



**UNIVERSIDAD DE TALCA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA ESTOMATOLÓGICA**

**ALTERACIONES MOLECULARES SALIVALES DE PACIENTES CON  
HIPOMINERALIZACIÓN MOLAR. REVISIÓN NARRATIVA**

*Salivary molecular alterations in patients with molar hypomineralization. Narrative  
review*

Proyecto de memoria presentado a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca como parte de los requisitos exigidos para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTE: SOLANGE BASTÍAS VIVANCO**  
**PROFESOR GUÍA: DRA. JULIANA NUNES BOTELHO**  
**PROFESOR INFORMANTE: DR. VIDAL PÉREZ VALDÉS**

**TALCA – CHILE**

**2020**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

## INFORMACIONES CIENTÍFICAS DEL(LA) PROFESOR(A) GUÍA

<b>Nombre</b>
Juliana Nunes Botelho
<b>ORCID</b>
<a href="https://orcid.org/0000-0002-1917-3812">https://orcid.org/0000-0002-1917-3812</a>
<b>Google Scholar</b>
<a href="https://scholar.google.com.br/citations?user=iDxjf48AAAAJ&amp;hl=pt-BR&amp;oi=sra">https://scholar.google.com.br/citations?user=iDxjf48AAAAJ&amp;hl=pt-BR&amp;oi=sra</a>
<b>Correo electrónico</b>
<a href="mailto:jbotelho@utalca.cl">jbotelho@utalca.cl</a>

## **DEDICATORIA**

El camino que recorreremos para alcanzar un logro se vuelve muy difícil sin compañía y apoyo, es por esto que dedico el presente trabajo a mis padres quienes me apoyaron incondicionalmente en todo momento. A mi madre por ser un soporte, compañía, darme amor, tranquilidad y paciencia durante todos estos años de formación, sin duda sin ella el camino hubiera sido muy difícil. A mi padre quien me inculcó valores que hoy definen y guían mi camino y fue un gran apoyo los años que estuvo presente.

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis más sinceros agradecimientos por su profesionalismo, su apoyo, por compartir sus conocimientos y guiarme en cada paso de este trabajo a la Dra. Juliana Nunes Botelho.

A mis docentes de clínica quienes me entregaron conocimientos que siempre recordaré y me ayudaran en mi carrera profesional, en especial muchas gracias al Dr. Nicolás Ríos y Dr. Enrique Araneda por guiarme durante los difíciles años clínicos.

Agradezco enormemente a la Escuela de Odontología de la Universidad de Talca y a todos sus docentes que me formaron académicamente durante estos años.

A mi madre Ana María, pilar fundamental en mi vida, entregándome calma, alegría y amor incondicional, apoyándome en cada etapa de mi vida.

A mi familia y amigos quienes aportaron buenas energías y alegrías durante estos años y estuvieron presente en la etapa de formación de mi carrera profesional.

## ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	6
1.1.	Palabras claves .....	6
2.	ABSTRACT .....	7
2.1.	Keywords .....	7
3.	INTRODUCCIÓN .....	8
4.	PATOGÉNESIS DE MH .....	10
5.	ALTERACIONES FISICO-QUÍMICAS SALIVALES EN MH .....	12
6.	ALTERACIONES MOLECULARES SALIVALES EN MH .....	14
7.	ANÁLISIS PROTEÓMICO COMPARATIVO ENTRE LESIONES MH Y CARIOSAS INCIPIENTES .....	15
8.	CONSIDERACIONES FINALES .....	18
9.	REFERENCIAS.....	19

## **1. RESUMEN**

Hipomineralización molar (MH) es un defecto del desarrollo del esmalte dental el cual presenta una reducción de cantidad y calidad de minerales, afecta al menos un primer molar permanente y puede o no afectar incisivos permanentes. Lesiones de MH en su forma más severa afectan la calidad de vida de los pacientes debido a las grandes pérdidas de estructura dentaria y necesidad de rehabilitación. Encontramos que también presenta alta prevalencia a nivel mundial y su etiología es aún desconocida, aunque nuevas investigaciones demuestran importante participación de la albúmina en la etiopatogenia de la enfermedad. Es por esto que conocer y comprender mejor su comportamiento sería importante para aclarar su diagnóstico. Observamos que estos pacientes presentan también alteraciones en las propiedades físico-químicas salivales como pH, viscosidad y flujo salival. El análisis molecular en MH muestra además ciertas alteraciones presentando proteínas características de un proceso de inflamación oral siguiendo un patrón más general al igual que otras enfermedades inflamatorias orales. Hasta el momento no se conoce completamente la composición salival de pacientes con MH que podría estar asociada con la severidad de las lesiones. Los datos disponibles nos muestran la necesidad de realizar nuevas investigaciones en la saliva de los pacientes con MH que nos podría llevar a encontrar posibles y promisoros patrones o huellas relacionados con la enfermedad.

