



---

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE  
HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS

“DR. IGNACIO CHÁVEZ”

Tesis

POLIMORFISMOS EN EL GEN AMELX ASOCIADOS A LA  
SUSCEPTIBILIDAD A CARIES EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Que para obtener el grado de:

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Presenta:

Cirujano dentista especialista en ortodoncia

JULIETA DE LA VEGA CALDERÓN

Dirección de tesis:

Doctora en Ciencias Biológicas

MARIA SOLEDAD VÁZQUEZ GARCIDUEÑAS

Maestra en Ciencias de la Salud

GABRIELA LÓPEZ TORRES

Morelia, Michoacán

México

Agosto, 2015



UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE  
SAN NICOLAS DE HIDALGO

Oficio Número 104/2014-2015  
Facultad de Odontología  
Secretaría Académica  
Morelia, Michoacán a 19 de Noviembre del 2014

*"2014, año de Octavio Paz"*

C. Dra. Jufieta de la Vega Calderón  
Presente.-

Por medio de la presente y en base al oficio que emitió la Dra. Adriana Mejía Estrada como presidente de la Comisión de Bioética de la Facultad de Odontología, en respuesta a la solicitud para evaluar los aspectos Bioéticos del Protocolo de Investigación **"DETECCIÓN DE POLIMORFISMOS EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD A CARIÉS EN POBLACIÓN MICHOACANA"**, con la finalidad de obtener el grado de maestría, la comisión determino lo siguiente:

**"APROBADO"**

Por lo tanto se extiende la aprobación de tema **"DETECCIÓN DE POLIMORFISMOS EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD A CARIÉS EN POBLACIÓN MICHOACANA"** con la finalidad de obtener el grado de maestría. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Secretaria Académica Facultad de Odontología

M. en C. Gabriela López Torres



C.c.p. Archivo de la Facultad de Odontología.  
GLT/cbo

El Comité Tutorial designado por la División de Estudios de Posgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”  
dependiente de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo,  
aprobó la memoria de tesis que presentó:

Cirujano dentista con especialidad en ortodoncia

JULIETA DE LA VEGA CALDERÓN

Doctora en Ciencias Biológicas

Ana Edith Higareda Mendoza

---

Doctora en Ciencias Quimicobiológicas

Martha Eva Viveros Sandoval

---

Doctor en Ciencias en Biotecnología

de plantas

Gerardo Vázquez Marrufo

---

**Dirección de tesis**

**Doctora en Ciencias Biológicas  
Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**

**Codirección de tesis**

**Maestra en Ciencias de la Salud  
Gabriela López Torres  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**

**Colaboración**

**Matemático  
Carlos Gómez Alonso  
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI), IMSS.**

La Maestría en Ciencias de la Salud de la Universidad Michoacana de San  
Nicolás de Hidalgo pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del  
CONACyT

La estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Recibió beca del CONACyT

durante la realización de su tesis de Maestría en Ciencias de la Salud

La presente investigación se realizó en:

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas  
“Dr. Ignacio Chávez”  
División de Estudios de Posgrado  
Laboratorio de Genética Molecular Microbiana

Facultad de Odontología  
Área de Servicio Social

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI)  
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Morelia, Michoacán

Todos los nombres propios de programas, reactivos, equipo de laboratorio, empresas y documentos que aparecen en este trabajo son marcas registradas de sus respectivas compañías u organizaciones.

## **AGRADECIMIENTOS**

A los Dres. Gerardo Vázquez Marrufo y Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas por cobijarme en su equipo de trabajo y darme la oportunidad de crecer.

A la Dra. Martha Eva Viveros Sandoval, por creer en mí.

A la Dra. Ana Edith Higareda Mendoza, por sus aportaciones a mi trabajo, por ayudarme a amar la biología molecular, por su calidez humana.

A la Maestra Gabriela López Torres, por su apoyo y amistad.

A mis profesores del posgrado, por darme las herramientas para salir adelante y encontrar mi camino.

A mis compañeros del laboratorio de genética molecular microbiana, gracias por todos los momentos compartidos.

A la Maestra Araceli G. Inocencio Velázquez, por su tiempo, enseñanzas y amistad.

A la Dra. Ana Laura Guillén Nepita, por su eterna disposición para instruir a los demás; y a la Maestra Liliana Pérez Reyes por su apoyo incondicional.

A las autoridades de la UMSNH, de las Facultades de Medicina y Odontología y a sus administrativos.

A los alumnos de la UMSNH, que aceptaron participar voluntariamente en este estudio.

## INDICE GENERAL

Contenido	Página
I. Antecedentes	1
II. Justificación	32
III. Hipótesis de trabajo	34
IV. Objetivos	34
V. Estrategia experimental	35
VI. Material y métodos	36
VII. Resultados	47
VIII. Discusión	89
IX. Conclusión	105
X. Limitaciones del estudio	106
XI. Perspectivas del estudio	107
XII. Referencias bibliográficas	108
XIII. Anexos y glosario de términos	113

Total de páginas: 129

## RELACIÓN DE TABLAS

	Página
I. Prevalencia de caries, pérdidas y obturación dental (CPO-D) en estudiantes de nivel medio superior en México, DF.	12
II. Genotipos de los SNPs en el intrón 2, locus Xp22.3-p22.1	30
III. Secuencia de iniciadores para el fragmento del gen AMELX	42
IV. Descripción de las variables de estudio	44.
V. Procedencia de los participantes en el estudio	48
VI. Frecuencia en el consumo de drogas	51
VII. Frecuencia con la que acuden a la atención dental los participantes	51
VIII. Estado del esmalte dental	53
IX. Número de piezas perdidas	55
X. Genética de poblaciones respecto a la frecuencia genotípica y alélica para el SNP rs5933871	86
XI. Genética de poblaciones respecto a la frecuencia genotípica y alélica para el SNP rs5934997	87
XII. Genética de poblaciones respecto a la frecuencia genotípica y alélica para el SNP rs17878486	88

## RELACIÓN DE FIGURAS

	Página
1. Representación gráfica de las diferentes estructuras dentales.	2
2. Representación gráfica del ciclo vital del ameloblasto.	5
3. Organigrama de la estrategia experimental.	35
4. Ejemplo de cromatogramas mostrando el caso de homocigotos CC, TT y heterocigotos.	43
5. Clasificación de la población estudiada en grupos etario.	47
6. Representación del uso de auxiliares de la higiene dental entre los participantes en el estudio.	50
7. Representación del porcentaje de estudiantes con el diferente número de piezas examinadas.	52
8. Representación del número de piezas cariadas y sus frecuencias en los evaluados.	54
9. Porcentaje de piezas obturadas con caries y sin caries en la población de estudio.	56
10. Representación de la tendencia no normal en la distribución de los datos referentes al índice CPO-D de la población evaluada.	57
11. Asociación entre el índice CPO-D y el género en la población de estudio.	58
12. Relación entre el índice CPO-D y los grupos etarios.	59
13. Relación entre el índice CPO-D y el emplazamiento geográfico de los encuestados.	60
14. Correlación entre el uso de auxiliares de higiene dental y el índice CPO-D.	61
15. Relación estadística entre el índice CPO-D y la frecuencia de cepillado dental.	62

## RELACIÓN DE FIGURAS

	Página
16. Representación de la relación entre el índice CPO-D y la frecuencia de atención odontológica.	63
17. Asociación entre la frecuencia de atención dental y el género.	64
18. Asociación entre la frecuencia de atención dental y la frecuencia de cepillado.	65
19. Resultado de la asociación entre el consumo de golosinas y el índice CPO-D.	66
20. Asociación entre el índice CPO-D y las adicciones.	67
21. Relación entre el índice CPO-D y el nivel socioeconómico de los estudiantes.	68
22. Asociación entre el índice CPO-D y el lugar de origen.	69
23. Relación entre el estado del esmalte en los sujetos de investigación y el índice CPO-D en base a los criterios de la OMS.	70
24. Relación del índice CPO-D con las diferentes facultades de procedencia.	71
25. Asociación entre el género y las adicciones de los evaluados.	72
26. Relación entre el género y el consumo de golosinas.	73
27. Resultado de la asociación entre la facultad de procedencia de los estudiantes y la frecuencia de atención odontológica.	74
28. Relación entre trastornos de la ATM y la presencia de caries.	75
29. Análisis del cromatograma del SNP rs5933871.	76
30. Análisis del cromatograma del SNP rs5934997.	77

## RELACIÓN DE FIGURAS

	Página
31. Análisis del cromatograma del SNP rs17878486.	78
32. Relación del índice CPO-D y los genotipos para el SNP rs5933871.	79
33. Relación del índice CPO-D y los genotipos para el SNP rs5934997.	80
34. Resultado de la relación entre los diferentes genotipos del SNP rs17878486 y el índice CPO-D.	81
35. Relación entre el género y el genotipo para el SNP rs5933871.	82
36. Relación entre el género y el genotipo para el SNP rs5934997.	83
37. Relación respecto a los genotipos del SNP rs17878486 asociados al género.	84
38. Correlación entre el índice CPO-D y los diferentes SNPs.	85

## RELACIÓN DE ANEXOS

Anexo A	Carta de consentimiento informado
Anexo B	Historia clínica estomatológica
Anexo C	Formulario OMS de evaluación de la salud bucodental (1997)
Anexo D	Encuesta de nivel socioeconómico de Bronfman
Anexo E	Carta de revocación del consentimiento



## Polimorfismos en el gen AMELX asociados a la susceptibilidad a caries en estudiantes universitarios

Entre los factores que causan la caries se encuentran la microbiota de la cavidad oral, la anatomía dental, los hábitos higiénico-dietéticos y la susceptibilidad o resistencia del huésped. Los estudios de la contribución genética a la caries incluyen genes asociados a la respuesta inmune, los involucrados en la formación y composición salival y los que participan en el desarrollo del esmalte, como el gen AMELX que codifica para la amelogenina. En distintos países se han reportado asociaciones entre una mayor prevalencia de caries y mutaciones en dicho gen, pero en México no se cuenta con estudios al respecto. Objetivo: Detectar los polimorfismos presentes en el gen AMELX y evaluar los factores clínicos que modulan la caries en estudiantes universitarios. Metodología: Se incluyeron 125 alumnos inscritos en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo a quienes se les determinó el número de piezas cariadas utilizando el método visual-táctil mediante espejo dental y sonda de exploración. De cada individuo se amplificó por PCR un fragmento del gen AMELX, y las secuencias obtenidas se compararon por el algoritmo Blast con secuencias depositadas en el GenBank. Para la asociación entre la caries y los factores que la modulan se aplicó el análisis de Chi cuadrada de Pearson. Resultados: Se determinó una prevalencia del 71.8% de caries. Se encontró una relación entre el índice CPO-D y la edad, con una significancia de 0.009; así como una asociación positiva entre la caries y la presencia de los polimorfismos rs5933871 y rs17878486, con índices CPO-D de 20 y 15 respectivamente, con una significancia de 0.044. El índice CPO-D de cero se relacionó con ausencia de polimorfismos genéticos. Conclusiones: Existe una asociación entre la presencia de caries y los polimorfismos rs5933871 y rs17878486 en el gen AMELX de la población estudiada.

Palabras clave: AMELX/ PCR/ ADN/ CPO-D



## AMELX polymorphisms in the gene associated with susceptibility to caries in college students

Among the factors that cause caries, are the microbiota of the oral cavity, dental anatomy, dental hygiene, dietary habits and susceptibility or resistance of the host. The studies about the genetic contribution to caries include genes involved in the immune response, genes involved in the saliva formation and composition, as well as those involved in enamel development; such as the AMELX gene, which encodes for the amelogenin protein. It has been reported in different countries, with the exception of Mexico, an association between a higher prevalence of caries and mutations in this gene. Objective: To detect the polymorphisms present in the AMELX gene and evaluate clinical factors which modulate caries in college students. Methods: We included 125 students, enrolled in UMSNH, to whom we determined the number of decayed pieces by the visual-tactile method, using a dental mirror and scanning probe. 10 mL of venous blood was collected from each patient for DNA extraction. DNA extraction was performed by the phenol-chloroform method. A fragment of AMELX gene was amplified by PCR assays, sequenced and compared to the sequences located in the GenBank data bases, using the BLAST algorithm tool. Pearson's Chi square analysis was applied, to determine the association between caries and the factors that modulate it. Results: A 71.8% prevalence of caries was found. A relationship between the DMFT index and age was determined, finding a significance of 0.009; as well as a positive association between caries and the presence of rs5933871 and rs17878486 polymorphisms, with DMFT indices of 20 and 15 respectively, with a significance of 0.044. The DMFT index of zero was associated with absence of genetic polymorphisms on the studied gene. Conclusions: There is an association between the presence of caries and rs5933871 and rs17878486 polymorphisms in the AMELX gene of the studied population.

**Key words:** AMELX/ PCR/DNA/DMF-T

## I. ANTECEDENTES

### 1.1 Odontogénesis

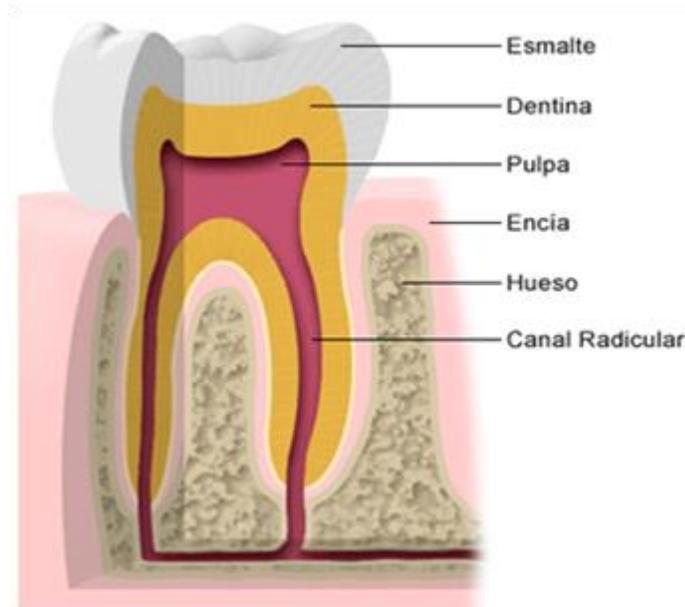
#### 1.1.1 Tejidos dentales

Los tejidos mineralizados del diente son: el esmalte, la dentina y el cemento radicular.

El esmalte dental es un tejido duro, acelular, que cubre la superficie de la corona del diente. Está compuesto en un 96% de materia inorgánica, incluyendo cristales de hidroxiapatita (HAp en adelante), además de fosfatos, carbonatos, potasio, magnesio, hierro, flúor, manganeso y cobre; un 2% de materia orgánica integrada por amelogeninas, enamelinas, amelinas, tuftelinas y parvalbúmina; el restante 2% es agua (Tannure *et al.*, 2012). Por ser de relevancia para esta investigación, se abordará de forma más detallada en un rubro posterior, el proceso de formación y desarrollo del esmalte.

La dentina es un tejido duro, con cierta elasticidad, de color blanco amarillento, no vascularizado, que está inmediatamente por debajo del esmalte. Es un tejido que en su parte más interna contiene los procesos de una célula llamada odontoblasto localizada en la pulpa. La dentina está compuesta por un 70 % de tejido inorgánico de cristales de HAp, un 18% está formado por materia orgánica (proteínas colágenas) responsables de esa elasticidad y un 12% de agua (Tannure *et al.*, 2012).

El cemento radicular es un tejido duro, similar al hueso, que rodea la superficie externa de la raíz. Está en íntimo contacto con unas fibras del ligamento periodontal, que une este tejido al hueso (Fig. 1).



**Figura 1. Representación gráfica de las diferentes estructuras dentales (Recuperada de [es.slideshare.net/AndreaAcua/guía-antoma-dentaria-uss](http://es.slideshare.net/AndreaAcua/guía-antoma-dentaria-uss), enero 2015).**

El cemento modifica su composición con la edad, normalmente en el adulto consiste en alrededor de 45-50% de sustancias inorgánicas (fosfatos de calcio), 50-55% de material orgánico como colágeno y mucopolisacáridos, y agua (Soames & Southern, 2005).

### 1.1.2 Amelogenésis

Es el proceso de formación del esmalte dentario, en el que están involucradas dos células: el ameloblasto, que secretará la matriz orgánica del esmalte y la célula del estrato intermedio, que secretará fosfatasa alcalina.

---

Ambas células son una unidad funcional en la integración del esmalte, proceso que incluye tres etapas:

a) **Secreción de la matriz del esmalte:** Tiene periodos alternados de elaboración y reposo, a una velocidad de 0.023 mm/día. Se empieza a visualizar el proceso de Tomes.

Hay una mineralización temprana, y el esmalte en esta fase está compuesto de 65% agua, 20% proteínas: amelogeninas, enamelinas, ameloblastinas y tuftelina, siendo las principales en cuanto a formación del esmalte (Becerik *et al.*, 2009) y 15% material inorgánico.

b) **Mineralización:** Surgen los cristales de HAp en forma hexagonal, con dimensiones entre 50 y 1000 nm, así como la llegada de iones de calcio, fosfato, carbonatos y magnesio. Esto contribuye a la formación de los prismas del esmalte, que se dará por estratos o capas.

c) **Maduración:** En esta fase se da el crecimiento de los cristales de HAp, que iniciará una vez que se haya secretado el total del espesor de la matriz. Iniciará en los bordes más altos del diente en formación, se irán eliminando grandes cantidades de agua y matriz orgánica (Zelada Silva, 2009).

En este mismo orden y dirección, se sabe que el ameloblasto posee un ciclo vital (Fig. 2), que puede ser:

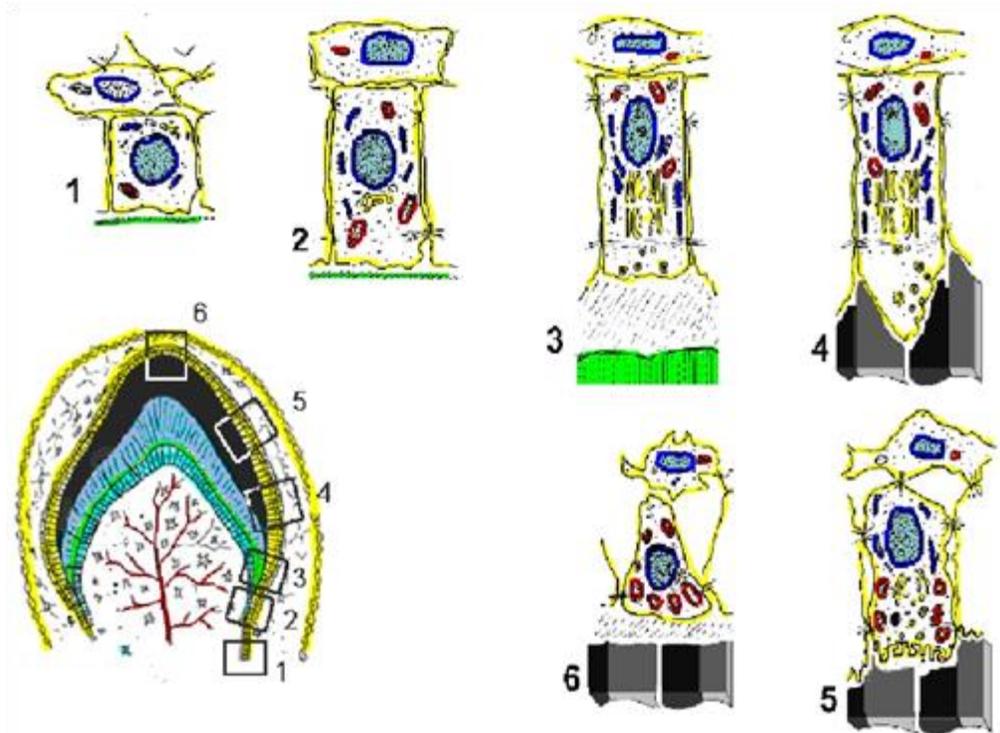
1. **Morfogenético:** tiene una forma cilíndrica baja, se da en el estadio de campana temprana o inicial. Las células del epitelio interno están

---

separadas de las células de la papila dental por la lámina basal. Aquí se determinará la forma del futuro diente.

2. **Organización:** tienen una forma cilíndrica alta. Ocurre en el estadio tardío de campana. Van a interactuar con la papila dental y surgen los odontoblastos que secretaran predentina. Se da el desarrollo de los ameloblastos.
3. **Formativo:** Los ameloblastos van en busca de una nueva fuente de nutrición y migran centrífugamente; empieza la secreción de matriz orgánica de esmalte. Aparecen abundantes vesículas secretoras. Se visualiza el proceso de Tomes.
4. **Maduración:** Inicia cuando la totalidad de la matriz ha sido formada. Se presenta un borde en cepillo en el ameloblasto, y este inicia la reabsorción de agua y material orgánico.
5. **Protección:** En esta etapa, el esmalte se ha formado por completo y está totalmente calcificado. Los ameloblastos pierden su ordenamiento, por lo que es difícil diferenciarlos de las células suprayacentes. Aquí se va a formar el epitelio reducido del órgano dental, siendo pluriestratificado, en las diferentes capas estarán: ameloblastos, estrato intermedio, retículo estrellado y el epitelio externo.
6. **Desmolítico:** Hay una proliferación del epitelio reducido del órgano dental, se induce atrofia en el tejido conectivo, lo que separa al

diente de la cavidad bucal; terminando con desmólisis del tejido mencionado, (Zelada Silva, 2009).



**Figura 2. Representación gráfica del ciclo vital del ameloblasto ((Zelada Silva, 2009).**

### 1.1.3 Amelogenina

Proteína secretada por ameloblastos, que son células altamente especializadas, productoras de matrices proteicas que formarán un microambiente que desencadenará en la deposición de hidroxiapatita (Bleicher *et al*, 1999).

Como ya se ha mencionado, representan el 90% de la matriz del esmalte, el resto corresponde a proteínas menos abundantes como enamelinas, tuftelina y ameloblastina/amelina (Bleicher *et al.*, 1999).

---

Las amelogeninas tienen bajo peso molecular, de 25 kDA, y son procesadas proteolíticamente de forma rápida a proteínas de ~ 20 kDA. La función de estos restos proteicos es desconocida. Las amelogeninas más hidrófobas pueden actuar como agentes quelantes de calcio en sitios de nucleación, inhibiendo el crecimiento de cristales de HAp y/o la regulación del tamaño del cristal, así como su orientación (Bleicher *et al.*, 1999).

Mediante la técnica de hibridación *in situ* se han determinado los niveles de transcripción del gen de amelogenina durante la fase secretora, en la capa celular ameloblástica de la superficie labial de los incisivos de ratas. Esto ha permitido determinar que la magnitud de expresión de dicho gen se mantiene constante durante todo el proceso de maduración del desarrollo dental (Bleicher *et al.*, 1999).

#### 1.1.4 Biomineralización del esmalte

Este proceso consiste en la incorporación de cristales de forma estratificada y organizada, tanto en la matriz celular como en la extracelular de ciertos organismos vivos, entre ellos el esqueleto y la dentadura humanos. Dicha fase es controlada principalmente por la acción catalítica de macromoléculas ácidas como las proteínas, glicoproteínas y/o polipéptidos, los cuales controlan la formación de cristales (Mendoza-Barrera, 2005).

En efecto, las regiones poliacídicas son frecuentes en las proteínas que interactúan con iones inorgánicos y superficies minerales, mayormente los fosfatos de calcio presentes en tejido duro, es decir, los dominios ácidos son

---

responsables del enlace entre la HAp, componente principal del diente, y las proteínas. Esta interacción permite que se formen los cristales de HAp, cuya fórmula química,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , refleja la complejidad de su estructuración (Mendoza-Barrera, 2005).

Como puede observarse, las proteínas controlan directamente la nucleación y crecimiento de dichos minerales, pero los detalles de reconocimiento molecular en la interfase proteína-biomineral no son del todo claros debido a que la interacción de las proteínas con los minerales se lleva a cabo en una capa de alrededor de  $100\text{\AA}$  (Mendoza-Barrera, 2005).

#### 1.1.5 Fisiopatología

En el medio bucal, los dientes están sometidos a procesos constantes y variables de desmineralización y remineralización, que se repiten con la ingesta de alimentos, principalmente carbohidratos. Se ha demostrado que existe un intercambio iónico activo y permanente entre el esmalte y el medio bucal, de tal forma que el diente está sano cuando la saliva posee un pH superior a 5.5 y la concentración de calcio y fosfato es mayor que el producto de solubilidad de la HAp. Cuando el medio bucal es más ácido o cuando sobre la superficie dentaria se ha depositado una placa microbiana que ha hecho descender el pH por debajo de 5.5, el diente pierde minerales (Monterde, Delgado, & Espejel, 2002).

Si esta situación persiste, aparece una lesión cariosa incipiente, la cual se manifiesta como una mancha blanca. Si la misma situación se revierte

---

después de 30-45 minutos, el pH aumenta y el medio bucal se neutraliza, se produce un depósito de minerales que provienen de los fosfatos y otras sales presentes en la saliva sobre la superficie del diente (Monterde *et al.*, 2002).

En ese mismo sentido, el estado fisiológico del huésped, aunado al flujo salival y a la capacidad buffer de la saliva, puede iniciar la caries. Además, algunas proteínas salivales (factor genético del huésped) tienen propiedades antibacteriales y efectos mineralizantes, que pueden influir o detener el proceso carioso (Hakuei, Yasuhiro, Ken, Hiroo, & Pao-Li, 2010).

## 1.2. La caries

### 1.2.1 Definición

La caries es una enfermedad infecciosa multifactorial que se caracteriza por la destrucción de los tejidos duros del diente como consecuencia de una desmineralización provocada por los ácidos que genera la placa bacteriana, a partir de los hidratos de carbono de la dieta (López, 2009).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la caries dental se puede definir como “un proceso patológico, localizado, de origen externo, que se inicia tras la erupción y que determina un reblandecimiento del tejido duro del diente, evolucionando hacia la formación de una cavidad” (WHO, 1972).

### 1.2.2 Epidemiología

La caries es una de las enfermedades infecciosas de mayor prevalencia a nivel mundial que oscila entre 80% (Belda-Ferre *et al.*, 2012) y el 84% según

---

la Asociación Dental Americana (ADA) (Pitts, 2010); tanto en los países industrializados como en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1997) "la población más desfavorecida en el planeta, es la que soporta mayor carga de morbilidad bucodental", esto porque se asocia al nivel socio-económico bajo con los malos hábitos higiénico-dietéticos.

A pesar de que la caries ha ido en descenso desde los años 70 en los países desarrollados, continúa siendo un problema significativo de salud pública en muchas partes del mundo.

Cabe agregar que una implicación importante en los países en desarrollo es la malnutrición a largo plazo, lo que se ve reflejado en disminución de la estatura de la población, además de estar asociado significativamente a procesos cariosos en la edad de 12 años, principalmente en los primeros molares permanentes (Peres & Barros, 2009).

Los efectos de las enfermedades bucodentales en cuestión de dolor, sufrimiento, deterioro funcional y disminución de la calidad de vida son considerables y costosos. Se estima que el tratamiento dental representa entre el 5% y el 10% del gasto sanitario de los países industrializados, y esto lógicamente está por encima de los recursos de muchos países en vías de desarrollo, los cuales tienen acceso limitado a la atención sanitaria bucodental (Aguilar-Orozco, Navarrete-Ayón, Robles-Romero, Aguilar-Orozco, & Rojas-García, 2009).

De acuerdo con la OMS, la caries es la cuarta enfermedad más cara de tratar en el mundo, estimándose que el gasto total de atención odontológica

---

en Estados Unidos en 2009, ascendió a más de 100.000 millones de dólares (Glick, 2011).

Por sí misma, la caries no representa un peligro grave para la salud, pero cuando se presenta en sujetos que padecen alguna enfermedad crónica, las patologías de dientes y encías pueden repercutir en el estado de salud general, y tener consecuencias mortales, como la hemofilia y la endocarditis bacteriana (Gati & Vieira, 2011).

Además, se debe tomar en cuenta que la pérdida de piezas dentales por extracciones prematuras, la caries en estadios avanzados y el consecuente dolor, alterará el equilibrio del sistema estomatognático, y con esto provocará síntomas en la articulación temporomandibular (ATM).

La articulación temporomandibular (también llamada complejo articular craneomandibular) es la articulación que existe entre el hueso temporal y la mandíbula. El Diccionario de Términos Médicos (2012), la describe como una “articulación bicondílea entre la fosa mandibular y el tubérculo articular del hueso temporal por arriba y el cóndilo de la mandíbula por abajo, estabilizada por un disco articular, que permite movimientos de descenso y elevación así como desplazamientos anteriores, posteriores y laterales de la mandíbula”.

Si existen signos o síntomas de daño en ella, se dificultará la masticación. Con esto, la trituración de los alimentos y la formación del bolo alimenticio no es efectiva, provocando así un mayor trabajo en él y desencadenando trastornos alimenticios, nutritivos (pérdida de peso) y

---

digestivos en general, como aerofagia, gastritis, úlcera, colitis y cáncer gástrico (Gati & Vieira, 2011). Por lo tanto, es sorprendente que no existan estrategias eficaces para combatir la caries, a pesar de su enorme impacto en la salud humana.

### 1.2.3 La caries en México

En México, la encuesta nacional de caries dental (1988-2001) aplicada en niños de 6-12 años, reporta una prevalencia del 82.9% (López, 2009). Un niño con caries en sus piezas temporales, denominadas "dientes de leche", seguramente será un niño con caries en piezas permanentes, y por lo mismo, un adulto con restauraciones dentales múltiples, con las consecuencias económicas (elevado costo de atención odontológica), físicas (disminución de calidad de vida), psicológicas (baja autoestima) y emocionales que todo esto implica (Tannure *et al.*, 2012).

En el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Patologías Bucales (SIVEPAB), las cifras muestran un incremento en la presencia de caries dental con la edad, encontrándose el más alto a los 19 años, con un promedio de 7.3 dientes.

Por otra parte, la Encuesta Nacional de Caries Dental (ENCD, 2001) señala que la prevalencia de caries para el grupo de edad de 15 años fue de 58% y el índice CPOD (número total de piezas dentales cariadas, pérdidas u obturadas) de 1.91, mientras que para el DF la prevalencia fue de 88.6% con un índice CPOD de 5.31.

Estudios hechos en adolescentes mexicanos reportan un índice CPOD de 7.2 (Rivas *et al*, 2000). Dicha información es similar a la obtenida en el 2006, donde se identificó un índice CPOD de 6.8 y una prevalencia de caries de 97% en 113 estudiantes de nivel bachillerato (Rivera, Martínez, & Hernández, 2006).

Así mismo, la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) realizó un estudio en una muestra de 77 191 estudiantes de nivel medio superior, de los ciclos escolares 2003, 2004 y 2005; esto con el fin de determinar la prevalencia de caries por año y género (de la Fuente, González de Cossío, Ortega, & Sifuentes, 2008; de la Fuente-Hernández, González de Cossío, Ortega-Maldonado, & Sifuentes-Valenzuela, 2008). Los resultados de dicho estudio se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Prevalencia de caries, perdidas y obturación dental (CPO-D) en estudiantes de nivel medio superior en México, DF.

Condición bucal	2003			2004			2005		
	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Caries dental	4700 (44.0)	5993 (56.0)	1069 (29.0)	5600 (43.1)	7397 (56.9)	12997 (35.3)	6069 (46.1)	7100 (53.9)	13169 (35.7)
Pérdida dental	2782 (48.4)	2960 (51.5)	5742 (31.3)	3072 (48.4)	3276 (51.6)	6348 (34.5)	2945 (47.0)	3332 (53.0)	6277 (34.2)
Obturación dental	4170 (43.7)	5372 (56.3)	9542 (29.4)	4992 (42.0)	6893 (58.0)	11885 (36.6)	5180 (46.8)	5900 (53.2)	11080 (34.0)

**Fuente:** Examen Médico Automatizado. Dirección General de Servicios Médicos. Universidad Nacional Autónoma de México. Índice CPOD. Reportes ecológicos NMS, 2003, 2004 y 2005; n=77 191 estudiantes

En el 2013 se recopiló a través de 413 unidades centinela, pertenecientes al Sector Salud, la información del formato de estudio de caso SIVEPAB. Se examinó a un total de 274, 192 pacientes de 2 a 99 años de edad,

---

incluyendo a las 32 entidades federativas del país. De un total de 217, 494 adolescentes y adultos que acudieron a los Servicios de Salud, sólo el 4.0% resultaron con una óptima salud bucal (OpSB), cuyos criterios son: 20 o más dientes naturales; 18 o más dientes sanos y sin lesiones cariosas activas; Sin daño periodontal. Es decir, solamente 1 de cada 25 encuestados tenía una adecuada salud bucal. La prevalencia de caries en el total de la población fue de 94.9%, encontrándose además que esta prevalencia de caries en relación con la edad fue elevada en todos los grupos de edad, superior al 87% (Mejía, González, & Lomelí, 2014).

#### 1.2.4 Etiología de la caries

En la caries como enfermedad multifactorial, concurren diversos factores para su desarrollo, como son:

##### a) Tiempo

La placa dental es capaz de producir caries debido a la capacidad acidogénica y acidúrica que poseen los microorganismos que la colonizan, de tal forma que los carbohidratos fermentables en la dieta no son suficientes, sino que además éstos deben actuar durante un tiempo prolongado para mantener un pH ácido constante (inferior a 7) a nivel de la interfase placa-esmalte, eventualmente genera la desmineralización dentaria (Negroni, 2009).

