

Dra. Soledad de Zuasnabar Brebbia.

Licenciada en Odontología.

Diploma de Estudios Avanzados en Pediatría Clínica y Nutrición Infantil.

Experto Universitario en Promoción de la Salud en la Comunidad.

Doctorando en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU)

Revisión sistemática: alteraciones del esmalte dental en la enfermedad celiaca

RESUMEN

— **Introducción:** La enfermedad celiaca es un trastorno bastante común que cuando se presenta en su forma clásica es de diagnóstico relativamente sencillo, sin embargo existen casos mono u oligosintomáticos que lo dificultan. Se han relacionado alteraciones en el esmalte que podrían orientar la sospecha de esta enfermedad. En esta revisión se analizan los estudios realizados en los últimos 15 años.

— **Objetivos:** Conocer las alteraciones del esmalte dental en los pacientes celiacos y determinar si existen diferencias entre la frecuencia de éstas y las que aparecen en la población sana.

Resultados: Veintiséis estudios fueron elegibles y doce utilizables. Total: 1.622 pacientes celiacos. Se analizó dentición decidua, mixta y permanente. La frecuencia de defectos sistemáticos del esmalte fue mayor en los pacientes celiacos. La mayoría de los estudios coincidieron en que las lesiones de grado I son las más frecuentes, seguidas de las de grado II. La localización más frecuente en el grupo de celiacos fue en los incisivos y los primeros molares permanentes, y en los caninos y segundos molares temporarios.

— **Conclusiones:** La presencia de defectos sistemáticos en dientes permanentes debe ser considerada un dato clínico de sospecha de enfermedad celiaca. Son necesarios estudios prospectivos multidisciplinares acerca de la etiopatogenia de la afectación dentaria en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celiaca (EC) puede definirse como una intolerancia

permanente al gluten, que produce una atrofia severa de las vellosidades intestinales en individuos con una predisposición genética a padecerla (1).

La consecuencia más importante de esta atrofia es la disminución en la absorción de nutrientes, por ello, los síntomas fundamentales serán la malabsorción evidenciada en forma de heces anormales (diarrea), por la pérdida de nutrientes no absorbidos y la malnutrición por la limitación de la entrada de los mismos, con enlentecimiento progresivo de la ganancia de peso y talla. Junto a ellos pueden aparecer otros síntomas derivados de la pérdida de la función de barrera que también tiene el intestino. Ello explica en parte la inapetencia, las alteraciones del carácter e incluso la mayor tendencia a padecer ciertos tipos de tumores (2).

Hoy se sabe que esta enfermedad es un desorden bastante común y en Europa se estima una incidencia media de 1 por cada 1.000/1.500 recién nacidos vivos. (3) [48].

El gran avance realizado en la última década sobre el conocimiento de la EC ha revelado que esta enfermedad tiene un rango mucho más amplio de manifestaciones clínicas y aparentemente las manifestaciones "clásicas" (diarrea, pérdida de peso, fatiga, vómitos, anorexia, irritabilidad, laxitud y otras manifestaciones inducidas por la malabsorción) son cada vez menos frecuentes y la mayor parte de los pacientes presentan una EC atípica, donde las manifestaciones digestivas son escasas o no se presentan (4).

Una anamnesis detallada, unida a un examen clínico cuidadoso, permite establecer el diagnóstico de sospecha en aquellos

casos que cursan con sintomatología convencional, pero los casos asintomáticos o monosintomáticos constituyen un problema, tanto para saber la prevalencia de la enfermedad como para evitar complicaciones en estos pacientes.

Asimismo para el diagnóstico de certeza de la enfermedad, es imprescindible la realización de, al menos, una biopsia intestinal y el estudio histológico de una muestra de mucosa obtenida a nivel duodeno yeyunal (5).

Los principios del tratamiento de la EC refieren una dieta exenta de gluten para lograr como principal objetivo una recuperación de la mucosa, así como una normalidad clínica, consiguiendo evitar las complicaciones tanto carenciales como neoplásicas (1, 6).