### **1.1. Palabras claves**

Hipomineralización molar, esmalte dental, defectos de esmalte, película dental, saliva.

## **2. ABSTRACT**

Molar hypomineralization (MH) is a defect in the development of dental enamel which presents a reduction in the quantity and quality of minerals, affects at least one permanent first molar and may or may not affect permanent incisors. MH lesions, in their most severe forms, affect the quality of life of patients due to the great loss of tooth structure and the need for rehabilitation. We have found that it also has a high prevalence worldwide and its etiology is still unknown, although recent data show an important role for albumin in the etiopathogenesis of the disease. This is why knowing and better understanding the behavior of MH would be important in clarifying its diagnosis. We have noted that these patients also present alterations in salivary physicochemical properties such as pH, viscosity and salivary flow. Molecular analysis in MH also shows certain alterations presenting specific proteins of an oral inflammatory process following a more general pattern, just like other oral inflammatory diseases. So far, the salivary composition of patients with MH is not completely known which could be associated with the severity of the lesions. The available data show us the need to carry out new research with saliva of patients with MH which could lead us to find possible and promising patterns or fingerprints related to the disease.

### **2.1. Keywords**

Molar hypomineralization, dental enamel, enamel defects, dental pellicle, saliva.

### 3. INTRODUCCIÓN

El término hipomineralización molar (MH) es un defecto particular del desarrollo del esmalte donde se afecta al menos un primer molar permanente y puede o no afectar incisivos permanentes, en cuyo caso recibe el nombre de hipomineralización molar incisiva (1, 2). Tiene efectos significativos en los niños ya que presenta una alta prevalencia de 14,2% a nivel mundial (3). En Chile se ha observado una prevalencia promedio aproximada de 16% a nivel nacional basado en estudios realizados en las ciudades de Santiago, Talca y Temuco (4-6). Las variaciones de prevalencia se deben a varios factores incluidos diferentes tamaños de muestra, criterios de diagnóstico, grupos etarios y factores ambientales (3). La Academia Europea de Odontología Pediátrica (EAPD, en inglés) sugirió que la edad de 8 años es el mejor momento para el examen y diagnóstico de esta afección (7).

Su etiología sigue desconocida, y se asocia a múltiples factores pre y peri natales, complicaciones en el nacimiento y a enfermedades de la primera infancia (8). Las lesiones son causadas por un proceso de amelogénesis alterado o interrumpido, aunque la caracterización molecular del esmalte con MH sugiere que proteínas extrínsecas a la amelogénesis pudiesen estar involucradas en la patogénesis de esta condición. Se ha descrito que la albúmina podría ser una importante proteína involucrada en el proceso (9-12). Cantidades significativas de albúmina sérica han sido encontradas en las opacidades de esmalte, esta se encontró envejecida molecularmente lo que es consistente con a haber sido adquirida y retenida durante el desarrollo del esmalte, por lo que, debido a las propiedades de adhesión mineral que presenta la albúmina (13) se uniría a los cristales de esmalte deteniendo su crecimiento generando el esmalte poroso presente en las opacidades, asociándose directamente con la patogénesis de la enfermedad(11).

La presentación clínica de las lesiones de MH depende de la gravedad y se observan opacidades demarcadas que varían desde un color blanco cremoso a amarillo marrón, presencia de lesiones de caries atípicas y fracturas post eruptivas (14). El esmalte de las lesiones presenta una reducción en cantidad y calidad de minerales, mayor porosidad y menor dureza (9, 15). Es por eso que para comprender mejor su comportamiento tanto a nivel celular, molecular y con respecto al entorno en la cavidad oral, el estudio de la saliva en esos

pacientes puede ser muy importante para elucidar algunas características de las lesiones de MH.

Otro factor que puede estar involucrado directa o indirectamente en la severidad de las lesiones de MH es la saliva. Se sabe que pacientes diagnosticados con MH presentan saliva con propiedades físico químicas alteradas, como tasa de flujo salival, viscosidad, pH y capacidad buffer (16). Por lo tanto, es muy probable que la composición molecular salival pueda también presentar alteraciones que causen o contribuyan de alguna forma a los signos clínicos de la enfermedad. La saliva está en constante contacto con las distintas superficies orales y forma una biopelícula de proteínas secretadas por las glándulas salivales mayores y menores que se denomina película adquirida del esmalte (PAE) (17). La PAE forma una interfaz protectora entre la superficie dental y la cavidad oral, con varias funciones, destacando que actúa como barrera semipermeable modulando los procesos de mineralización y desmineralización del esmalte y la adherencia de microorganismos a su superficie (17). La PAE presenta variaciones significativas, tanto el grosor como la composición proteica entre los arcos dentales, incluso en un mismo diente y puede sufrir variaciones entre los individuos (18).

