes ocupacionales (p.e. asbesto)• Ingesta elevada de alcohol
Historia personal de tumores esporádicos <ul style="list-style-type: none">• Historia de pólipos colorrectales• Historia personal de cáncer colorrectal (riesgo de un segundo primario colorrectal del 1,5-3% en los primeros cinco años)• Historia de cáncer de intestino delgado, endometrio, mama u ovario
Historia familiar de cáncer colorrectal (20%) <ul style="list-style-type: none">• Familiares de primer o segundo grado afectados de cáncer colorrectal (sin cumplir los criterios de cáncer colorrectal hereditario)
Historia personal de enfermedad intestinal inflamatoria (1-2%): <ul style="list-style-type: none">• Colitis ulcerosa• Enfermedad de Crohn
CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO (5-10%)
<ul style="list-style-type: none">• Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes fenotípicas• Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCHNP)• Síndromes de poliposis hamartomatosa (síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, síndrome de Cowden).

Tabla 3. Factores de riesgo y causas del CCR esporádico y hereditario.⁶²

Incidencia

El CCHNP es el síndrome genético de susceptibilidad a cáncer más frecuente en la población humana, presenta una transmisión autosómica dominante con penetrancia de 80%. El CCHNP predispone a cáncer en distintos órganos, principalmente hígado. Cerca del 70% de los pacientes con síndrome de Lynch presentan tumores predominantemente en el colon derecho proximales al ángulo esplénico. En el colon tiene una incidencia acumulada de 40% a los 75 años y se caracteriza por su presentación temprana (44 vs 60 años en el CCR esporádico).⁶³

Prevalencia

El CCR es a escala mundial, la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres.^{59,62} En España, en 2002 se produjeron 5,951 muertes por CCR en varones y 5,001 en mujeres.⁶²

Cerca del 80% de los casos de CCR ocurre en forma esporádica, del total de los casos de CCR, del 5 a 10% muestran un patrón de herencia hereditario.^{59,60,61}

En el CCR hereditario destacan principalmente el CCHNP (2%-5%) o síndrome de Lynch y la PAF (menos del 1%)^{59,60,62}

GENES RELACIONADOS A LA HIPODONCIA, CÁNCER OVÁRICO Y COLORRECTAL.

Base genética del cáncer.

El cáncer no es una enfermedad única, sino un nombre que describe las formas más graves de neoplasia, un proceso patológico que se caracteriza por una proliferación celular incontrolada que provoca la formación de un tumor. Sin embargo, para que éste sea considerado maligno, significa que su crecimiento ya no está bajo control y es capaz de invadir tejidos y diseminarse (metástasis) a lugares más lejanos.⁵⁶

Los tumores que no causan metástasis no son cancerosos y se les denominan benignos.⁵⁶

1. Tanto si se produce de forma esporádica en un individuo o de forma repetida en varios miembros de una familia como un rasgo hereditario, el cáncer es una enfermedad genética.⁵⁶
2. En el inicio del proceso canceroso han sido implicados diferentes tipos de genes que incluyen los que codifican:⁵⁶
 - * Proteínas de vías de señalización de proliferación celular.
 - * Componentes del citoesqueleto implicados en el mantenimiento de la inhibición por contacto.
 - * Reguladores del ciclo mitótico.
 - * Componentes de la maquinaria de la muerte celular programada.
 - * Proteínas encargadas de detectar y reparar mutaciones.
3. El cáncer puede producirse por diferentes tipos de mutaciones, como:⁵⁶
 - * La activación de mutaciones de ganancia de función de un alelo de un protooncogén.

- * La pérdida de función de los dos alelos o una mutación dominante negativa de un alelo de un gen supresor de tumor.
 - * Las traslocaciones cromosómicas que causan una expresión errónea de los genes o crean genes quiméricos que codifican proteínas con nuevas propiedades funcionales.
4. Una vez iniciado, el cáncer evoluciona por acumulación de daño genético adicional mediante mutaciones o silenciamiento epigenético de los genes que codifican la maquinaria celular que repara el ADN dañado y mantiene la normalidad citogenética.⁵⁶ Figura 8.

En la mayoría de los cánceres, las mutaciones se producen en una sola célula somática, que comienza a dividirse y desarrolla un cáncer. Cuando el cáncer se produce como parte de un síndrome hereditario, las mutaciones que lo originan se heredan a través de la línea germinal, y por tanto, están presentes en todas las células del cuerpo.⁵⁶

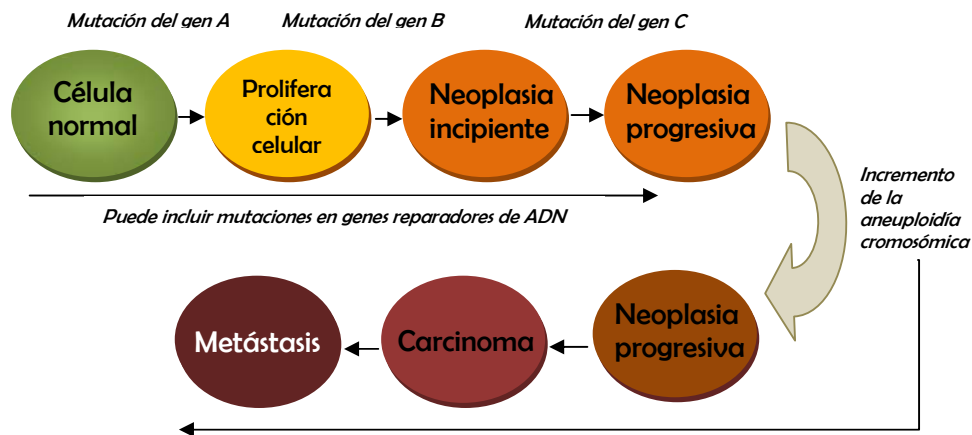


Figura 8. Etapas de la evolución del cáncer. Crecientes grados de anormalidad se asocian con una pérdida secuencial de genes supresores de tumores en varios cromosomas y una activación de protooncogenes, con o sin un efecto concomitante de reparación del ADN.⁵⁶

Es conveniente separar los genes implicados en el cáncer en dos categorías: oncogenes y genes supresores de tumor. Los oncogenes son alelos mutantes (activados) de una clase de genes celulares normales conocidos como protooncogenes, pero también pueden ser genes como los que codifican la telomerasa o que bloquean la apoptosis.⁵⁶

Los oncogenes suelen producirse como consecuencia de mutaciones de ganancia de función que facilitan la transformación maligna por mecanismos como la proliferación, el incremento del aporte sanguíneo al tumor o la inhibición de la apoptosis.⁵⁶

Los genes supresores de tumor, bloquean el desarrollo del tumor regulando el crecimiento celular. La pérdida de función de las proteínas codificadas por los genes supresores de tumor produce una división celular incontrolada y crecimiento celular anormal o una apoptosis alterada.⁵⁶

Mutaciones genéticas que originan la hipodondia, el cáncer ovárico y el cáncer colorrectal.