El esmalte dentario es uno de tejidos más duros del organismo. Los cristales de hidroxiapatita, constituidos por fosfato de calcio, representan el componente inorgánico del esmalte. En esto se asemeja a otros tejidos mineralizados como el hueso, la dentina y el cemento, sin embargo, el esmalte dentario tiene una serie de características que lo hacen un tejido único.

Una de estas características es que las células secretoras del tejido adamantino, tras completar la formación del esmalte, desaparecen durante la erupción dentaria por lo que el esmalte dentario es un tejido acelular, avascular y sin inervación. Así ante una noxa, el esmalte reacciona con pérdida de sustancia siendo incapaz de repararse (7).

Por lo tanto y a diferencia del tejido óseo, cuando un agente altera su formación y provoca un defecto en esmalte, esta alteración constituye un marcador de momentos episódicos en el crecimiento y desarrollo dental de cada individuo informándonos del momento en que actuó la noxa y de la duración de la misma (8).

La presencia de anomalías del esmalte en relación con la enfermedad celiaca fue publicada por primera vez en 1955 (9), sin embargo no fue hasta el estudio de Aine (10) cuando se consideró a las anomalías del esmalte dentario como un posible signo patognomónico de esta enfermedad dada la alta prevalencia de estas anomalías en pacientes celiacos (96%).

Conocer las manifestaciones en el esmalte dental que pueden orientar la sospecha de enfermedad celiaca en los niños puede ser un primer paso importante para el diagnóstico y la prevención de complicaciones futuras.

El exhaustivo estudio realizado por Aine (10) en niños finlandeses celiacos, no sólo sobre las anomalías del esmalte, sino sobre otras anomalías relacionadas con la dentición, hizo que otros autores revisaran la presencia de estos defectos del esmalte en otras poblaciones. En esta revisión se analizan los estudios realizados en los últimos 15 años.

OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión de la literatura son:

- Conocer las alteraciones del esmalte dental en los pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca.
- Determinar si existen diferencias entre la frecuencia de las alteraciones del esmalte dental en los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca y las alteraciones del esmalte que aparecen en la población sana.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS

TIPOS DE ESTUDIOS

Se seleccionaron todos los estudios que se ajustaran al objetivo de esta revisión y a los criterios descriptos más abajo.

La mayoría fueron estudios transversales de casos y controles, con un grado B de fuerza de recomendación (según la escala de Oxford con nivel de evidencia IIIb. Ver Anexo 1).

TIPO DE PARTICIPANTES

Cualquier persona (humanos) en cualquier estadio de dentición (temporaria, mixta, permanente) diagnosticada de enfermedad celiaca.

TIPO DE EXPLORACIÓN DENTAL

Observación visual de las superficies dentarias con luz artificial, espejo y explorador intraoral, tanto en pacientes como en controles

Control: cualquier persona sana sin enfermedad celiaca reconocida.

TIPO DE RESULTADOS:

En esta revisión se incluyen especialmente los siguientes resultados (requisito indispensable para la inclusión):

— Especificación de la presencia (o no presencia) de alteración dentaria.

— Diferencia entre la frecuencia de alteración del esmalte dental en pacientes y controles.

Además (no indispensable para la inclusión):

— Grado de afectación del esmalte dental siguiendo los criterios de clasificación propuesta por Aine y colaboradores.

Nota: La mayoría de los estudios sobre anomalías del esmalte y enfermedad celiaca utilizan la clasificación propuesta por Aine (10) para que de esta manera los resultados pudiesen ser comparables. Esta autora, en 1986, describió la evidencia más importante de que los defectos encontrados debían ser una manifestación extraintestinal de la enfermedad celiaca, reportando una prevalencia del 95,94% de defectos del esmalte de los dientes permanentes de 74 niños con enfermedad celiaca.

Esta autora clasificó las anomalías del esmalte en cinco grados (ver Tabla I).

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se procedió a realizar una búsqueda exhaustiva y sistematizada que intentó identificar la mayor cantidad posible de documentos relevantes.