Gracias al rol que cumple la saliva y sus diferentes componentes el análisis del proteoma salival nos apoya en la comprensión de algunos mecanismos moleculares de las distintas patologías sistémicas y orales como caries, periodontitis, MH, síndrome de Sjögren y etc. (19-21). Hay pacientes con lesiones cariosas que demuestran una ligera indicación de ciertas proteínas salivales que podrían ser candidatas a biomarcadores de caries (22). En el análisis proteómico de pacientes con MH se han identificado proteínas que apoyan la inflamación pulpar subclínica, entre ellas gran cantidad de neutrófilos e inmunoglobulinas, se observaron también proteínas S100 y gran cantidad de regiones de Ig Kappa variable (19) las cuales también se han identificado en pacientes con lesiones de caries (23-26), por lo que estas proteínas en común entre ambas enfermedades podrían explicar el rápido avance de las lesiones de caries en lesiones que inicialmente comenzaron como MH.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue revisar y describir las alteraciones moleculares salivales en pacientes diagnosticados con MH abordando aspectos moleculares y físico-químicos. Siendo que el presente estudio puede contribuir en gran medida a la comprensión de los mecanismos moleculares de esta patología.

#### 4. PATOGÉNESIS DE MH

A pesar de años de investigaciones, MH presenta causa y patogenia aún desconocidas con una serie de hallazgos contradictorios y poco estudiado sobre su origen (8). Se cree que las lesiones son causadas durante la amelogénesis debido a una alteración en los ameloblastos en la etapa de formación del esmalte ocasionando los defectos cualitativos de esta condición (9). El desarrollo dental está controlado genéticamente, pero es sensible a las alteraciones ambientales por lo que cualquier agresión a los ameloblastos producirá defectos en el esmalte maduro (27). Durante la etapa de maduración, los ameloblastos regulan la mineralización final del esmalte dando como resultado un tejido que contiene más del 95% de mineral en peso, pero en el caso de MH, la alteración durante esta etapa da como resultado un esmalte hipomineralizado de grosor normal (27).

En la literatura se han descrito enfermedades y eventos pre y peri natales, complicaciones en el nacimiento y enfermedades de la primera infancia que posiblemente se asocian a la etiología del MH, sin embargo, no se han identificado las causas sistémicas ni una patogénesis específica de esta condición (8, 27). Un número limitado de estudios asoció significativamente MH con factores pre y perinatales como enfermedad materna, uso de medicamentos en el embarazo, parto prematuro y complicaciones en el parto (8). Con respecto a la enfermedad de la primera infancia se implicó como factor etiológico en varios estudios, principalmente asociada a fiebre, asma y neumonía (8). A pesar del conocimiento que estos factores están asociados a la presencia de lesiones de MH, existe evidencia aún insuficiente para considerarlos como factores causales (27). La validez de estos estudios se ve afectada porque son en su mayoría retrospectivos basados en el recuerdo de los padres muchos años después de los eventos por lo que son necesarios estudios prospectivos para mejorar la fuerza de evidencia de estos factores (8, 27).

Por lo tanto, el mecanismo etiopatogénico descrito no es claro y no explica las características clínicas y el comportamiento de las lesiones. Se conoce que el esmalte hipomineralizado posee grandes cantidades de proteínas siendo las opacidades amarillo marrón las que contienen el mayor contenido proteico (9), lo que explica la disminución de la dureza y del módulo elástico de las lesiones en dientes con MH en comparación con esmalte normal (15). El análisis proteómico del esmalte demuestra la presencia de cantidades significativas de

albúmina sérica en las lesiones, siendo también las opacidades color amarillo marrón las con niveles mayores de esta proteína (9, 10).

Controversialmente se encontró también grandes cantidades de albúmina en el esmalte clínicamente normal lo que dificultó asociar anteriormente esta proteína como algún causante etiológico directo (9). Sin embargo, un estudio demuestra que la hidroxiapatita absorbe rápidamente la albúmina cuando el esmalte es contaminado con sangre o saliva (11). Un hecho muy importante encontrado por los investigadores es que las cantidades de albumina son 100 veces más bajas en el esmalte normal que las del esmalte hipomineralizado, mostrando que esta proteína se encuentra efectivamente ausente en el esmalte normal, al menos en las condiciones experimentales de este estudio (11).