De esta forma, el elemento tiempo forma parte primordial en la etiología de la caries. Un órgano dental es capaz de resistir 2 h por día de

---

desmineralización sin sufrir lesión en su esmalte, ya que la saliva tiene un componente buffer o amortiguador en este fenómeno, son principalmente el ácido carbónico/bicarbonato y el sistema del fosfato (Gati & Vieira, 2011).

#### b) Dieta

La presencia de carbohidratos fermentables en la dieta condiciona la aparición de caries, sin embargo los almidones no la producen. Pero es necesario aclarar, que el metabolismo de los hidratos de carbono se produce por una enzima presente en la saliva, denominada alfa amilasa salival o ptialina, capaz de degradar el almidón hasta maltosa y de acuerdo al tiempo que permanezca el bolo en la boca podría escindirla hasta glucosa; esto produce una disminución en el pH salival que favorece la desmineralización del esmalte. La presencia de azúcar en la dieta produce 18 horas de desmineralización, asociado como destrucción química dental, independientemente de la calidad del cepillado dental en el paciente (Soames & Southern, 2005).

#### c) Bacterias

Son capaces de adherirse a la película adquirida (formada por proteínas que precipitaron sobre la superficie del esmalte), y congregarse formando un "biofilm" (comunidad cooperativa), integrado por más de 700 especies bacterianas, entre ellas *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus acidophilus*. De esta manera evade los sistemas de defensa del huésped, que consisten principalmente en la remoción de bacterias saprófitas y/o patógenas no adheridas, por la saliva, siendo estas posteriormente deglutidas.

---

Inicialmente en el biofilm se encuentra una gran cantidad de bacterias Gram positivas con poca capacidad de formar ácidos orgánicos y polisacáridos extracelulares, pero éstas posteriormente, debido a las condiciones anaerobias de las capas más profundas son reemplazadas por un predominio de bacterias Gram negativas, y es en este momento cuando se denomina a la placa "cariogénica", es decir, capaz de producir caries dental (Belda-Ferre *et al.*, 2012).

Dicha placa, al adherirse a la superficie dental, se nutre de los residuos alimenticios de la boca, principalmente carbohidratos, los fermenta y produce el ácido láctico que ataca el componente inorgánico del esmalte dental, provocando su desmineralización, y facilitando así su destrucción. De no ser revertido este fenómeno a través de la remineralización, se propicia la pérdida de sustancia dentaria, lo que trae consigo la formación de cavidades en los dientes (Negroni, 2004).

Algunos estudios de la microbiota de la cavidad oral, basados en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han aumentado nuestro conocimiento taxonómico de las comunidades bacterianas que ahí residen, en comparación con estudios previos basados en cultivo (Belda-Ferre *et al.*, 2012).

El crecimiento y desarrollo del conjunto de microorganismos de cavidad oral del infante, sigue una secuencia guiada por importantes cambios que se producen ahí. La erupción dental, produce las condiciones apropiadas para el desarrollo de los microorganismos que para colonizar necesitan

---

adherirse a superficies duras. Entre estos se destacan, *Streptococcus mutans* (SM) y *Streptococcus sobrinus* (SS), cuya presencia se sabe necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de la caries dental (Carletto-Körber, González-Ittig, Jiménez, & Cornejo, 2011).

Según el estudio de transmisión y similitud genética, realizado por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con oligos arbitrarios (AP-PCR), entre las cepas de SM de binomios madre-niño, el 58.8% presentaron esta semejanza, por lo que debe considerarse a la madre como una fuente importante, aunque no única, de infección para el niño a una edad temprana; encontrándose que el contacto inicial del infante con la bacteria es a los 18 meses de edad (Carletto-Körber *et al.*, 2011).

La adquisición temprana de SM toma relevancia, al postularse como un factor predictivo de la actividad futura de caries en las denticiones primaria y permanente. La madre ha sido señalada como la principal fuente infecciosa para el niño, observándose una correspondencia con el periodo de erupción de los dientes primarios, lo que se presenta entre los 8 meses y los 3 años de edad del individuo (Carletto-Körber *et al.*, 2011).

En la cavidad oral, la mayoría de los hábitats son dominados por *Streptococcus*, pero seguidos muy de cerca por *Haemophilus* en la mucosa oral, *Actinomyces* en la placa supragingival, y *Prevotella* en el surco gingival (Belda-Ferre *et al.*, 2012).

Debido a la complejidad del ecosistema oral se dificulta la localización de especies patógenas potenciales, además, que no puede atribuirse a un

---

único agente etiológico el desarrollo de la caries, como en la clásica enfermedad de los postulados de Koch (Belda-Ferre *et al.*, 2012).

d) Anatomía dental

La composición y localización del diente contribuye en la cantidad de placa dental que es retenida. Por ejemplo, en los molares y premolares, debido a su morfología anfractuosa, con una cara oclusal abundante en surcos, fosas, puntos y fisuras se dificulta la autoclisis (Shaffer *et al.*, 2012).

e) Situación cultural y socioeconómica

Se relaciona al estilo de vida, lo que condiciona los hábitos higiénico dietéticos (Tannure *et al.*, 2012).

“La salud individual y de grupos en una comunidad definida, está determinada por la interacción de factores personales, familiares, por el ambiente socioeconómico, cultural y físico” (Díaz Cárdenas, Arrieta Vergara, & González Martínez, 2011) *et al.*, 2011).

De igual forma, al buscar una adecuada salud oral de los niños, debe articularse la salud de su contexto familiar, ya que ésta puede contribuir como protectora o de riesgo, para el desarrollo de la caries dental (Fejerskov, 2004).

Resulta oportuno mencionar, que los determinantes sociales son aquellas condiciones bajo las que los individuos nacen y se desarrollan; así mismo, puede incluir a aquellos sistemas para combatir las enfermedades propensas para el individuo.

Esta idea es sumamente compleja, pues no solo está definido por condiciones económicas, sociales, normativas o políticas, sino que involucra

---

todos aquellos procesos que las generan (Contreras, Sifuentes, de la Fuente, Acosta, & Villanueva, 2015).

Cabe agregar, que la Universidad de Adelaida del Sur y el Centro de Investigación Australiana para la Salud Oral de la Población, en el 2014 demostraron que las comunidades indígenas, caracterizadas por un bajo desarrollo económico, presentaban un mayor promedio de dientes cariados en los niños de estas localidades comparados con aquellos que se desarrollan en comunidades no indígenas, así como una mayor prevalencia de caries en la comunidad (Contreras *et al.*, 2015).

Según se ha visto, la salud bucal de los niños inicia en el hogar, se han relacionado los conocimientos, actitudes y prácticas de salud bucal de los padres con el estado de salud bucal de sus hijos; así como la baja escolaridad y el hecho de no tener empleo los padres o tutores, pertenecer a un estrato socioeconómico bajo, el delegar el cuidado de los niños a abuelos o cuidadores por largas jornadas de trabajo de las madres; el tener más de 4 hijos y el abandono físico, como factores familiares de riesgo para la caries dental.

Es decir, el tipo de estructura familiar y la disfuncionalidad, así como las familias monoparentales, podrían incrementar el riesgo de sufrir caries dental y su severidad (Díaz Cárdenas *et al.*, 2011).

Es evidente entonces, que las enfermedades orales representan una carga para la población, perjudicando principalmente a los grupos más vulnerables, desfavorecidos y con una mayor marginación social. De esta

---

manera, la vinculación entre la caries u otras enfermedades orales, con otras variables sociales y económicas como la exclusión social o la pobreza, va a generar que las primeras estén presentes en un gradiente diverso, determinado por la distribución socioeconómica (Contreras *et al.*, 2015).

#### f) Susceptibilidad genética

La integración de la información genómica al conocimiento de las enfermedades orales, está generando importantes cambios en el cuidado de la salud oral, ya que promueve un aprendizaje más profundo de la etiología de la enfermedad, y permite además un diagnóstico temprano, seguido de medidas preventivas para evitar la enfermedad, en lugar de tratamientos que intentan reparar los daños ocasionados (Eng, Chen, Vess, & Ginsburg, 2012).

Sin embargo, mientras la aplicación de la genómica tiene un importante rol en el cuidado de la salud médica por más de una década, el campo de la odontología está aún en desventaja ante esta tecnología. Los odontólogos reciben un entrenamiento informal en genética, y generalmente están poco familiarizados con la aplicación de las tecnologías genómicas para el cuidado clínico (Eng *et al.*, 2012).

El hospedero puede tener una mayor o menor incidencia de caries debido a la herencia (Wang *et al.*, 2012). Esto se ha probado en modelos animales (Deeley *et al.*, 2008; A. R. Vieira, 2012) y en modelos humanos, incluyendo gemelos (Deeley *et al.*, 2008).

---

Dicha susceptibilidad genética a la caries se manifiesta durante la maduración post eruptiva del esmalte, lo cual ocurre en los dos años siguientes a la erupción dental (Gasse *et al.*, 2013).

Buscando cuantificar la contribución de los factores ambientales y genéticos en el inicio y progresión de la caries durante la primera infancia, se realizó un estudio longitudinal en una cohorte de 314 pares de gemelos, de entre 1.5 a 8 años de edad, de la Ciudad de Montes Claros, en Brasil (Bretz *et al.*, 2005).

La mayoría de ellos presentaban caries activas, no tenían acceso al consumo de agua fluorada ni a la atención odontológica temprana. 112 pares fueron monocigotos y 202 pares dicigotos. Se examinó, al inicio del estudio y a los 12 meses, la presencia de caries en cada una de las superficies dentales así como el grado de severidad de cada lesión. Estadísticamente en base a un análisis de varianza se estimó la heredabilidad al correlacionar datos clínicos y genéticos (Bretz *et al.*, 2005).

Así, características que influyen en la caries, como son la anatomía de la superficie oclusal, profundidad e inclinación de las fisuras, probablemente están determinadas genéticamente, pero no se ha estudiado mucho; a diferencia de la estructura del esmalte y su contenido mineral, que ha sido ampliamente reportado, y cuyos genes responsables se conocen (Bretz *et al.*, 2005).

La variación de los genes implicados en el desarrollo del esmalte, puede conducir a una mayor susceptibilidad a la caries; sin embargo, los

---

hábitos orales adquiridos en la infancia podrían actuar modulando este factor genético (Tannure *et al.*, 2012).

En base a lo anterior, la alta incidencia de caries dental presente en edades tempranas, puede estar relacionada con la erupción de la dentición primaria, así como con factores exclusivos del huésped y la composición salival (Bretz *et al.*, 2005).

### 1.3 Polimorfismos genéticos

Los cambios en la información genética que está contenida en el ADN, son llamados mutaciones. Estas alteraciones pueden darse en un nucleótido o en cromosomas completos (Martínez, García, Campos, Granados, & Farías, 2006).

Los polimorfismos comunes incluyen tándem en segmentos repetidos (minisatélites 0.1-20kb; microsateélites 2-100 nucleótidos), grandes y pequeñas deleciones, inserciones o duplicaciones segmentarias y polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Estos son extremadamente comunes y representan aproximadamente el 90% de toda la variación de la secuencia conocida; estimándose su ocurrencia cada 100-300 pares de bases (Chorley *et al.*, 2008).

La forma más común de variaciones genéticas, el polimorfismo de un solo nucleótido o SNPs, puede afectar la manera en que un individuo responde al medio ambiente y modificar el riesgo a la enfermedad. Aunque la mayoría de los millones de SNPs tienen poco o ningún efecto sobre la regulación de

---

genes o la actividad proteica, hay varias circunstancias donde el cambio de bases puede tener efectos deletéreos (Chorley *et al.*, 2008).

Existen millones de alteraciones genéticas denominadas polimorfismos, y se presentan por lo menos en 1% de la población humana, de no ser así se denomina mutación puntual. Y aunque la mayoría tienen poco impacto en la salud humana, hay evidencia reciente de que ciertas variantes causan efectos fenotípicos a los que se les da un contexto específico, y pueden además impactar fuertemente en la susceptibilidad a una enfermedad (Chorley *et al.*, 2008).

Los SNPs que se encuentran en secuencias codificantes pueden modificar (no sinónimas) o no (sinónimas o mutaciones silenciosas) la cadena de aminoácidos que producen. En el caso de los no sinónimos podría alterarse el codón de aminoácidos impactando en la actividad de la proteína, generando un cambio en la polaridad, una fosforilación inadecuada u otras consecuencias funcionales, que han sido ampliamente estudiadas (Chorley *et al.*, 2008).

Los SNPs presentes en regiones no codificantes o reguladoras putativas (rSNPs) son más difíciles de predecir, tanto porque el rol mecánico de la secuencia genómica no codificante está aún mal definido, como porque la validación experimental de las consecuencias funcionales de los rSNPs es un proceso lento y laborioso; aunque en la literatura se menciona que pueden tener consecuencias en el proceso de traducción, como el splicing, la unión

de factores de transcripción o modificar la secuencia de ARN no codificante (Chorley *et al.*, 2008).

Es bien conocido que los SNPs dentro de las regiones regulatorias del genoma pueden resultar en desorganización en la transcripción de los genes. Así mismo, este tipo de polimorfismos pueden afectar secuencias reguladoras de genes tales como los promotores, potenciadores y silenciadores. También, pueden presentarse en los sitios de unión a factores de transcripción, donde las consecuencias serían múltiples, y llevar a cambios en la expresión génica y el fenotipo, afectando así la susceptibilidad a enfermedades y a la exposición ambiental (Chorley *et al.*, 2008).

La identificación de genes por secuenciación es la manera más sencilla y directa de analizar un gen y detectar una mutación o un polimorfismo, siendo el análisis de polimorfismos un método óptimo para el diagnóstico, en especial por la posibilidad de detectar la enfermedad antes de que se desarrolle, o la predisposición genética a ciertas enfermedades cuya causa no es única (Luque & Hérreaez, 2012).

Aunque la mayoría de los SNPs no originan directamente enfermedades, en ocasiones pueden localizarse muy cerca de mutaciones o polimorfismos involucrados en procesos patógenos, lo que los hace útiles como marcadores genéticos, por lo que al ir caracterizando cada vez un número mayor de polimorfismos, se hace posible la construcción de un mapa de SNPs, lo que se une a la utilidad propia de algunos como determinantes de enfermedades (Luque & Hérreaez, 2012).

---

De acuerdo a lo depositado en la base de datos de dbSNP, la base de datos de SNPs del National Center for Biotechnology Information (NCBI) existen más de 11 millones de SNPs identificados en la población humana. Así, hay aproximadamente 165,000 SNPs en los 20,000-25,000 genes estimados (Chorley *et al.*, 2008).

Por otra parte, el proyecto internacional HapMap ha mejorado la evaluación de un gran conjunto de SNPs (~ 4 millones distribuidos en todo el genoma) en muestras de Asia, África y Europa, lo que permitió la identificación de haplotipos y de grupos de haplotipos SNP comunes entre la población humana, denominados tagSNPs (Chorley *et al.*, 2008).

### 1.3.1 Polimorfismos genéticos relacionados con caries

El enfoque en genes candidatos relacionados con caries incluye tres grupos principales: genes participantes en el desarrollo del esmalte, los involucrados en la formación y composición salival, y los que intervienen en la respuesta inmune (A. R. Vieira, 2012).

Se ha dado mayor importancia a los genes que codifican para proteínas involucradas en la ruta de síntesis del esmalte, o bien, la ausencia de ellas, lo que redundaría en la susceptibilidad del diente a la enfermedad. Entre los que destaca el gen AMELX (Tannure *et al.*, 2012; Urzúa, Ortega, Rodríguez, & Morales, 2005).

Se ha encontrado que cambios en la amelogenina, el componente principal de la proteína de la matriz del esmalte dental, es esencial para la

formación y estructura del mismo, tienen una fuerte asociación con altos niveles de caries en población de Guatemala [CPOD mayor o igual de 15,  $p=0.06$ , y CPOD mayor o igual de 20,  $p=0.002$ ] (Deeley *et al.*, 2008).

### 1.3.2 Gen de la Amelogenina

Dicho gen está localizado en la región pseudoautosómica de los cromosomas sexuales, en Xp22.3, el gen AMELX y en Yp11.2 el gen AMELY respectivamente; y son las diferencias de secuencia entre los dos homólogos, lo que se han empleado para diferenciar a los machos de las hembras (Caratti *et al.*, 2009).

Los productos de PCR generados del AMELX y del AMELY, pueden ser discriminados entre sí empleando cebadores que flaquean una delección de 6 pares de bases (pb) en el primer intrón del cromosoma X. (Caratti *et al.*, 2009) Significa entonces que la amelogenina es la proteína codificada por los genes AMELX Xp22.3-p22.1 y AMELY Yp11.2; tanto AMELX como AMELY son transcripcionalmente activos en varones, durante el brote de dientes en desarrollo (Santos *et al.*, 2007).

Se ha reportado que es más efectivo el gen AMELY en el proceso de formación del esmalte dental, que el gen AMELX. Por lo tanto, es posible que la presencia en el género masculino de un alelo mutante en el gen AMELX con susceptibilidad a la caries, se vea compensado por la acción de su homólogo y por supuesto activo, gen AMELY (Deeley *et al.*, 2008).

---

Es conveniente mencionar, que aproximadamente solo el 10% del total de la amelogenina, es originada por el gen AMELY (Lee *et al.*, 2011).

Una contribución de la amelogenina en la susceptibilidad a la caries puede arrojar algo de luz sobre las diferencias de género en la prevalencia de caries.

Esto puede argumentar a favor de un modelo de enfermedad dominante ligada al cromosoma X, con expresividad variable (Deeley *et al.*, 2008).

Con referencia a lo anterior, en 1967, se describió una familia con amelogénesis imperfecta, en la que el modo de herencia estaba ligada al cromosoma X; así, las hembras afectadas en esta familia, con frecuencia presentaban áreas verticales alternadas de esmalte normal y áreas de hipomaduración, mientras que los varones tenían esmalte hipomadura de coloración marrón moteado. Estas son características clínicas de la enfermedad, que sugieren la participación del gen de la amelogenina (Collier, Sauk, Rosenbloom, Yuan, & Gibson, 1997).

Un gen de susceptibilidad para la caries en el cromosoma X humano plantea posibilidades interesantes. Existe un sesgo de género femenino casi universal en la caries.

Según se ha citado, existe una mayor prevalencia de caries en las mujeres, lo que se explica a menudo por la erupción temprana de los dientes, papel doméstico en la preparación de alimentos; además de la composición bioquímica y la tasa total de flujo salival que se modifica por las fluctuaciones hormonales durante eventos tales como la pubertad, la menstruación y el

---

embarazo, por lo que el medio oral es significativamente más cariogénico para las mujeres que para los hombres (Lukács & Largaespada, 2006).

La asociación de mutaciones de los genes codificantes para las proteínas amelogenina y enamelinina, han mostrado una conocida relación con los diversos tipos de amelogénesis imperfecta (AI) (Becerik *et al.*, 2009).

Esto ha sido demostrado en cepas de ratones transgénicos, al medir las variantes de expresión del gen AMELX. Para lo cual, se extrajo el ADN de las colas del ratón y se amplificó por PCR empleando iniciadores específicos. Se tomaron ratones de 4 días, de 6 semanas y de 5 meses de nacidos, y se emplearon tanto machos como hembras. Fueron sacrificados por administración de bióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), y se cortaron los maxilares que contenían tanto incisivos como molares de ratones de 6 semanas y 5 meses. Se les realizó un ensayo de microindentación, para generar lesiones artificiales de caries por inmersión de cada bloque de esmalte en 24 mL de solución ácida, a 37° C durante 16 horas (A. Vieira, Gibson, Deeley, Xue, & Li, 2015).

Este método generó una desmineralización del esmalte profundo sin erosión superficial. Posteriormente se midió la microdureza superficial del esmalte. Los autores sostenían la hipótesis de que el esmalte es más susceptible al desarrollo de caries cuando tiene una baja expresión del gen AMELX, debido esto a que el procesamiento alternativo del transcrito primario del ARN tiene diferentes variaciones de proteínas expresadas durante la amelogénesis. Los resultados mostraron que los niveles bajos de

---

expresión del gen AMELX resultan en un esmalte más débil con una  $p < 0.0001$ . Este estudio sentó una base para estudios de asociación, proporcionando evidencia de que la variación genética en los genes implicados en la formación del esmalte, se relacionan con alta experiencia de caries (A. Vieira *et al.*, 2015).

La principal limitación de estos estudios de asociación, es que no aportan datos que apoyen un mecanismo claro de la influencia de la variación genética en la susceptibilidad a la desmineralización bajo condiciones ácidas, lo que sería relevante para la patogénesis de la caries dental y la erosión del esmalte (A. Vieira *et al.*, 2015).

Los resultados en cuanto a la correlación de polimorfismos en el gen AMELX y la presencia de caries, son contradictorios. Por un lado se ha demostrado que mutaciones en AMELX resultan en cambios discretos de la microestructura del esmalte, lo que conlleva a niños con un fenotipo grave de caries, por otra parte, resulta en patrones de resistencia a ella (Santos *et al.*, 2007).

Sin embargo, todo parece depender de la población en estudio, ya que estudios hechos en adolescentes coreanos sugirieron que SNP's en los intrones rs17878486, rs5933871 y rs5934997 de AMELX podrían estar asociados con la susceptibilidad a la caries en población coreana (Kang, Yoon, Lee, & Cho, 2011).

Por otra parte, en la Universidad Pierre et Marie Curie en París, Francia, se secuenciaron los seis exones codificantes de AMELX, incluyendo los límites

---

exón-intrón en 399 individuos, de los cuales 149 estaban libres de caries, y 250 con caries extensas, captados en nueve grupos de hospitales franceses. Sin embargo, los análisis evolutivos y estadísticos demostraron que en la población francesa no se encontró una mutación responsable de cambios directos en la función de la amelogenina, en los siete SNP's identificados, (Fig. 3), sugiriéndose que AMELX no es un gen candidato en la población estudiada (Gasse *et al.*, 2013).

En esta misma línea, al secuenciar el gen AMELX en 70 niños turcos, no se admitió este gen como candidato a la susceptibilidad a la caries en esa población (Shimizu *et al.*, 2012).

En el gen AMELX han sido identificados 162 SNPs, reportados en la base de datos, algunos en regiones codificantes y otros no, por lo que no todos pueden ser responsables de modificaciones en la función del gen mencionado (Gasse *et al.*, 2013).

#### a) Genotipo

El genotipo es la característica particular del ADN para un gen determinado, no se aprecia a simple vista. En relación a esto, los homocigotos (puros) son individuos cuyo gen situado en un mismo locus en cromosomas homólogos, contiene la misma variedad para determinado carácter en particular. Y los heterocigotos (híbridos) son individuos cuyo gen situado en un mismo locus en cromosomas homólogos, contiene dos variaciones distintas (alelos). Siendo el alelo, la forma alterna en la expresión que tiene un gen.

El alelo más frecuente, se denomina alelo silvestre (dominante, aunque no siempre), y es responsable del fenotipo silvestre, se emplea como patrón para comparar otras mutaciones que se producen en un locus específico.

Por su parte, un alelo mutante tiene información genética modificada, generalmente es específica de un producto génico alterado.

Para ilustrar esto, se observan los casos de homocigotos silvestres, mutantes y heterocigotos para los tres SNPs del gen AMELX, intrón 2 (Tabla II).

Tabla II. Genotipos de los SNPs en el intrón 2, locus Xp22.3-p22.1

SNP	Alelo ancestral	Homocigoto silvestre	Homocigoto mutante	Heterocigoto
rs5933871	T	TT	CC	CT
rs5934997	C	CC	TT	CT
rs17878486	T	TT	CC	CT

**Fuente:** [www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP) recuperado el 2 de junio de 2015.

Debido a que el gen AMELX se encuentra en el cromosoma X, los resultados deben ser estratificados por sexo, y los análisis se pueden perfeccionar al distinguir homocigotos de heterocigotos para el género femenino (Gasse *et al.*, 2013).

Además, se ha observado que en hembras heterocigotas las mutaciones del gen AMELX, causan amelogénesis imperfecta, mostrando una inactivación aleatoria del gen y un patrón en mosaico de anomalías en el esmalte (Deeley *et al.*, 2008).

#### 1.4 Metas de Salud Oral

Para el año 2020 recomendados por la Federación Dental Internacional (FDI), la OMS y la Asociación Internacional de Investigación Dental (IADR) se plantean retos globales para quienes se encargan de la planeación de los programas en salud en todos los ámbitos: nacional, regional y local (Hobdell, Petersen, Clarkson, & Johnson, 2003).

En consecuencia, se ha determinado reducir el índice CPOD, teniendo un máximo de tres dientes cariados para la población escolar y la conservación de todas las piezas dentales en un 85% de los adolescentes de 18 años. Para lo cual, se pondrá mayor atención en grupos de alto riesgo dentro de la población, para reducir el número de piezas dentales extraídas por caries en las edades de 18, 35-44, y de 65-74 años.

Se busca reducir la exposición a factores de riesgo, especialmente aspectos dietéticos; continuar con los programas de cuidado de la salud oral, llevar la atención multidisciplinaria a todos los niveles socio-económicos y fomentar la atención temprana y oportuna (Hobdell *et al.*, 2003).

Los programas de prevención no deben ser dirigidos a poblaciones definidas “en riesgo”, ya que el éxito en la comunidad se deberá a una planeación dirigida a promover el consumo de sal y agua fluorada, así como del uso de pastas dentales con flúor (Brown, 2007).

---

## II. JUSTIFICACIÓN

La caries es el principal problema de salud pública dental, por su elevada morbilidad; por otra parte, la mayoría de estudios se enfocan en población infantil, con edades que oscilan de 6 a 15 años, existiendo pocos datos referentes a sujetos de mayor edad.

En un primer acercamiento para el estudio de este problema, en la población Michoacana se realizó en diferentes zonas de la ciudad de Morelia, un análisis genético molecular a 516 aislados bacterianos, que se obtuvieron de un total de 270 niños, de ambos sexos, entre 1 y 12 años de edad. Se encontró que de los 516 aislados obtenidos, 12 pertenecieron a *Streptococcus mutans*. Los resultados sugieren la posibilidad de que otros microorganismos o factores estén mayormente implicados en el proceso carioso y que puedan ser el común denominador de la caries en esta población (López Torres, 2009).

En estudios recientes se ha hecho énfasis a la variabilidad genética presente o no en el desarrollo de la caries, en poblaciones caucásicas, afro americanas y brasileñas, entre otras. Sin embargo, en México y particularmente en el estado de Michoacán, no se han realizado estudios donde se relacione la enfermedad con la presencia de genes de susceptibilidad a ella.

La identificación de los genes relacionados con la caries contribuirá a elucidar la etiología de esta enfermedad y poder establecer estrategias preventivas y de tratamiento más eficaces (Wang *et al.*, 2012).

Apoyado en el espíritu del reporte del Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas: "*Piense globalmente, actúe localmente*", y tomando en cuenta que en cada población hay diferencias en cuanto a los contextos político, socioeconómico, cultural y legislativo, las Metas de Salud Oral pretenden un análisis previo de las condiciones de cada población, con la intención de que en cada entidad (o gobierno) se analice la situación que prevalece y los recursos de los que se dispone para fijar metas propias, específicas, y reales acordes a la problemática de cada región (Hobdell *et al.*, 2003).

En base a lo anterior, el propósito del estudio será conocer el estado de salud bucal de los jóvenes que ingresan al nivel superior de la UMSNH, e identificar en estudiantes con caries, la presencia de genes de susceptibilidad a ella, y con esto contribuir al desarrollo de estrategias para mejorar la salud oral de la población y alcanzar las metas globales establecidas por la OMS.

### **III. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

La presencia de polimorfismos en el gen AMELX que codifica para la ruta de síntesis del esmalte dental, están asociados con la susceptibilidad a caries en estudiantes universitarios de Morelia.

### **IV. OBJETIVOS**

#### 4.1 General

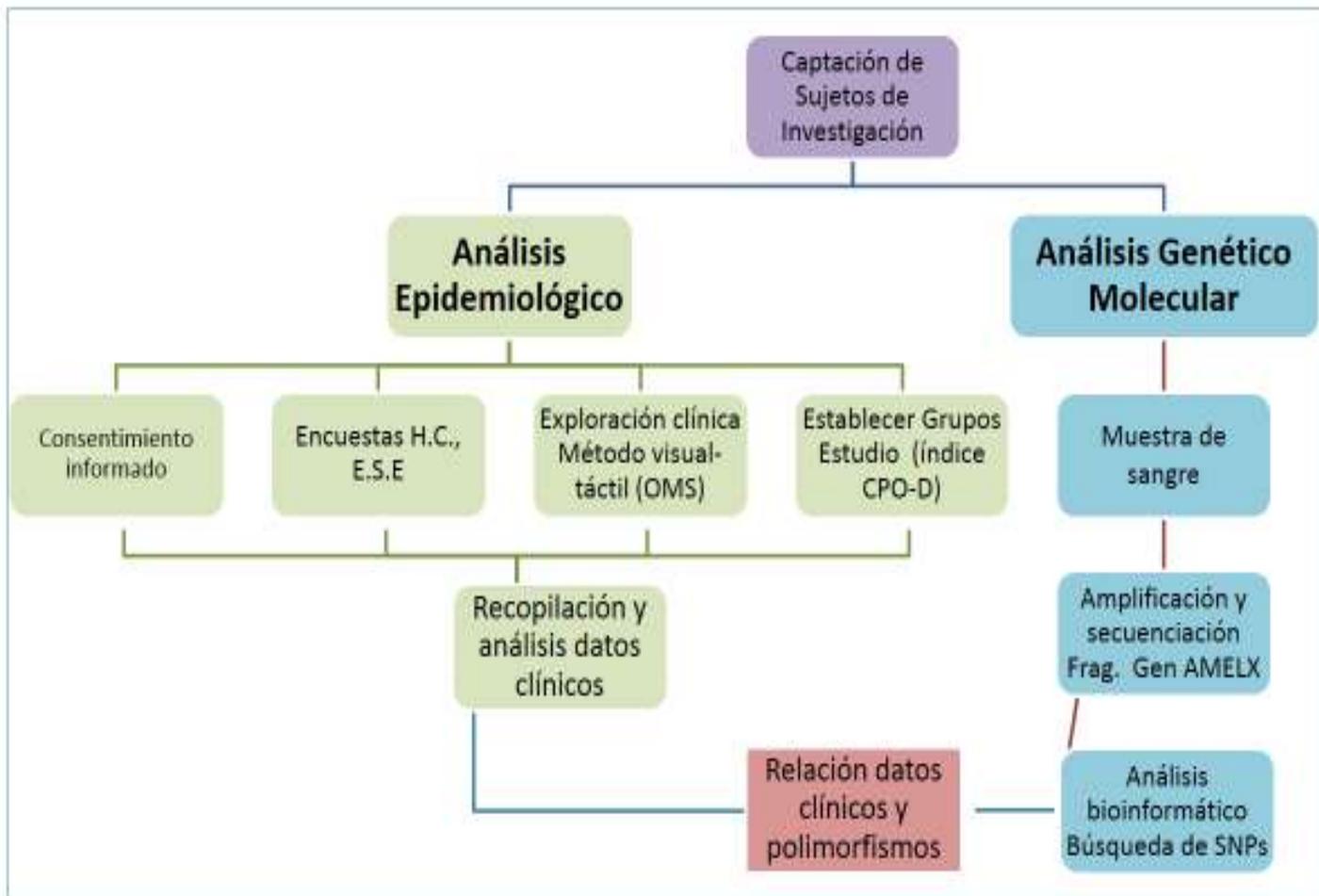
- Identificar la asociación entre los polimorfismos del gen AMELX y la presencia de caries en estudiantes de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

#### 4.2 Específicos

- Distinguir los factores moduladores de la caries en estudiantes universitarios.
- Determinar los polimorfismos en el gen AMELX, asociados a una susceptibilidad a la caries en la población de estudio.
- Establecer la correlación entre los datos clínicos y los polimorfismos genéticos detectados.

## V. ESTRATEGIA EXPERIMENTAL

En el siguiente organigrama se expone la manera en que se llevó a cabo la estrategia experimental, así como el orden y la secuencia de los diferentes pasos.



**Fig.3 Organigrama de la estrategia experimental seguida durante el proyecto de investigación.**

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Tipo de estudio**

Es un estudio de tipo transversal, descriptivo, abierto y observacional.

### **6.2 Muestreo**

#### **6.2.1 Universo de Estudio**

Quedó integrado por estudiantes de nivel superior de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH). Las muestras fueron obtenidas en la ciudad de Morelia, de personas que vienen de diferentes partes del estado de Michoacán a estudiar en la UMSNH, por lo que podría considerarse representativa de la población.

#### **6.2.2 Tamaño de la muestra**

Se realizó un muestreo por disponibilidad y conveniencia; incluyéndose a todos aquellos sujetos que reunieron las condiciones necesarias. Esto durante el primer semestre de la investigación o al obtener un mínimo de 100 muestras. Por ser un estudio de tipo clínico, se consideró un nivel de sensibilidad de 95% con un margen de error del 5%.

### 6.3 Criterios de selección

#### a) Criterios de Inclusión

- Sujetos inscritos en la UMSNH.
- Sujetos de ambos sexos.
- Sujetos mayores de 18 años de edad.
- Sujetos que hayan firmado su consentimiento informado.
- Sujeto con el expediente completo.

#### b) Criterios de no inclusión

- Sujetos no estudiantes de la UMSNH.
- Sujetos menores de 18 años de edad.
- Sujetos que no hayan firmado la carta de consentimiento informado.

#### c) Criterios de eliminación

- Sujetos que no tengan debidamente integrado su expediente.
- Sujetos que no finalizaron la etapa de muestreo.
- Sujetos que decidieron por voluntad propia dejar de participar en el estudio, con la correspondiente Carta de revocación de consentimiento (Anexo E).