Se utilizaron las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (desde 1994 hasta la fecha).
- Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid (todas las existentes hasta la fecha).
- Biblioteca de la Universidad de Granada (todas las existentes hasta la fecha).
- Biblioteca de la Universidad del País Vasco (todas las existentes hasta la fecha).

- Biblioteca Virtual en Salud (todas hasta la fecha).
- LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) (todas las existentes hasta la fecha).
- Acta Odontológica Venezolana (todas las existentes hasta la fecha).

Además se realizaron búsquedas en otras revistas odontológicas como *Gaceta Dental* y *Maxilaris*, aunque sin encontrarse referencias relevantes respecto a los objetivos de esta revisión.

La búsqueda sistemática se limitó a humanos y a los últimos quince años, sin hacer discriminación por idioma de publicación. Las últimas búsquedas se llevaron a cabo en julio de 2009.

Se realizaron estrategias de búsqueda sensibles a cada base de datos por medio de combinación de texto libre y términos MeSH. En algún caso, cuando la estrategia de búsqueda general no brindó resultados, se probaron búsquedas más generales y se seleccionaron manualmente los documentos relevantes de acuerdo al perfil de esta revisión.

A continuación se detalla brevemente el tipo de búsqueda llevado a cabo en cada una de las bases de datos consultadas:

• MEDLINE:

Utilizando Pubmed, con el siguiente motor de búsqueda:

"Celiac Disease"[Mesh] AND ("Dental Enamel"[Mesh] OR "Dental Enamel/abnormalities"[Mesh]) AND (!("1994/1/30"[PDAT] : "2009/07/30"[PDAT])) AND "humans"[MeSH Terms]. Recuperándose 14 referencias.

• Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid (catálogo de recursos electrónicos).

Motor de búsqueda (celiaca) and (denta*): Recuperándose 1 documento (tesis).

• Biblioteca de la Universidad de Granada (catálogo completo):

Motor de búsqueda: "celiaca esmalte". Recuperándose 1 documento (tesis doctoral).

• Biblioteca de la Universidad del País Vasco (catálogo general).

Motor de búsqueda: "celiaca esmalte". Sin resultados positivos. Se buscó entonces con: "celiaca dental", "celiac enamel", "coeliac enamel" y búsquedas similares sin recuperarse ningún documento.

• Biblioteca Virtual en Salud:

Motor de búsqueda: "Enfermedad celiaca" AND "anomalías dentarias" (términos DeSC/MeSH)

Se recuperaron 2 referencias.

Se procedió también a la búsqueda manual en las siguientes bases de datos con los siguientes motores de búsqueda:

• LILACS:

"celiaca" AND "dental": Recuperándose 2 documentos.

• Acta Odontológica Venezolana:

"celiaca" AND "dental": Recuperándose 5 documentos

• SCIELO (regional).

"celiaca dental" Recuperándose 1 documento.

En total, y luego de aplicar las estrategias de búsqueda mencionadas, con las limitaciones especificadas, se recuperaron 26 documentos. Dos de ellos se encontraban duplicados (aparecían

en bases de datos diferentes). Nueve documentos fueron excluidos, generalmente debido a que el objetivo del estudio no se ajustaba al establecido en la revisión.

Los documentos incluidos fueron analizados buscando sus textos completos en la red, en la Biblioteca de la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y por solicitud vía correo electrónico a sus autores, sin embargo, y debido al escaso número de documentos recuperados que se ajustaron a los criterios de esta revisión, también fueron incluidos dos resúmenes con datos suficientes que no pudieron ser recuperados en su forma completa.

Las fechas de las revisiones más recientes fueron de julio de 2009.

MÉTODO DE LA REVISIÓN

Se revisaron los títulos y los resúmenes de cada uno de los documentos recuperados con los criterios de búsqueda establecidos y detallados más arriba. Se obtuvieron los textos completos de los estudios que parecían cumplir con los criterios de inclusión y de aquellos en los que los datos suministrados en el título o resumen eran insuficientes para tomar una decisión clara. Estos textos completos se consiguieron en las propias bases de datos, en la Biblioteca de la Universidad del País Vasco y por solicitud vía

correo electrónico a sus propios autores. Se analizó cada documento para verificar su inclusión de acuerdo a los criterios establecidos más arriba.