Por lo tanto, investigaciones recientes concluyen que la albúmina juega un rol directo en la patogénesis de MH (11, 12). La albúmina sérica fue encontrada como única proteína abundante en opacidades intactas y efectivamente está ausente en esmalte normal. Ella también se encuentra envejecida molecularmente, significando que fue adquirida y atrapada en el proceso de desarrollo dental. Esto es un hallazgo que sugiere que la prevención de MH iría dirigida hacia la prevención médica (12). La principal hipótesis descrita es que la albumina sobreviviría a las condiciones proteolíticas, uniéndose a los cristales de esmalte, deteniendo su crecimiento y generando un esmalte poroso (11, 12).

Estos descubrimientos son el inicio de investigaciones etiológicas sobre el MH que asocian una causa concordante con las características clínicas de las lesiones (11, 12). Al identificar la albumina como inhibidor de la mineralización, se abren nuevas interrogantes para responder asociadas por ejemplo a características como el color, la ubicación y la forma de las lesiones (11). A su vez el mayor contenido proteico del esmalte en lesiones de MH intactas podría asociarse a una mayor predilección y adhesión de microorganismos proteolíticos de la PAE, y eso podría explicar el rápido avance de las lesiones cariosas asociadas a las lesiones preexistentes. Debemos mencionar que son necesarias más investigaciones que expliquen y nos haga comprender la etiopatogenia de las lesiones MH y permitan actuar en la prevención de las mismas.

## 5. ALTERACIONES FISICO-QUÍMICAS SALIVALES EN MH

La saliva es clave para mantener un microbioma oral equilibrado, ejerce variadas funciones que promueven la salud bucal (28) y juega un papel importante en el mantenimiento de la integridad de las estructuras orales (29). Gracias a la accesibilidad en su obtención, la saliva proporciona una vía prometedora para el diagnóstico de algunas enfermedades y para monitorizar evolución de determinadas patologías (29).

Solo una investigación encontrada analiza las características fisicoquímicas salivales y la severidad de las lesiones de MH relacionándolo también con presencia y severidad en lesiones de caries (16). Se observó que los pacientes diagnosticados con MH presentan alteraciones en las propiedades fisicoquímicas salivales tales como tasa de flujo salival, viscosidad, pH y capacidad buffer (16). Los sujetos en estudio presentaron un flujo salival bajo tanto de saliva estimulada como no estimulada, mientras que la capacidad buffer no demostró diferencias significativas entre grupo estudiado y su respectivo control (16). La gravedad de las lesiones se relacionó con flujo salival bajo y pH ácido (16). Estas características alteradas podrían explicar el rápido avance y la gravedad de las lesiones cariosas que se observan en individuos con esta condición.

El flujo salival bajo, en reposo, presentó la mayor correlación con lesiones más graves tanto de MH como de caries dental por lo que esta propiedad salival alterada está contribuyendo en medida a agravar estas condiciones (16). La evidencia de que la disminución del flujo salival en los pacientes se asocia con aumento de caries dental ya es conocido y se ha comprobado en estados patológicos como el síndrome de Sjögren, en estados inducidos iatrogénicos y en tratamientos con radiación (30), por lo que esta propiedad salival es un factor importante a tener en consideración en los pacientes con MH.

También es muy relevante la microbiota presente en el biofilm dental que va a fermentar los carbohidratos disponibles en ácidos lo que puede causar un descenso del pH. Las especies productoras de ácido (acidogénicas) que se adaptan a las condiciones ácidas obtendrán una ventaja selectiva (31, 32) cambiando la microbiota a una más adaptada al crecimiento y metabolismo a un pH bajo (es decir, acidúrica), y el cambio se va a dirigir hacia una microbiota cariogénica (31). A medida que el pH alcanza un nivel crítico (por debajo de alrededor de 5,5), la desmineralización del esmalte supera la remineralización. Si las

condiciones ácidas persisten o se repiten con frecuencia sin tiempo suficiente para la remineralización, se puede desarrollar una lesión de caries (33).

Por lo tanto, las alteraciones fisicoquímicas salivales se ven más representadas en pacientes con MH, pero la razón de esto no está clara (16). Entre las explicaciones posibles podía ser que los niños con MH tienen mayor predisposición a los cambios salivales por las condiciones médicas que ya habrían causado la condición en primera instancia, además se sabe que la composición de la saliva muestra variación entre sujetos, sobre todo en individuos jóvenes con propiedades salivales aun inmaduras (16). Se hace relevante la realización de más investigaciones que relacione MH con alteraciones físico-químicas salivales y que además considere el factor dietético que no fue considerado en el estudio antes mencionado.