---

#### 6.4 Consideraciones Éticas y Bioéticas

Este proyecto se llevó a cabo bajo los principios éticos y bioéticos para la Investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (WMA, 2000), del Informe Belmont, así como del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en su Título Quinto, Capítulo Único, Artículo 100; en base a esta se considera una investigación de riesgo mínimo.

Además se aplicó la Reglamentación, Misión y Visión de las Facultades de Odontología y Medicina de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en relación a la Investigación; y a pesar de que este estudio no implicó mayores riesgos para los sujetos de investigación, se consideraron todas las posibles eventualidades en el Consentimiento Informado (Anexo A). Se solicitó y se obtuvo la autorización al Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH), para poder obtener datos clínicos y la muestra sanguínea de los estudiantes que acudían a realizarse el examen dental.

En este proyecto de investigación para obtener la Titulación por Tesis, la Candidata a Maestra en Ciencias de la Salud Julieta de la Vega Calderón, fue la responsable de la recolección de información clínica, el llenado de formatos, manejo de los datos, obtención y tratamiento de las muestras, así como del manejo final de los resultados.

---

La información obtenida se trató con absoluta confidencialidad, conforme a la Ley Federal de Protección de Datos personales en Posesión de los Particulares, y por ningún motivo se compartió con terceros.

### 6.5 Llenado de Encuestas

Una vez obtenida la autorización del Comité de Bioética de la Facultad de Odontología, se procedió a realizar el llenado de encuestas y la exploración clínica, así como obtener la muestra sanguínea de los estudiantes que acudieron a realizarse el examen dental en el área de Servicio Social de dicha institución, dependiente de la UMSNH.

Previo a cualquier tipo de contacto y exploración del sujeto de investigación, se solicitó el Consentimiento Informado de los mismos (Anexo A).

Se aplicó una Historia Clínica Estomatológica (Anexo B) y encuestas para determinar el índice de piezas cariadas, perdidas u obturadas (CPO-D), la higiene bucodental, las medidas dietéticas, el uso o no de auxiliares de la higiene bucal en sus diferentes modalidades, la frecuencia de atención odontológica, así como el estrato socioeconómico (Anexos C y D).

### 6.6 Exploración clínica dental.

Se utilizó el método visual-táctil, y mediante el uso de espejo dental plano, número 5 y sonda de exploración recomendada por la OMS (Tannure

---

*et al.*, 2012). Se estableció el índice CPO-D y se integraron los grupos de estudio de la siguiente manera: un grupo con bajo nivel de caries, CPO-D 0 a 1, nivel moderado de 1.1 a 3.9 y otro grupo con alto nivel de caries, CPO-D mayor o igual de 4 (Tannure *et al.*, 2012 o 2003). Para ello se emplearon los criterios avalados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuanto a nomenclatura de las piezas dentales, y se marcó en cada casilla la codificación correspondiente al estado de la pieza dental.

Se excluyó del estudio la valoración de la tercera molar, la que por las edades de los estudiantes más jóvenes o por razones evolutivas podría ya no presentarse en cavidad oral, lo que ocasionaría un sesgo a la hora de evaluar los resultados.

#### 6.7 Obtención de muestra sanguínea

Previa asepsia de las manos entre paciente y paciente, conforme a la recomendación del Centers for Disease Control and Prevention (CDC); la muestra se obtuvo por punción de una de las tres venas del pliegue del codo. La sangre se colocó en tubos de 5 mL con ácido etilendiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante. Los tubos se almacenaron a 4° C, hasta su procesamiento.

#### 6.8 Extracción de ADN

Se realizó de acuerdo a la técnica convencional de fenol-cloroformo, en una cabina de bioseguridad LABCONCO Clase II.

---

Se tomaron aproximadamente 2 mL de la muestra sanguínea contenida en el tubo con EDTA y se colocaron en un tubo con resina marca BD Vacutainer. A la muestra en el tubo se le agregaron 2 mL de regulador de lisis (Tris-HCl 100mM, pH 8.0, SDS 2%, NaCl 100mM, EDTA 50mM) y 1 mL de fenol equilibrado a pH 8.0, posteriormente se agitaron en vórtex durante 5 minutos y se centrifugaron durante 10 minutos a 5000xg. Del sobrenadante obtenido en la fase acuosa, se tomaron alícuotas de 400 µL y se colocaron microtubos de 1.5 mL. Este procedimiento del tratamiento con fenol se repitió nuevamente.

El sobrenadante se transfirió a otro microtubo y el ADN se precipitó con el mismo volumen de isopropanol frío incubando durante 30 minutos a -20° C. Transcurrido ese tiempo, se centrifugó durante 10 min a 5000 xg, se desechó el sobrenadante y la pastilla de ADN se lavó dos veces con 200 µL de etanol a 70%. Se dejó secar a temperatura ambiente, y se resuspendió en 30 µL de agua desionizada esterilizada.

La integridad del ADN extraído fue evaluada mediante electroforesis en gel de agarosa al 1% teñido con bromuro de etidio (BrEt), (Sambrook *et al*, 2001). El gel se visualizó en un fotodocumentador Chemi Doc (Bio Rad®, USA). El ADN extraído se cuantificó en un espectrofotómetro 2000c, marca Thermo Scientific (NanoDrop®).

### 6.9 Amplificación del gen AMELX.

Las condiciones para amplificar una región de 604 pb del gen AMELX se modificaron de lo previamente reportado por Kang (2011). La reacción de PCR contenía 0.5  $\mu$ M de cada uno de los iniciadores (Tabla III), 200  $\mu$ M de cada uno de los cuatro desoxinucleótidos (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 20 mM de Tris-HCl (pH 8.2), 1.5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1 U de Platinum® *Taq DNA Polymerase* (Invitrogen, USA) y 50 ng de ADN, en un volumen total de 30  $\mu$ L (Kumar *et al.*, 2008).

Las reacciones de amplificación se realizaron en un termociclador Palm Cycler modelo CG1-96 (Corbett RESEARCH, USA), con el siguiente programa: un ciclo a 94 °C durante 5 minutos seguido de 35 ciclos a 94 °C por 30 segundos, 64 °C por 30 segundos y 72°C por 1 minuto con una extensión final a 72°C por 7 minutos.

TABLA III. Secuencia de iniciadores para el fragmento del gen AMELX.

CLAVE ID	LOCUS	SECUENCIA 5' → 3'	TAMAÑO DEL FRAGMENTO
265	Xp22.3-22.1	F: GCTAGCCAGACAGTTAAGAG R: TGGCGAAGAAAGACCTTTGG	604 pb

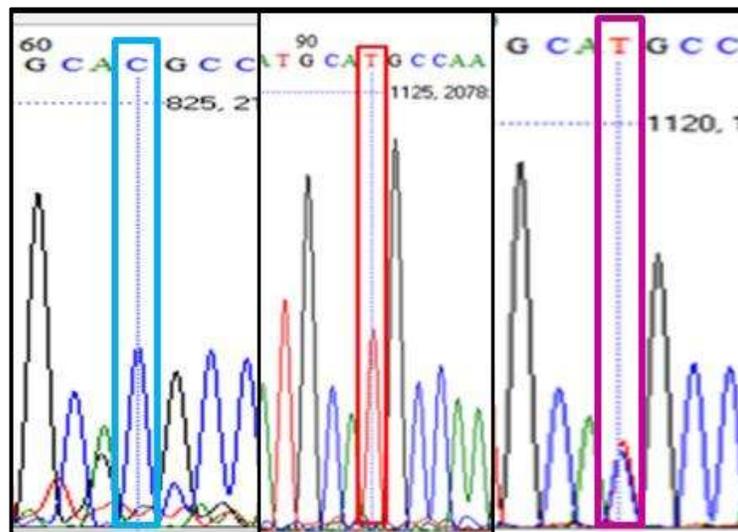
(Reportado por Kang, 2011).

## 6.10 Análisis de las secuencias

Los productos de amplificación obtenidos se enviaron a secuenciar a ELIMBIOPHARM (USA), y las secuencias obtenidas se compararon con las secuencias depositadas en la base de datos del GenBank por medio del algoritmo Blastn. La presencia de polimorfismos se detectó mediante alineamientos múltiples de secuencias, realizados tanto con el paquete Clustal X versión 2.0 como con el programa CLC Sequence viewer 7.5.64. Las secuencias fueron editadas con el programa Bioedit versión 3.03.

## 6.11 Determinación del genotipo

Las secuencias se examinaron en base a la observación directa de los diferentes picos presentes en cada cromatograma para determinar si existía homocigosidad o heterocigosidad en cada una de las posibles variaciones en la secuencia del segmento amplificado, y establecer así el genotipo de homocigoto silvestre, mutante o heterocigoto para cada SNP (Fig. 4).



**Figura 4. Ejemplo de cromatogramas mostrando el caso de homocigotos CC, homocigotos TT y heterocigotos.**

## 6.12 Análisis de los datos

### 6.12.1 Clasificación de los resultados obtenidos

Los datos de las encuestas y los resultados moleculares se organizaron y clasificaron de acuerdo al tipo de variable y su unidad de medida (Tabla IV).

a) Variables Demográficas: género, edad, lugar de origen, escolaridad (facultad), nivel socioeconómico y emplazamiento geográfico.

b) Variables Culturales: Frecuencia de cepillado bucal y de atención odontológica, uso de auxiliares en la higiene bucodental, consumo de golosinas, adicciones.

c) Variables Clínicas: Signos y síntomas de la ATM, estado de la dentición (piezas cariadas, perdidas y obturadas), situación de la mucosa oral, opacidades/hipoplasia del esmalte y fluorosis.

d) Variables Moleculares: Genotipo y SNP.

Tabla IV. Descripción de las variables de estudio.

Variable(s)	Operacionalización de las variables	Tipo de variable	Escala de medición (Unidades)
<b>Variables demográficas</b>			
1. Género	Historia clínica Estomatológica (HCE)	Cualitativa	Nominal dicotómica
2. Edad	HCE	Cuantitativa	Continua o numeral Grupos etarios de la OMS
3. Lugar de Origen	HCE	Cualitativa	Nominal policotómica
4. Emplaza-miento geográfico	HCE	Cualitativa	Nominal policotómica
5. Escolaridad (facultad)	HCE	Cualitativa	Nominal policotómica
6. Nivel socio económico	Encuesta de Bronfman	Cualitativa	Ordinal (por puntos)

<b>Variabales culturales</b>			
1. Cepillado dental	HCE	Cualitativa	Nominal policotómica, independiente
2. Atención Odontológica	HCE	Cualitativa	Ordinal, independiente
3. Auxiliares de higiene bucal	HCE	Cualitativa	Nominal dicotómica, independiente
4. Consumo de golosinas	HCE	Cualitativa	Nominal dicotómica, independiente
5. Adicciones	HCE		
<b>Variabales clínicas</b>			
1. ATM	Formulario OMS	Cualitativa	Nominal dicotómica, dependiente
2. Estado de la dentición	Formulario OMS	Cualitativa	Nominal policotómica, dependiente
3. Mucosa oral	Formulario OMS	Cualitativa	Nominal policotómica, dependiente
4. Opacidad/ Hipoplasia Del esmalte	Formulario OMS	Cualitativa	Nominal policotómica, dependiente
5. Fluorosis	Formulario OMS	Cualitativa	Nominal policotómica, dependiente
<b>Variabales moleculares</b>			
1. Genotipo	De acuerdo a lo observado en cada cromatograma	Cualitativa	Nominal dicotómica independiente
2. SNP	En base a las secuencias depositadas en el GenBank	Cualitativa	Nominal policotómica independiente

### 6.12.2 Tratamiento estadístico

Los datos clínicos y genético-moleculares recolectados se vaciaron en una base de datos elaborada *ex profeso* para ello. Para su análisis se empleó el programa SPSS para Windows en su versión 20.0; donde se empleó análisis de frecuencias y porcentajes de las diferentes variables, y para las correlaciones epidemiológicas y moleculares, la prueba  $\chi^2$  de Pearson. La significancia estadística considerada para este estudio, fue  $P_{\text{valor}} < 0.05$ .

### a) Pruebas de normalidad de los datos

Para evaluar la normalidad de los datos se utilizó la Prueba de Kolmogorov-Smirnov, recomendada para muestras mayores de 30 casos. Así, para evaluar los datos de nuestro estudio, se hizo la sumatoria de todos los índices CPO-D de nuestra población y se dividió entre el total de nuestra n, y así obtener una variable de carácter cuantitativo.

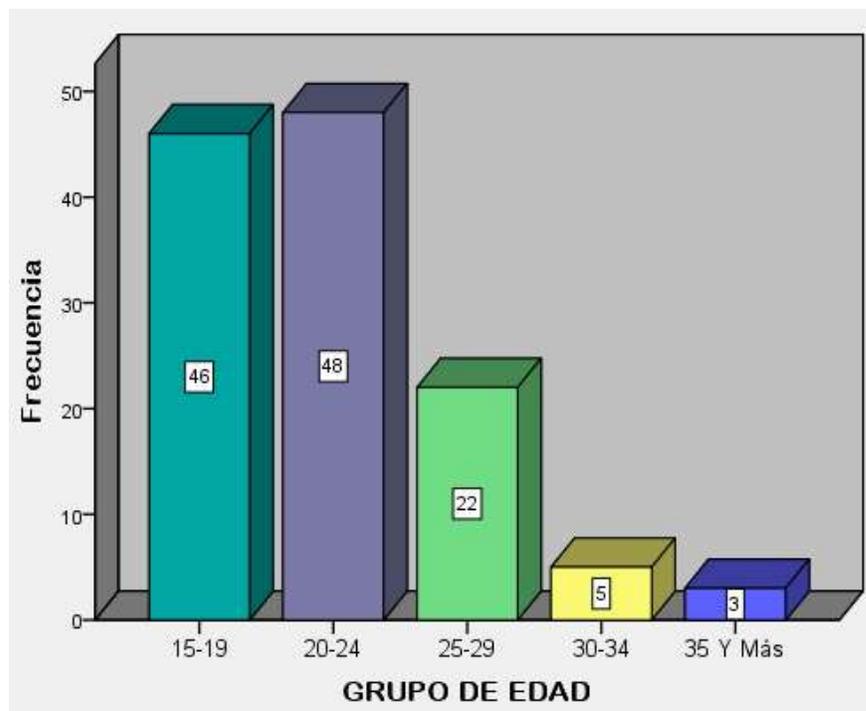
$$\text{Índice CPO-D} = \frac{\sum \text{CPO-D individuales}}{N}$$

## VII. RESULTADOS

### 7.1 Variables demográficas

Se muestrearon 125 individuos de investigación, de los cuales uno fue eliminado porque no acudió a la toma de muestra sanguínea. De los 124 restantes, el 62.1% fue del género femenino, y el 37.9% del masculino.

En cuanto a la edad, los sujetos se clasificaron de acuerdo a los grupos etarios establecidos por la OMS (Fig. 5), encontrándose que la mayoría de los estudiantes caían en los grupos de 15-19 y de 20-24 años



**Figura 5. Clasificación de la población estudiada en grupos etarios.**

Respecto al lugar de origen, el 79% de los individuos analizados fue del Estado de Michoacán de Ocampo, De igual manera, los sujetos de investigación pertenecían a diferentes facultades dependientes de la UMSNH, observándose mayor participación de los alumnos de la Facultad de Odontología, con un 44.4%, seguido de los de la Facultad de Veterinaria con un 17.7%; el resto de estudiantes procedían de facultades de Medicina, Enfermería y Químico fármaco biología (Tabla V).

Tabla V. Procedencia de los participantes en el estudio.

<b>LUGAR DE ORIGEN</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Michoacán	98	79.0	79.0
	Otros Estados	23	18.5	97.6
	Otro País	3	2.4	100.0
<b>FACULTAD DE PROCEDENCIA</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Odontología	55	44.4	44.4
	Medicina	18	14.5	58.9
	Veterinaria	22	17.7	76.6
	QFB	12	9.7	86.3
	Otros	17	13.7	100.0

El nivel socioeconómico de los encuestados fue dividido de acuerdo a la escala de Bronfman, tomando en cuenta factores como el piso de la vivienda, disponibilidad de agua potable, disposición de excretas, nivel de hacinamiento por habitación y la escolaridad del jefe de familia. Asignándose un valor de 2 puntos al nivel bueno, 1 punto al nivel regular y 0 puntos al nivel

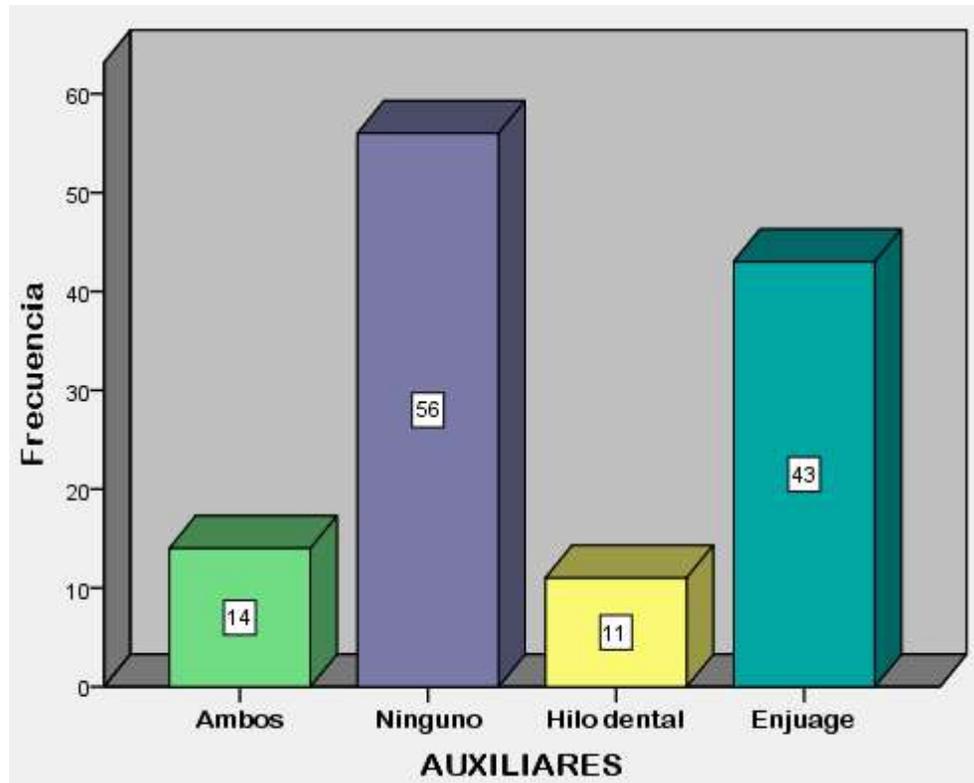
bajo. El 86% de los individuos pertenecía al nivel alto y resto al nivel medio, lo que nos habla de la homogeneidad de la muestra.

Referente a los distintos emplazamientos geográficos de los que provenían los participantes en el estudio, observamos que el 88.7% de ellos pertenecían al área urbana, es decir, zonas de alta densidad demográfica, y no dedicadas a la actividad agrícola; el resto se distribuyó en las zonas periurbanas y rurales.

## 7.2 Variables Culturales

En este rubro observamos los porcentajes obtenidos en la frecuencia de cepillado de los sujetos evaluados, donde la frecuencia alta se atribuyó a los individuos que se cepillaban 3 o más veces al día las piezas dentales, la frecuencia media a quienes solamente se cepillaban por la mañana y por la noche, y finalmente la frecuencia baja, para aquellos casos que reportaron cepillarse una o ninguna vez al día. Así, en nuestra población de estudio, la mayor frecuencia de cepillado fue la media, con un 62.9% del total encuestado.

Referente al uso de auxiliares, como es el enjuague bucal y el hilo dental, se encontró que el 45.2% de la población de estudio no emplea ningún auxiliar de higiene, y que un 34.7% que emplea solamente el enjuague (Fig. 6).



**Figura 6. Representación del uso de auxiliares de la higiene dental entre los participantes en el estudio.**

Así también, se les cuestionó a los sujetos de estudio sobre el consumo de golosinas, galletas o refrescos, entre comidas, encontrando que un 84.7% si tiene dichos hábitos. En esta misma línea, al evaluar las adicciones entre los encuestados, se observó que el 49.2% no manifestó tener ninguna, el 26.6% toma alcohol, y el 14.5% consume tanto tabaco como alcohol (Tabla VI).

Tabla VI. Frecuencia en el consumo de drogas.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Ninguna	61	49.2	49.2	49.2
	Cigarro	12	9.7	9.7	58.9
	Alcohol	33	26.6	26.6	85.5
	Ambas	18	14.5	14.5	100.0
	Total	124	100.0	100.0	

En este mismo orden de ideas, se les preguntó la frecuencia con que asistían a consulta odontológica, manifestando el 61.3% de los sujetos de investigación, un nivel bajo en dicho sentido, es decir, no acuden a consulta dental de forma preventiva, sino solo para atender alguna urgencia dental; a diferencia de los que tienen una frecuencia alta, que van 2 o más veces al año a revisión dental, con un 10.5% (Tabla VII).

Tabla VII. Frecuencia con la que acuden a la atención dental los participantes.

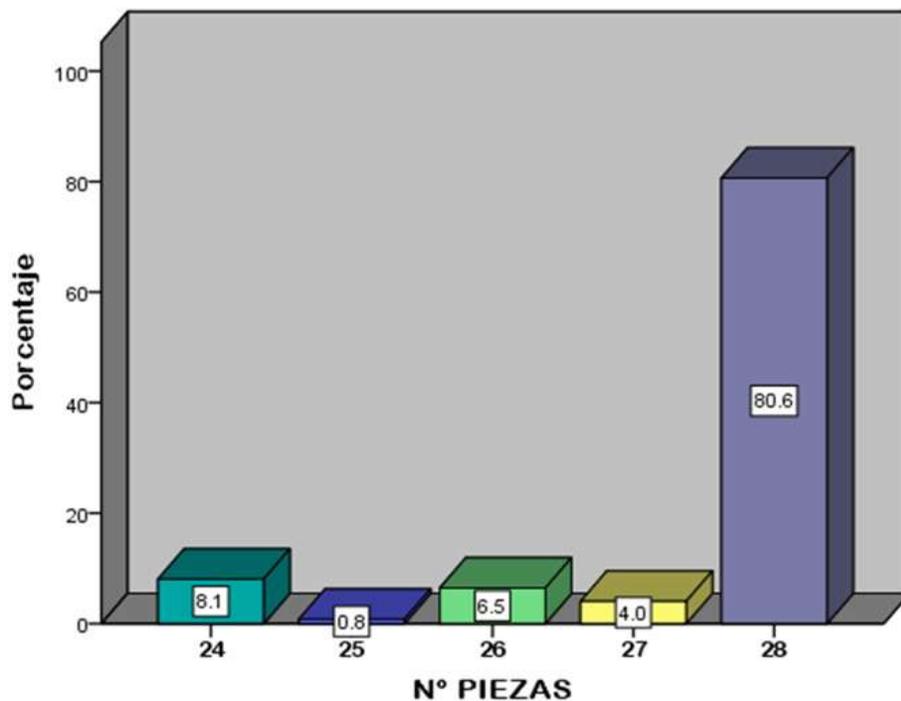
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Alta	13	10.5	10.5	10.5
	Regular	35	28.2	28.2	38.7
	Baja	76	61.3	61.3	100.0
	Total	124	100.0	100.0	

### 7.3 Variables Clínicas

Después de las consideraciones anteriores, se encontró que en 73.4% de la población analizada no presentó signos ni síntomas de daño en la

articulación témporo-mandibular (ATM) al momento de la exploración. Además, se evaluó el estado de la mucosa oral en cada sujeto de investigación, encontrando que el 97.6% tuvo una mucosa sana, sin presencia de gingivitis u otra alteración.

A los participantes en el estudio, se les revisó la cavidad oral, tomando en cuenta hasta la segunda molar para determinar el número de piezas dentales de los estudiantes, así, se encontró que el máximo número fue 28 y el mínimo fue de 24 dientes (Fig. 7).



**Figura 7. Representación del porcentaje de estudiantes con el diferente número de piezas examinadas.**

El esmalte dental, por ser elemento primordial en esta investigación, se evaluó de manera exhaustiva, encontrándose que el 66.9% presentaba un

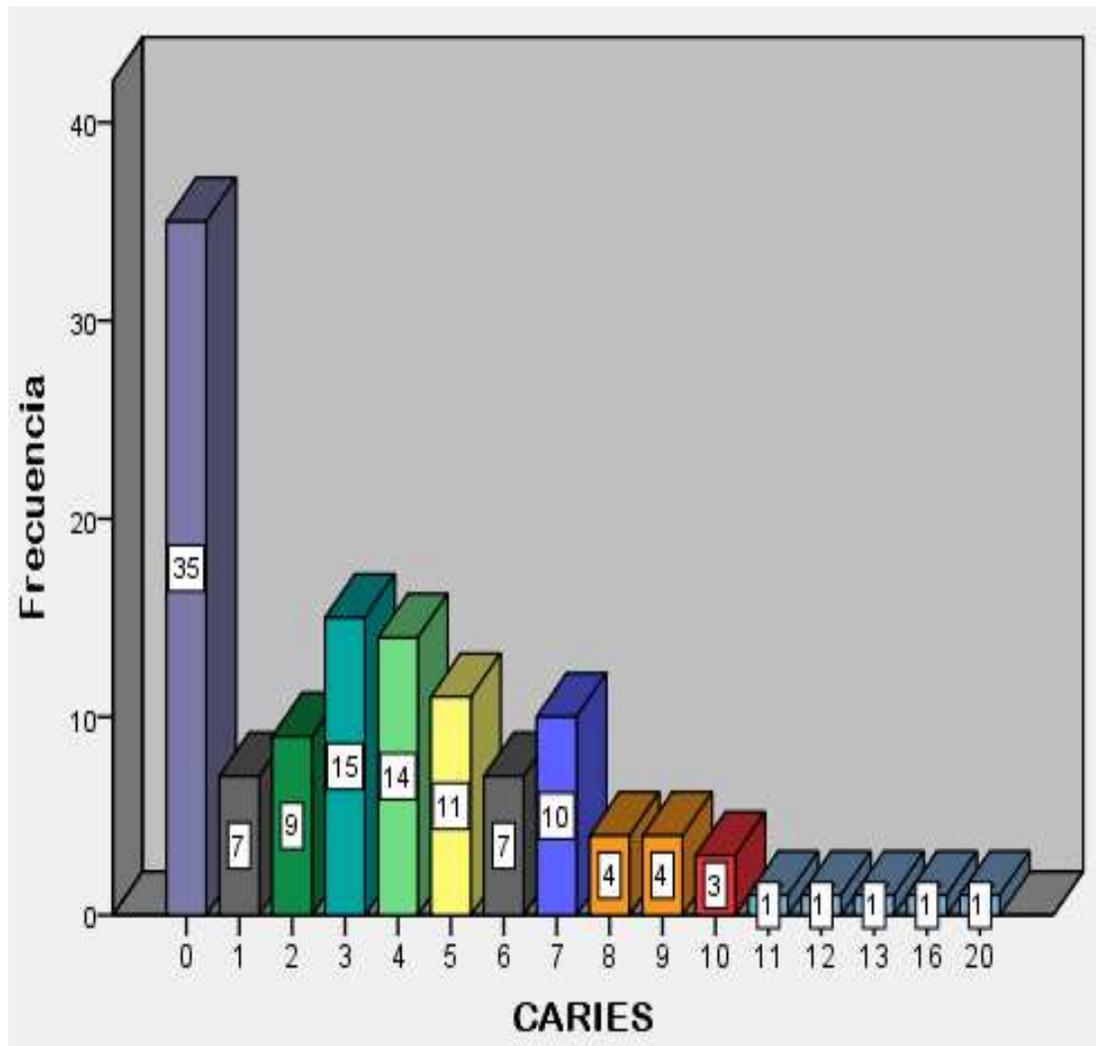
esmalte normal, sin alteraciones en su estructura; un 17.7% tuvo opacidad delimitada y 9.7% opacidad difusa, en base a los criterios establecidos en el formulario de la OMS (Tabla VIII).

Tabla VIII. Estado del esmalte dental.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Normal	83	66.9	66.9	66.9
Opacidad difusa	12	9.7	9.7	76.6
Opacidad delimitada	22	17.7	17.7	94.4
Hipoplasia	3	2.4	2.4	96.8
Opacidad e hipoplasia	4	3.2	3.2	100.0
Total	124	100.0	100.0	

En relación con este último, se evaluó la presencia de fluorosis en el maxilar superior, de primer premolar derecho a primer premolar izquierdo; mostrando nuestra población de estudio un 86.3% con un estado normal del esmalte, a diferencia de un 12.1% de fluorosis discutible, en base a los parámetros establecidos por la OMS.

Referente al eje central de este proyecto, la caries dental, se obtuvo una prevalencia de 71.8% en la población de estudio, en contraposición a un 28.2% con ausencia de esta enfermedad (Fig. 8).



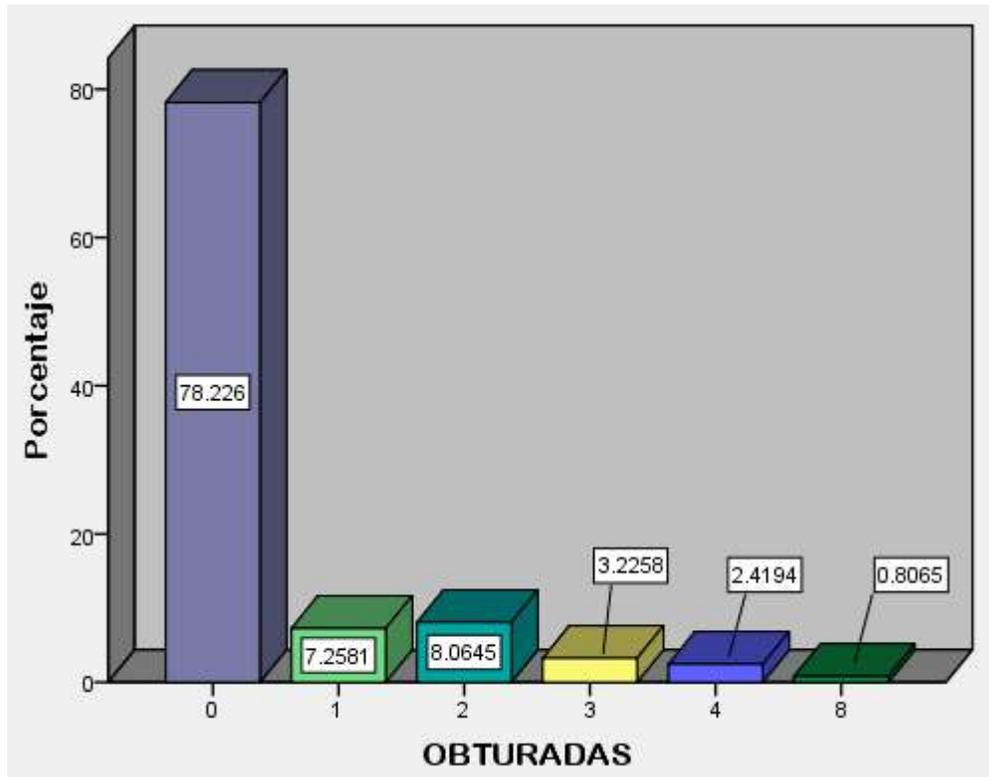
**Figura 8. Representación del número de piezas cariadas y sus frecuencias en los evaluados.**

Cabe agregar que en cuanto a piezas dentales perdidas por el avance de la caries, se encontró un 7.3%, y perdidas por otras causas, generalmente traumatismos o tratamientos de ortodoncia, de 13.7% (Tabla IX).

Tabla IX. Número de piezas perdidas.

<b>POR CARIES</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	115	92.7	92.7	92.7
	1	2	1.6	1.6	94.4
	2	6	4.8	4.8	99.2
	4	1	.8	.8	100.0
	Total	124	100.0	100.0	
<b>OTRAS CAUSAS</b>					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	107	86.3	86.3	86.3
	1	3	2.4	2.4	88.7
	2	5	4.0	4.0	92.7
	3	1	.8	.8	93.5
	4	8	6.5	6.5	100.0
	Total	124	100.0	100.0	

Así mismo, en los sujetos de estudio, se arrojó un resultado de 21.8% con piezas dentales obturadas con caries recidivante, y el restante 78.2% de individuos examinados con piezas obturadas sin presencia de caries (Fig. 9).