La dentición en los seres humanos es un sistema constituido por elementos homólogos de estructura similar con diferentes formas y tamaños.⁴²

En este tipo de sistema, alguna de las unidades puede estar ausente por falta de desarrollo, lo que se traduciría como agenesia. El desarrollo de las piezas dentarias es el resultado de un complejo proceso, en el cual interacciones recíprocas y secuenciales entre células epiteliales y mesenquimáticas regulan actividades celulares como la proliferación, condensación, adhesión, migración, diferenciación y secreción que dan lugar a la formación de un órgano dentario funcional.⁴²

Se distinguen tres etapas en la organogénesis:⁴²

- a) *Iniciación*: en la cual un conjunto de células reciben e interpretan información posicional para iniciar la formación de un órgano en el lugar y momento correctos.
- b) *Morfogénesis*: etapa durante la cual las células construyen el rudimento de un órgano.
- c) *Diferenciación*: en esta etapa las células forman las estructuras específicas de ese órgano.

El avance realizado en los últimos años en el conocimiento de los aspectos moleculares de la odontogénesis permite afirmar que el desarrollo de la dentición está bajo un estricto control genético, que determina las posiciones, número y formas de las diferentes piezas dentarias.⁶⁴

Se ha confirmado la presencia de fallas en genes encargados del desarrollo de la odontogénesis.^{37,42,65} En el cual tienen lugar la interacción de 300 genes, según Thesleff.^{36,41}

Las proteínas codificadas por estos genes actúan de diferentes maneras, siendo algunas de las más importantes para el desarrollo los factores de transcripción, las moléculas de señalización, los receptores para éstas y las moléculas de la matriz extracelular. Las alteraciones en cualquiera de estas proteínas pueden producir, en consecuencia, alteraciones en la odontogénesis.^{42,66}

En cuanto estas moléculas actúan en etapas más tempranas en la organogénesis, más grave será el defecto que produce su alteración, causando de ésta manera, una agenesia.^{42,66}

La importancia de la señalización de Wnt para el desarrollo de la dentición en los seres humanos, sugiere que un control complejo de la vía de señalización de Wnt es necesario para un adecuado proceso de odontogénesis, ya que tanto la inhibición como la estimulación de la señalización de Wnt puede conducir a la agenesia dental.⁶⁵

Los factores genéticos que originan la agenesia dental han sido analizados mediante diversos estudios genéticos, extrayendo ADN de familias afectadas, ya sea sólo por hipodoncia o como ha ocurrido en casos extremos, la oligodoncia y anodoncia. La agenesia puede presentarse aislada como la única alteración del fenotipo de un individuo o ser parte de un síndrome, al estar relacionada con otras alteraciones. La agenesia de tipo no sindrómica puede ser esporádica o familiar y poseen diversas formas de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva, y ligada al cromosoma X. La penetrancia se encuentra en discusión si es completamente penetrante o incompleta pero elevada.^{39,42,64} Incluso, algunos autores mencionan que se pueden relacionar algunas otras anomalías dentales como por ejemplo: microdoncia, conforme van avanzando las generaciones, es decir, que las manifestaciones de la hipodoncia en algunos miembros de la familia se heredan y causan otras anomalías dentales a los miembros de la siguiente generación que tengan línea directa con estos como parte de la expresión variable del gen afectado.^{37,40}

El genoma humano completo codifica 20,000 a 25,000 genes organizados en 46 cromosomas, que se presentan por pares; 22 pares autosómicos y un par que determina el sexo X y Y. En el núcleo de cada célula de nuestro cuerpo, que aproximadamente son 10 trillones de células, se encuentran los 23 pares de cromosomas con la información genética que determina todas las funciones celulares esenciales para el desarrollo de la vida, pero también se encuentra información sobre la etiología genética de las diferentes enfermedades que puede llegar a desarrollar un individuo a lo largo de su vida.³⁷

Mediante diversos estudios de ADN como la clonación posicional son fácilmente identificables las aberraciones cromosómicas como delección, traslocación o duplicación bajo el microscopio utilizando tinte. Otra técnica es el mapeo de vínculos donde se localiza el locus del gen de la enfermedad en un cromosoma específico. Este método utiliza varios marcadores para localizar cada locus en el gen mutado.³⁷

Entre los genes candidatos que originan ésta anomalía dental se encuentran MSX1, PAX9 y AXIN2.^{36,39,64,65,67-69} Los primeros dos genes se encuentran estrechamente relacionados con otras anomalías como fisuras orofaciales^{40,67} no sindrómicas, síndromes por mencionar algunos como el síndrome de Witkop y el síndrome de Gorlin^{64,70} y sobre todo en displasias ectodérmicas como la displasia ectodérmica anhidrótica.^{37,64} También se han relacionado los genes PAX9 Y AXIN2 con cáncer colorrectal y cáncer de ovario.^{65,69}

En el caso de MSX1 y PAX9 se han identificado en los alelos de los cromosomas los loci donde ocurre la mutación responsable de la agenesia dental y las diferentes anomalías en las que se ha encontrado una estrecha relación con estos genes.