## 6. ALTERACIONES MOLECULARES SALIVALES EN MH

El análisis proteómico salival y específicamente de la PAE posee un importante rol diagnóstico, su estudio en estados de salud y patología es una herramienta potencialmente valiosa, siendo estudiada en múltiples enfermedades tanto orales como sistémicas y más recientemente en MH (17, 19, 20). El proteoma en MH ha sido poco explorado, solo una investigación nos entrega información sobre las proteínas encontradas en la saliva de estos pacientes.

El análisis proteómico de la saliva en pacientes con MH apunta a una inflamación oral con activación y desgranulación de neutrófilos, siguiendo un patrón más general al igual que otras enfermedades inflamatorias orales en vez de un patrón específico de MH (19). Ochenta y ocho proteínas fueron detectadas exclusivamente en saliva de pacientes con MH libres de caries y dieciséis en saliva de pacientes sanos (19). Las proteínas encontradas apoyan la inflamación pulpar subclínica ya que están involucradas en la activación y desgranulación de neutrófilos, presentan actividades catalíticas e hidrolasas asociadas con procesos inflamatorios y además una acumulación notable de inmunoglobulinas en saliva siendo un signo más de inflamación (19).

Los autores sugieren que es posible que la saliva de los pacientes con MH cambie desde el inicio de la enfermedad y sea causada por un ambiente fisicoquímico alterado como consecuencia de acumulación de neutrófilos que perpetúan la patogénesis del MH (19). No se puede determinar si el análisis realizado y la evidencia de la inflamación demostrada muestra la causa o realmente una consecuencia de un proceso ya en curso (19), aun así, entrega nueva información base para realizar futuras investigaciones. La existencia de solo un estudio el cual fue realizado con 5 sujetos (19), nos confirma nuevamente la necesidad de abordarlo en un mayor número de participantes para que sea posible idealmente alguna asociación y/o correlación.

## **7. ANALISIS PROTEÓMICO COMPARATIVO ENTRE LESIONES MH Y CARIOSAS INCIPIENTES**

En las primeras etapas de lesiones de caries observamos la presencia de hipomineralizaciones sin formación de cavidades, denominadas lesiones de mancha blanca, estas se ubican principalmente en sitios donde se acumula el biofilm, en el tercio cervical de los dientes o alrededor de brackets en caso de tratamientos de ortodoncia (34). Clínicamente son zonas opacas de esmalte, color blanquecino, mate, de forma y tamaño variable, con contornos más o menos definidos, presentan una superficie del esmalte continua, pero con cierto grado de rugosidad (34). Al realizar una similitud entre la rugosidad del esmalte presente en lesiones de MH y cariosas incipientes, es de suponer que proteínas similares de la PAE podrían adherir a la superficie del esmalte poroso presente en ambas lesiones y que además por la rugosidad podrían adherirse mayor número de proteínas en comparación a un esmalte normal.

Observamos que a diferencia de la proteómica en MH, el análisis proteómico en lesiones cariosas ha sido mayormente estudiado. Se han identificado tanto similitudes (35) como diferencias en la composición de los perfiles proteómicos salivales entre grupos de pacientes con y sin caries (23, 25, 36-38). Por ende, la existencia de biomarcadores específicos para la caries, así como la relación entre las proteínas salivales y caries no está aún definida (23).

Un importante estudio analizó el proteoma salival en niños con lesiones de caries clasificadas clínicamente según su gravedad utilizando el Sistema Internacional de Detección y Evaluación de Caries (ICDAS, su acrónimo en inglés). Los participantes del estudio fueron clasificados según la afectación del tejido dental en sin caries, con lesiones de caries en esmalte y con lesiones en dentina. Los investigadores detectaron que una proteína fue detectada solo en el grupo sin caries, dos proteínas fueron exclusivas para los grupos con caries y 8 proteínas estaban relacionadas directamente con los grupos con caries porque estaban más expresadas en ellos. Los hallazgos del estudio nos podrían indicar el potencial o la participación de las proteínas en el control de la caries (36).

Al realizar una comparación del estudio anterior con aquel que realizó el análisis proteómico en MH (19), se observó en ambas investigaciones la presencia de citoquinas pro inflamatorias, específicamente la IL36 regulada al alza en los pacientes con lesiones de caries en esmalte y en dentinaria y en aquellos con lesiones MH (19, 36). IL36 se ha implicado en

la activación inflamatoria de células epiteliales orales (39), y entonces esta podría presentar un papel relevante en la fisiopatología de varias enfermedades, sin embargo, todavía no se ha elucidado su rol con la caries (36).