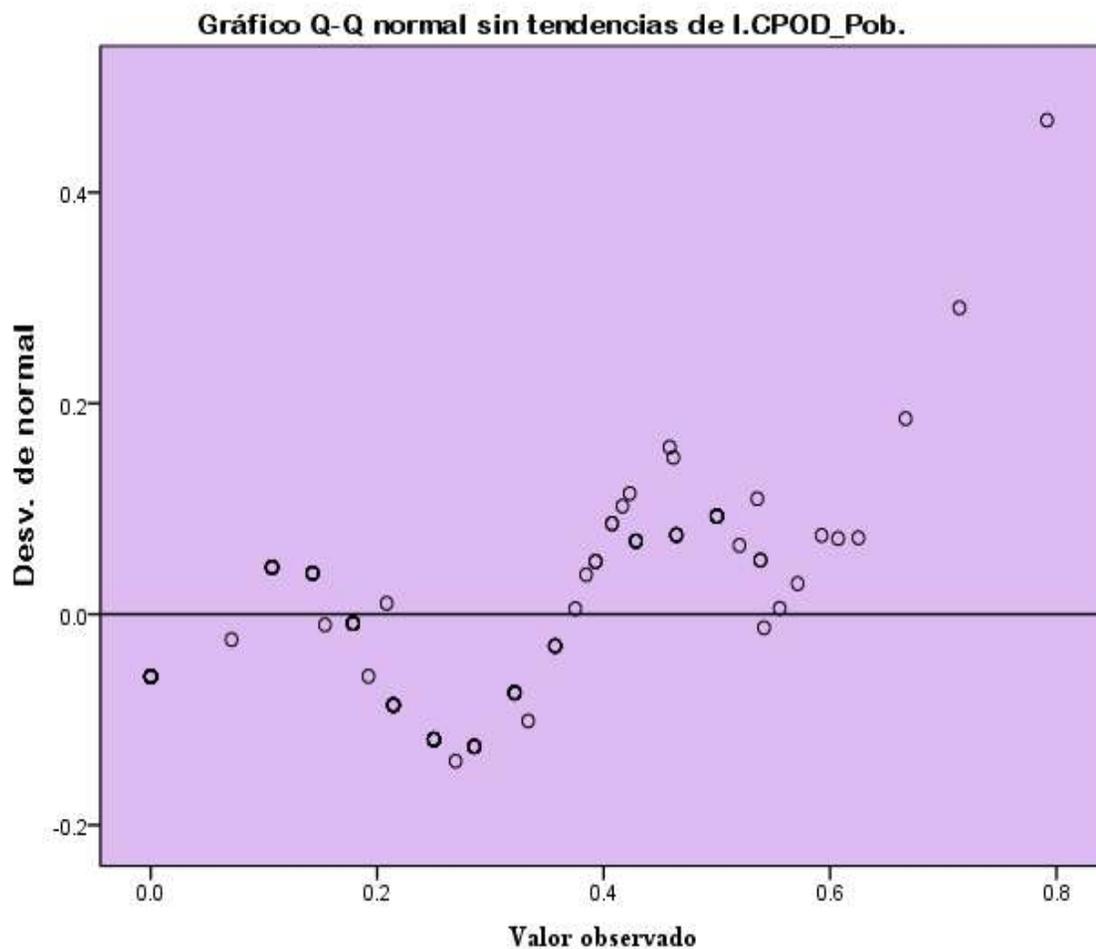


**Figura 9. Porcentaje de piezas obturadas con caries (1-8) y sin caries (0) en la población de estudio.**

#### 7.4 Pruebas de normalidad de los datos

El gráfico Cuantil-Cuantil (Q-Q plots) permite observar cuán cerca está la distribución de un conjunto de datos a alguna distribución ideal, es decir, normal. En la figura 9 se observa que los datos obtenidos respecto al índice CPO-D de la población no son uniformes, y no están dispersos a lo largo de la

línea horizontal, mostrando los datos superiores muy por arriba de esta (Fig. 10).



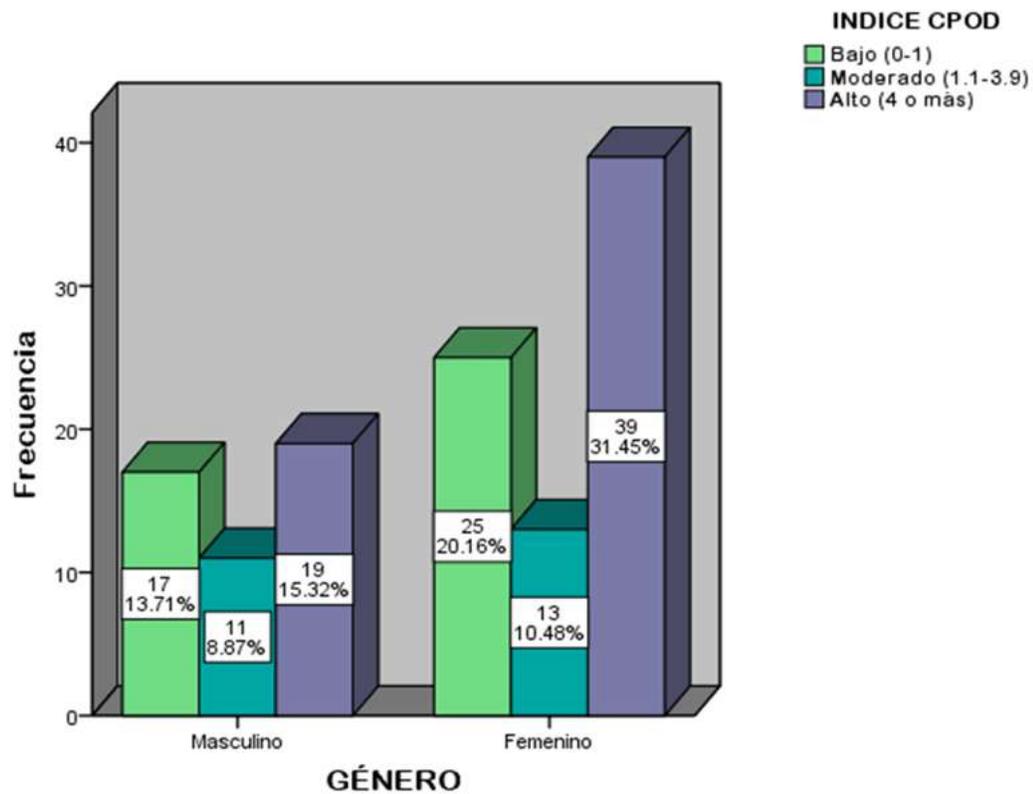
**Figura 10. Representación de la tendencia no normal en la distribución de los datos referentes al índice CPO-D de la población evaluada.**

Dado que los datos no siguieron una distribución normal, se realizaron las correlaciones clínicas pertinentes, en base a una prueba no paramétrica, como lo es el análisis estadístico de  $X^2$  de Pearson (Chernoff & Lehmann, 1954).

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(\text{observada}_i - \text{teórica}_i)^2}{\text{teórica}_i}$$

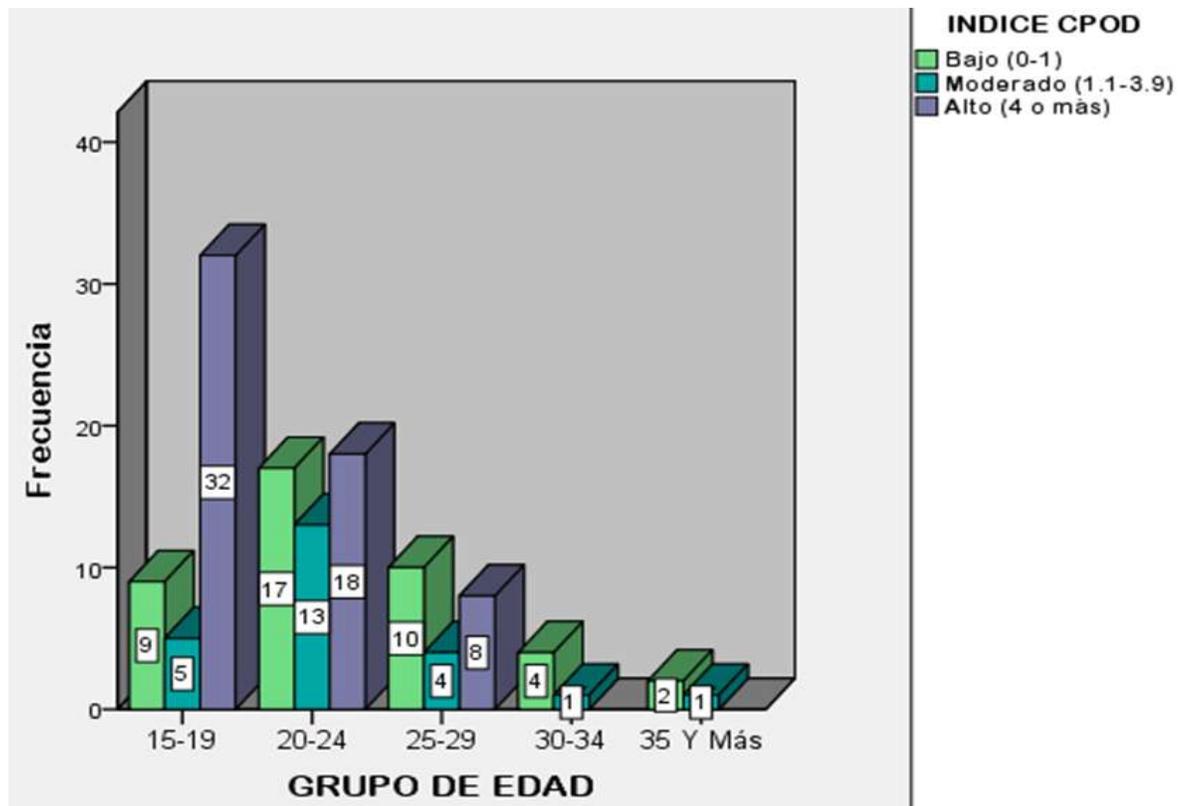
### 7.5 Correlaciones epidemiológicas

Al asociar el índice CPO-D con el género, encontramos que hay índices más altos en el femenino, que en el masculino (Fig. 11).



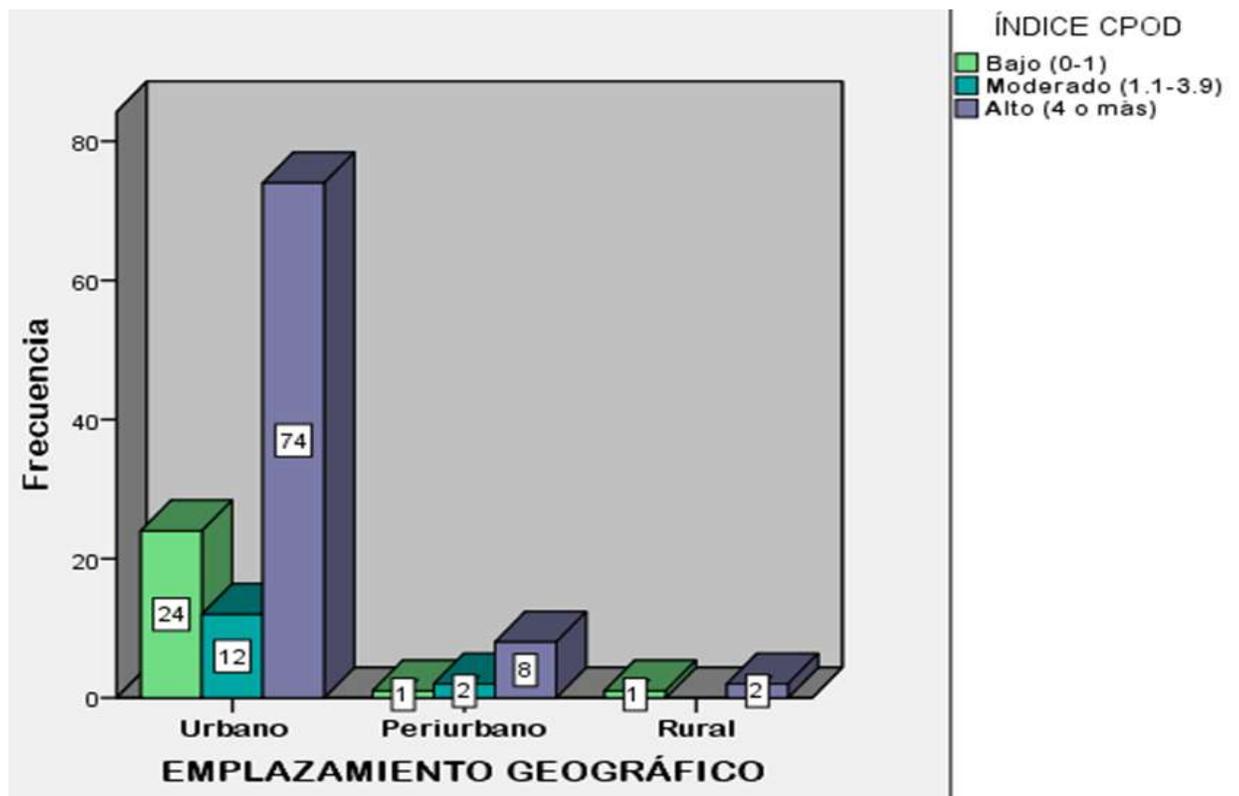
**Figura 11. Asociación entre el índice CPO-D y el género en la población de estudio.**

Por otra parte, se observó que en el grupo de adultos jóvenes, están los índices CPO-D más altos, obteniendo una  $P$ -valor de 0.006 en este caso (Fig. 12).



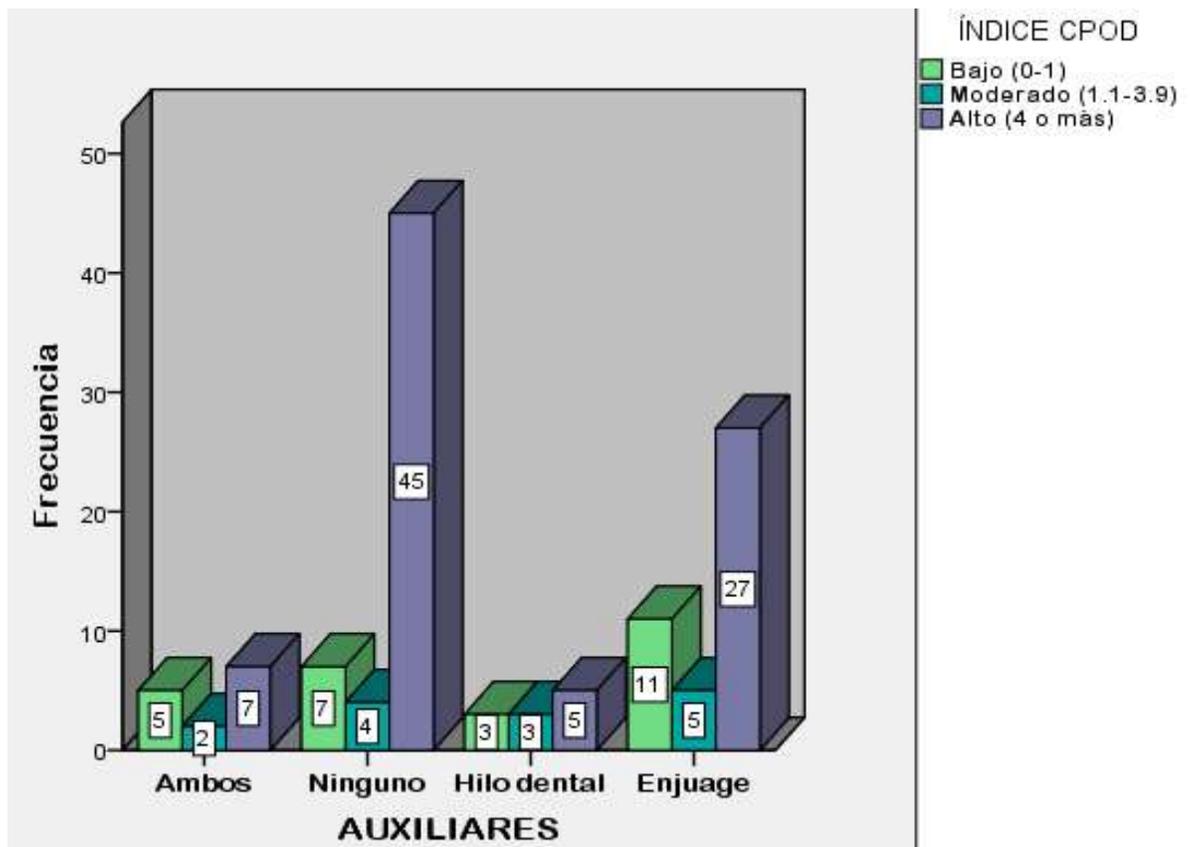
**Figura 12. Relación entre el índice CPO-D y los grupos etarios**

Así mismo, se evaluó el emplazamiento geográfico de los alumnos participantes en el estudio. Se observó que en el urbano se presenta el índice CPO-D más alto (Fig. 13).



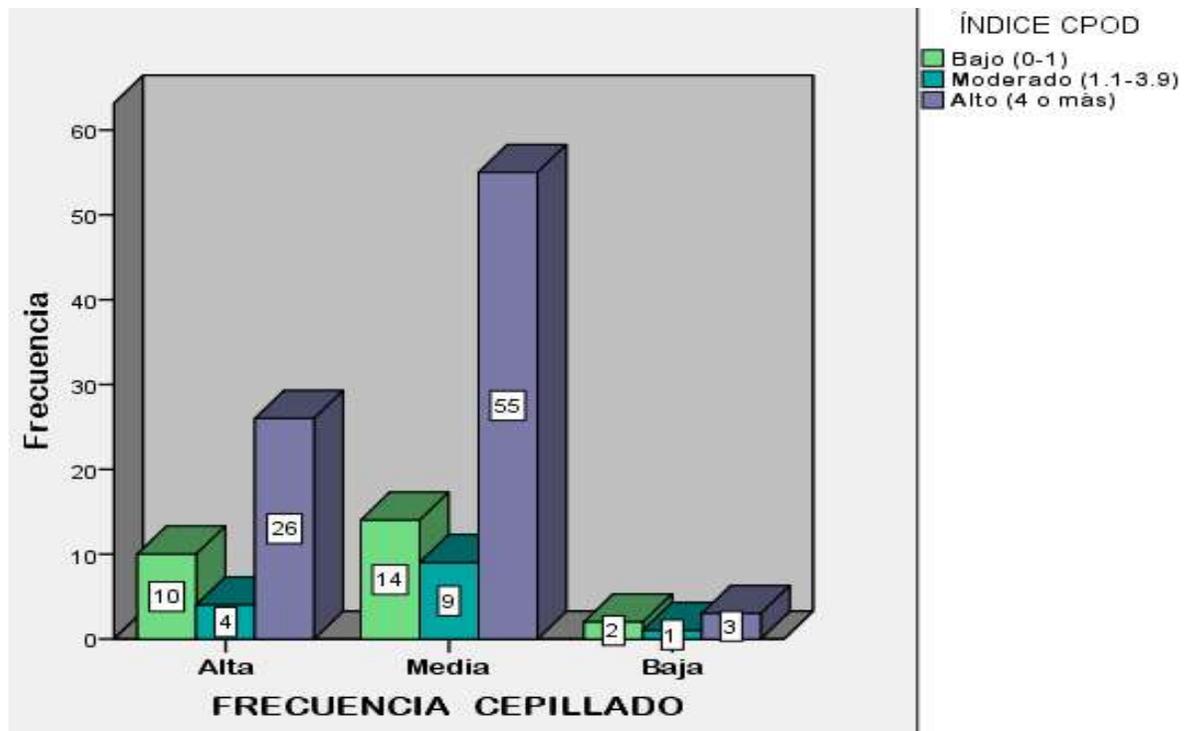
**Figura 13. Relación entre el índice CPO-D y el emplazamiento geográfico de los encuestados.**

Cabe agregar, que se asoció el índice CPO-D con el uso de auxiliares de la higiene dental, observándose que en la población de estudio, aquellos individuos que no se apoyaban en el uso de enjuague bucal o hilo dental, presentaron el índice CPO-D más elevado (Fig. 14).



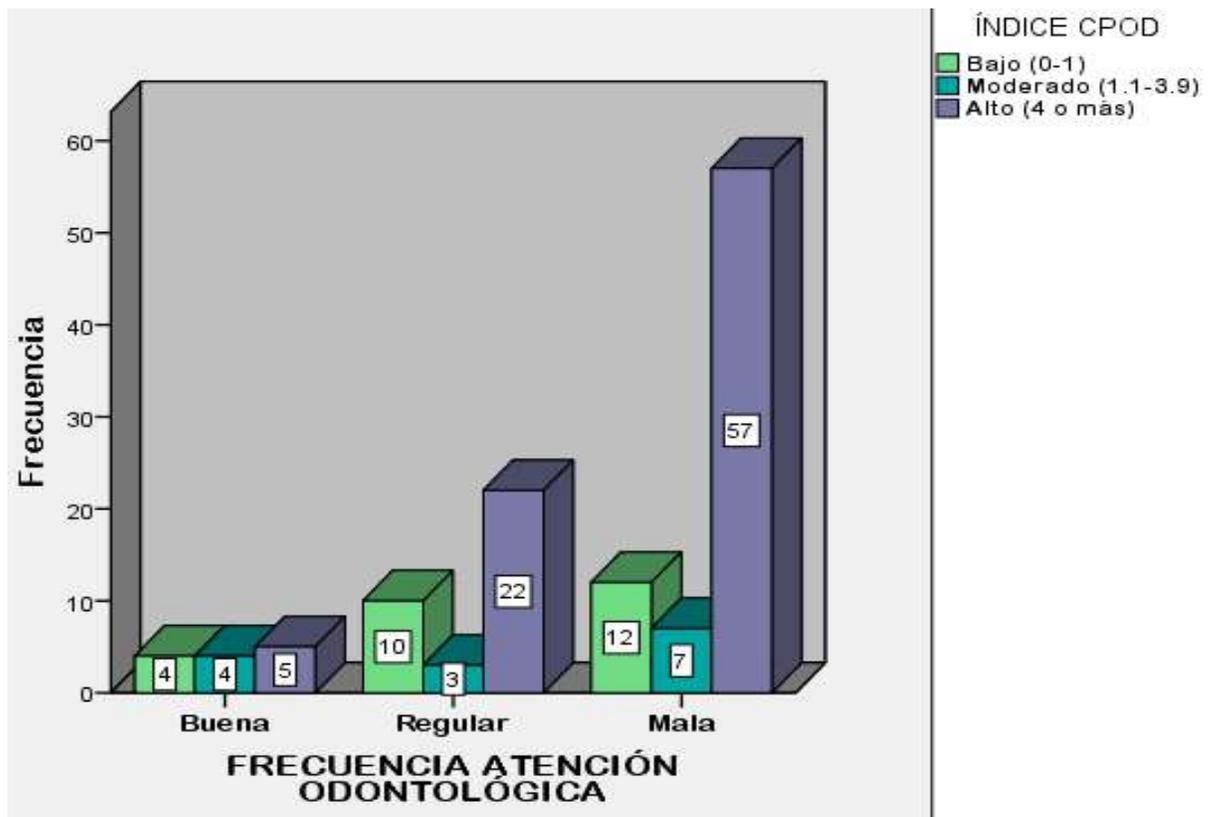
**Figura 14. Correlación entre el uso de auxiliares de higiene dental y el índice CPO-D**

En ese mismo sentido, al relacionar la frecuencia de cepillado dental con el índice CPO-D, se obtuvo una mayor frecuencia en aquellos casos que se cepillaban solamente dos veces al día, por la mañana y por la noche (Fig.15).



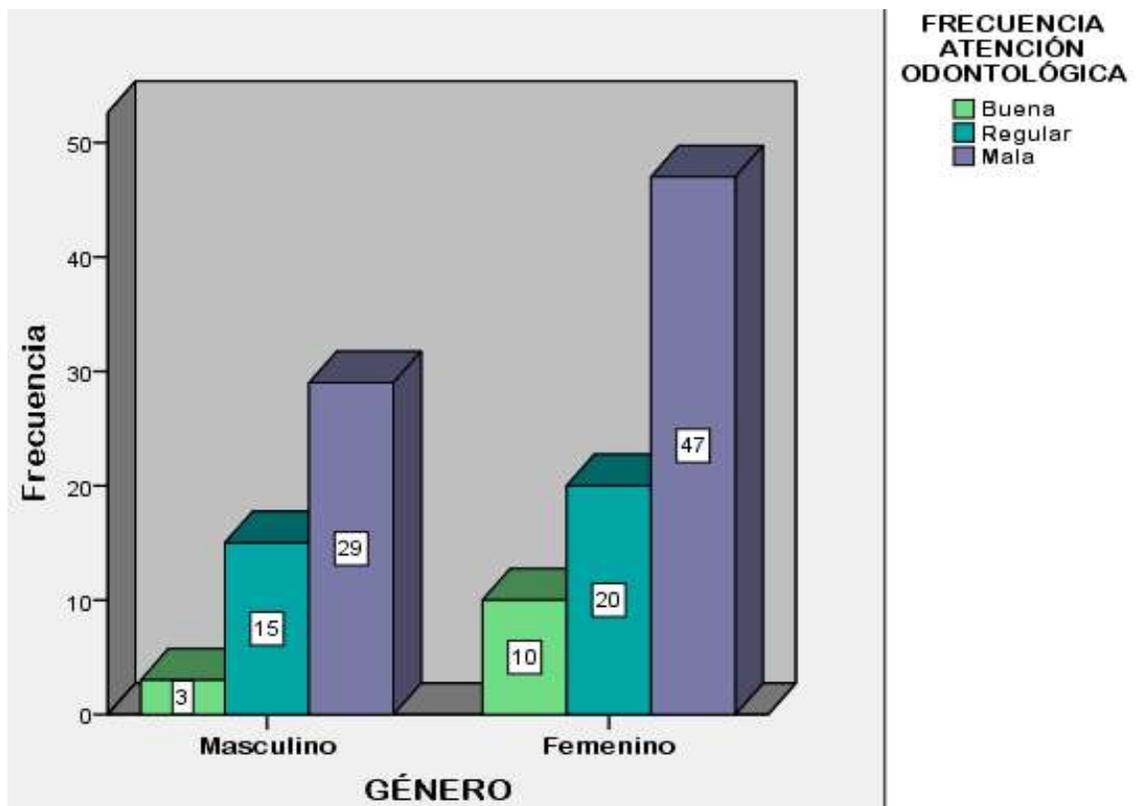
**Figura 15. Relación estadística entre el índice CPO-D y la frecuencia de cepillado dental.**

Otro aspecto importante y que se incluyó en la historia clínica estomatológica, es la frecuencia con que acuden a su atención odontológica. En este estudio, los que mencionaron que nunca han visitado a un odontólogo o que acuden solamente en caso de dolor, presentaron el índice CPO-D más alto, con una  $P$ -valor de 0.044 (Fig. 16).

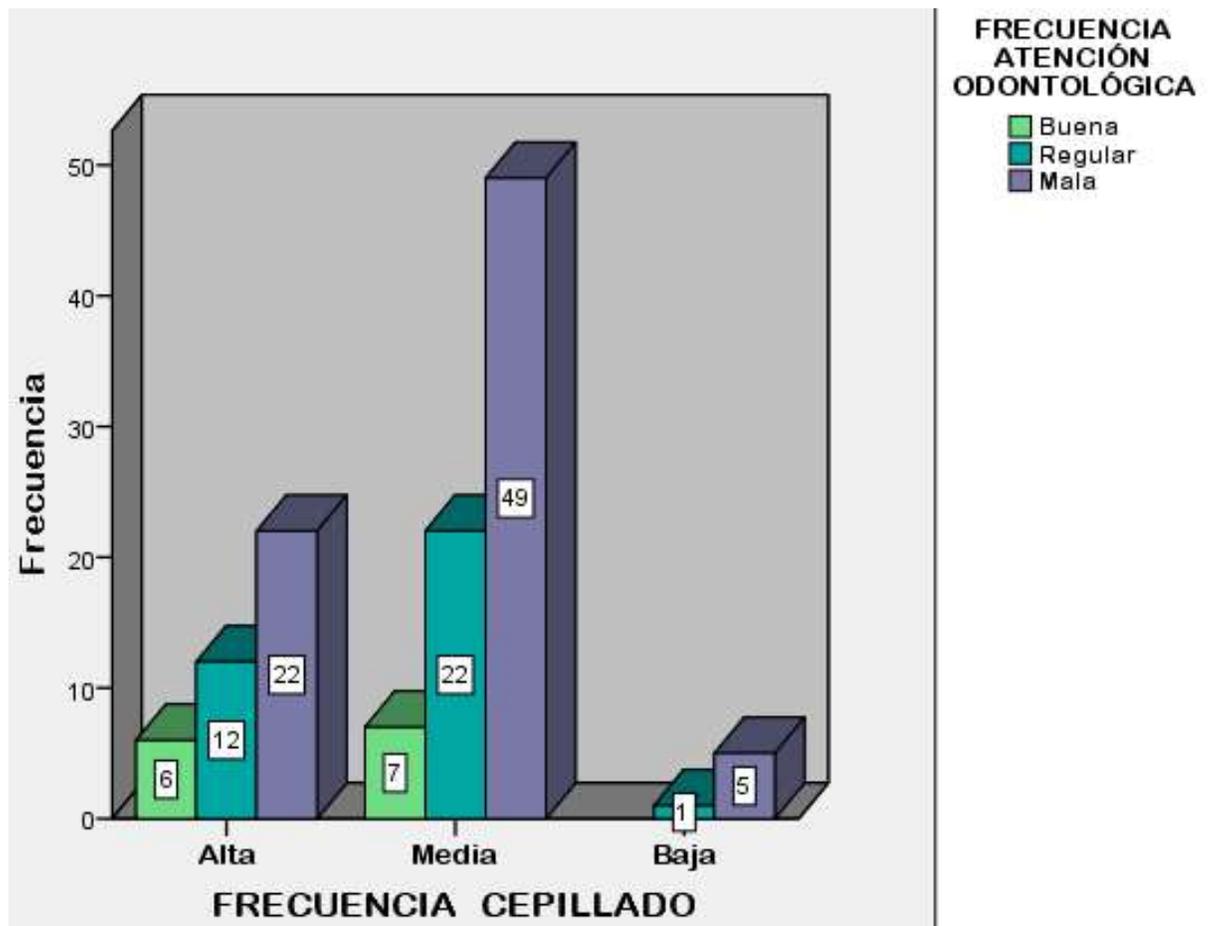


**Figura 16. Representación de la relación entre el índice CPO-D y la frecuencia de atención odontológica.**

En el orden de las ideas anteriores, se relacionó la frecuencia de atención odontológica, tanto con el género como con la frecuencia de cepillado dental, encontrándose en el primer caso, que el género femenino es el menos asiduo a la revisión odontológica. Así mismo, aquellos sujetos que reportaron cepillarse las piezas dentales dos veces al día, coincidentemente no han acudido a consulta dental en el último año, o nunca (Figs. 17 y 18).

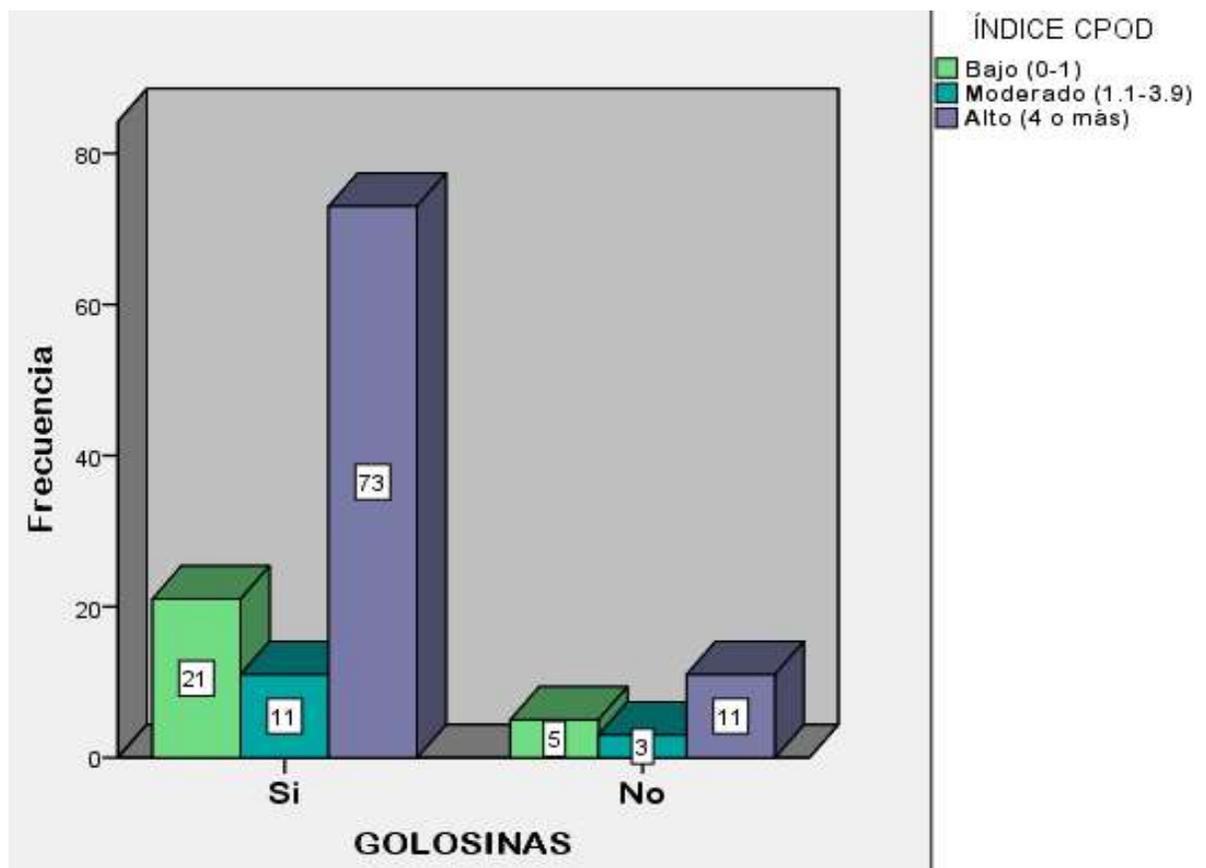


**Figura 17. Asociación entre la frecuencia de atención odontológica y el género.**



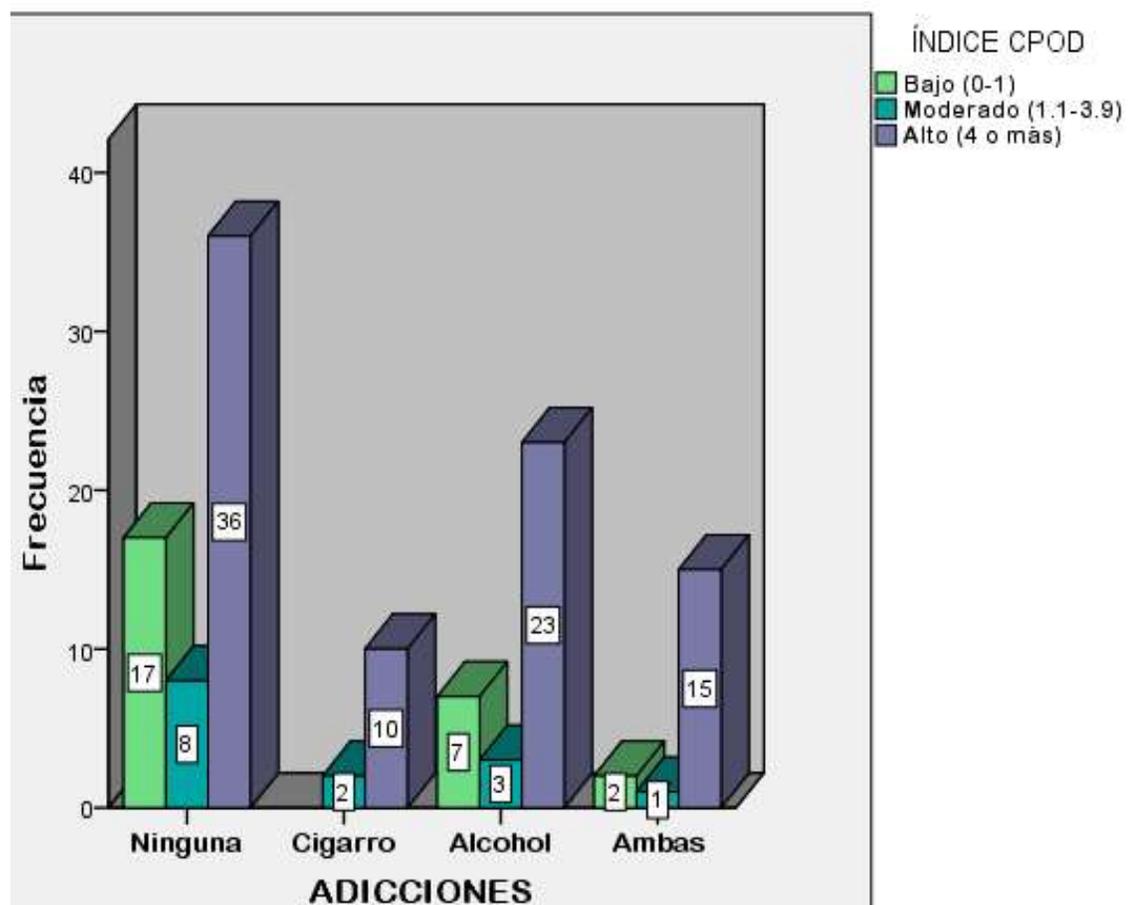
**Figura 18. Representación de la asociación entre la frecuencia de atención odontológica y la frecuencia de cepillado dental.**

A los encuestados se les preguntó por el consumo entre comidas de refresco, galletas o dulces, y el 84.67% respondió que sí lo hacía, con el consecuente resultado reflejado en el índice CPO-D alto, en base a los criterios de la OMS (Fig. 19).