Los genes *MSX* codifican factores de transcripción con homeodominio que participan en el diseño, morfogénesis e histogénesis de las etapas del desarrollo, y funcionan como represores de la transcripción.^{35,42} Se expresan en células indiferenciadas multipotenciales que están proliferando o muriendo, confieren información posicional y regulan la señalización epitelio-mesénquima en el desarrollo craneofacial.^{35,42,64}

MSX1 se encuentra altamente expresado en el mesénquima de los gérmenes dentales en desarrollo, especialmente durante las primeras etapas.⁷⁰

El gen MSX1 se encuentra localizado en el cromosoma 4, contiene dos exones separados por un intron. Produce 2 polipéptidos y 297 aminoácidos,³⁵ 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.⁴²

Las mutaciones con pérdida de función permiten a las células diferenciarse tempranamente y dejar de proliferar, en consecuencia se produce una falla en la morfogénesis,⁴² asociado a la inactivación de factores de transcripción tales como DLX2 y DLX5 que son proteínas que forman complejos dímeros importantes para el desarrollo de la odontogénesis que ofrecen un mecanismo para la regulación de la transcripción a través de un antagonismo funcional.^{39,70}
Tabla 4.

La mutación identificada por Vastardis, implica una sustitución de un residuo clave en el homeodominio y produce una proteína menos estable, con poca o nula capacidad de unirse al ADN y que pierde su función biológica por el cual el mecanismo de patogenicidad da como resultado la haploinsuficiencia.⁴²

Una mutación identificada fuera del homeodominio indicaría la importancia de la región N-terminal para la interacción de MSX1 con otras proteínas necesarias para la transcripción.³⁵

La selectividad para producir su efecto en determinadas piezas dentarias puede explicarse: por una distinta sensibilidad a la concentración de la proteína en los tejidos de las distintas piezas en desarrollo; por la cronología de la expresión del gen y del desarrollo de las distintas piezas combinadas con la presencia o ausencia de otros genes durante la morfogénesis dentaria.^{68,71}

Según Vastardis, el fenotipo de hipodoncia hereditaria no sindrómica de herencia autosómica dominante se caracteriza por la agenesia de segundos premolares y terceros molares, aunque también pueden estar ausentes otras piezas, la asocia a las mutaciones que se encontraron en el gen *MSX1*, en 4p16.1.⁴²

Mutación	Efecto
G-C, exón 2	Mutación de sentido equivocado, Arg230Pro, En el homeodominio.
C-A nt 752, exón 1	Mutación con pérdida de sentido, Ser104Stop, Proteína truncada a N-terminal del Homeodominio.
C-Ant 605 (contado desde la A del codón de comienzo de la traducción en la región codificante), exón 2	Mutación con pérdida de sentido, Ser202Stop, Proteína truncada desde el homeodominio.
T-A nt 620	Mutación de sentido equivocado, Met61Lys. No altera el homeodominio.

Tabla 4. Mutaciones en *MSX1* que causan agenesia dental.⁴²

El gen *MSX1* es un regulador de p53 que es un gen supresor de tumor y su función es esencial para la estabilización, la acumulación nuclear e induce la apoptosis en células que son incapaces de reparar su ADN.^{66,72}

Park y cols., demostraron que el gen *MX1* también funciona como un represor potencial de progresión del ciclo celular en líneas celulares del cáncer de ovario.⁶⁹

El gen *PAX9* pertenece a una familia de factores de transcripción y se caracteriza por poseer un dominio par (“paired domain”). Este gen ha sido asociado directamente con la agenesia dental ya que se ha demostrado que se encuentra expresado en la cresta neural derivado del mesénquima que desarrolla estructuras craneofaciales, incluidos los dientes.^{36,37}

Se han identificado varias mutaciones en el gen *PAX9*, en 14q12-q13, en las personas afectadas por oligodoncia. Las mutaciones implican pérdida de función y producen el fenotipo por haploinsuficiencia.⁴² Tabla 5.

Mutación	Efecto
InsG219, exón 2	Desplazamiento del marco de lectura a partir del residuo 73 y terminación prematura en el residuo 316.
A-T nt 340, exón 2	Mutación con pérdida de sentido, Lys114stop, proteína truncada que carece de la última alfa hélice de la caja pareada y de toda la región C terminal.
Ins C793, exón 4	Desplazamiento del marco de lectura a partir del residuo 264 y terminación prematura en residuo 315. Cambia el sentido de 51 residuos y remueve los 25 residuos N terminales. No altera la caja pareada.
Delección en 14q de 44-100 kb Abarcando el locus de PAX9. Heterocigota.	Haploinsuficiencia por pérdida de uno de los alelos del gen.
T-C nt 62, exón 2	Leu21Pro, mutación de sentido equivocado en el dominio pareado.
A-G nt 271, exón 2	Lys91Glu, mutación de sentido equivocado en el dominio pareado.
Inserción de 288-bp en el Exón 2	Produce un desplazamiento del marco de lectura a partir del residuo 58 y terminación prematura en el residuo 177.

Tabla 5. Mutaciones en *PAX9* que causan agenesia dental.⁴²

El fenotipo más grave descrito hasta el momento, se debe a la delección heterocigota del locus de *PAX9*; lo que confirmaría el mecanismo de haploinsuficiencia y podría indicar que en mutaciones de sentido equivocado o con pérdida de sentido, las proteínas pueden retener parte de su actividad biológica.⁴²

Otros estudios realizados en familias con hipodoncia revelaron que una inserción anormal en *PAX9* resulta en un aminoácido truncado y esto da como resultado la agenesia dental.^{37,39}

La mutación de inserción fue identificada fuera del dominio par localizado en el exón 2. Esta región altamente conservada se cree que es crítica para la función de las proteínas Pax y es la misma región donde se identificó la primera mutación que conduce a la agenesia dental.^{37,39}

El locus de PAX9 donde se encuentra la mutación se localizó a través del uso de un marcador de tinta fluorescente de oligonucleótidos.³⁹

AXIN2 es un regulador negativo de la vía de señalización Wnt, se expresa durante la odontogénesis en el mesénquima dental, esmalte, mesénquima de la papila dental y en odontoblastos. También hay evidencia de la expresión de Axin2 en los tejidos de colon y ovario que conduce a la formación de carcinomas.^{69,73}