Otros estudios que analizaron el perfil proteómico salival en pacientes susceptibles y libres de caries también demuestran la presencia de ciertas proteínas con potencial de ser biomarcadores de la caries (23, 25, 37, 38). Estos estudios utilizaron el sistema CPOD/dmft (40) para establecer grupos sin caries y con caries. La limitación de utilizar el sistema CPOD es que no se puede conocer la severidad de las lesiones cariosas, solamente las diferencia por la presencia de cavitación. Además, estas podrían ser en esmalte o en dentina, lo que nos impide realizar la comparación con los análisis de los perfiles proteómicos de MH que presentan opacidades intactas.

Constatamos que ciertas proteínas presentes en la PAE que estarían actuando como posibles biomarcadores para la caries, también están presentes en el perfil proteómico en lesiones de MH. La PAE en individuos susceptibles a caries presenta proteínas como la proteína S100, diversas regiones de cadena kappa de Ig e inmunoglobulinas como IgA e IgG (23, 38). En comparación, en lesiones con MH encontramos también la presencia de la proteína S100, diversas regiones de cadena Ig Kappa y acumulación notable de inmunoglobulinas, además, se presenta la activación de la vía clásica del complemento (19). La sobreexpresión del sistema del complemento salival y marcadores inflamatorios también se demostraron en otro estudio asociados con la caries en comparación con pacientes sanos (41). Aunque observamos ciertas proteínas presentes en ambos procesos, es necesaria nueva evidencia que permita realizar una asociación más significativa entre ambos procesos.

Otro aspecto importante para considerar es el papel de la PAE como interfaz entre los dientes y el entorno bucal, principalmente su participación en la colonización bacteriana (17). El biofilm bacteriano dependerá de una interacción compleja de los componentes de la PAE los cuales pueden inhibir o promover este proceso (17). Dicha colonización está determinada por el reconocimiento microbiano de receptores específicos dentro de la PAE, sumado a la rugosidad de la superficie y la energía libre (42). Con estos antecedentes, es altamente relevante conocer detalladamente los componentes de la PAE en lesiones de MH, y ser posible identificar la existencia de ciertas proteínas que podrían modular la adhesión de microorganismos específicos.

Las lesiones de MH muestran una mayor diversidad microbiana que los dientes no afectados y las especies bacterianas presentes son altamente proteolíticas (43). Las opacidades poseen una microbiota diversa en la que *Streptococcus* y *Leptotrichia* fueron los géneros más abundantes (43). El mayor contenido de proteínas presente en las lesiones hipomineralizadas puede favorecer el crecimiento de las bacterias proteolíticas y comunidades microbianas diversas asociadas a enfermedades orales y sistémicas (43). Podemos deducir con eso que las proteínas de la PAE si podrían modular la adhesión de estos microorganismos y que estos a la vez podrían estar involucrados en el rápido avance de las lesiones cariosas en las lesiones de MH.

La identificación del proteoma salival y el biofilm oral nos permitiría comprender mejor el proceso patológico y aclarar también factores etiológicos importantes. Encontrar biomarcadores tanto salivales como microbianos permitirían evaluar por ejemplo el riesgo de que en las lesiones de MH avancen rápidamente las lesiones cariosas permitiendo una intervención rápida y anticipada. Incluso el descubrimiento de biomarcadores, futuramente, podría tener un rol terapéutico con enfoque en la modificación de los perfiles microbianos y proteómicos relacionado con la enfermedad.

## 8. CONSIDERACIONES FINALES

MH es una enfermedad que ha ganado importancia global como problema de salud dental pediátrico debido a su curso clínico causando dolor, sensibilidad, problemas estéticos, lesiones cariosas que se desarrollan asociadas a ellas y avanzan rápidamente. Además, existe la necesidad de un manejo difícil y costoso tanto para el clínico como para el paciente generando también fracasos en los tratamientos. Es por lo que se hace indispensable estudiar más a fondo la etiopatogenia de la enfermedad de modo que nos entregue indicios de cómo prevenirla. El descubrimiento de la albúmina como posible agente etiológico y su adquisición en el desarrollo nos guía más hacia una posible y futura prevención médica.

Los análisis proteómicos de la saliva son actualmente relevantes en casos de MH. A pesar de los pocos estudios existentes, se observan alteraciones salivales tanto físico-químicas como moleculares. Además, el proteoma salival en pacientes con MH apunta a una inflamación oral que posiblemente se puede relacionar a la inflamación pulpar subclínica. Considerando también que ya nos encontramos en un ambiente desfavorable con un esmalte hipomineralizado, las alteraciones salivares y la presencia de microorganismos proteolíticos podrían acelerar el curso clínico de las lesiones de MH hacia el desarrollo de lesiones cariosas asociadas. Por lo tanto, el análisis de proteínas similares en lesiones de ambas enfermedades sea un probable enfoque de estudios futuros.