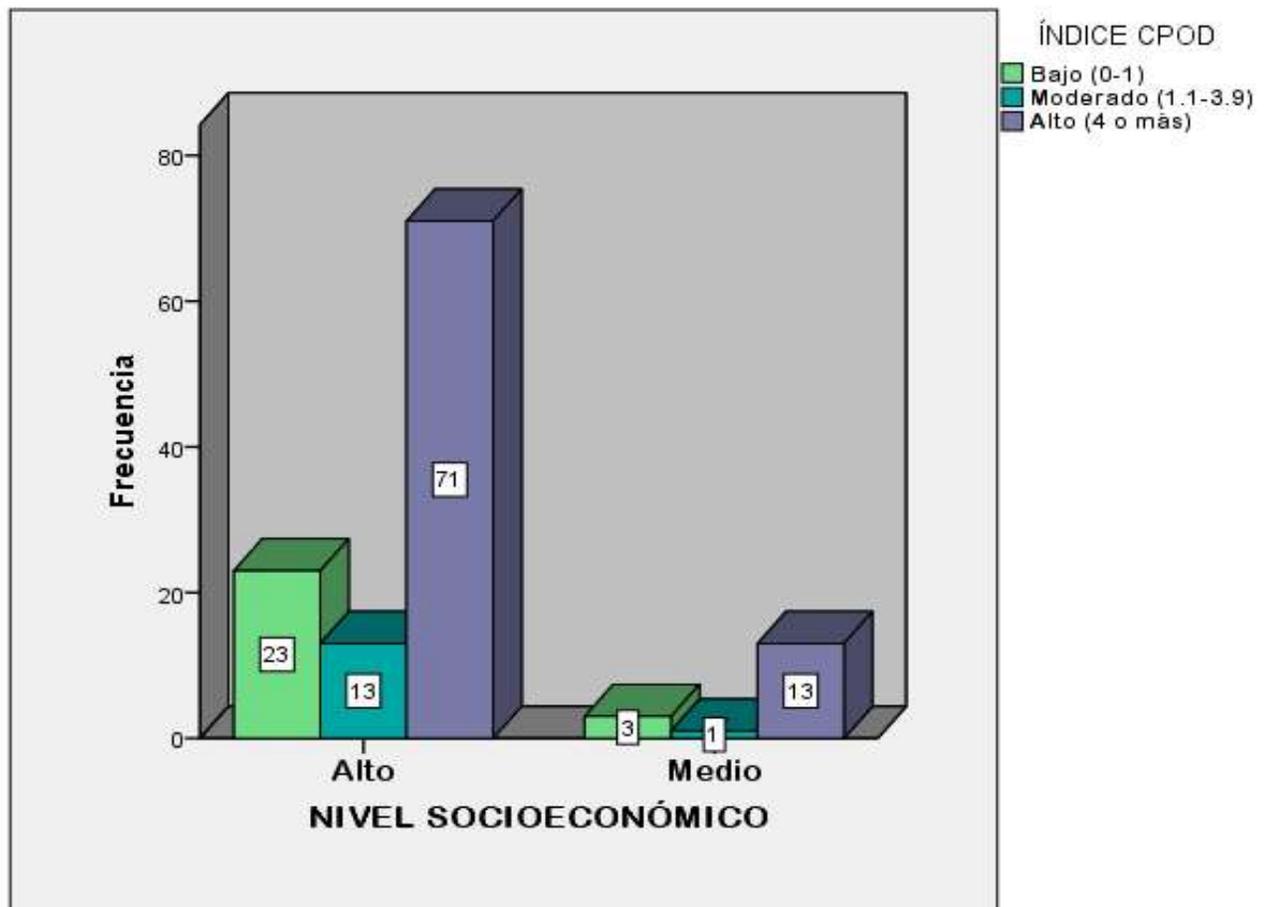
**Figura 19. Resultado de la asociación entre el consumo de golosinas entre comidas y el índice CPO-D.**

En este propósito, al relacionar el índice CPO-D con las adicciones, observamos que el 29% de la población examinada, a pesar de que reportaron no tener adicciones, presentaron un índice CPO-D elevado, seguido de quienes mencionaron consumir alcohol, en un porcentaje de 18.5% con un índice CPO-D alto también (Fig. 20).



**Figura 20. Asociación del índice CPO-D y las adicciones. En todos los grupos, es alto el índice.**

Ahora bien, se hizo la correlación del nivel socioeconómico de los evaluados y el índice CPO-D, exponiendo que el nivel alto, en base a los criterios de Bronfman, también presentó el índice CPO-D mayor, en los sujetos de estudio (Fig. 21).



**Figura 21. Representación de la relación entre el índice CPO-D y el nivel socioeconómico de los estudiantes participantes en el estudio. Se muestra que en el nivel alto hay mayor índice de caries.**

Posteriormente, se correlacionó el lugar de origen de los participantes con el índice CPO-D, encontrándose que este último, fue alto en los diferentes lugares de origen, guardando las proporciones en cada caso; así, el porcentaje mayor fue del estado de Michoacán (79.03%), 18.03% de otros estados; el restante 2.94% de otros países. En cada uno de ellos, el índice CPO-D mayor se impuso (Fig. 22).

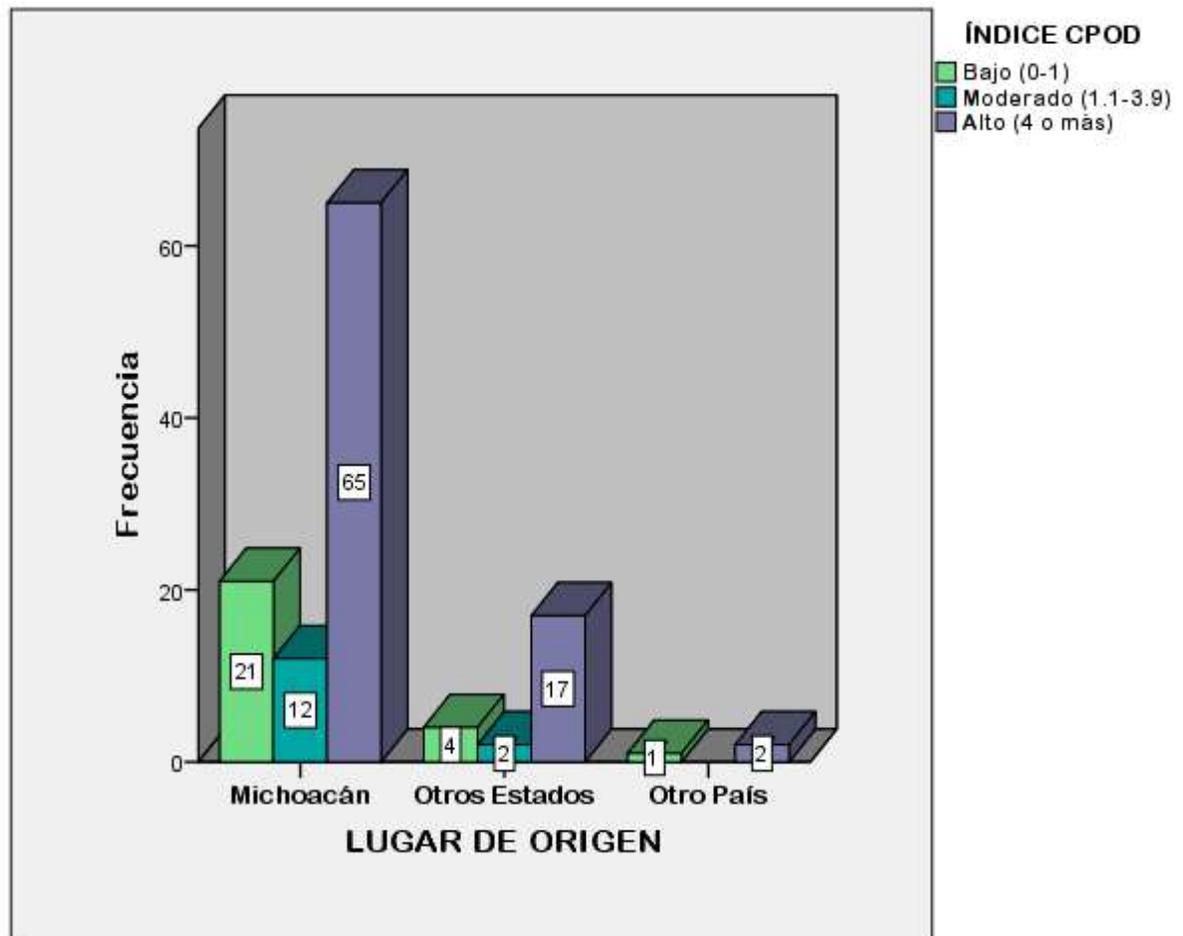
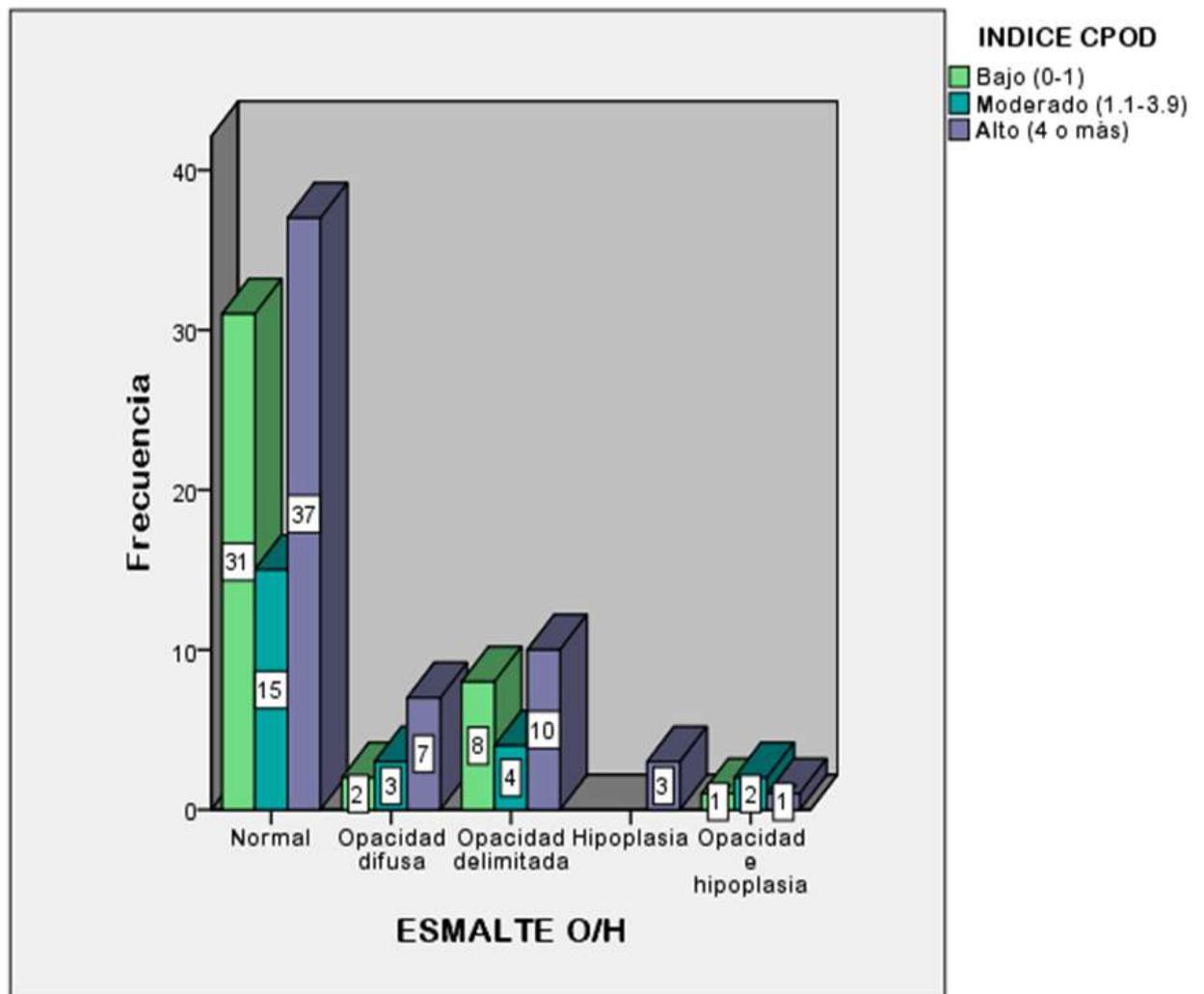


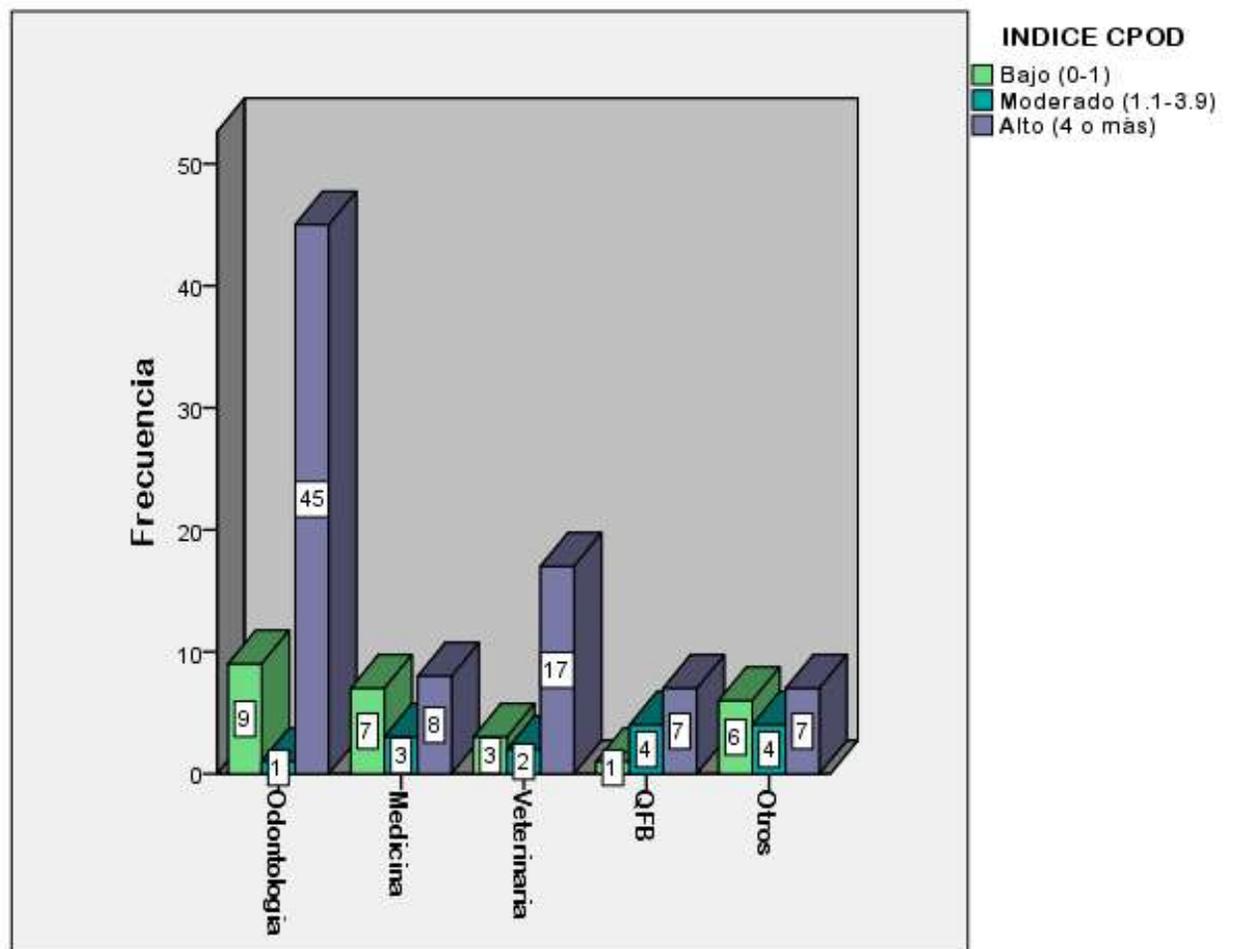
Figura 22. Asociación entre el índice CPO-D y el lugar de origen.

Así mismo, se correlacionó el índice CPO-D con el estado del esmalte de la población de estudio, debido a la importancia de este factor en el desarrollo de la enfermedad, exponiendo nuestro estudio, que en los casos de esmalte normal, también se presentó la mayor presencia de caries dental (Fig. 23).



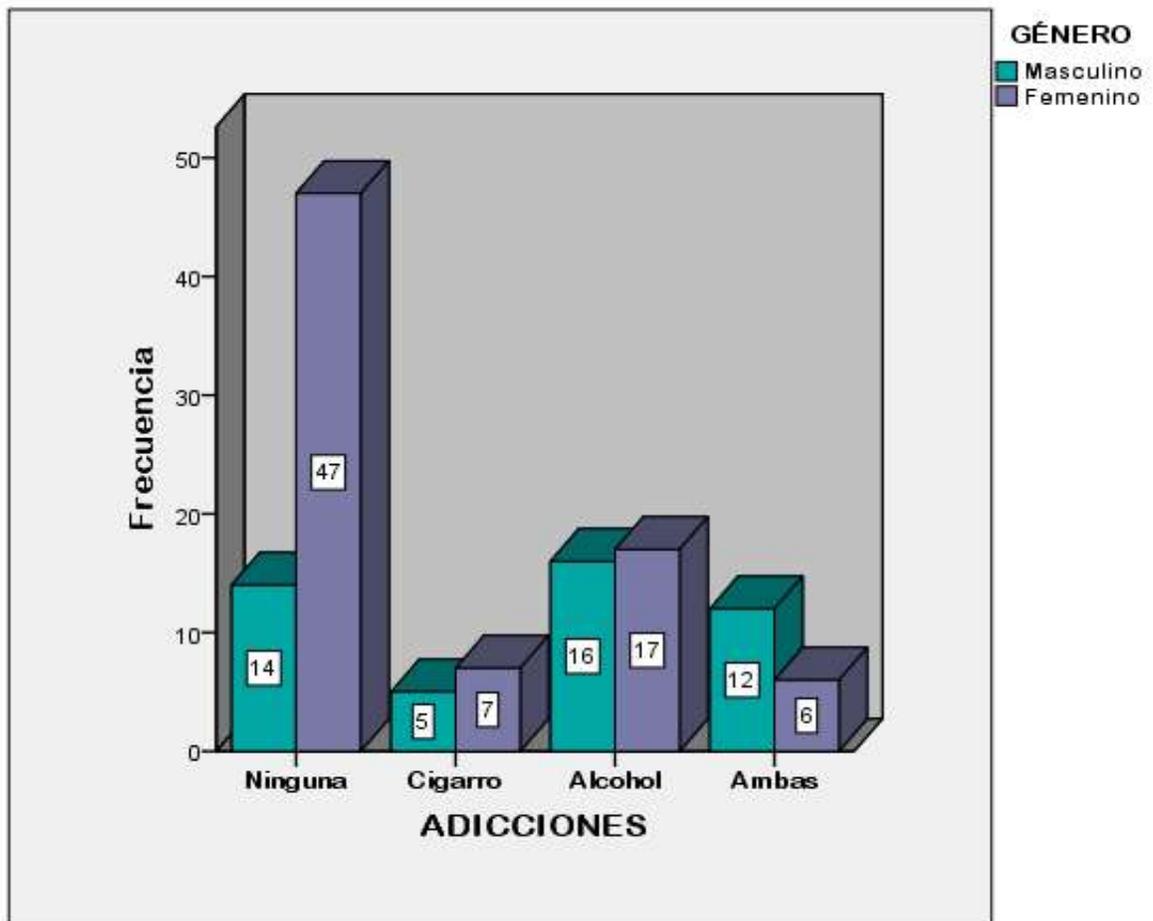
**Figura 23. Relación entre el estado del esmalte en los sujetos de investigación y el índice CPO-D en base a los criterios de la OMS.**

También, al asociar las diferentes facultades de las que provenían los individuos incluidos en la investigación, con el índice CPO-D, se encontró que en la Facultad de Odontología se presentó el índice CPO-D alto, es decir, mayor a 4 caries, esto con una  $P$ -valor de 0.002 (Fig. 24).



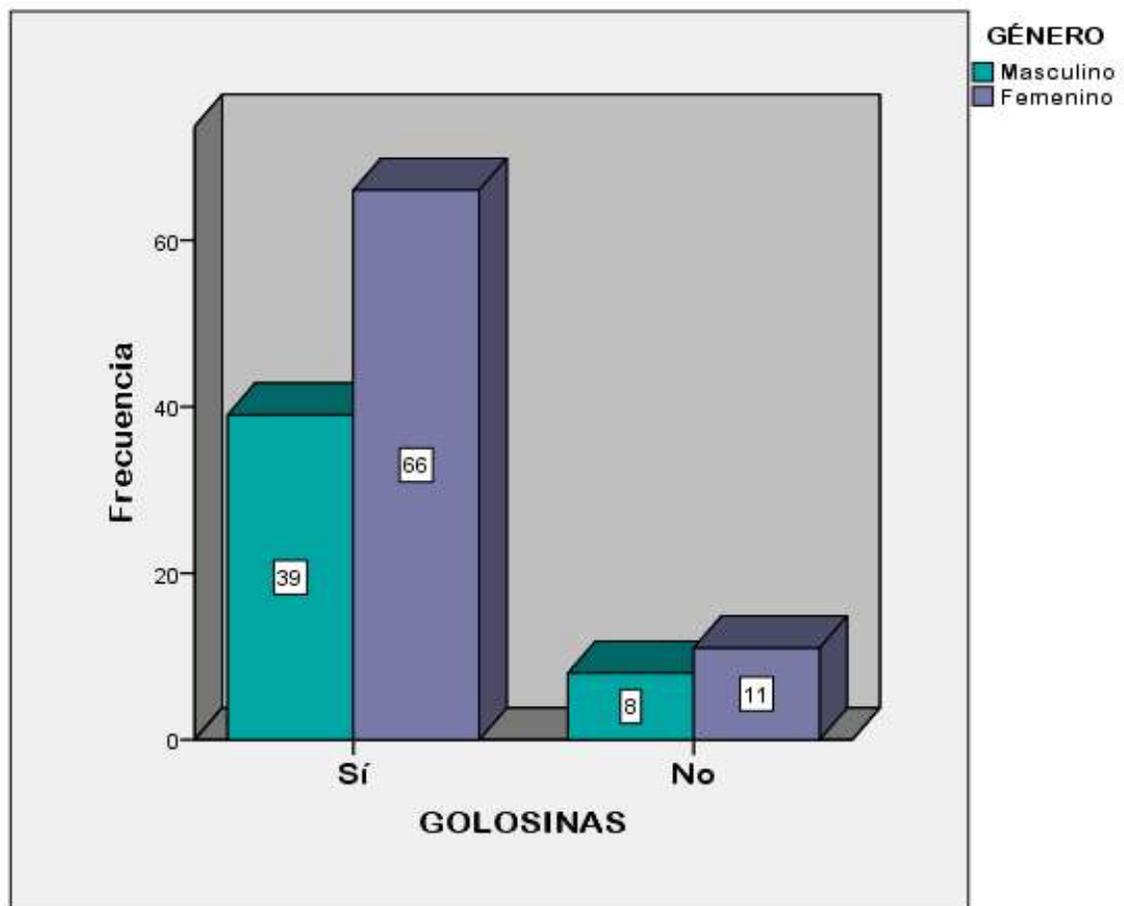
**Figura 24. Relación del índice CPO-D con las diferentes facultades de procedencia de los evaluados. Se presenta el índice más alto en la población de la facultad de Odontología.**

Por otra parte, una correlación interesante fue la del género con las adicciones, obteniéndose una  $P$ -valor de 0.003 para el género femenino y ninguna adicción; seguido del consumo de tabaco y alcohol de manera conjunta para el género masculino (Fig. 25).



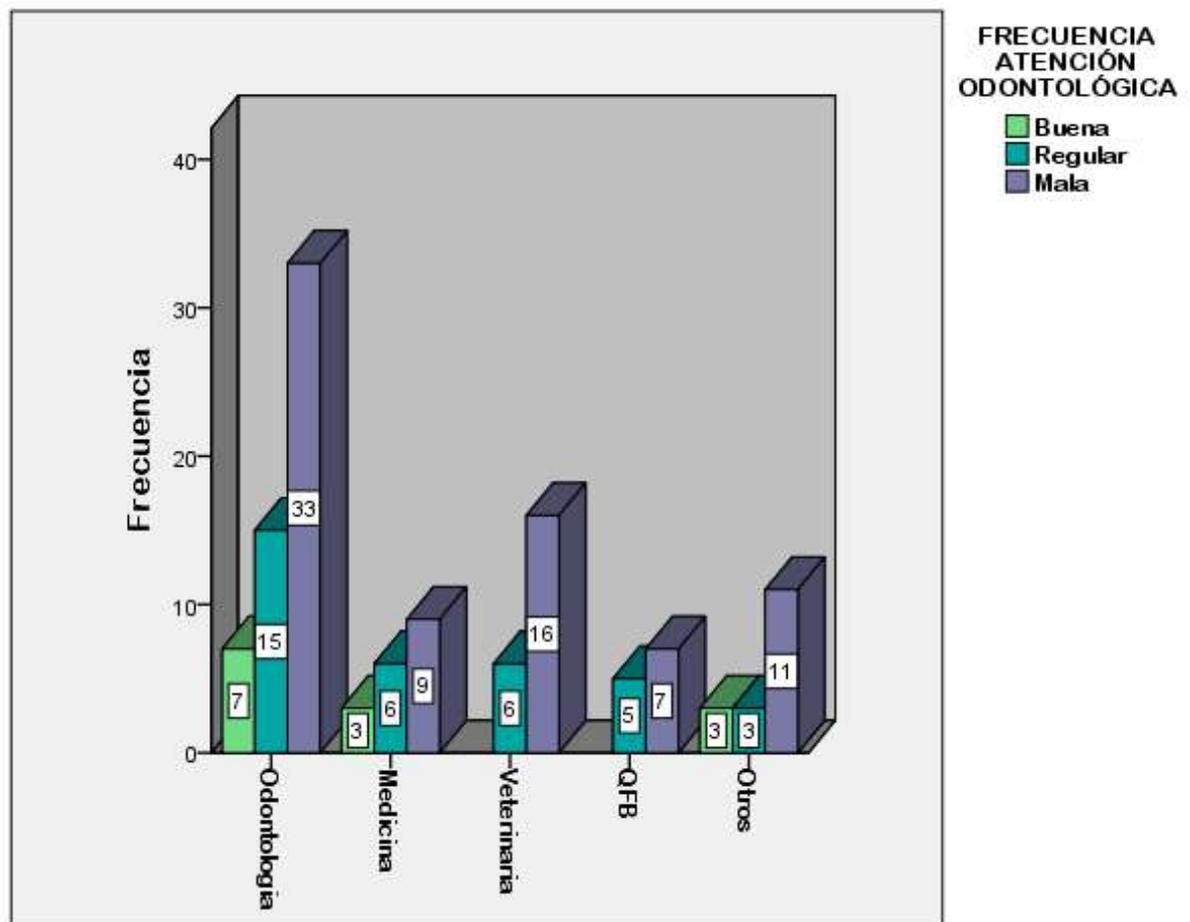
**Figura 25. Asociación entre el género y el consumo de adicciones entre los sujetos de investigación.**

En este mismo orden de ideas, se asoció el género con el consumo de golosinas entre comidas. El resultado para los que reportaron si consumirlas, fue del 53.22% para el género femenino, y el 31.45% para el masculino (Fig. 26).



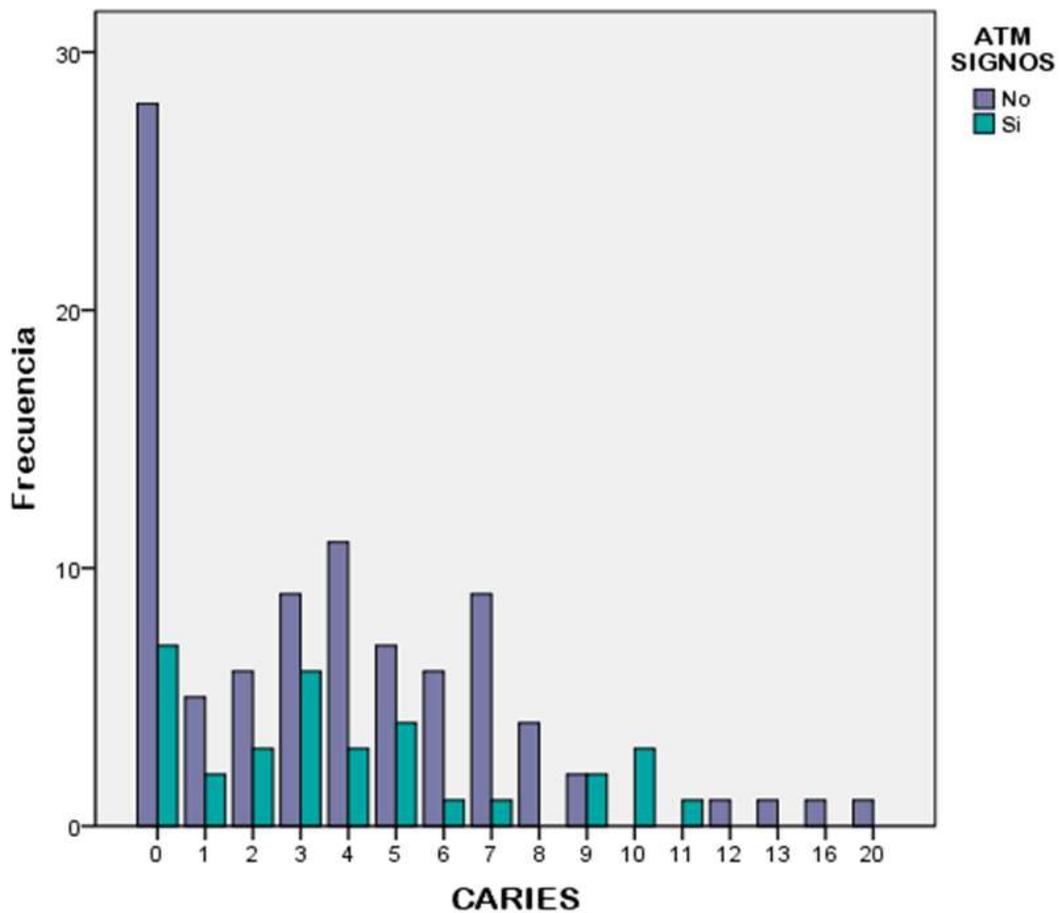
**Figura 26. Relación entre el género y el consumo de golosinas entre comidas, mostrándose que el femenino presenta una mayor frecuencia en la ingesta.**

Cabe agregar que también se relacionó la frecuencia con que acuden a su atención odontológica con la facultad de procedencia; y los resultados manifiestos, es que en todas las facultades hay una mala frecuencia, en base a las proporciones, sin embargo es mayor esto en la Facultad de odontología (Fig. 27).