El gen AXIN2 se ha localizado en 17q23-q24, una región que muestra frecuente pérdida de heterocigosidad en el cáncer de mama, neuroblastoma y otros tumores. Las mutaciones en este gen se han asociado con cáncer colorrectal con defectos en el sistema de reparación genética.⁷³

La oligodoncia y la predisposición al CCR y una forma específica de adenocarcinoma endometrioide ovárico (AEO)⁶⁹ son causados por mutaciones en AXIN2, regulador de señalización de Wnt. La señalización de Wnt regula la formación del patrón embrionario y morfogénesis de la mayoría de los órganos. Las aberraciones de regulación de señalización de Wnt pueden conducir al cáncer.⁶⁸

Las mutaciones en AXIN2 son principalmente inserciones o deleciones que codifican repeticiones cortas de oligonucleótidos. La mayoría de los cánceres que se desarrollan mostrando expresión nuclear de β -catenina siguiendo como indicador la vía de señalización Wnt, sin mutación en esta proteína o en el gen APC, responsabilizan a las mutaciones que se presentan como heterocigotos en el alelo de AXIN2. Curiosamente, las mutaciones en la línea germinal de AXIN2 sugieren una predisposición al CCR. Sin embargo el fenotipo principal de esta mutación es la agenesia dental.⁷⁴

El gen Adenomatous Polyposis Coli (APC), cuya pérdida es habitual en el cáncer de colon. Fue identificado hace 10 años en el cromosoma 5 (5q21). La característica más importante del gen es el gran tamaño del exon 15 (6574 bp) lo que representa el 77% de la región codificante.⁶² Su producto es una proteína citoplasmática cuya función primordial consiste en regular las concentraciones intracelulares de β -catenina. La β -catenina se une a la porción citoplasmática de la E-caderina, una proteína de la superficie celular que mantiene la adherencia intercelular; la β -catenina puede pasar al núcleo y activar la proliferación celular.⁶⁶

La β -catenina es una proteína estructural que forma parte de las uniones entre células epiteliales vecinas. La β -catenina se une a la E-cadherina, que a su vez se unen al citoesqueleto de actina de la célula, constituyendo así un fuerte ensamblaje que conecta las células entre sí.^{75,76} También forma parte de la regulación de las vías de señalización de Wnt.⁷⁷ Figura 9.

La β -catenina es una componente importante de la vía de señalización Wnt, este último factor puede desencadenar la proliferación celular mediante la unión a su receptor y la transmisión de señales que evitan la degradación de la β -catenina, lo que permite que ésta pase por el núcleo celular donde, en combinación con otra molécula denominada factor de células T (TCF), actúa como un activador de la transcripción. En las células en reposo no expuestas a las señales Wnt, la β -catenina citoplásmica se degrada por la acción de un complejo de destrucción del que forma parte APC. En estas células, APC impide la señalización a través de la destrucción de la β -catenina. Cuando se produce una pérdida de APC (en las células malignas), la β -catenina no se degrada y la respuesta a la señalización Wnt se mantiene activada de forma permanente. Figura 9. Esto conduce a la transcripción de los genes que favorecen el crecimiento.⁶⁶

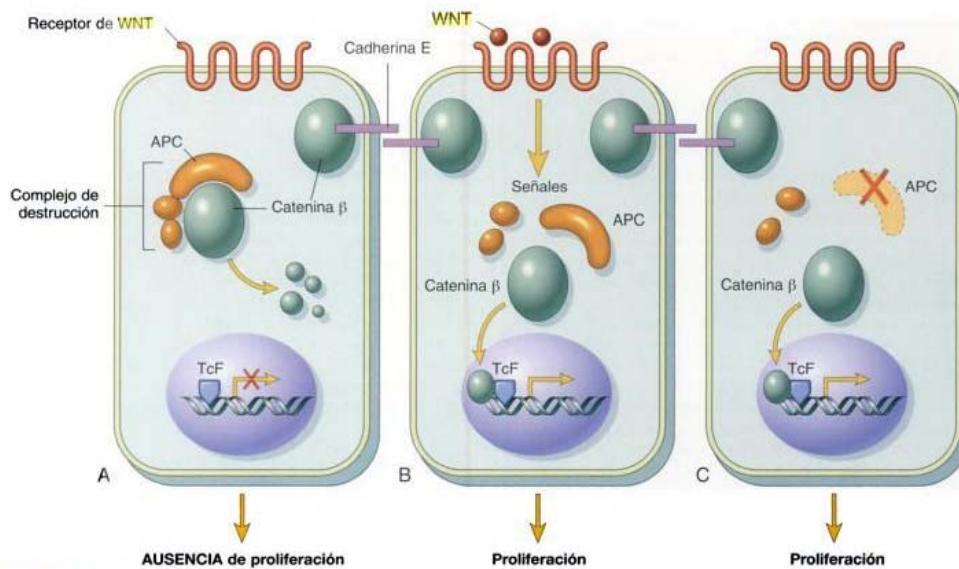


Figura 9. β -catenina como factor de unión celular a E-cadherina. A-C Función del complejo APC/ β -catenina en la vía Wnt.⁶⁶

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en la actualidad. Se han descrito factores ambientales y genéticos relacionados con la aparición del CCR. De forma global, la mayoría de los tumores son esporádicos. Sólo una pequeña proporción corresponden a formas hereditarias, en las que predominan los factores genéticos como la PAF, el CCHNP o síndrome de Lynch.^{59,62,65}

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad.⁶²

La PAF posee un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la casi totalidad de pacientes desarrollarán un CCR antes de los 50 años de edad.^{62,78}

El consejo genético para diagnosticar la PAF debe contemplar, entre otras, el estudio genético para la detección de mutaciones en el gen APC.⁶² Se considera que entre el 80-90% de las familias afectas de PAF clásica presentan mutaciones en el gen APC.⁶²

Se ha descrito una forma atenuada de la PAF que difiere de la forma clásica en que existe un número menor de pólipos y que además tienen tendencia a desarrollarse en el colon derecho. La edad de aparición de los pólipos o del cáncer suele retrasarse unos 15 años en relación a la PAF clásica.⁶²