Se realizó una evaluación de calidad siguiendo los criterios de la escala Oxford (Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence) (11) escogiéndose los estudios que alcanzaran como mínimo el Nivel (Anexo 1) B.

RESULTADOS

Inicialmente y de acuerdo a los criterios definidos para la búsqueda de este trabajo de revisión de la bibliografía, fueron recuperados 26 estudios. Hubo 2 informes duplicados (recuperados en diferentes bases de datos), y otros nueve fueron excluidos por diversas razones, generalmente debido a que el objetivo del estudio no se ajustaba a los criterios de la revisión (por ejemplo tres de éstos se centraban en la etiología de la estomatitis aftosa recurrente, otro en la conducta odontológica a seguir en la estomatitis aftosa recidivante, otro en el uso de la amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de la enfermedad periodontal, etc.) o a que el tipo de exploración o de resultados no encajaba en los especificados más arriba (ejemplo: utilización de microscópico electrónico de barrido para analizar

los defectos ultraestructurales del esmalte). También tuvieron que ser excluidos 2 documentos que en principio parecían ser utilizables por no haber sido posible la localización del texto completo y carecer de datos suficientes para su análisis. De los documentos restantes uno era una revisión cuyo texto completo tampoco pudo recuperarse. La bibliografía de los textos excluidos se cita al final de las referencias bibliográficas utilizadas.

De los 12 estudios incluidos, 2 eran tesis doctorales. Todos presentaron datos sobre las alteraciones del esmalte dental en pacientes con enfermedad celiaca y la mayoría utilizaron la clasificación propuesta por Aine (10).

A continuación se resumen algunos de los datos más interesantes:

TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño de la muestra fue variable de un estudio a otro, el más numeroso fue el realizado por Ventura y cols. (12) en un estudio multicéntrico realizado en Italia en 603 niños.

Los siguientes trabajos con tamaño muestral más numeroso fueron tres estudios realizados en España: los estudios de Beltri (13) con 213 pacientes celiacos de la Comunidad de Madrid (aunque también relataron procedencia de otras comunidades

Grado 0	Sin defectos	
Grado I	Defectos en el color del esmalte	Manchas amarillentas, marrones o color crema con límites definidos o no. Además una parte o toda la superficie del esmalte estaba sin brillo
Grado II	Defectos estructurales ligeros	Superficie del esmalte rugosa con estrías horizontales o fosas poco profundas. Se pueden encontrar ligeras opacidades o cambios de color. Además parte o toda la superficie del esmalte puede estar sin brillo
Grado III	Defectos estructurales evidentes	Una parte o toda la superficie del esmalte rugosa y llena de estrías profundas horizontales, las cuales varían en anchura o tiene grandes fosas. Pueden también presentar opacidades o cambios importantes de color
Grado IV	Defectos estructurales severos	La forma del diente ha cambiado: las puntas de las cúspides son afiladas y puntiagudas y/o los bordes incisales están rugosos y adelgazados; el adelgazamiento del esmalte es evidente y fácilmente detectable y los márgenes de la lesión están bien definidos; la lesión puede presentar una coloración muy alterada

Tabla 1. Clasificación de los defectos del esmalte propuesta por Aine (10)

como la valenciana y la extremeña), Aguirre (14) con 137 enfermos celíacos de procedencia vasca y Ortega (15) con 100 niños celíacos granadinos; junto a un estudio italiano: Campisi G y cols. (16), con 197 pacientes con EC.

En total se estudiaron, en todos los trabajos de esta revisión, 1.622 pacientes con enfermedad celíaca.

RANGO DE EDAD DE LOS PARTICIPANTES

El rango de edad total de los participantes fue de 2 a 68 años, siendo variable de un estudio a otro.