**Figura 27. Resultados de la asociación entre la facultad de procedencia de los participantes en el estudio y la frecuencia de atención odontológica.**

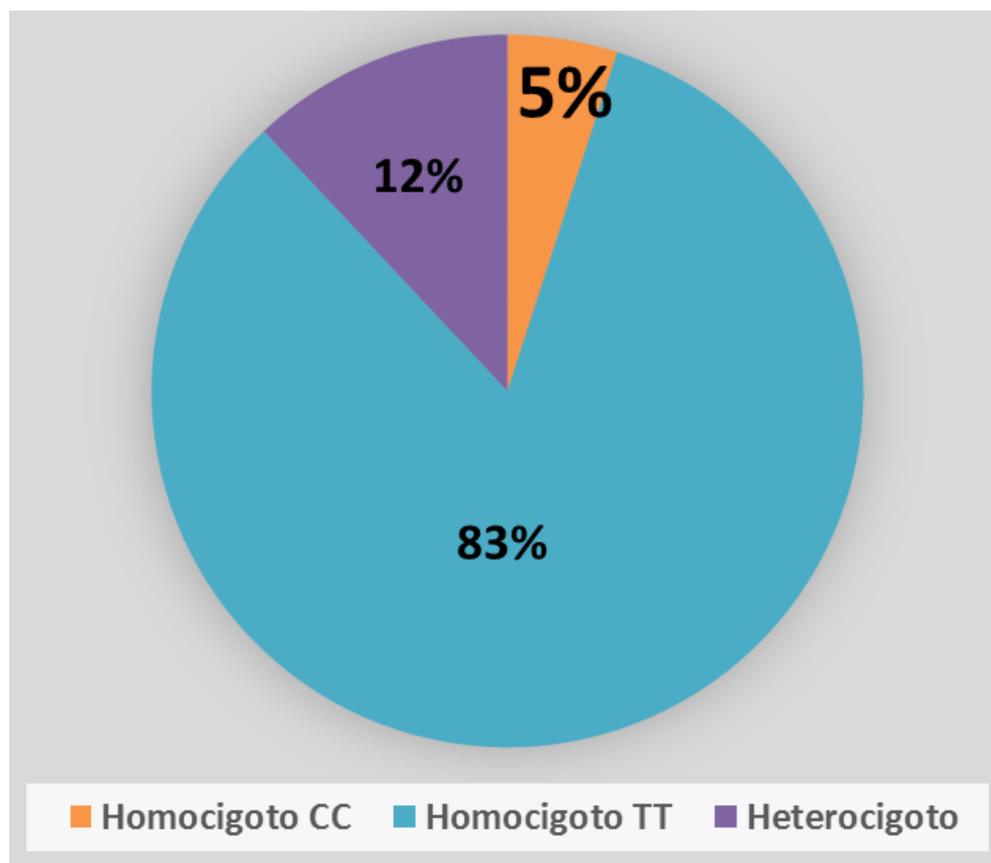
Para concluir en la etapa epidemiológica, se hizo la correlación entre la caries y la presencia de signos y/o síntomas en la ATM, mostrando que en algunos casos si coincide la presencia de caries y la patología en la articulación, y en contraparte, se observó la ausencia de molestias en la ATM, y el índice CPO-D de 0 a 20 (Fig. 28).



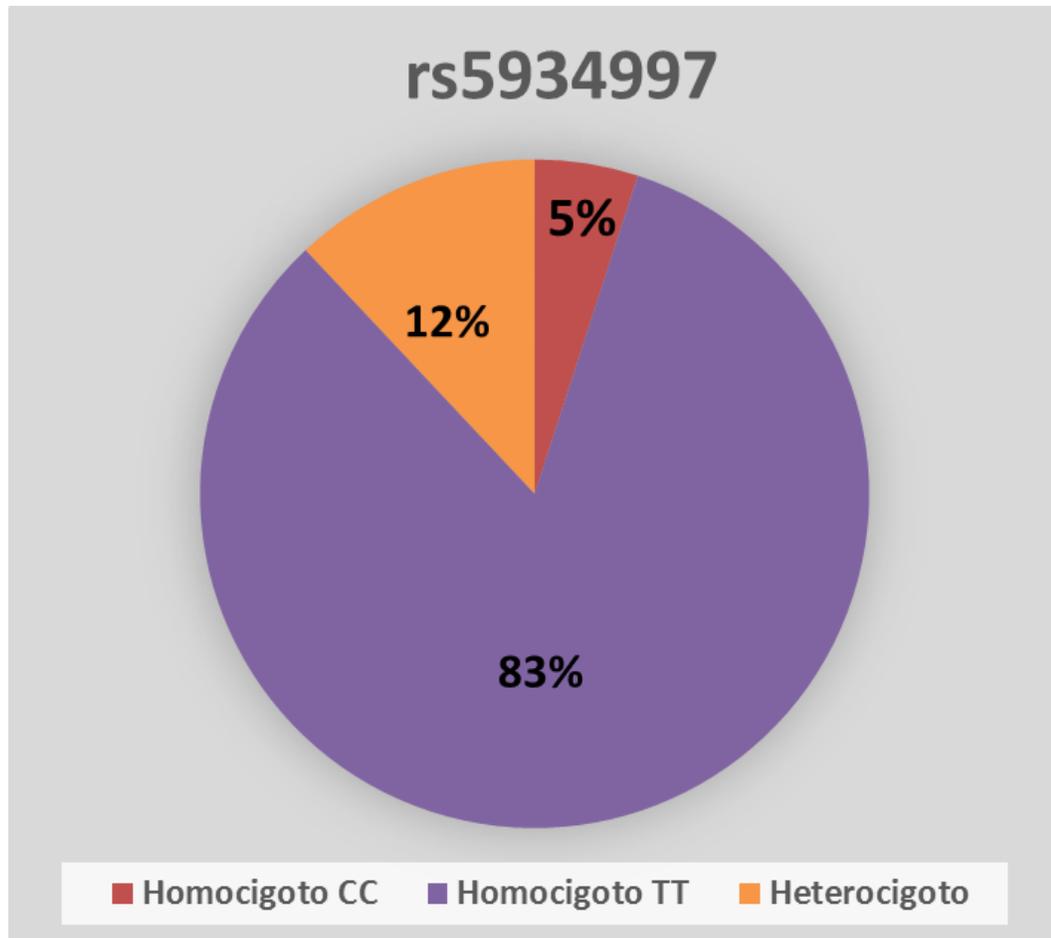
**Figura 28. Relación entre trastornos de la ATM y la presencia de caries.**

## 7.6 Análisis genético molecular

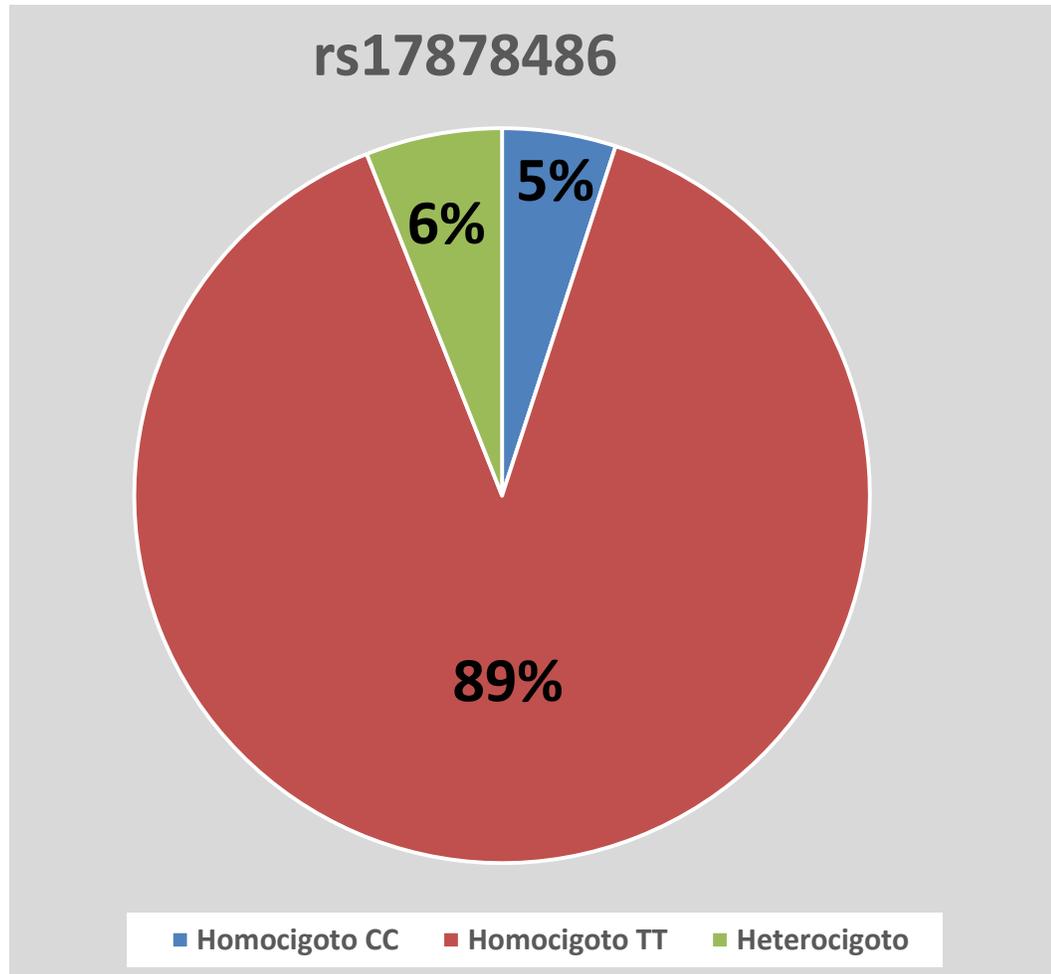
En base a los cromatogramas obtenidos por la secuenciación, se analizaron los picos y se evaluó el genotipo presente en cada uno de los diferentes polimorfismos, arrojando los resultados mostrados en las figuras 29, 30 y 31.



**Figura 29. Resultado del análisis del cromatograma. Se observan los diferentes porcentajes para cada genotipo en el SNP rs5933871.**

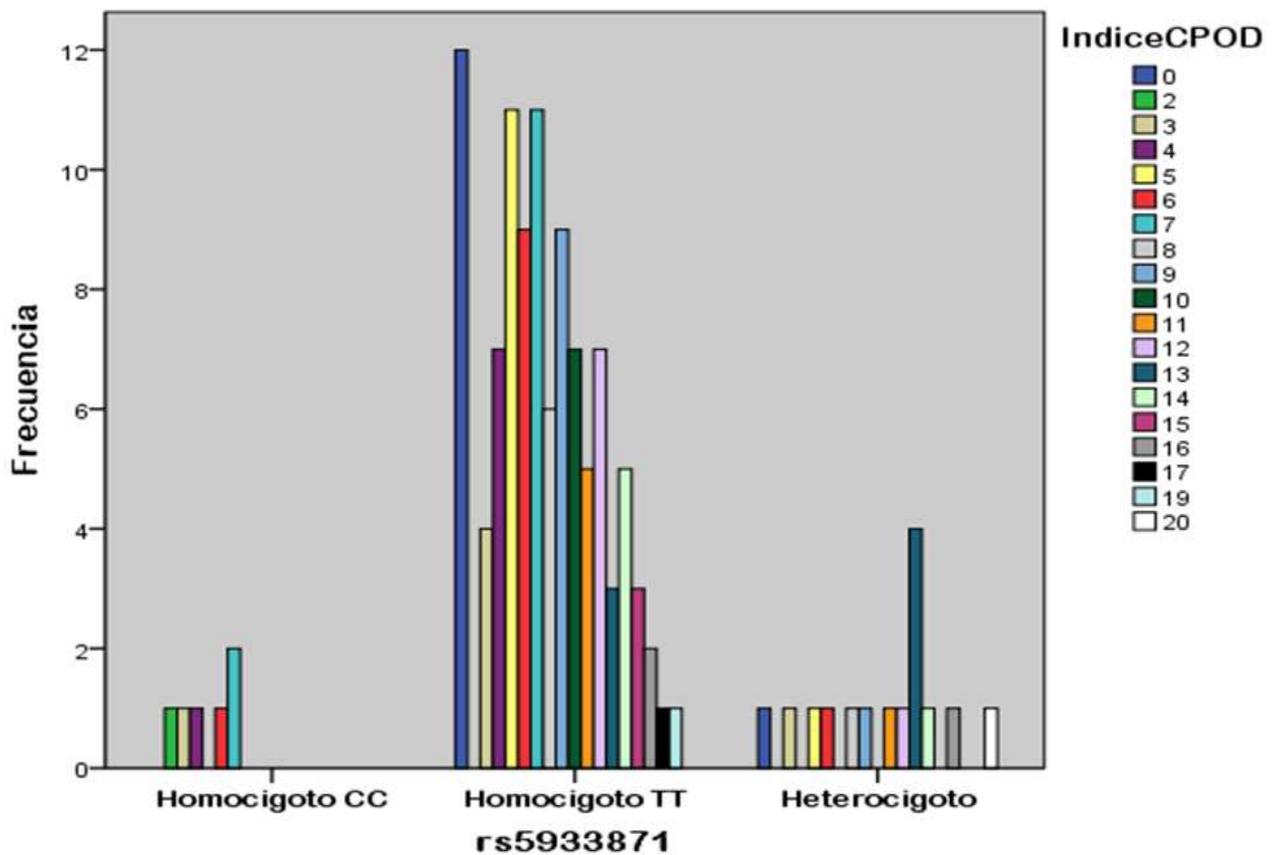


**Figura 30. Resultado del análisis del cromatograma. Se observan los diferentes porcentajes para cada genotipo en el SNP rs5934997.**



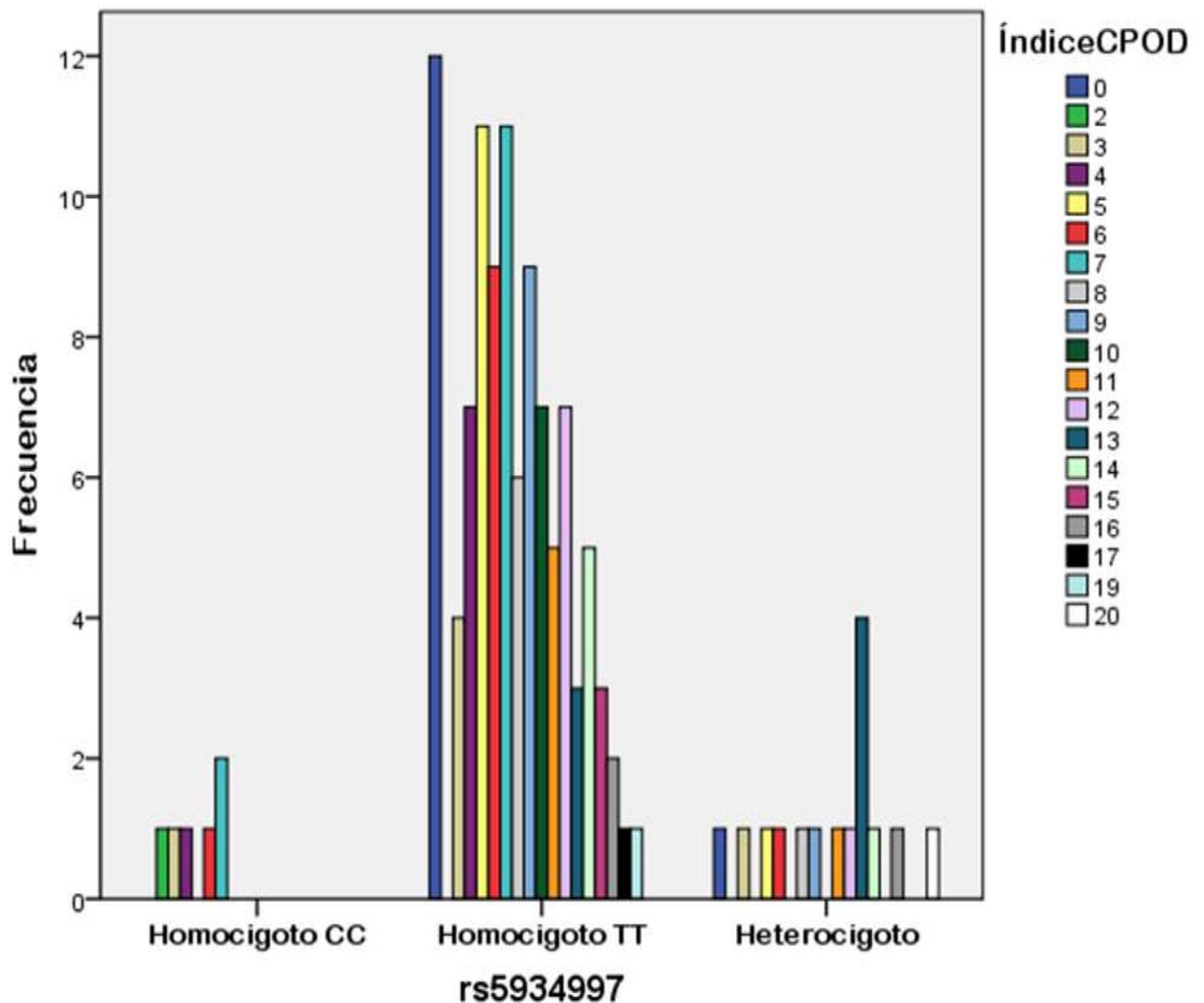
**Figura 31. Resultado del análisis del cromatograma. Se observan los diferentes porcentajes para cada genotipo en el SNP rs17878486.**

A efectos del análisis anterior, se asoció el índice CPO-D con el SNP rs5933871 en los diferentes genotipos. Se descubrió que en el caso de homocigotos TT con índice CPO-D de cero, y en la asociación de los heterocigotos con índices CPO-D de 13 y 20, hay una asociación positiva con una  $P$ -valor de 0.014 (Fig. 32).



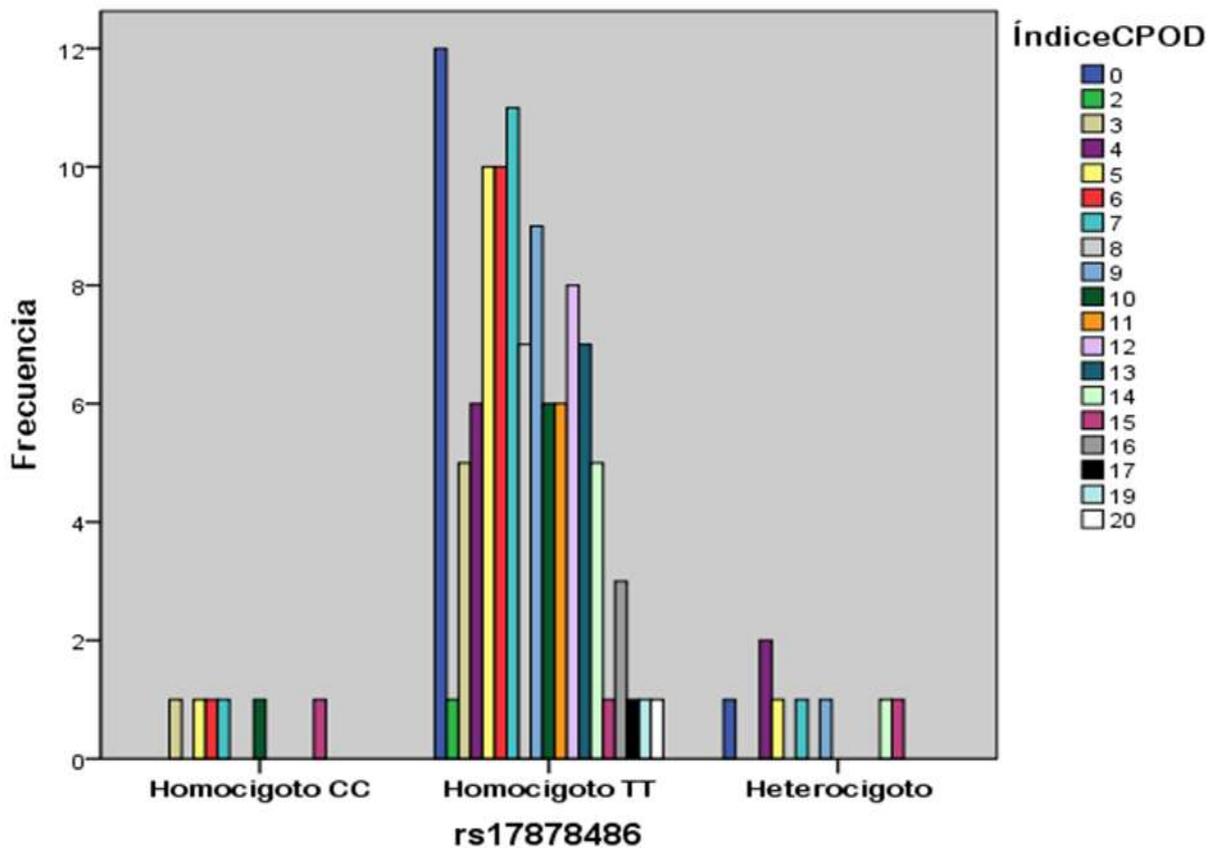
**Figura 32. Relación del índice CPO-D y los genotipos para el SNP rs5933871.**

En esta misma línea, los resultados de la asociación entre el índice CPO-D y los genotipos del polimorfismo rs5934997, se muestra en la figura 33, que en el caso de homocigotos TT con índice CPO-D de cero, y en la asociación de los heterocigotos con índices CPO-D de 13 y 20, hay una asociación positiva con una  $P$ \_valor de 0.014, como en el resultado anterior.



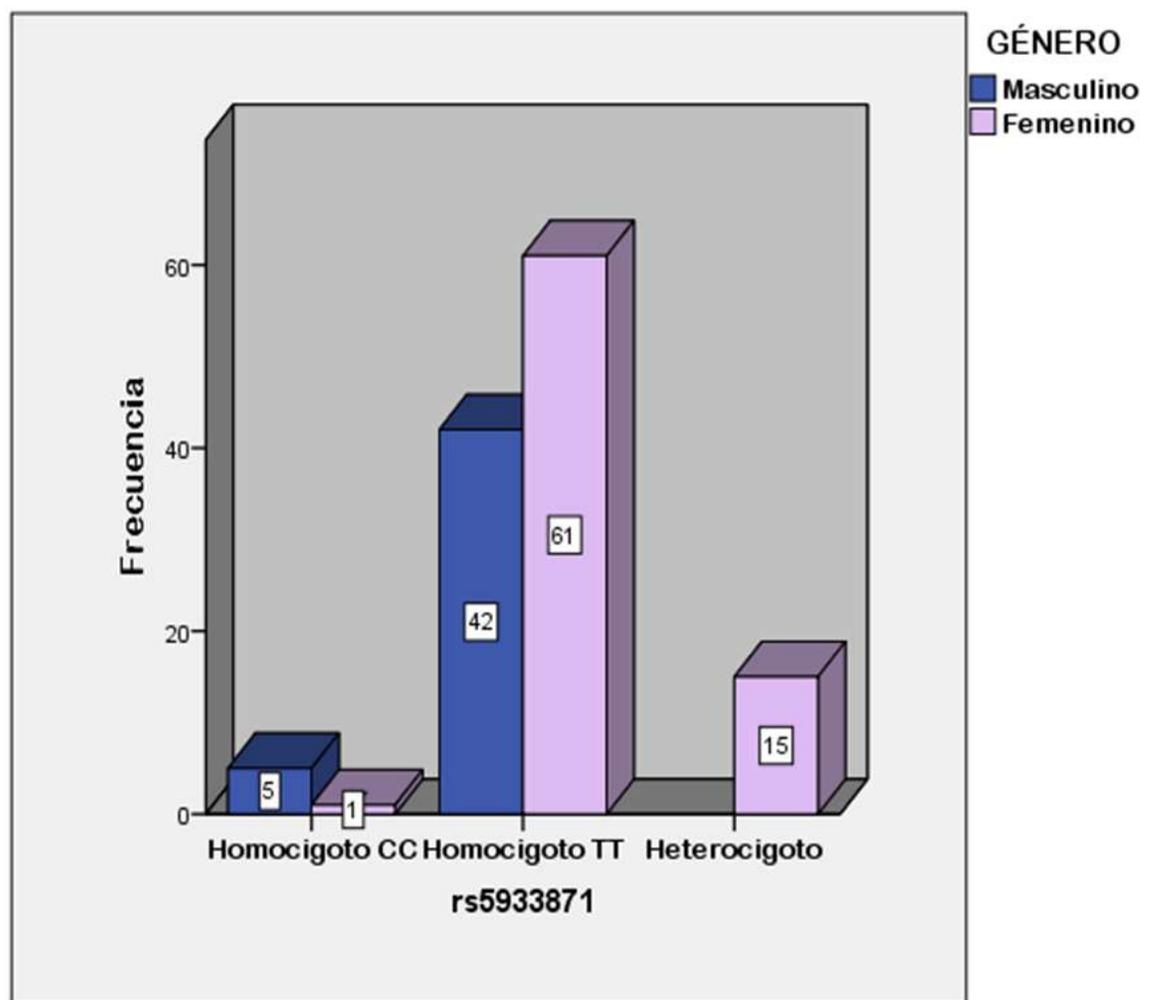
**Figura 33. Relación del índice CPO-D y los genotipos para el SNP rs5934997.**

Referente a la correlación del genotipo del SNP rs17878486 con el índice CPO-D, no se obtuvieron valores significativos, sin embargo, es el que mayor variabilidad presentó (Fig. 34).

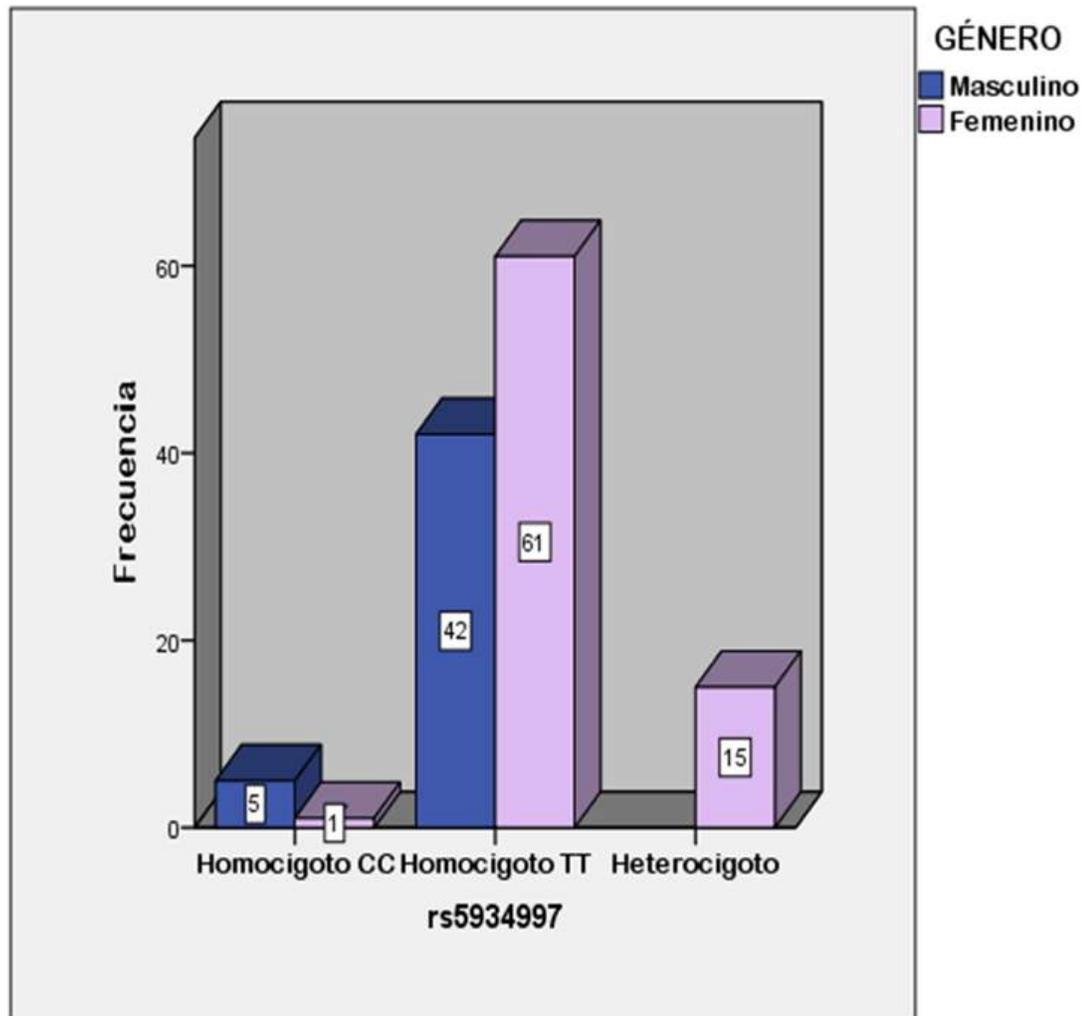


**Figura 34. Resultados de la relación entre los diferentes genotipos del SNP rs17878486 y el índice CPO-D.**

Ahora bien, otra asociación relevante fue la del género con cada uno de los diferentes genotipos de los tres SNP evaluados, y se obtuvo una  $P$ \_valor de 0.001 para el caso de los homocigotos CC para el género masculino y de los heterocigotos con el género femenino (Figs. 35, 36 y 37).

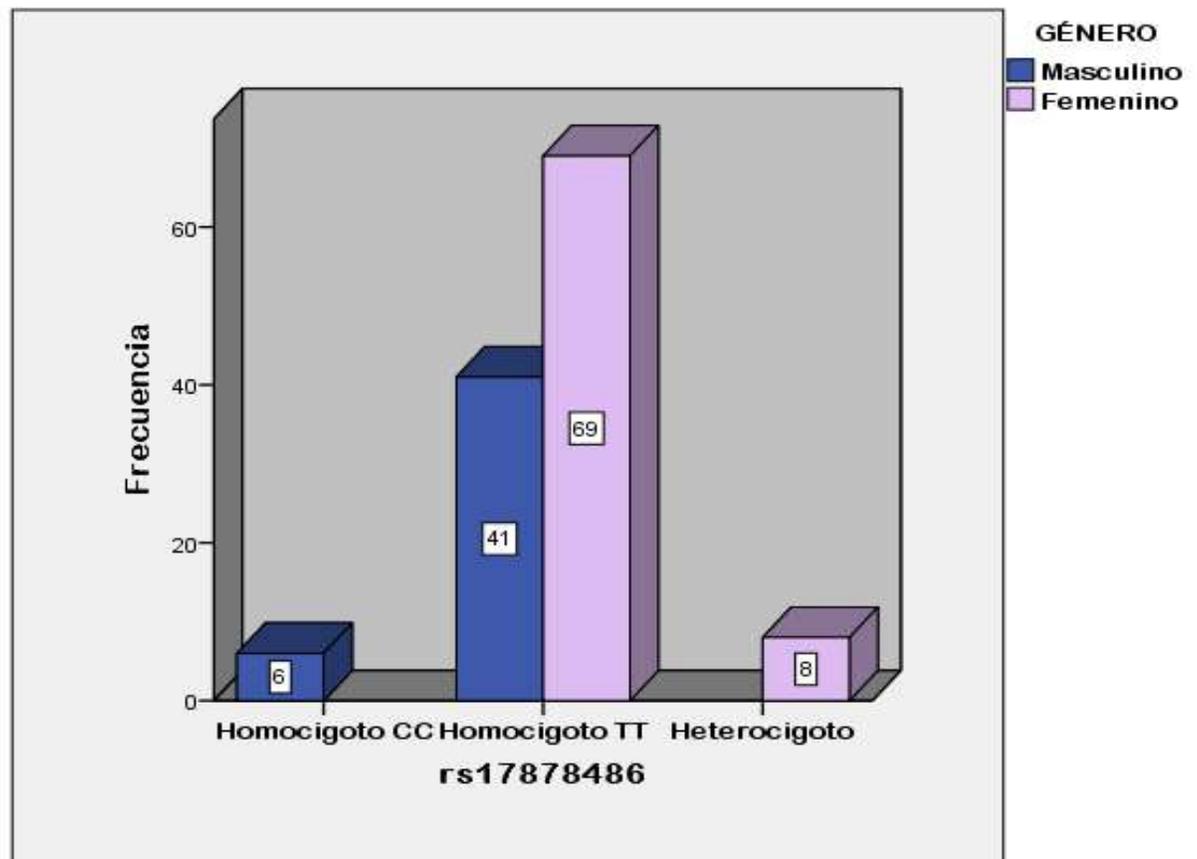


**Figura 35. Relación entre el género y el genotipo para el SNP rs5933871.**



**Figura 36. Relación entre el género y el genotipo para el SNP rs5934997.**

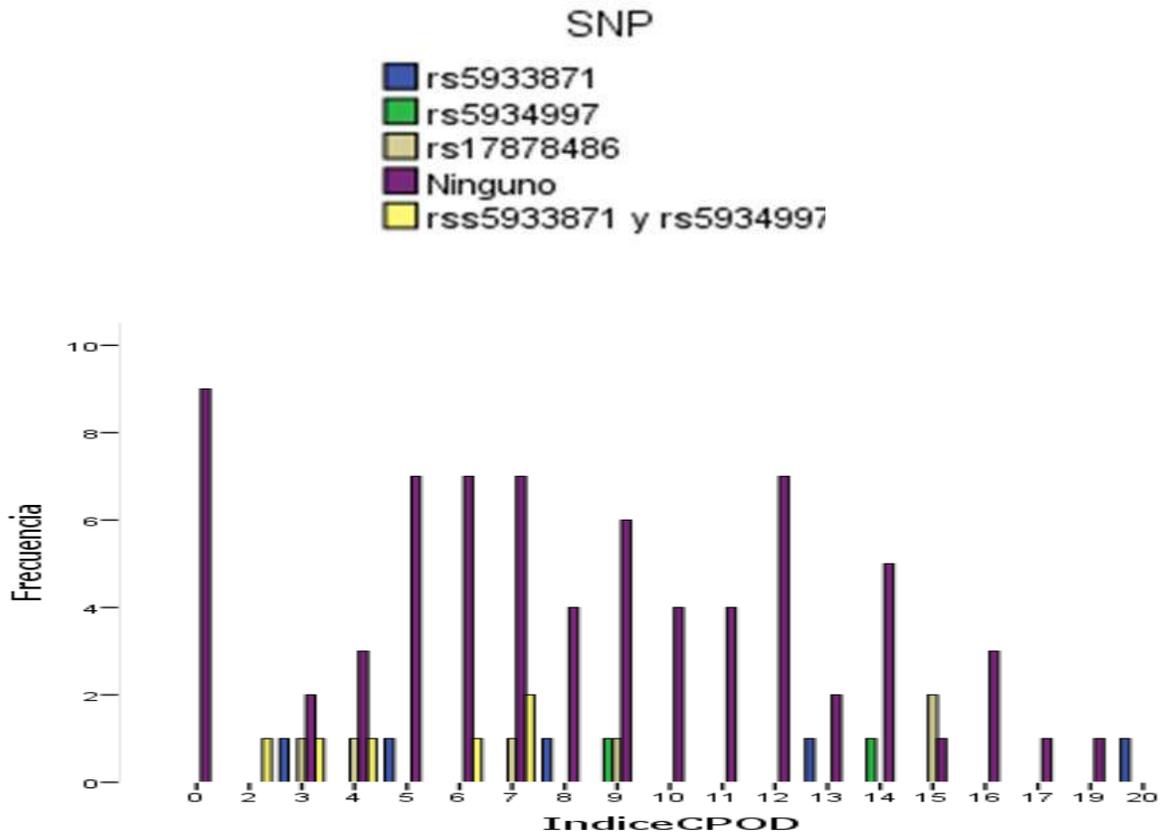
Para esta asociación, también se obtuvo una  $P$ -valor de 0.001 en el caso de los homocigotos CC del género masculino (Fig. 37).