Este fenotipo es denominado poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) y las características clínicas básicas son: un curso moderado de la enfermedad, una aparición tardía de adenomas y carcinomas colorrectales y una muy limitada expresión de manifestaciones extracolónicas.⁶²

La participación de otro gen, MYH, en el desarrollo de la PAF, generalmente atenuada, es la causa de un patrón de herencia autosómico recesivo. Conocida como Poliposis Asociada al MYH (PAM), que representa alrededor del 30% de los casos de PAF.^{62,74}

El gen MYH es un gen implicado en la reparación del ADN.⁶² En el mecanismo de reparación-excisión de base, una ADN-glucosilasa específica de adenina, elimina las adeninas erróneamente emparejadas con guaninas o los compuestos estables de la guanina, producidas como consecuencia del daño oxidativo en el ADN.^{74,78}

Se ha asociado la presencia de un patrón de mutaciones somáticas en el gen APC, que específicamente mostraban predominio de las transversiones guanina>adenina en tejido adenomatoso, con la presencia de heterocigosidad compuesta de las variantes Y165C y G382D del gen MYH en células germinales.⁷⁸

Se ha estudiado la ruta carcinogénica seguida por los tumores asociados a MYH, y se ha sugerido que, en ausencia de los marcadores de las vías clásicas de la tumorigénesis colorrectal, (inestabilidad cromosómica en la vía APC/ β -catenina, y de los microsátélites en la vía de los genes reparadores de los errores de la replicación), siguen una nueva vía carcinogénica en el CCR.⁷⁸

Las mutaciones bialelicas germinales en MYH y mutación germinal de APC predisponen a la aparición de un fenotipo recesivo de adenomas múltiples y poliposis adenomatosa familiar clásica que podría suponer una causa de predisposición tan frecuente al CCR como la que supone la propia poliposis adenomatosa familiar por mutaciones en APC. Se han descrito manifestaciones extracolónicas relacionadas con el MYH como los pilomatricomas, pólipos duodenales y el cáncer gástrico de aparición precoz.^{62,74,78}

Las vías moleculares de las poliposis relacionadas con el *APC* y con el MYH convergen a nivel somático, dado que la disfunción del MYH aumenta la tasa de mutaciones somáticas en el *APC*, lo cual, a su vez, da lugar a la transformación neoplásica.⁷⁸

El CCHNP o síndrome de Lynch se caracteriza por el desarrollo de cáncer que afecta el tracto gastrointestinal, endometrio, ovario y aparato urinario.^{59,60} Es una enfermedad hereditaria con un patrón autosómico dominante,⁶² con una penetrancia del 85%⁶¹ debida a mutaciones germinales en los genes hMLH1, hMSH2,⁶² hMSH6, hMPS1, hMPS2, hMLH3, hMSH 3.⁹⁶⁰ genes reparadores del ADN (MMR).^{60,62} Esta inactivación somática de los genes MMR es generalmente causada por una hipermetilación en el promotor de estos genes y se han encontrado en un 15% - 20% de los CCR esporádicos.^{79,80} Aparece en adultos jóvenes (45 años aproximadamente), compromete al colon proximal en más de 70% de los casos, aumenta la incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, incrementa la aparición de cánceres extra-colónicos, no presenta poliposis difusa, se origina a partir de la mucosa sana sin lesión polipoidea previa y en su biología molecular la gran mayoría cursa con inestabilidad microsatelital (MSI).⁶⁹

La pérdida de la expresión de hMLH1 en el CCR se asocia a la edad y al sexo, por otro lado, la pérdida de expresión de hMSH2 es más común en el sexo femenino.⁶⁰

La inestabilidad microsatelital (MSI) son inserciones o pérdidas de secuencias repetidas cortas en el ADN, característica de los pacientes con CCHNP. La MSI es responsable de la acumulación de mutaciones en diferentes genes asociados con cáncer y que son cruciales en la iniciación y progresión del tumor. En estos tumores ocurre una pérdida del sistema de reparación (MMR) del ADN.⁵⁹

El síndrome de Lynch se divide en 2 tipos:⁶⁹

1. Tipo I: El riesgo de padecer cáncer está ligado únicamente al CCR.
2. Tipo II: Los pacientes desarrollan CCR asociado a otras neoplasias extra-colónicas, siendo los cánceres más frecuentemente asociados los del endometrio, el gástrico, de ovario, urotelio, páncreas, vías biliares, intestino delgado, piel y sistema nervioso central.

Para identificar a los portadores de síndrome de Lynch se utilizan los criterios de Amsterdam II.⁶⁹ Tabla 6.

CRITERIOS DE AMSTERDAM II
1. Mínimo 3 individuos con CCR o tumor asociado al HNPCC (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
2. Uno de los familiares es de primer grado de los otros dos
3. Mínimo 2 generaciones consecutivas afectadas
4. Mínimo un caso diagnosticado antes de los 50
5. Exclusión del diagnóstico de PAF
6. Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

Tabla 6. Criterios de Amsterdam modificados para identificar a los portadores del Sx de Lynch⁶²

La inactivación de los genes supresores de tumor APC y AXIN2 en el CCR, inhiben la formación del complejo funcional necesario para la fosforilación de β -catenina.^{65,79}

Las mutaciones en los genes AXIN2, AXIN1 y APC⁸¹ aunque menos frecuente, se encuentran ligadas a AEO a través de la desregulación de la señalización de la vía Wnt.^{69,77}

El AEO se caracteriza por mutaciones frecuentemente en el gen CTNNB1 localizado en el cromosoma 3p21⁵⁰, este gen codifica para β -catenina.⁸²

Los eventos de señalización de Wnt determinan la acumulación de la β -catenina y la activación transcripcional de los genes blanco. La desregulación de la señal para la β -catenina interviene en la génesis del cáncer de ovario.^{77,83}

La β -catenina, que se encuentra regulada por un complejo multiprotéico que consiste en genes supresores de tumores APC y AXIN y un complejo proteico formado por glucogen sintetasa kinasa 3 β (GSK3 β) que es una proteína supresora del tumor adenomatoso tipo polipoide.⁷⁷ Este complejo proteico promueve la degradación de la β -catenina libre presente en el citosol, mediante la fosforilación del extremo amino terminal de la proteína.^{77,82,84}