## 9. REFERENCIAS

1. Weerheijm KL, Jälevik B, Alaluusua S. Molar–Incisor Hypomineralisation. *Caries Research*. 2001;35(5):390-1. doi: 10.1159/000047479.
2. Hubbard MJ, Mangum JE, Perez VA, Nervo GJ, Hall RK. Molar Hypomineralisation: A Call to Arms for Enamel Researchers. *Front Physiol*. 2017;8:546. doi: 10.3389/fphys.2017.00546.
3. Zhao D, Dong B, Yu D, Ren Q, Sun Y. The prevalence of molar incisor hypomineralization: evidence from 70 studies. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(2):170-9. doi: 10.1111/ipd.12323.
4. Corral-Núñez C, Rodríguez H, Cabello R, Bersezio-Miranda C, Cordeiro RCL, Fresno-Rivas MC. Impacto de la hipomineralización incisivo molar en la experiencia de caries en escolares de 6-12 años en Santiago, Chile. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*. 2016;9(3):277-83. doi: 10.1016/j.piro.2016.10.003.
5. Gambetta-Tessini K, Marino R, Ghanim A, Calache H, Manton DJ. The impact of MIH/HSPM on the carious lesion severity of schoolchildren from Talca, Chile. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20(5):417-23. doi: 10.1007/s40368-019-00416-w.
6. Jans Muñoz A, Díaz Meléndez J, Vergara González C, Zaror Sánchez C. Frecuencia y Severidad de la Hipomineralización Molar Incisal en Pacientes Atendidos en las Clínicas Odontológicas de la Universidad de La Frontera, Chile. *International journal of odontostomatology*. 2011;5:133-40. doi: 10.4067/S0718-381X2011000200004.
7. Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent*. 2003;4(3):110-3.
8. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization - A systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016;44(4):342-53. doi: 10.1111/cdoe.12229.
9. Farah RA, Monk BC, Swain MV, Drummond BK. Protein content of molar-incisor hypomineralisation enamel. *J Dent*. 2010;38(7):591-6. doi: 10.1016/j.jdent.2010.04.012.

10. Mangum JE, Crombie FA, Kilpatrick N, Manton DJ, Hubbard MJ. Surface integrity governs the proteome of hypomineralized enamel. *J Dent Res.* 2010;89(10):1160-5. doi: 10.1177/0022034510375824.
11. Perez VA, Mangum JE, Hubbard MJ. Pathogenesis of Molar Hypomineralisation: Aged Albumin Demarcates Chalky Regions of Hypomineralised Enamel. *Front Physiol.* 2020;11:579015. doi: 10.3389/fphys.2020.579015.
12. Williams R, Perez VA, Mangum JE, Hubbard MJ. Pathogenesis of Molar Hypomineralisation: Hypomineralised 6-Year Molars Contain Traces of Fetal Serum Albumin. *Front Physiol.* 2020;11:619. doi: 10.3389/fphys.2020.00619.
13. Robinson C, Brookes SJ, Kirkham J, Bonass WA, Shore RC. Crystal growth in dental enamel: the role of amelogenins and albumin. *Adv Dent Res.* 1996;10(2):173-9; discussion 9-80. doi: 10.1177/08959374960100020901.
14. Almualllem Z, Busuttill-Naudi A. Molar incisor hypomineralisation (MIH) - an overview. *Br Dent J.* 2018. doi: 10.1038/sj.bdj.2018.814.
15. Mahoney E, Ismail FS, Kilpatrick N, Swain M. Mechanical properties across hypomineralized/hypoplastic enamel of first permanent molar teeth. *Eur J Oral Sci.* 2004;112(6):497-502. doi: 10.1111/j.1600-0722.2004.00162.x.
16. Ghanim A, Marino R, Morgan M, Bailey D, Manton D. An in vivo investigation of salivary properties, enamel hypomineralisation, and carious lesion severity in a group of Iraqi schoolchildren. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(1):2-12. doi: 10.1111/j.1365-263X.2011.01215.x.
17. Siqueira WL, Custodio W, McDonald EE. New insights into the composition and functions of the acquired enamel pellicle. *J Dent Res.* 2012;91(12):1110-8. doi: 10.1177/0022034512462578.
18. Ventura T, Cassiano LPS, Souza ESCM, Taira EA, Leite AL, Rios D, et al. The proteomic profile of the acquired enamel pellicle according to its location in the dental arches. *Arch Oral Biol.* 2017;79:20-9. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.001.
19. Bekes K, Mitulovic G, Meissner N, Resch U, Gruber R. Saliva proteomic patterns in patients with molar incisor hypomineralization. *Sci Rep.* 2020;10(1):7560. doi: 10.1038/s41598-020-64614-z.

20. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Rehman R, Rehman IU. Advances of Proteomic Sciences in Dentistry. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5). doi: 10.3390/ijms17050728.
21. Amado FM, Ferreira RP, Vitorino R. One decade of salivary proteomics: current approaches and outstanding challenges. *Clin Biochem.* 2013;46(6):506-17. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.10.024.
22. Trautmann S, Barghash A, Fecher-Trost C, Schalkowsky P, Hannig C, Kirsch J, et al. Proteomic Analysis of the Initial Oral Pellicle in Caries-Active and Caries-Free Individuals. *Proteomics Clin Appl.* 2019;13(4):e1800143. doi: 10.1002/prca.201800143.
23. Wang K, Wang Y, Wang X, Ren Q, Han S, Ding L, et al. Comparative salivary proteomics analysis of children with and without dental caries using the iTRAQ/MRM approach. *J Transl Med.* 2018;16(1):11. doi: 10.1186/s12967-018-1388-8.
24. Sun X, Huang X, Tan X, Si Y, Wang X, Chen F, et al. Salivary peptidome profiling for diagnosis of severe early childhood caries. *J Transl Med.* 2016;14(1):240. doi: 10.1186/s12967-016-0996-4.
25. Vitorino R, de Moraes Guedes S, Ferreira R, Lobo MJ, Duarte J, Ferrer-Correia AJ, et al. Two-dimensional electrophoresis study of in vitro pellicle formation and dental caries susceptibility. *Eur J Oral Sci.* 2006;114(2):147-53. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00328.x.
26. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CY. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):128-41. doi: 10.1111/prd.12100.
27. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53-8. doi: 10.1007/bf03262713.
28. Lynge Pedersen AM, Belstrom D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent.* 2019;80 Suppl 1:S3-S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010.
29. Llana C. The Role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis (abstract in English). *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal.* 2006;11:E449-55.
30. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet.* 2007;369(9555):51-9. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60031-2.
31. Marsh PD. Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology (Reading).* 2003;149(Pt 2):279-94. doi: 10.1099/mic.0.26082-0.
32. Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J Dent Res.* 2011;90(3):294-303. doi: 10.1177/0022034510379602.

33. Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, et al. Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30.
34. Denis M, Atlan A, Vennat E, Tirlet G, Attal JP. White defects on enamel: diagnosis and anatomopathology: two essential factors for proper treatment (part 1). *Int Orthod*. 2013;11(2):139-65. doi: 10.1016/j.ortho.2013.02.014.
35. Zehetbauer S, Wojahn T, Hiller KA, Schmalz G, Ruhl S. Resemblance of salivary protein profiles between children with early childhood caries and caries-free controls. *Eur J Oral Sci*. 2009;117(4):369-73. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00641.x.
36. Guedes SFF, Neves BG, Bezerra DS, Souza G, Lima-Neto ABM, Guedes MIF, et al. Saliva proteomics from children with caries at different severity stages. *Oral Dis*. 2020. doi: 10.1111/odi.13352.
37. Hart TC, Corby PM, Hauskrecht M, Hee Ryu O, Pelikan R, Valko M, et al. Identification of microbial and proteomic biomarkers in early childhood caries. *Int J Dent*. 2011;2011:196721. doi: 10.1155/2011/196721.
38. Luo J, Wang Y, Wang K, Jiang W, Li X, Zhang L. Comparative proteomic analysis on acquired enamel pellicle at two time points in caries-susceptible and caries-free subjects. *J Dent*. 2020;94:103301. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103301.
39. Scholz GM, Heath JE, Aw J, Reynolds EC. Regulation of the Peptidoglycan Amidase PGLYRP2 in Epithelial Cells by Interleukin-36 $\gamma$ . *Infect Immun*. 2018;86(9). doi: 10.1128/iai.00384-18.
40. Anaise JZ. Measurement of dental caries experience--modification of the DMFT index. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1984;12(1):43-6. doi: 10.1111/j.1600-0528.1984.tb01408.x.
41. Belstrom D, Jersie-Christensen RR, Lyon D, Damgaard C, Jensen LJ, Holmstrup P, et al. Metaproteomics of saliva identifies human protein markers specific for individuals with periodontitis and dental caries compared to orally healthy controls. *PeerJ*. 2016;4:e2433. doi: 10.7717/peerj.2433.
42. Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE. Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 1996;50:513-52. doi: 10.1146/annurev.micro.50.1.513.

43. Hernández M, Planells P, Martínez E, Mira A. Microbiology of molar-incisor hypomineralization lesions. A pilot study. 2020;12(1):1766166. doi: 10.1080/20002297.2020.1766166.