**Figura 37. Relación respecto a los genotipos del SNP rs17878486 asociados al género.**

Por último, otra correlación necesaria y la más importante para nuestro estudio, es la del índice CPO-D con los SNP, donde se obtuvo significancia estadística con una  $P$ -valor de .013; esto, para la asociación del SNP rs5933871 con los índices CPO-D de 13 y 20; con el SNP rs5934997 y los

índices CPO-D de 9 y 14; con el SNP rs17878486 y el índice CPO-D de 15; así como para la presencia simultánea de los SNP rs5933871 y el rs5934997 con índices CPO-D de 7. Al mismo tiempo que el índice CPO-D de cero y la ausencia de polimorfismos (Fig. 38).



**Figura 38. Correlación entre el índice CPO-D y los diferentes SNPs.**

De manera adicional, se hizo un análisis de la frecuencia de genotipos y de alelos para cada uno de los SNPs, y se comparó con los resultados de estudios ya realizados en otras poblaciones; esto, para determinar la

proporción en nuestra población examinada, de individuos con un genotipo concreto. Precisando así, para el SNP rs5933871, la mayor frecuencia de genotipo fue para el homocigoto TT, y para el alelo T (Tabla X).

Tabla X. Genética de poblaciones respecto a la frecuencia genotípica y alélica para el SNP rs5933871.

Especificaciones de la muestra			Genotipo				Alelos	
Grupo Individual	Muestra	Fuente	C	CC	CT	TT	C	T
CEU	120	1G		0.133	0.150	0.717	0.208	0.717
HCB	88	1G				1000		1.000
JPT	88	1G		0.023		0.977	0.023	0.977
YRI	120	1G		0.500	0.233	0.267	0.617	0.383
MEX	124	Estudio			0.0241		0.500	0.500
KR	120	Kang (2011)		0.033	0.033	0.917		

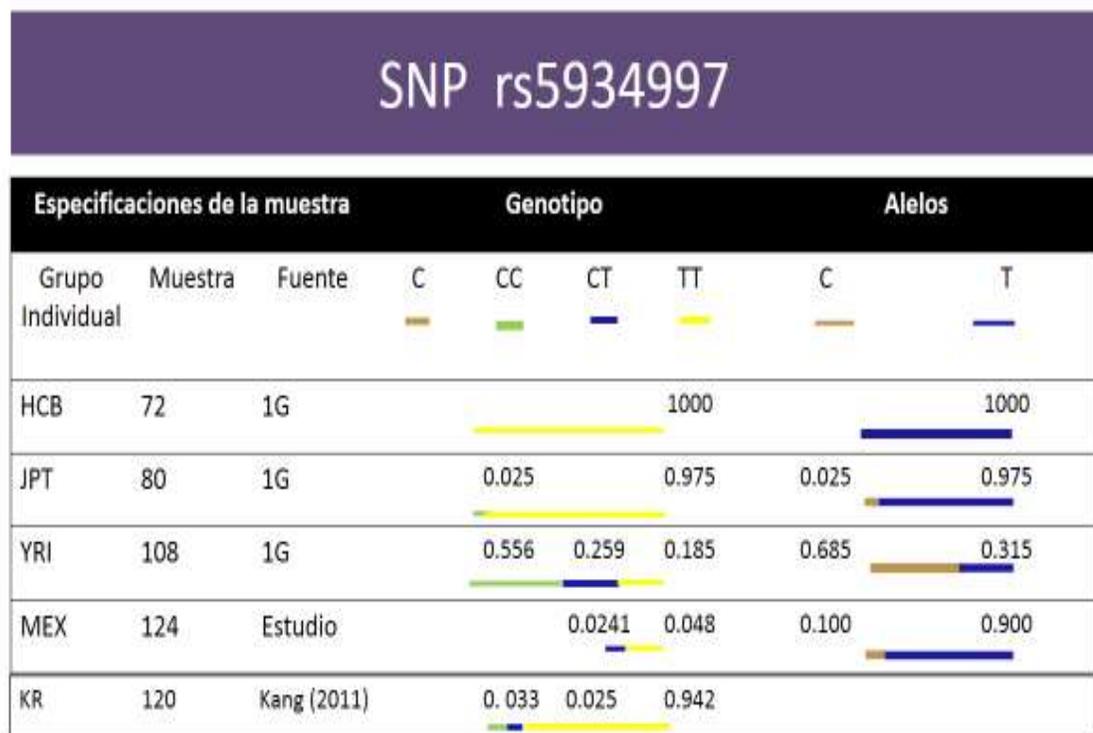
(hapmap.ncbi.nlm.nih.gov, consultado 13 de mayo de 2015)

**CEU: Ancestro europeo; HCB: Chinos, Beijing; JPT: Japoneses, Tokio;**

**YRI: Nigeria; MEX: Mexicanos, este estudio.**

Para el estudio de la frecuencia genotípica y alélica en el SNP rs5934997, la mayor frecuencia de genotipo fue para el homocigoto TT y del alelo T (Tabla XI).

Tabla XI. Genética de poblaciones respecto a la frecuencia genotípica y alélica para el SNP rs5934997.



Variation View (NCBI, consulta 12 de mayo 2015)

**HCB: Chinos, Beijing**

**JPT: Japoneses, Tokio YRI: Nigeria**

**MEX: Mexicanos, este estudio**

Finalmente, para el SNP rs17878486, la mayor frecuencia genotípica fue para el homocigoto TT y para el alelo T, al igual que en los polimorfismos anteriores (Tabla XII).

Tabla XII. Genética de poblaciones respecto a las frecuencias genotípicas y alélicas para el SNP rs17878486.

SNP rs17878486								
Especificaciones de la muestra			Genotipo				Alelos	
Grupo Individual	Muestra	Fuente	C	CC	CT	TT	C	T
Afroamericano	90	AF					0.050	0.950
Caucásico	92	AF					0.270	0.730
MEX	124	Estudio		0.048	0.064	0.888	0.080	0.920
KR	120	Kang (2011)					0.026	0.974

Variation View (NCBI, consultado 12 de mayo 2015)

**MEX: Mexicanos, este estudio**

**KR: Corea del Sur**

---

## VIII. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se analizaron estudiantes pertenecientes a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Se les evaluó la relación entre el estado de salud dental de los individuos de estudio con los polimorfismos asociados a la predisposición genética para padecer caries.

La caries dental es considerada como un grave problema de salud pública, con impacto significativo en la calidad de vida. Causa dolor, y conduce al ausentismo laboral y escolar, afectando además la autoestima del individuo y sus relaciones sociales (Suga *et al.*, 2014).

Es la enfermedad de la cavidad oral de mayor prevalencia, afectando del 60 al 90% de niños en etapa escolar y a la gran mayoría de adultos en los países industrializados (Suga *et al.*, 2014).

Por lo anterior, el índice CPO-D es considerado el indicador fundamental para establecer la prevalencia de caries dental en estudios odontológicos. Dicho índice está actualmente aprobado por la OMS, y fue empleado en este estudio también como punto de comparación con estudios epidemiológicos de diferentes poblaciones, tanto de forma individual, como para su correlación con las diversas variables de estudio.

Así, la prevalencia de caries dental es una medida primordial de la salud bucal, y representa una guía de las perspectivas a largo plazo para una dentición sana y funcional.

La caries dental es la enfermedad infecciosa más extendida en el mundo, afecta del 60 al 90% de niños en edad escolar, y al 85% de los adultos, (Hobdell et al., 2003), y en ese orden de ideas, la Asociación Dental Americana (ADA) reporta que existe una prevalencia de caries a nivel mundial del 80 al 84% (Pitts, 2010).

En el 2013, el sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales (SIVEPAB) encontró una prevalencia de 94.9% al verificar las 32 entidades de nuestro país (Mejía et al., 2014). En ese mismo sentido, en nuestro estudio, se obtuvo una prevalencia de caries del 71.8%, con un valor mínimo de cero y un máximo de 20; con una media de 3.75.

Al índice CPO-D calculado en el presente estudio se le aplicó el Test de Kolmogorov-Smirnov, lo que permitió demostrar que éste no presentaba una distribución normal en la población evaluada, mostrando valores más altos que bajos respecto a los criterios establecidos por la OMS.

De la misma forma, en el gráfico cuantil-cuantil normal sin tendencias se observó que dicho índice no sigue la trayectoria horizontal, debido a que los valores están dispersos en el límite superior; también, al revisar los datos observados respecto a los valores esperados en la distribución, tampoco siguieron la alineación diagonal, demostrando que no hubo normalidad en las puntuaciones del índice CPO-D de la muestra poblacional.

Por último, en el gráfico de caja se sabe que mientras más largos sean los extremos, mayor variabilidad hay de los datos. La mediana de  $0.29 \pm 0.175$

---

se observó en asimetría positiva, por estar más cerca del límite inferior de la caja. Los que también muestra la distribución no normal del índice CPO-D en nuestra población. Así la evaluación del índice CPO-D aquí reportado mediante distintas herramientas estadísticas mostró su falta de distribución normal.

Por lo anterior, para el análisis de los datos epidemiológicos generados se decidió emplear estadística descriptiva, así como la prueba estadística  $\chi^2$  de Pearson, por ser una prueba no paramétrica.

Dentro de los hallazgos de éste estudio se puede resaltar que, a pesar de que los defectos del esmalte, como hipoplasias y opacidades, se han relacionado en estudios previos con la presencia de caries dental, tanto en la dentición temporal como en la permanente (Hidalgo, Duque de Estrada, & Pérez, 2008); en la población aquí analizada no se presentó una asociación significativa.

Por otra parte, en la muestra poblacional de 124 sujetos de éste trabajo el rango de edad osciló entre 18 y 44 años, con una media de 22 años de edad. Cumpliendo esta parte con el objetivo planteado, en cuanto a evaluar la experiencia de caries en adultos jóvenes, y poder establecer así, un panorama más general en este grupo, considerado de riesgo y poco abordado.

Con la finalidad de evaluar la salud dental en función de la edad se dividió a la población de estudio en grupos etarios conforme a los criterios

---

establecidos por la OMS. Al realizar dicha estratificación se observó que entre más jóvenes los sujetos de investigación se presentó un mayor el índice CPO-D. Por otra parte, la incidencia de caries en la población analizada fue prácticamente del 72%. Estos resultados son similares a los encontrados en estudiantes de nivel bachillerato de la ciudad de Oaxaca, con una edad promedio de 17 años, en los que se encontró una prevalencia de caries de 97% y un índice CPO-D promedio de 26.8 (Rivera et al., 2006).

Los valores de Oaxaca y Morelia se encuentran entre los más altos reportados para México para el grupo de edad analizado. Así, el SIVEPAB (2006), reporta que a la edad de 19 años se observan índices CPO-D de 7.3 en promedio, aunque se coincide con este estudio en que en dicho grupo de edad se presenta la más alta presencia de caries.

De la misma forma, en estudiantes de Nayarit con edad promedio de 20.6 años el índice CPO-D reportado fue de 8.45 (Aguilar-Orozco et al., 2009) y en la ciudad de México una población analizada con un promedio de 16 años presentó un valor promedio de 5 (de la Fuente- Hernández et al., 2008).

En trabajos más antiguos se ha reportado que en una población que incluyó varios estados con una edad promedio de aproximadamente 22 años el índice CPO-D fue de 9.21 (Maupomé et al., 1993).

Las razones por las cuales las ciudades de Morelia (éste estudio) y Oaxaca (Rivera et al., 2006) presentan los índices CPO-D más altos, con respecto a otros reportes en población de edad similar, en el resto del país se

---

desconocen, y es algo que sería interesante analizar con mayor detalle a futuro.

Es importante destacar la importancia que tiene la conservación de los dientes para prevenir el edentulismo y preservar la calidad de vida de los adultos, debido a que este problema se relaciona con otras complicaciones de salud, entre las que se encuentran las de tipo nutricional (Lara, Delgadillo, Morales, Garduño, & Pulido, 2011).

La pérdida de piezas dentales repercute de forma negativa en la estética y la función, así como en la calidad de vida del paciente (Sambunjak *et al.*, 2011).

En ese sentido, el porcentaje de piezas perdidas por caries en los sujetos de investigación de éste trabajo fue de 7.3% y el de piezas perdidas por otras causas como traumatismos o tratamientos de ortodoncia, fue de 13.7%, para un total de 21%; mientras que el porcentaje de piezas dentales obturadas fue de 21.8%.

Estos resultados son relativamente cercanos a los reportados para la población adulta en otras partes de México. Así, en Nayarit se ha reportado un porcentaje de 26% de dientes perdidos en la población analizada (Aguilar-Orozco *et al.*, 2006) y en la ciudad de México valores del 31 al 34% entre los años 2003-2005 (de la Fuente- Hernández *et al.*, 2008).

Los participantes en éste estudio fueron de ambos géneros, con un 62.1% de participación del femenino y el restante 37.9% del masculino. Al asociar la variable de género con el índice CPO-D, encontramos que en el

---

índice alto (mayor de 4) la prevalencia fue de 41.94% para el grupo femenino. Existen reportes en los que se sugiere que los cambios fisiológicos asociados a eventos como la pubertad, menstruación, embarazo y menopausia, generan cambios bioquímicos en la composición y en la cantidad de flujo salival, provocando esto un medio ambiente oral más cariogénico en las mujeres que en los hombres (Lukacs & Largaespada, 2006).

De manera interesante, otros estudios en el país realizados en población mayor de 16 años de edad no han encontrado diferencias significativas en el índice CPO-D en relación al género (Rivera *et al.*, 2006).

Por otra parte, el 79% de los participantes, eran del estado de Michoacán, 18.5% de otros estados del país y 2.4% de otro país.

Este aspecto es interesante de comentar ya que la OMS menciona que “existe una amplia documentación sobre la variación de perfiles de caries, en grupos de población diferentes” (Holmgren, 1997). Así, en la población aquí estudiada, observamos que en el emplazamiento urbano se presenta tanto el índice CPO-D alto, con una prevalencia de 59.68%, como el CPO-D moderado con un 19.35%.

Según se ha visto, la salud bucal puede usarse como un indicador cuando se estudian las desigualdades en materia de salud (Medina-Solis *et al.*, 2006). En este estudio el 86.3% de los sujetos presentó un nivel socioeconómico alto, y el 13.7% un nivel medio, lo que indica una muestra muy homogénea en ese sentido.

---

En este propósito, se ha asociado el bajo nivel socioeconómico directamente con los hábitos de higiene y la dieta. Sin embargo, en éste trabajo se encontró que los individuos con un nivel socioeconómico más alto, de acuerdo a la escala de Bronfman empleada, fueron los que presentaron un índice de caries mayor, lo que sugiere que en la población analizada la falta de cultura odontológica no se asocia al poder adquisitivo.

No son muchos los estudios realizados en México en los que se evalúan los factores socioeconómicos en relación al desarrollo de caries, y no existe un reporte en ese sentido en una población de la edad aquí analizada.

En población infantil menor a los 9 años se ha documentado una asociación estadísticamente significativa entre un bajo nivel socioeconómico y la presencia y severidad de caries en Campeche (Segovia-Villanueva, Estrella, Medina, & Mapoumé, 2004) y Navolato, Sinaloa (Villalobos-Rodelo *et al.*, 2007).

Los datos del presente trabajo sugieren que en el país el bajo poder adquisitivo pierde relevancia como factor de salud oral a edades más avanzadas, aunque es necesario realizar análisis más profundos sobre una población más amplia de Morelia y de Michoacán, para poder confirmar dicha aseveración.

Al realizar un análisis de correlación entre las diferentes facultades de las que provenían los individuos incluidos en la investigación con el índice CPO-D, se encontró que en la Facultad de Odontología se presentó el índice

---

CPO-D alto, es decir, mayor a 4.. Esto puede deberse a que el 36.28% de los encuestados son alumnos de primer año en esa Facultad, este dato confirma la necesidad expresada (Solórzano Arévalo, Rocha Navarro, & Lepe Zúñiga, 2007) “*a menor grado escolar en estudiantes de odontología, menor conocimiento preventivo*”. Es esencial mejorar la enseñanza de la prevención dental y la salud oral de la población, como un preludio al cambio esperado (Brown, 2007).

En base a la literatura, el no emplear auxiliares de la higiene, como el enjuague bucal y el hilo dental, va a favorecer la desmineralización y la presencia de caries (Berglund & Small, 1990); esto fue confirmado en nuestro estudio, donde se mostró mayor índice CPO-D en quienes no se apoyan en ellos, con una frecuencia de 36.29% de la población evaluada.

En igual forma, la frecuencia del cepillado dental así como la calidad, influyen en el índice CPO-D (Pita *et al.*, 2009). Los estudiantes de las diversas facultades mencionaron cepillarse los dientes con una frecuencia media y mostraron un alto índice de caries.

En la misma línea, quienes reportaron una frecuencia mayor de cepillado, tres o más veces al día, también mostraron un índice CPO-D alto; lo que sugiere que la técnica de cepillado no es la correcta, o que el tiempo que dedican a esta práctica no es el suficiente para eliminar la placa dentobacteriana.

---

Según se ha reportado, es más importante la minuciosidad y el tiempo que se dedica al cepillado, que la técnica empleada (Miñana & Prevlnfad., 2011).

Se encontró consistente la asociación entre la presencia de caries y la ingesta de golosinas, en los participantes del estudio, donde la prevalencia de sujetos con índice alto y que consumían golosinas fue de 58.87%, también en concordancia con lo ampliamente reportado (Almerich & Montiel, 2004). En este tenor, la secuencia y frecuencia de consumo están muy ligadas a la incidencia de caries, siendo que el consumo de azúcares entre comidas representa la mayor peligrosidad en la incidencia de caries.

Por ello, la frecuencia de la ingesta de alimentos cariogénicos sobre todo entre comidas, tiene una fuerte relación con el riesgo de caries, pues favorece cambios en el pH, lo que incrementa la probabilidad de desmineralización del esmalte (González, González, & González, 2013).

En función de lo anterior se hizo la correlación del género con el consumo de golosinas, mostrando que el 53.22% perteneciente al género femenino, si consumen golosinas, sumándose esto a la tendencia de mayor prevalencia de caries en mujeres, en la muestra poblacional analizada.

Nuestros resultados mostraron que aquellos que mencionaron no tener adicciones, tenían un índice alto de caries, por lo que no hay coincidencia con lo reportado en la literatura referente a que “la patología dental está directamente relacionada con el consumo activo de drogas” (Molendijk,

---

Horst, Kasbergen, Truin, & Mulder, 1996). Sin embargo, hubo una asociación significativa del género femenino y ninguna adicción, así como del género masculino con el consumo tanto de tabaco como de alcohol ( $P_{\text{valor}}$  de 0.003).

Las causas primarias de las patologías de cavidad oral son variadas, pero encuentran su origen principalmente en las marcadas desigualdades que persisten en el acceso a la atención odontológica (Glick, 2011), y corroborando esto en nuestro estudio, la historia de caries de cada sujeto de investigación, está en íntima relación con la mala o nula frecuencia con que acuden con el odontólogo, con una  $P_{\text{valor}}$  de 0.044.

En ese mismo sentido, se asoció la frecuencia de atención odontológica con el género y con la frecuencia de cepillado dental; encontrándose que tanto el género masculino como el femenino, acuden a consulta dental de manera poco frecuente, es decir, a menos que exista dolor en alguna pieza dental.

Con referencia al cepillado dental, en los grupos de alta, media y baja frecuencia, todos manifestaron mala asistencia a la consulta odontológica. Las personas terminan acudiendo a la revisión dental principalmente por el dolor que se produce por el proceso de destrucción del diente, debido a la caries en estado avanzado, lo que frecuentemente requiere de la extracción dentaria. Esto refleja la utilidad del índice CPO-D para evaluar la frecuencia, y sobre todo las necesidades de atención bucodental (Lara *et al.*, 2011).

---

En este proyecto no se encontró relación directa con la presencia de caries, de piezas obturadas y la ausencia de algunas piezas dentales, con la existencia de signos y síntomas de la articulación témporo mandibular, a diferencia de reportes previos en la literatura (Martínez-Brito et al., 2009), por lo que no se coincide con reportes preliminares.

En la literatura se han analizado diferentes regiones genéticas con la finalidad de encontrar marcadores asociados al desarrollo de caries dental (Deeley et al., 2008); (Gasse et al., 2013). Por lo anterior, en el presente trabajo se decidió utilizar una de las regiones genéticas en las que se han encontrado resultados positivos (Kang et al., 2011). Además se buscó correlacionar los polimorfismos del gen analizado con los datos epidemiológicos generados.

La caracterización genética de la población de estudio mostró que tanto para el SNP rs5933871 como para el rs5934997 el genotipo homocigoto TT presentó una frecuencia de 83% (0.83), el heterocigoto 12% (0.12) y el homocigoto de CC 5% (0.05). Para el SNP rs17878486 el análisis mostró un 89% de homocigotos TT, un 6% de heterocigotos y un 5% de homocigotos CC.

Las frecuencias de genotipos para el SNP rs5933871 aquí encontradas son similares a las reportadas para población europea con 0.717, 0.150 y 0.133 para los genotipos TT, CT y CC, respectivamente (Kang et al., 2011). Estos valores contrastan con las frecuencias de cada genotipo encontradas en otras regiones del mundo. En particular las poblaciones asiáticas muestran

---

frecuencias contrastantes con los datos europeos y los resultados del presente trabajo.

Así, para habitantes de China se ha documentado una frecuencia del 100% (1.00) del genotipo TT; mientras que en japoneses solo se han documentado los genotipos CC (0.023) y TT (0.977), sin presencia de heterocigotos (Kang *et al.*, 2011). Para el caso de Corea del Sur, las frecuencias de los genotipos CC, CT y TT son 0.033, 0.033 y 0.917, respectivamente. Por último, las poblaciones del África subsahariana muestran una distribución más homogénea de los tres genotipos, con frecuencias de 0.500, 0.233 y 0.267 para CC, CT and TT, respectivamente (Kang *et al.*, 2011).

En relación a la frecuencia de genotipos asociados al SNP rs5934997, los valores reportados en este trabajo también difieren de los encontrados en poblaciones de otras regiones geográficas. En el caso de Asia, China presenta una frecuencia de 1.00 para el genotipo TT; los datos para Japón son de 0.025 y 0.975 para los genotipos CC y TT respectivamente; mientras que para Corea del sur las frecuencias encontradas son de 0.033, 0.025 y 0.942 para CC, CT y TT, respectivamente (Kang *et al.*, 2011). Para la población del África subsahariana las frecuencias de los genotipos CC, CT and TT son 0.556, 0.259 y 0.185, concernientemente.

Para el caso del SNP rs17878486, no se encontró en la literatura datos de frecuencias de genotipos de otras poblaciones con los cuales comparar, ya

---

que solo se tienen datos de alelos. Así, para la población afroamericana se tienen frecuencias de 0.050 y 0.950 para los alelos C y T, respectivamente, los cuales son similares a los encontrados en Corea del Sur 0.026 y 0.974 (Kang *et al.*, 2011). Estas frecuencias contrastan con los de la población caucásica de 0.270 y 0.730 para C y T, mutuamente.

En los resultados del presente trabajo, tomando en cuenta únicamente los valores de los homocigotos, se tendría una frecuencia de alelos de 0.89 y 0.05 para T y C, respectivamente. Ahora bien, si a cada homocigoto se le suma la frecuencia de heterocigotos, los valores de frecuencia alélica serían de 0.95 (0.89 + 0.06) y 0.11 (0.05 + 0.06) para los alelos T y C, respectivamente. Así, en éste caso en particular los valores de frecuencia de la población de México (Morelia) son más cercanos a los de la población coreana y afroamericana, que a los de la población caucásica.

Estos resultados muestran claramente que existen diferencias significativas asociadas a la distribución de genotipos de los SNPs rs5933871, rs5934997 y rs17878486 del gen AMELX entre distintos grupos étnicos; también es claro que dependiendo del SNP, la población de México (Morelia) puede estar más cerca de la población europea o asiática.

Hasta ahora, el único estudio llevado en ese sentido en Latinoamérica es el del presente trabajo, por lo que queda por determinar si la distribución de genotipos aquí encontrada se comparte con otros grupos étnicos de Sudamérica.

---

El índice CPO-D de cero mostró una asociación estadística significativa con los homocigotos TT para los SNPs rs5933871 y rs5934997. De la misma forma, para ambos polimorfismos se encontró una asociación positiva de los heterocigotos con índices CPO-D de 13 y 20 ( $P_{\text{valor}}$  de 0.014).

En relación al SNP rs17878486 y la asociación de los distintos genotipos con el índice CPO-D, se observó que en los homocigotos TT se presentó mayor variedad en los índices, partiendo del cero hasta el veinte; sin embargo, en este SNP no se obtuvieron valores de correlación estadísticamente significativos.

Los estudios en los que se ha intentado relacionar los SNPs aquí analizados con la predisposición genética al desarrollo de caries son contrastantes.

Los SNP rs5933871 y rs5934997 han sido correlacionados con la susceptibilidad a caries en población coreana que estuvo expuesta al agua fluorada durante su infancia (Kang et al., 2011).

En el presente trabajo es el primero en el que se encuentra que el genotipo homocigoto TT para ambos SNPs correlaciona con baja susceptibilidad a caries, mientras que el genotipo heterocigoto con alta susceptibilidad.

El SNP rs17878486 ha sido asociado con el riesgo de padecer caries en población maya de Guatemala (Deeley et al., 2008) y niños turcos (Patir et al.,

---

2008); sin embargo, al igual que en el presente estudio, no se encontró dicha asociación en adolescentes y adultos coreanos (Kang *et al.*, 2011), y niños franceses (Gasse *et al.*, 2013).

Se ha documentado que algunas mutaciones y deleciones en el gen de amelogenina pueden originar variantes de amelogenesis imperfecta ligadas al cromosoma X (Urzúa *et al.*, 2005). Aunque tanto el cromosoma X como el Y poseen alelos del gen de amelogenina, la secuencia de la proteína resultante y los niveles de transcripción difieren entre los genes de ambos cromosomas (Ferraro y Vieira, 2010); particularmente en éste último parámetro los niveles de transcrito del gen del cromosoma Y representan únicamente el 10% de los niveles del gen en el cromosoma X (Ferraro & Vieira, 2010).

Es por esto que en el presente trabajo se buscaron relaciones entre los genotipos de los polimorfismos del gen AMELX y el género. Los resultados obtenidos mostraron asociación entre los SNPs rs5933871 y rs5934997 y los homocigotos CC para el género masculino y con los heterocigotos del género femenino. En el caso del SNP rs17878486, este mostró asociación con los homocigotos CC del género masculino.

Estudios previos en los que se ha buscado asociación de éstos SNPs con caries, no se ha evaluado la distribución de genotipos con el género (Patir *et al.*, 2008; Kang *et al.*, 2011; Gasse *et al.*, 2013), algo que sería interesante de analizar en futuros estudios en distintas regiones y grupos étnicos.

Al revisar la localización de los polimorfismos analizados en este trabajo se observó que están ubicados en una región llamada *splice site* o sitio de empalme, que va de la posición 11.261.595 a la 11.303.135 del gen AMELX. Esto sugiere que uno de los posibles efectos de estos SNPs sería una alteración en el *splice site* que puede impedir la eliminación del intrón durante el proceso de maduración del RNA mensajero (RNAm), generando un RNAm más largo, y por consecuencia una proteína de mayor tamaño que seguramente tendría alterada su función.

No obstante, esto no excluye la posibilidad de que la proteína sea funcional, pero con una eficiencia disminuida; ni tampoco de que al alterarse los sitios de corte y empalme se generen diversos RNAm que lleven a la traducción de proteínas con funciones diversas e incluso antagónicas.

## **IX. CONCLUSIÓN**

La presencia de polimorfismos en el gen AMELX está asociada con la susceptibilidad a caries en la población analizada, por lo tanto, se acepta la hipótesis de trabajo ( $H_i$ ) y se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ).

## **X. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- A pesar del número importante de estudiantes del nivel superior de la UMSNH, solamente se obtuvo una muestra por conveniencia de 124 sujetos.
  
- Por otra parte, no se tomaron radiografías con aleta mordible en los sujetos de investigación, por lo que caries interproximales incipientes pudieron pasar desapercibidas.

---

## **XI. PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO**

- Es necesario analizar otros SNPs en regiones codificantes del AMELX, así como otras regiones genéticas asociadas a caries en la población de Michoacán, con la finalidad de evaluar de una manera más robusta la distribución poblacional de los polimorfismos asociados a caries.
  
- La inclusión de un grupo de edad más amplio en una mayor muestra poblacional permitiría conocer con mayor precisión los riesgos de desarrollar caries asociados a la edad y a distintos factores socioeconómicos, lo que sin duda permitiría campañas de salud oral más efectivas.
  