Una mutación en la vía Wnt o en los genes CTNNB1, APC, o AXIN2 tiene como consecuencia la elevación de los niveles de β -catenina en el citoplasma y el núcleo.^{82,85}

Una vez en el núcleo, la β -catenina actúa como co-activador transcripcional de la familia TCF. El extremo terminal de a β -catenina provee un dominio de la transactivación que está unido al ADN y al TFC. Luego, la β -catenina recluta a diversas proteínas que pueden modificar localmente las regiones reguladoras de los genes, para que se unan a los promotores de genes relacionados con la proliferación celular y de esta manera poderlos activar.^{83,86}

Wnt secreta factores de crecimiento (GF)⁸⁷ que se unen a receptores transmembranales llamados “*frizzled*” (FZD) y a través de la vía de señalización modulan muchos procesos de tejidos en desarrollo y tejidos ya desarrollados, incluyendo especificación, diferenciación y proliferación celular⁸². Diecinueve ligandos Wnt y diez receptores FZD se han identificado en el genoma humano.⁸⁴

Los AEO “*wild-type*” muestran mutaciones en los exones 1-5 de AXIN1. Aunque los estudios hasta la fecha son un tanto limitados, todas las mutaciones previamente identificadas en AXIN1 en los cánceres humanos, han demostrado que se producen dentro de estos exones, que codifican los dominios implicados en la unión de APC, GSK3 β y β -catenina.⁸¹

CONCLUSIONES

El cáncer ovárico y colorrectal hereditario, se encuentran dentro de las 5 principales causas de muerte en el mundo, debido a que su diagnóstico se dificulta debido a que las primeras etapas de estas enfermedades se cursan asintomáticas y evolucionan rápidamente.

La revisión de la literatura muestra los bajos índices de cáncer ovárico y colorrectal hereditarios, son más comunes los casos esporádicos. Para el cáncer de ovario, se presenta en la 7ª - 8ª década de la vida y el cáncer colorrectal se presenta en la 6ª - 8ª década de la vida y es más frecuente en hombres que en mujeres.

En este tipo de enfermedades es indispensable la historia clínica detallada de del paciente que pueda presentar hipodoncia, ya que nos podrá revelar en sus antecedentes heredofamiliares si algún familiar de línea directa padece o no de alguno de estos dos tipos de cáncer.

Si un individuo llegase a presentar hipodoncia sin tener antecedentes heredofamiliares de línea directa con cáncer de ovario o cáncer colorrectal, es menos probable que desarrolle cáncer, ya que los estudios clínicos demuestran que la hipodoncia esporádica es muy común en la población.

Los genes asociados a la hipodoncia, el cáncer ovárico y colorrectal son principalmente: MSX1, PAX9, AXIN2 y genes supresores de tumor como CNNTB1, APC, p53.

En los genes MSX1, PAX9 y AXIN2, cuando suceden irregularidades en la vía de señalización Wnt, que utilizan éstos para dirigir el desarrollo normal de la odontogénesis, la mutación más común que se puede causar es la hipodoncia no sindrómica, presente en dentición permanente y raras veces en la dentición temporal.

El gen MSX1 está implicado en la hipodoncia no sindrómica como regulador del gen supresor de tumor p53. La estabilidad y función de p53 es fundamental para la estabilización, acumulación nuclear y la apoptosis celular.

Las mutaciones de PAX9 han sido asociadas con hipodoncia esporádica e hipodoncia familiar y al desarrollo de cáncer colorrectal hereditario.

El gen AXIN2 está involucrado en la odontogénesis, funciona como un regulador de las vías de señalización Wnt, cuya responsabilidad es controlar la proliferación celular, diferenciación y morfogénesis de muchos órganos del cuerpo. Las mutaciones de éste gen también se encuentran estrechamente relacionadas al desarrollo de cáncer colorrectal hereditario.

Los genes PAX9 y AXIN2 regulan las funciones de los genes supresores de tumor CNNTB1 y APC, mediante la vía de señalización de la β -catenina. Si ésta vía se encuentra alterada, el resultado más probable será el desarrollo de cáncer ovárico o cáncer colorrectal dependiendo del loci donde se encuentre la mutación.

De este modo, para nosotros como Cirujanos Dentistas, la evidencia de que podemos utilizar la hipodoncia como un marcador de riesgo para diagnosticar en etapas tempranas y asintomáticas el cáncer de ovario y el cáncer colorrectal está en realización de una detallada historia clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. www.cancerquest.org consultado el 14 oct 2010
2. Long SR, Cohen MB. Classics in Cytology VI: ***The Early Cytologic Discoveries of Lionel S. Beale. Diagnostic Cytopathology.*** Keio J Med 1993; 9: 595-598.
3. Kielan W. et al. ***One of the Creators of World Surgery.*** Keio J Med 2005;54:1-7.
4. Glasser O. ***Wilhelm Conrad Rontgen: The Early History of the Rontgen Rays.*** E.U. Ed. Thomas, 1934.
5. Grigg ERN. ***The Trail of the Invisible Light: From X-Strahlen to Radiobiology.*** E.U. Ed. Thomas, 1965
6. www.smeo.org.mx consultada el 20 sep 2010
7. Powell JL. ***Biographic Sketch: Powells Pearls: Hans Peter Hinselmann.*** Am J Obs Gyn Sur 2004; 59:693-695.
8. Papanicolaou GN, Traut HF. ***The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus.*** Am J Obs Gyn 1941;42:193-206.
9. Papanicolaou GN, Marshall VF. ***Urine Sediment Smears as a Diagnostic Procedure in Cancers of the Urinary Tract.*** Science 1945;101:519-520.
10. Greegor DH. ***Diagnosis of Large-Bowel Cancer in the Asymptomatic Patient.*** JAMA 1967; 201:123-125.
11. Wolff WI. ***Colonoscopy: History and Development.*** Am J Gastro 1989;84:1017-1025.

12. Ruoslahti E, Seppala M. ***Studies of Carcino-Fetal Proteins: III. Development of a Radioimmunoassay for \pm Fetoprotein. Demonstration of \pm Fetoprotein in Serum of Healthy Human Adults.***
Inter J Can 1971;8:374-383.
13. Hounsfield Godfrey N. ***Computed Medical Imaging.***
Science 1980;210:22-28.
14. Schnall M, Rosen M. ***Primer on imaging technologies for cancer.***
Inter J Can 2006;24:3225-33.
15. Walker RC. et al. ***Introduction to PET Imaging with emphasis on biomedical research.***
Neurotoxicology 2004; 25(8): 533-542.
16. Bast RC. et al. ***A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer.***
NE J Med 1983;309:883-887.
17. Ritter DB et al. ***Detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervicovaginal cells as a predictor of cervical neoplasia in a high-risk population.***
Am J Obs Gyn 1988;159:1517-1525.
18. Parsons AK, Lense JJ. ***Sonohysterography for endometrial abnormalities: Preliminary results.***
J Clin Ultrasound 1993; 21(2):87-95.
19. Schena, Mark et al. ***Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray.***
Science 1995;270:467-470.
20. Chin KV, Alabanza L, Fujii K, Kudoh K, Kita T. et al. ***Application of expression genomics for predicting treatment response to cancer.***
Ann. NY Acad. Sci. 2005;1058(11):186-195

21. Latarjet M, Ruiz LA. **Anatomía humana**. 3ra. ed. Argentina, Ed. Panamericana; 1997 pp. 432-456
22. Michael J, Curtis P. **Farmacología integrada**. España, Ed. Harcourt; 1998 pp. 287-294.
23. Herrera P, Barrientos Flores T, Fuentes Santoyo R, Alba Rodríguez M. **Anatomía integral. Morfología, fisiología, imagenología, embriología, patología relacionada, autoevaluaciones, casos clínicos y terminología científica actual**. México, Ed. Trillas; 2008 pp. 839-349
24. Fuentes Santoyo R. **Corpus. Anatomía humana**. México. Ed. Trillas; 1997. Volumen III. Pp. 1195-1212
25. <http://www.nlm.nih.gov> consultada el 11-10-10
26. Guyton AC, Hall JE. **Tratado de fisiología médica**. 10ª ed. México. Ed. Mc Graw Hill; 2001 pp. 486-497
27. Ganong W. **Fisiología médica**. 20ª ed. México. Ed. Manual moderno; 2006 pp. 598-605
28. Díaz RE, Miralles MP, Pérez SP. **Cáncer .Principios y práctica de oncología**. 2ª ed. España. Ed. Arán ediciones. 2000. pp. 744-828.
29. Martínez y Martínez R. **La salud del niño y del adolescente**. 5ª. ed. México, Ed. Manual moderno; 2005 pp: 905-1020.
30. Gómez de Ferraris ME, Campos MA. **Histología y embriología bucodental. Bases estructurales de la patología, diagnóstico, terapéutica y la prevención odontológica**. 2da ed. México. Ed. Médica Panamericana; 2003 pp. 85-104.
31. Abramovich A. **Histología y embriología dentaria**. 2ª ed. España. Ed. Médica Panamericana; 1999 pp. 45-60
32. <http://odontoayuda.files> consultada el 11 sep 10

33. Escobar RB, Castillo M. ***Odontología pediátrica, la salud bucal del niño y del adolescente en el mundo actual.*** México, Ed. Médica Panamericana; 2005 pp. 550-553
34. Saap JP, Revesole L, Wysucki GP. ***Patología oral y maxilofacial contemporánea.*** 2a ed. España, Ed. Mosby; 2000 pp. 3, 4
35. Pawlowska E, Janik-Papis K, Wisniewska-Jarosinska M, Szczepanska J, Blasiak J. ***Mutations in the human homeobox MSX1 gene in the congenital lack of permanent teeth.***
J Exp Med 2009; 217(4): 307-312.
36. Wang Y, Wu H, Wu J, Zhao H, Zhang X, et al. ***Identification and functional analysis of two novel PAX9 mutations.***
CTO 2009(aug); 189:80-87.
37. Trevor J, Pemberton, Gee J, Pragana I. ***Gene discovery for dental anomalies: A primer for the dental professional.***
J Am Dent Assoc 2006;137(sep):743-752.
38. www.portalesmedicos.com consultada el día 12 sep 10
39. Frazier-Bowers SA, Guo DC, Cavender A, Xue L, Evans B. et al. ***A novel mutation in human PAX9 causes molar oligodontia.***
J Dent Res 2002; 81(2): 129-133.
40. Garib DG, Alencar BM, Pereira JR, Baccetti T. ***Agenesis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies.***
J Orthod Dent Orthop 2010;137(oct):732e1-732e6.
41. Díaz-Pérez R, Echaverry-Navarrete RA. ***Agenesia en dentición permanente.***
Rev Salud pública 2009; 11(6): 961-969.
42. Kolenc Fusé FJ. ***Agenesias dentarias: en busca de las alteraciones genéticas reponsables de la falta de desarrollo.***
Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9(oct):385-395

43. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Et al. ***Harrison principios de medicina interna***. 17a ed. España, Ed. Mc Graw Hill; pp. 573-578, 604-607
44. Quaye L, Tyrer J, Ramus SJ, Song H, Wozniak E. et al. ***Association between common germline genetic variation in 94 candidate genes or regions and risk of invasive epithelial ovarian cancer***. PLoS ONE 2009;4(6):1-7
45. Mc Lemoire MR, Miaskowski C, Aouizerat BE, Chen L, Dood MJ. ***Epidemiologic and genetic factors associated with ovarian cancer***. Cancer Nurs 2009;32(4): 281290
46. www.drscope.com consultada el 10 sep 10
47. Pothuri B, Leitao MM, Levine DA, Olshen AB. et al. ***Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma***. PLoS ONE 2010;5(4):1-12
48. Shen J. et al. ***Novel genetic variants in miR-191 gene and familial ovarian cancer***. BMC Cancer 2010; 10(47):1471-2407
49. www.prvademecum.com consultada el 10 sep 10
50. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL. et al. ***Hereditary ovarian cancer: Molecular genetics, pathology, management and heterogeneity***. Mol Oncol 2009;3(2):97-137
51. Meunier L, Puiffe ML, Le Page C, Chevrette M, Tonin PN. et al. ***Effect of ovarian cancer ascites on cell migration and gene expression in an epithelial ovarian cancer in vitro model***. Translational oncology 2010;4(3):230.238
52. Karst AM, Drapkin R. ***Ovarian cancer pathogenesis: A model in evolution***. J Oncol 2009; jun (2010): 13 pages.

53. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. ***Citrato de clomifeno para la subfertilidad inexplicada en mujeres.***
Coc Plus 2008;4(3):1-13
54. www.med.unne.edu.ar revisada el 11 de oct 2010
55. Brown PD, Palmer C. ***The preclinical natural history of serous ovarian cancer: Defining the target for early detection.***
PloS Med 2009;6(7):1-14
56. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF. ***Thompson & Thompson. Genética en medicina.*** 5ta. ed. España. Editorial Masson, 2005. pp: 120-140
57. Koustal E, White DM, Franks S. ***Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation.***
Semin Reprod Med 1997; 4(3): 359-365
58. Tukur KE. ***Reproductive toxicity of ovulation induction.***
Semin Reprod Med 1996;14(2):345-354
59. Montenegro Y, Ramírez JL, Isaza LF, Bedoya G, Muñetón CM. ***Análisis genético en pacientes con cáncer colorrectal.***
Rev Med Chile 2006; 134: 1221-1229.
60. Coggins RP, Cawkwell L, Bell SM, Boshop DT. ***Association between family history mismatch repair on colorectal cancer.***
Gut 2005;54:636-42.
61. Recalde Cañete A. ***Síndrome de Lynch. Prevalencia, características clínicas y tratamiento.***
Mem Inst Investing Cienc Salud 2007; 5(2): 32-37
62. Blanco I, Cabrera E, Llort G. ***Cáncer colorrectal hereditario.***
J Psicooncol 2005;2(3):213-228.

63. Fullerton DA, López KF, Rahmer OA. ***Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: surgical treatment and pedigree analysis.***
Rev Med Chile 2004; 132: 539.
64. Lidral AC, Reising BC. ***The role of MSX1 in human tooth agenesis.***
J Dent Res 2002;81(4):274-278
65. Lammi L, Arte S, Somer M, et al. ***Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer.***
J Hum Genet 2004;74(mar): 1043-1050
66. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. ***Patología Humana.*** 7ª ed. España, Ed. Elsevier; 2006 pp. 186-189
67. Modesto A, Moreno LM, Krahn K, King S, Lidral AC. ***MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis.***
J Dent Res 2006;85(6):542-46.
68. Vastardis H et al. ***A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis.***
UPG 1996;13(aug):417-21.
69. Chalothorn LA, Beeman CS, Ebersole JL, Kluemper GT, Hicks EP. et al. ***Hypodontia as a risk marker for epithelial ovarian cancer.***
JADA 2008; 139(feb):163-69
70. Kim JW, Simmer JP, Lin BPJ, Hu JCC. ***Novel MSX1 Frameshift causes autosomal-dominant oligodontia.***
J Den Res 2006;85(3):267-271.
71. Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. ***MSX1, PAX9, and TGFA contribute to tooth agenesis in humans.***
J Dent Res 2004;83(9):723-27.

72. Park K, Kim K, Rho SB, Choi K, Kim D. et al. ***Homeobox Msx1 interacts with p53 Tumor Suppressor and inhibits tumor growth by inducing apoptosis.***
Cancer Res 2005;65(3):749-57
73. Callahan N, Modesto A, Meira R. et al. ***Axis inhibition protein 2 (AXIN2) polymorphisms and tooth agenesis.***
Science 2009;54:45-49
74. Segditsas S, Tomlinson I. ***Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway.***
UPG 2006;25:7531-37.
75. Baynes JW, Marek H. ***Bioquímica médica.*** 2ª ed. España, Ed. Elsevier. 2006 pp: 608
76. Campbell PN, Smith AD, Peters TJ. ***Bioquímica ilustrada. Bioquímica y biología molecular en la era posgenómica.*** 5ª ed. España Ed. Masson, 2006. pp: 222, 223.
77. Kildal W, Riesberg B, Aveler VM et al. ***Beta-catenin expression, DNA ploidy and clinicopathological features in ovarian cancer: A study in 253 patients.***
Euro J Cancer 2005;41(8):1127-34
78. Alonso A, Moreno S, Valiente A. et al. ***Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal.***
An Sist Sanit Navar 2006;29(1):59-76
79. Xu Y, Pasche B. ***TGF beta-catenin alterations and susceptibility to colorectal cancer.***
Hum Mol Genet 2007;16(15): 14-20
80. Schuebel KE, Chen W, Cope L. ***Comparing the DNA hypermethylome with gene mutations in human colorectal cancer.***
PloS GENET 2007;3(9):1-13

81. Wu R, Zhai R, Fearon ER, Cho KR. ***Diverse mechanisms of beta-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas.***
Cancer Research 2001;61(nov):8247–55.
82. Schwartz DR, Wu R, Kardia SRL, Levin AM, Huang CC. et al. ***Novel candidate targets of beta-catenin/T-cell Factor signaling identified by gene expression profiling of ovarian endometrioid adenocarcinomas.***
Cancer Research 2003;63(jun):2913–2.
83. Salahshor S, Woodgett JR. ***The links between axin and carcinogénesis.***
J. Clin. Pathol. 2005;58(11):225-36
84. Gatliffe TA, Monk BJ, Planutis K, ***Holcombe RF. Wnt signaling in ovarían tumorigenesis.***
Int J Gynecol Cancer 2008;18(5):954-62
85. Zhai Y, Wu R, Schwartz DR, Darrah D, Reed H. et al. ***Short communication.***
Am J Pathol 2002;160(4):1229-38
86. Reina CM, Roa A, Ramírez S. ***Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto renovación.***
Rev Cienc Salud 2007;1(5):67-89
87. Krejci P, Prochazkova J, Bryja V, Kozubik A, Wilcox WR. ***Molecular pathology of the fibroblast growth factor family.***
Hum Mutat 2009;30(9):1245–55.