- El análisis de variantes funcionales de éste y otros genes asociados a caries permitiría generar hipótesis sobre cómo el proceso de dentición, y particularmente la mineralización del esmalte, pueden influir en la susceptibilidad genética a la caries.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar-Orozco, N., Navarrete-Ayón, K., Robles-Romero, D., Aguilar-Orozco, S., & Rojas-García, A. (2009). Dientes sanos, cariados, perdidos y obturados en los estudiantes de la Unidad Académica de Odontología de la Universidad Autónoma de Nayarit. (Vol. 1, pp. 27-32): Revista Odontológica Latinoamericana.
- Almerich, J., & Montiel, J. (2004). Encuesta sobre hábitos higiénicos orales en la población adolescente de la Comunidad Valenciana. *11*, 195-201. Retrieved from Scielo website:
- Becerik, S., Cogulu, D., Emingil, G., Han, T., Hart, P. S., & Hart, T. C. (2009). Exclusion of Candidate Genes in Seven Turkish Families With Autosomal Recessive Amelogenesis Imperfecta. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *149A*(7), 1392-1398. doi:10.1002/ajmg.a.32885
- Belda-Ferre, P., Alcaraz, L., Cabrera-Rubio, R., Simón-Soro, A., Pignatelli, M., & Mira, A. (2012). The oral metagenome in health and disease. *The ISME Journal*, *6*, 46-56.
- Berglund, L. J., & Small, C. L. (1990). Effective oral hygiene for orthodontic patients. *Clin Orthod, Boulder*, v. 24, no. 5, p.15-20, 1990. *Journal of Clinical Orthodontics*, *24*, 315-320. Retrieved from MEDLINE website:
- Bleicher, F., Couble, M. L., Farges, J. C., Couble, P., & Magloire, H. (1999). Sequential expression of matrix protein genes in developing rat teeth. *Matrix Biology*, *18*(2), 133-143. doi:10.1016/s0945-053x(99)00007-4
- Bretz, W. A., Corby, P. M., Schork, N. J., Robinson, M. T., Coelho, M., Costa, S., . . . Hart, T. C. (2005). Longitudinal analysis of heritability for dental caries traits. *Journal of Dental Research*, *84*(11), 1047-1051.
- Brown, J. P. (2007). A New Curriculum Framework for Clinical Prevention and Population Health, with a Review of Clinical Caries Prevention Teaching in U.S. and Canadian Dental Schools. *Journal of Dental Education*, *71*, 572-578.
- Caratti, S., Voglino, G., Cirigliano, V., Ghidini, A., Taulli, R., Torre, C., & Robino, C. (2009). Amplification failure of the amelogenin gene (AMELX) caused by a primer binding site mutation. *Prenatal Diagnosis*, *29*(12), 1180-1182. doi:10.1002/pd.2389
- Carletto-Körber, F., González-Ittig, R., Jiménez, M., & Cornejo, L. (2011). Estudio genotípico de *Streptococcus mutans* en binomios madre-niño. *Oral-B NEWS*, *14*.
- Chernoff, H., & Lehmann, E. L. (1954). The use of maximum likelihood estimates in tests for goodness-of-fit *The Annals of Mathematical Statistics*, *25*, 579-586. doi:10.1214/aoms/1177728726
- Chorley, B. N., Wang, X., Campbell, M. R., Pittman, G. S., Noureddine, M. A., & Bell, D. A. (2008). Discovery and verification of functional single nucleotide polymorphisms in regulatory genomic regions: Current and developing technologies. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, *659*(1-2), 147-157. doi:10.1016/j.mrrev.2008.05.001

- Collier, P. M., Sauk, J. J., Rosenbloom, J., Yuan, Z. A., & Gibson, C. W. (1997). An amelogenin gene defect associated with human X-linked amelogenesis imperfecta. *Archives of Oral Biology*, *42*(3), 235-242. doi:10.1016/s0003-9969(96)00099-4
- Contreras, E., Sifuentes, C., de la Fuente, J., Acosta, L., & Villanueva, M. (2015). Determinantes sociales y estado de la dentición en escolares de San Felipe del Progreso, estado de México. *Entreciencias DIÁLOGOS EN LA SOCIEDAD DEL CONOCIMIENTO*, *3*, 3-12. www.entreciencias.enes.unam.mx
- de la Fuente-Hernández, J., González de Cossío, M., Ortega-Maldonado, M., & Sifuentes-Valenzuela, C. (2008). Caries y pérdida dental en estudiantes preuniversitarios mexicanos. *Salud Pública*, *50*, 235-240.
- Deeley, K., Letra, A., Rose, E. K., Brandon, C. A., Resick, J. M., Marazita, M. L., & Vieira, A. R. (2008). Possible association of amelogenin to high caries experience in a guatemalan-mayan population. *Caries Research*, *42*(1), 8-13. doi:10.1159/000111744
- Díaz Cárdenas, S., Arrieta Vergara, K., & González Martínez, F. (2011). Factores Familiares asociados a la presencia de Caries Dental en Niños Escolares de Cartagena, Colombia. *Revista Clínica de Medicina Familiar*, *4*, 100-104. Retrieved from Scielo website:
- Eng, G., Chen, A., Vess, T., & Ginsburg, G. S. (2012). Genome technologies and personalized dental medicine. *Oral Diseases*, *18*(3), 223-235. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01876.x
- Fejerskov, O. (2004). Changing paradigms in concepts on dental caries: Consequences for oral health care. *Caries Research*, *38*(3), 182-191. doi:10.1159/000077753
- Ferraro, M., & Vieira, A. (2010). Explaining Gender Differences in Caries: A Multifactorial Approach to a Multifactorial Disease. *Journal of Dentistry*, *2010*, 1-5. doi:10.1155/2010/649643
- Gasse, B., Grabar, S., Lafont, A. G., Quinquis, L., Vital, S. O., Davit-Beal, T., . . . Chaussain, C. (2013). Common SNPs of AmelogeninX (AMELX) and Dental Caries Susceptibility. *Journal of Dental Research*, *92*(5), 418-424. doi:10.1177/0022034513482941
- Gati, D., & Vieira, A. (2011). Elderly at Greater Risk for Root Caries: A look at the Multifactorial Risks with Emphasis on Genetics Susceptibility. *International Journal of Dentistry*. doi:10.1155/2011/647168
- Glick, M. (2011). *Visión 2020 de la FDI. Delinear el futuro de la salud bucodental*. Retrieved from www.fdiworldental.org
- González, A. M., González, B. A., & González, E. (2013). Salud dental: relación entre la caries dental y el consumo de alimentos. *Nutrición Hospitalaria*, *28*, 64-71.
- Hakuei, A., Yasuhiro, I., Ken, O., Hiroo, M., & Pao-Li, W. (2010). Genetic polymorphism of the salivary mucin gene MUC7 in severe caries in Japanese pediatric patients (Vol. 20, pp. 152-157): *Pediatric Dental Journal*.
- Hidalgo, I., Duque de Estrada, J., & Pérez, J. (2008). La caries dental. Algunos de los factores relacionados con su formación en niños. *Revista Cubana de Estomatología*, *45*.
- Hobdell, M., Petersen, P. E., Clarkson, J., & Johnson, N. (2003). Global goals for oral health 2020. *International Dental Journal*, *53*, 285-288.

- Holmgren, C. J. (1997). Encuestas de salud bucodental. In O. M. d. l. Salud (Ed.), *Métodos Básicos* (4a. ed., pp. 84). Malta.
- Kang, S. W., Yoon, I., Lee, H. W., & Cho, J. (2011). Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral Diseases*, 17(4), 399-406. doi:10.1111/j.1601-0825.2010.01766.x
- Lara, N., Delgadillo, H., Morales, S., Garduño, M., & Pulido, M. (2011). Necesidades insatisfechas de atención odontológica en trabajadores de la costura en México D.F. *Salud de los Trabajadores*, 19. Retrieved from Scielo website:
- Lee, K.-E., Lee, S.-K., Jung, S.-E., Song, S., Cho, S., Lee, Z., & Kim, J.-W. (2011). A novel mutation in the AMELX gene and multiple crown resorptions. *European Journal of Oral Sciences*, 119(1), 324-328. doi:10.1111/j.1600-0722.2011.00858.x
- Lukacs, J. R., & Largaespada, L. L. (2006). Explaining Sex Differences in Dental Caries Prevalence: Saliva, Hormones, and "Life-History" Etiologies. *American Journal of Human Biology*, 18, 540-555. doi:10.1002/ajhb.20530
- López Torres, G. (2009). *Detección Genético Molecular y Diversidad Genética de Streptococcus mutans de la cavidad oral en niños con caries*. (Maestría en Ciencias de la Salud), Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán.
- Martínez, M., García, E., Campos, J., Granados, M. E., & Farías, A. (2006). MUTACIONES. In U. M. d. S. N. d. Hidalgo & S. d. E. Pública-PROMEP (Eds.), *Principios de Biología Molecular* (Primera ed., pp. 131-135).
- Martínez-Brito, I., Toledo, T., Prendes, A., Carvajal, T., Delgado, A., & Morales, J. (2009). Factores de riesgo en pacientes con disfunción témporomandibular. *Revista médica electrónica*, 31. [http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/año%202009/vol4%2009/tema 04.htm](http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/año%202009/vol4%2009/tema%2004.htm)
- Maupomé, G., Borges, S. A., Ledesma, C., Herrera, R., Leyva, E., & Navarro, A. (1993). Prevalencia de caries en zonas rurales y periurbanas marginadas. *Salud Pública*, 35, 357-367.
- Medina-Solis, C. E., Maupome, G., Pelcastre-Villafuerte, B., Avila-Burgos, L., Vallejos-Sanchez, A. A., & Casanova-Rosado, A. J. (2006). Socioeconomic inequalities in oral health: dental caries in 6 to 12 year-old children. *Revista De Investigacion Clinica*, 58(4), 296-304.
- Mejía, A., González, M., & Lomelí, G. (2014). *Resultados del sistema de vigilancia epidemiológica de patologías bucales (SIVEPAB) 2013*. México.
- Mendoza-Barrera, C. (2005). Estudio de interacciones de Estaterina con superficie de hidroxiapatita: Análisis de superficie (Vol. 18, pp. 31-34): Sociedad Mexicana de Ciencias y Tecnología de Superficies y Materiales.
- Miñana, V., & Prevlfnad., G. (2011). Promoción de la salud bucodental. *Revista Pediatría de Atención Primaria*, XIII, 435-458. Retrieved from Scielo website:
- Molendijk, B., Horst, G. T., Kasbergen, M., Truin, G. J., & Mulder, J. (1996). Dental health in Dutch drug addicts. 24, 117-119. Retrieved from Community Dentistry and Oral Epidemiology website: [www.readcube.com](http://www.readcube.com)
- Monterde, C. M. E., Delgado, R. J., & Espejel, M. M. (2002). Desmineralización-Remineralización del Esmalte Dental. *Revista de la Asociación Dental Mexicana*, 6, 220-222.

- Negroni, M. (2009). *Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica* (M. Panamericana Ed. 2 ed.). Buenos Aires, Argentina.
- Peres, M. A., & Barros, A. J. (2009). Life course dental caries determinants and predictors in children aged 12 years: a population-based birth cohort. (Vol. 37, pp. 123-133): *Journal of Evidence-Based Dental Practice*.
- Pita, S., Pombo, A., Suárez, J., Novio, S., Rivas, B., & Pértega, S. (2009). Relevancia clínica del cepillado dental y su relación con la caries. *Atención Primaria, 42*, 372-379. Retrieved from Elsevier website: doi:10.1016/j.aprim.2009.10.014
- Pitts, N. B. (2010). Defining Dental Caries for 2010 and Beyond. *Dental Clinics of North America, 54*, 469-478.
- Rivera, G., Martínez, J., & Hernández, E. (2006). Caries dental e higiene bucal en adolescentes. *Revista de la Asociación Dental Mexicana, 52*, 4.
- Sambunjak, D., Nickerson, J. W., Poklepovic, T., Johnson, T. M., Imai, P., Tugwell, P., & Worthington, H. V. (2011). Uso de hilo dental para el tratamiento de las periodontopatías y caries dentales en adultos. (12). Retrieved from Cochrane Database of Systematic website: www.thecochranelibrary.com doi:10.1002/14651858.CD008829
- Santos, M., Hart, P. S., Ramaswami, M., Kanno, C., Hart, T. C., & Line, S. (2007). Exclusion of known gene for enamel development in two Brazilian families with amelogenesis imperfecta. *Head & Face Medicine, 3*, 8. Retrieved from BioMed Central website: doi:10.1186/1746-160X-3-8
- Segovia-Villanueva, A., Estrella, R., Medina, C., & Mapoumé, G. (2004). Severidad de caries y factores asociados en preescolares de 3-6 años de edad en Campeche, México. *Salud Pública, 7*, 56-69.
- Shaffer, J. R., Wang, X., DeSensi, R. S., Wendell, S., weyant, R. J., Cuenco, K. T., . . . Marazita, M. L. (2012). Genetic Susceptibility to Dental Caries on Pit and Fissure and Smooth Surfaces. *Caries Research, 46*, 38-46. doi:10.1159/000335099
- Shimizu, T., Ho, B., Deeley, K., Briseno-Ruiz, J., Faraco, I. M., Jr., Schupack, B. I., . . . Vieira, A. R. (2012). Enamel Formation Genes Influence Enamel Microhardness Before and After Cariogenic Challenge. *Plos One, 7*(9). doi:10.1371/journal.pone.0045022
- Soames, J., & Southern, J. (2005). Dental Caries. In O. U. Press (Ed.), *Oxford Medical Publications. Oral Pathology*. (4 ed., pp. 19-32).
- Solórzano Arévalo, I., Rocha Navarro, M. L., & Lepe Zúñiga, V. J. (2007). Salud Oral en estudiantes de odontología de México. *Asociación Dental Mexicana, LXIV*, 187-191.
- Suga, U. S. G., Terada, R. S. S., Ubaldini, A. L. M., Fujimaki, M., Pascotto, R. C., Batilana, A. P., . . . Rodrigues, C. G. (2014). Factors That Drive Dentists towards or Away from Dental Caries Preventive Measures: Systematic Review and Metasummary. *Plos One, 9*(10). doi:10.1371/journal.pone.0107831
- Tannure, P. N., Kuechler, E. C., Lips, A., Costa, M. d. C., Luiz, R. R., Granjeiro, J. M., & Vieira, A. R. (2012). Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience. *Journal of Dentistry, 40*(5), 381-386. doi:10.1016/j.jdent.2012.01.015
- Urzúa, B., Ortega, A., Rodríguez, L., & Morales, I. (2005). Genetic, clinical and molecular analysis of a family affected by amelogenesis imperfecta. *Revista Médica de Chile, 133*, 1331-1340. www.scielo.cl/pdf/rmc/v133n11/art09.pdf

- 
- Vieira, A., Gibson, C., Deeley, K., Xue, H., & Li, Y. (2015). Weaker Dental Enamel Explains Dental Decay. *PLOS ONE*, 10. doi:10.1371/journal.pone.0124236
- Vieira, A. R. (2012). Genetics and Caries - Perspectives. *Brazilian Oral Research*, 26, 7-9.
- Villalobos-Rodelo, J., Medina-Solís, C., Maupomé, G., Pontigo-Loyola, A., Lau-Rojo, L., & Verdugo-Barraza, L. (2007). Caries dental en escolares de una comunidad del noroeste de México con dentición mixta y su asociación con algunas variables clínicas, socioeconómicas y sociodemográficas. *Revista de Investigación Clínica*, 59, 256-267.
- Wang, X., Shaffer, J. R., Zeng, Z., Begum, F., Vieira, A. R., Noel, J., . . . Marazita, M. L. (2012). Genome-wide association Scan of dental caries in the permanent dentition. *BMC Oral Health*, 10. Retrieved from BioMed Central website: Ethical principles for medical research on human beings, (2000).
- Zelada Silva, W. (2009). Amelogénesis. es.scribd.com.

## **XIII. ANEXOS Y GLOSARIO DE TÉRMINOS**

---

## **ANEXO A. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del protocolo: **POLIMORFISMOS EN EL GEN AMELX ASOCIADOS CON LA SUSCEPTIBILIDAD A CARIES EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS**

Investigador principal: **D. en C. MA. SOLEDAD VÁZQUEZ GARCIDUEÑAS**

Sede donde se realizará el estudio: **Laboratorio de genética molecular microbiana. División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez".**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente:  
\_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar de forma voluntaria, en este estudio de investigación. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La caries dental es un grave problema de salud pública, que ocasiona alteraciones no sólo a nivel local como destrucción del diente y dolor, también a nivel general como trastornos digestivos e incluso cardiacos.

### **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.**

La finalidad es identificar los genes que puedan estar participando en el desarrollo de la caries en la población michoacana.

### **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO.**

Este estudio permitirá conocer el estado de salud oral de los pacientes y su susceptibilidad a padecer caries, para que con el conocimiento obtenido se puedan elaborar estrategias que ayuden a disminuir esta enfermedad y beneficiar al resto de la población.

---

#### **4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.**

En caso de aceptar participar en el estudio se le aplicará una encuesta donde se le preguntará sobre usted, sus hábitos de higiene y alimentación, nivel socio económico y antecedentes odontológicos y médicos.

Se hará una inspección de la cavidad oral, para establecer el número de piezas cariadas, perdidas y obturadas, con espejo y sonda de exploración estériles.

Se le realizará toma de muestra de sangre (3 a 5 ml), con una jeringa estéril, a partir de la vena de uno de los brazos.

Esto con las correspondientes medidas de prevención de la infección, para garantizar que el acceso a la vena sea con seguridad.

Una vez extraída la muestra de sangre se colocará un apósito sobre el lugar de punción, para facilitar la coagulación.

Por otra parte se realizará un raspado de la mucosa de cavidad oral con un hisopo estéril.

Las muestras se llevarán al laboratorio para el proceso de análisis.

#### **5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Los riesgos predecibles que pueden surgir después que se realizó la toma de la muestra sanguínea son complicaciones leves y localizadas como dolor, inflamación, enrojecimiento, moretones, o incluso infección. En caso de haber utilizado catéter puede haber irritación, dolor y en casos graves ulceración en el sitio donde se colocó.

Pueden presentarse efectos secundarios como mareos, desvanecimientos, y en situaciones más graves, el embolismo.

Pudieran existir riesgos impredecibles que escapan al conocimiento del investigador.

En caso de que usted presente algún efecto que requiera otro tipo de atención, ésta se brindará en tiempo oportuno.

Los riesgos consecuentes al raspado de mucosa de cavidad oral son leves o nulos.

---

## 6. ACLARACIONES

- \* Su decisión de participar en el estudio es absolutamente voluntaria.
- \* No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- \* Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada.
- \* No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- \* No recibirá remuneración económica por su participación.
- \* Durante el estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre los avances, al investigador responsable.
- \* La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será estrictamente confidencial y resguardada por el grupo de investigadores.
- \* En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- \* Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Bioética de la UMSNH en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio.
- \* Si considera que no tiene dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

*(Derechos Reservados, Comisiones de Investigación y Ética, Facultad de Medicina, UNAM, 2007).*

---

## 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación, o en estudios futuros que puedan realizarse a partir de la toma de mis muestras. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

La siguiente parte debe ser completada por el investigador (o su representante):

He explicado al C. \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación y he contestado a las preguntas en la medida de lo posible. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha

c.c.p. El paciente. (Se elaborará por duplicado quedando una copia en poder del paciente); (UNAM, 2007).

**ANEXO B****Historia clínica  
estomatológica**Ficha de  
identificación

Fecha

Día Mes Año

**1. Interrogatorio**Nombre \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_ Años \_\_\_\_ Meses  
Apellido paterno      Apellido materno      Nombre(s)

Género                      Masculino                      Femenino

Lugar y fecha de nacimiento \_\_\_\_\_  
(Estado)                      (Ciudad)                      (Día)      (Mes)      (Año)

Ocupación \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

Estado civil \_\_\_\_\_ Domicilio: Calle \_\_\_\_\_

Núm. exterior \_\_\_\_\_ Núm. interior \_\_\_\_\_ Colonia \_\_\_\_\_

Estado \_\_\_\_\_ Mpio. \_\_\_\_\_

Delegación Teléfono \_\_\_\_\_ Teléfono de oficina \_\_\_\_\_

Nombre del médico familiar \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

Fecha y motivo de la última consulta médica odontológica \_\_\_\_\_

**Antecedentes patológicos hereditarios****Padecimientos de familiares en línea directa**

Madre

Padre

Hermano

Hijos

Esposo

(a)

Tíos

Abuelos

### Antecedentes personales patológicos

Enfermedades inflamatorias e infecciosas no transmisibles

Enfermedades de transmisión

sexual Enfermedades

degenerativas Enfermedades

neoplásicas Enfermedades

congénitas

Otras

### Antecedentes personales no patológicos

Hábitos higiénicos: En el vestuario

Corporales

Con qué frecuencia se lava los dientes \_\_\_\_\_ Frec. De Atn. Dental \_\_\_\_\_

Utiliza auxiliares de higiene bucal: Sí ( ) No ( ) Cuáles

Consumo golosinas u otro tipo de alimentos entre las comidas: Sí ( ) No ( )

Grupo sanguíneo \_\_\_\_\_ Factor Rh \_\_\_\_\_ Cuenta con Cartilla de vacunación: Sí ( ) No ( )

Tiene el esquema completo: Sí ( ) No ( )

Especifique cuál falta

Adicciones Tabaco Alcohol Ambas Otras

### Antecedentes alérgicos

Antibióticos

Analgésicos

Anestésicos

Alimentos

Especifique

Ha sido hospitalizado Sí ( ) No ( ) Fecha

Motivo

Padecimiento actual

### Interrogatorio por aparatos y sistemas

Aparato digestivo:

Disfagia, náusea, vómito, diarrea crónica, pirosis, hematemesis, ictericia

---

**Aparato respiratorio:**

Obstrucción nasal, tos, rinorrea, expectoración, disnea, cianosis, epistaxis, hemoptisis

**Aparato Cardiovascular:**

Dolor precordial, fosfenos, lipotimia, taquicardia, bradicardia, hipotensión, hipertensión, acúfenos, disnea, cefalea, mareos

**Aparato Genitourinario:**

Incontinencia urinaria, dolor lumbar, disuria, hematuria, edema, nicturia, poliuria

**Sistema endocrino:**

Poliuria, polidipsia, polifagia, exoftalmos, hipertensión, nerviosismo, temblores, insomnio, pérdida o aumento de peso, intolerancia al frío o calor

**Sistema hematopoyético:**

Hemorragia, epistaxis, hematuria, hematemesis, petequias, equimosis, adenopatías

**Sistema nervioso:**

Convulsiones, cefalea, lipotimia, parestesia, vértigo, temblor

**Sistema musculoesquelético:**

Deformidad articular, dolor articular, limitación de movimiento

**Aparato tegumentario:**

Cambio de color en piel, erupciones, prurito, hiperhidrosis, pérdida de pelo o vello,  
cutis seco

Habitus exterior

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

Complexión \_\_\_\_\_

Signos vitales: Frecuencia cardiaca \_\_\_\_\_ Tensión arterial \_\_\_\_\_ Frecuencia respiratoria \_\_\_\_\_

Temperatura \_\_\_\_\_

**Exploración de cabeza y cuello**

Cabeza: Exostosis

Endostosis

Cráneo: Dolicocefálico

Mesocefálico

Braquicefálico

Cara: Asimetrías: Transversales

Longitudinales

Perfil: Cóncavo

Convexo

Recto

Piel: Normal

Pálida

Cianótica

Enrojecida

CONFORME NOM-168-SSA1-1998 DEL EXPEDIENTE CLÍNICO EN SUS NUMERALES

5.14, 6.1 AL 7.2

Y LA NOM-013-SSA2-1994 PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES BUCALES

EN SUS NUMERALES 8.3, 8.3.2, 8.3.3, 8.3.4, 8.3.5.

**ANEXO C**

**FORMULARIO OMS DE EVALUACIÓN DE LA SALUD BUCODENTAL (1997)**

País .....

Déjese en blanco (1) <input type="text"/>	Año (5) <input type="text"/>	Mes (8) <input type="text"/>	Día (9) <input type="text"/>	Número de identificación (11) <input type="text"/>	Examinador (14) <input type="text"/>	Original/Copia (16) <input type="text"/>
--	---------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	---	---	---

**INFORMACIÓN GENERAL**

Nombre ..... (29)

Fecha de nacimiento (17) Año  Mes  (20) Profesión ..... (25)

Edad en años (21)  (22) Emplazamiento geográfico (26)  (27) **CONTRAINDICACIÓN PARA EL EXAMEN**

Sexo (M = 1, F = 2)  (23) Tipo de emplazamiento: ..... (28)  (31)

Grupo étnico  (24) 1 = Urbano  
2 = Periurbano  
3 = Rural 0 = No  
1 = Sí

**OTROS DATOS (especificúense e ndíquense las claves)**

..... (29)

..... (30)

..... (31)

..... 0 = No  
1 = Sí

<p><b>EVALUACIÓN CLÍNICA</b></p> <p><b>EXAMEN EXTRAORAL</b></p> <p>0 = Aspecto extraoral normal</p> <p>1 = Úlceras, inflamaciones, erosiones, fisuras (cabeza, cuello, extremidades)</p> <p>2 = Úlceras, inflamaciones, erosiones, fisuras (nariz, mejillas, barbilla)</p> <p>3 = Úlceras, inflamaciones, erosiones, fisuras (comisuras)</p> <p>4 = Úlceras, llagas, inflamaciones, erosiones, fisuras (borde bermellón)</p> <p>5 = Cáncer oral</p> <p>6 = Anomalías de los labios superior o inferior</p> <p>7 = Ganglios linfáticos abultados (cabeza, cuello)</p> <p>8 = Otras hinchazones de la cara y la mandíbula</p> <p>9 = No registrado</p>	<p><b>EVALUACIÓN DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMAXILAR</b></p> <p><b>SINTOMAS</b></p> <p>0 = No</p> <p>1 = Sí</p> <p>9 = No registrado</p> <p><input type="text"/> (33)</p> <p><b>SIGNOS</b></p> <p>0 = No</p> <p>1 = Sí</p> <p>9 = No registrado</p> <p>Chasquido <input type="text"/> (34)</p> <p>Dolor por palpación <input type="text"/> (35)</p> <p>Movilidad reducida de la mandíbula (&lt;30 mm de abertura) <input type="text"/> (36)</p>
--	---

<p><b>MUCOSA ORAL</b></p> <p><b>TRASTORNO</b></p> <p>0 = Ningún estado anormal              1 = Tumor maligno (cáncer oral)              2 = Leucoplasia              3 = Liquef plano              4 = Úlcera (afitosa, herpética, traumática)              5 = Gingivitis necrotizante aguda              6 = Candidiasis              7 = Absceso              8 = Otro trastorno (especificuese si es posible) .....              9 = No registrado</p> <p>(37) <input type="checkbox"/> (40)              (38) <input type="checkbox"/> (41)              (39) <input type="checkbox"/> (42)</p> <p><b>LOCALIZACIÓN</b></p> <p>0 = Bordo bermellon              1 = Comisuras              2 = Labios              3 = Surcos              4 = Mucosa bucal              5 = Suelo de la boca              6 = Lengua              7 = Paladar duro y/o blando              8 = Bordos alveolares/encías              9 = No registrado</p>	<p><b>FLUOROSIS DENTAL</b></p> <p>0 = Normal              1 = Discutible              2 = Muy ligera              3 = Ligera              4 = Moderada              5 = Intensa              8 = Excluida              9 = No registrada</p> <p><input type="checkbox"/> (53)</p>
<p><b>OPACIDADES/HIPOPLASIA DEL ESMALTE</b></p> <p>Dientes permanentes</p> <p>0 = Normal              1 = Opacidad delimitada              2 = Opacidad difusa              3 = Hipoplasia              4 = Otros defectos              5 = Opacidad delimitada y difusa              6 = Opacidad delimitada e hipoplasia              7 = Opacidad difusa e hipoplasia              8 = Las tres alteraciones              9 = No registrado</p> <p>14 13 12 11 21 22 23 24              (43) <input type="checkbox"/> (50)              (51) <input type="checkbox"/> (52)              46 36</p>	<p><b>ÍNDICE PERIODÓNTICO COMUNITARIO (IPC)</b></p> <p>0 = Sano              1 = Hemorragia              2 = Cálculo              3* = Bolsa de 4-5 mm (banda negra de la sonda parcialmente visible)              4* = Bolsa de 6 mm o más (banda negra de la sonda invisible)              X = Sextante excluido              9 = No registrado</p> <p>17/16 11 26/27              (54) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (56)              (57) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (59)              47/46 31 36/37</p>
<p><b>PÉRDIDA DE FIJACIÓN*</b></p> <p>0 = 0-3 mm              1 = 4-5 mm (unión cemento-esmalte (UCE) dentro de la banda negra)              2 = 6-8 mm (UCE entre el límite superior de la banda negra y el anillo de 8,5 mm)              3 = 9-11 mm (UCE entre anillos de 8,5 mm y de 11,5 mm)              4 = 12 mm o más (UCE más allá del anillo de 11,5 mm)              X = Sextante excluido              9 = No registrado</p> <p>* No registrado en menores de 15 años de edad.</p>	<p><b>PÉRDIDA DE FIJACIÓN*</b></p> <p>0 = 0-3 mm              1 = 4-5 mm (unión cemento-esmalte (UCE) dentro de la banda negra)              2 = 6-8 mm (UCE entre el límite superior de la banda negra y el anillo de 8,5 mm)              3 = 9-11 mm (UCE entre anillos de 8,5 mm y de 11,5 mm)              4 = 12 mm o más (UCE más allá del anillo de 11,5 mm)              X = Sextante excluido              9 = No registrado</p> <p>* No registrado en menores de 15 años de edad.</p>



<p><b>ANOMALÍAS DENTOFACIALES</b></p> <p><b>DENTICIÓN</b>                  (166) <input type="text"/> (167) <input type="text"/> Dientes incisivos, caninos y premolares perdidos (maxilares superiores e inferior): indíquese el número de dientes</p> <p><b>ESPACIAMIENTO</b>                  (168) <input type="text"/> (169) <input type="text"/> (170) <input type="text"/> (171) <input type="text"/> (172) <input type="text"/>                  Apliñamiento en los segmentos de los incisivos: Separación en los segmentos de los incisivos: Diastema en mm Máxima irregularidad anterior del maxilar en mm Máxima irregularidad anterior de la mandíbula en mm</p> <p>0 = Sin apiñamiento                  1 = Un segmento apiñado                  2 = Dos segmentos apiñados</p> <p>0 = No hay separación                  1 = Un segmento con separación                  2 = Dos segmentos con separación</p> <p><b>OCCLUSIÓN</b>                  (173) <input type="text"/> (174) <input type="text"/> (175) <input type="text"/> (176) <input type="text"/>                  Superposición anterior del maxilar superior en mm Superposición anterior de la mandíbula en mm Mordida abierta anterior vertical en mm Relación molar anteroposterior</p> <p>0 = Normal                  1 = Semicúspide                  2 = Cúspide completa</p>		<p>Consulta <input type="text"/> (180)</p> <p>0 = No                  1 = Sí                  9 = No registrado</p>
<p><b>NECESIDAD INMEDIATA DE ASISTENCIA Y CONSULTA</b></p> <p>Trastorno que amenaza la vida <input type="text"/> (177) <input type="text"/> 0 = Ausente                  1 = Presente                  9 = No registrado</p> <p>Dolor o infección <input type="text"/> (178) <input type="text"/></p> <p>Otro trastorno (especifíquese) ..... <input type="text"/> (179) <input type="text"/></p>		
<p><b>NOTAS</b></p>		

**ANEXO D. ENCUESTA DE NIVEL SOCIOECONÓMICO DE BRONFMAN**

Variable	Categoría		
	Bueno Valor= 2 puntos	Regular Valor= 1 punto	Bajo Valor= 0 puntos
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p>“El primer tipo de hipótesis postula que las características socioeconómicas son las que dan cuenta de las diferencias que se encuentren en las variables de resultado”. Mario Bronfman</p> </div>			
Piso de la vivienda	Recubrimiento ( )	Cemento ( )	Tierra ( )
Disponibilidad de agua potable	Intradomiciliaria ( )	Dentro del terreno o vecindario ( )	Hidrante público ( )
Disposición de excretas	Drenaje ( )		Otros ( )
Nivel de hacinamiento (personas por cuarto)	No hacinado (hasta 1.5 persona) ( )	Semihacinado (1.5 a 3.5 personas) ( )	Hacinado (3.6 y +) ( )
Escolaridad del jefe(a) de familia	7 y más años ( )	4 a 6 años ( )	Hasta 3 años ( )
Suma			
Total			

---

**ANEXO E. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo: POLIMORFISMOS EN EL GEN AMELX ASOCIADOS CON LA SUSCEPTIBILIDAD A CARIES EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Investigador principal: **D. en C. MA. SOLEDAD VÁZQUEZ GARCIDUEÑAS**

Sede donde se realizará el estudio: **División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez".**

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente:

\_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

\_\_\_\_\_

Firma del participante

\_\_\_\_\_

Fecha

\_\_\_\_\_

Testigo 1

\_\_\_\_\_

Fecha

\_\_\_\_\_

Testigo 2

\_\_\_\_\_

Fecha

c.c.p. El paciente.

(Se elaborará por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

(UNAM, 2007).

---

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

ADA: Asociación Dental Americana.	CPO-D: Índice de piezas dentales cariadas, perdidas y obturadas.
ADN: Ácido Desoxirribonucleico.	dATP: Desoxiadenosina trifosfato.
AI: Amelogénesis imperfecta.	dCTP: Desoxicitosina trifosfato.
AMELX: Gen del cromosoma X, que codifica para la proteína amelogenina.	dGTP: Desoxiguanosina trifosfato.
AMELY: Gen del cromosoma Y, que codifica para la proteína amelogenina.	dTTP: Desoxitimina trifosfato.
AP-PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa con oligos arbitrarios.	EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético.
ARN: Ácido Ribonucleico.	ENCD: Encuesta Nacional de Caries Dental.
ATM: Articulación témporomandibular.	FDI: Federación Dental Internacional.
CDC: Siglas en Inglés. Centro para el control de enfermedades.	GWAS: Siglas en Inglés. Estudio de asociación del genoma completo.
CO <sub>2</sub> : Bióxido de carbono.	HAp: Hidroxiapatita.
	kDA: Kilodaltones.
	ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

---

HCl: Ácido Clorhídrico.	SM: <i>Streptococcus mutans</i> .
IADR: Siglas en Inglés. Asociación Internacional de Investigación Dental.	SNP: Siglas en Inglés. Polimorfismos de un solo nucleótido.
INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.	SPSS: Siglas en Inglés. Statistical Package for Social Sciences.
NaCl: Cloruro de sodio.	UMNSH: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
NCBI: National Center for Biotechnology Information.	UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México.
nm: nanómetro (millonésima parte de un metro).	USA: Siglas en Inglés. Estados Unidos de América.
OMS: Organización Mundial de la Salud.	WHO: Siglas en Inglés. World Health Organization.
OpSB: Óptima salud bucal.	
PCR: Siglas en Inglés. Reacción en cadena de la polimerasa.	
pH: potencial Hidrógeno.	
SDS: Siglas en Inglés. Dodecilsulfato sódico.	

---