Algunos exploraron pacientes con edades muy diversas, comprendidas entre los 6 a los 68 años (14); mientras que en otros la edad de los pacientes se encontraba dentro de un rango menor, entre los 7 y los 25 años (17), o más delimitado aún, en un rango de 3 a 19 años (18).

Esto también hizo que variara el tipo de dentición estudiada. Todos los estudios incluidos en la revisión analizaron las alteraciones del esmalte en la dentición permanente y/o mixta, e incluso cuatro de ellos, lo hicieron también en la dentición temporaria (13, 15, 21, 22).

FRECUENCIA DE ANOMALÍAS DEL ESMALTE:

En cuanto a la frecuencia global de anomalías en el esmalte dentario en pacientes celíacos todos los estudios coincidieron en que es mayor que la frecuencia global de anomalías en el esmalte de los controles.

Sin embargo en tres de los estudios, los de Rasmuson (50% celíacos vs 38% controles) (17), Aguirre (52,5% celíacos vs 42,3%) (14) y Beltri (43,45% celíacos vs 37% controles) (13), las diferencias encontradas resultaron no ser estadísticamente significativas.

La frecuencia de defectos más alta en pacientes celíacos, en este caso opacidades e hipoplasias, la encontró Farmakis (21) reportando un 92,30% cuando analizó a pacientes celíacos en

dentición temporal, y un 60% en dentición permanente, seguido por los estudios de Privolou (18) con un 83,33% (analizando globalmente pacientes con dentición mixta y permanente) y Ortega (15) con 81,2% (pacientes con dentición temporal, mixta y permanente).

Este último autor comparó al grupo de pacientes celíacos con un grupo control de niños sanos y con un segundo grupo formado por familiares de primer grado de los pacientes con enfermedad celíaca (padres, madres y hermanos). En dicho estudio el

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

Estudios de historia natural y pronóstico

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas.
	1 b	Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento
	1 c	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ECA, o GPC no validadas.
	2 c	Investigación de resultados en salud
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad

*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

Anexo 1. Escala Oxford. Tablas extraídas de Fistera (11) (ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado. IC Intervalo de Confianza. GPC: Guía de Práctica Clínica)

81,3% de los celíacos presentaba alguna alteración en la mineralización, tanto en dientes temporales como permanentes, frente a un 39% de los controles de su mismo grupo etario, sin embargo la frecuencia en los controles familiares fue del 61%.

Respecto a la frecuencia de defectos sistemáticos también coinciden todos los trabajos analizados en que la frecuencia es mayor en el esmalte dentario de los pacientes celíacos que en el esmalte dentario de los controles y, salvo un estudio, el de Beltri (13), que no encontró diferencias significativas [y el de Martellosi (20) que no reportó], el resto encontró que estas diferencias resultaban estadísticamente significativas.

Incluso en uno de los estudios (14) donde encontraron que las diferencias entre los defectos inespecíficos del esmalte en pacientes celíacos y en controles no resultaban estadísticamente significativas, sí las encontraron significativas al comparar los defectos sistemáticos.

Con respecto a las frecuencias de alteraciones del esmalte en la dentición decidua la mayoría de los autores que analizaron los defectos en esta primera dentición encontraron que la mayor frecuencia de anomalías del esmalte se daba en los niños con enfermedad celíaca. La frecuencia más alta la encontraron Farmakis y cols. (21) con un 92,30% de niños celíacos afectados frente a un 46,15% de los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sólo un estudio reportó que la mayor frecuencia de defectos del esmalte en dentición temporal se encontraba en los controles, aunque estas diferencias no resultaban estadísticamente significativas.

En la Tabla II se detallan las principales características de cada uno de los estudios, incluida la frecuencia de las anomalías de esmalte en los pacientes celíacos y sus controles.

GRADO DE AFECTACIÓN DEL ESMALTE DENTAL

La mayoría de los estudios que aportan datos al respecto utilizan la clasificación propuesta por Aine (10). Sin embargo algunos, como el estudio de Farmakis y cols. (21) y el de Rasmussen y cols. (17), no utilizaron esta clasificación. Así uno de ellos específica: "No utilizamos la clasificación de Aine ya que los defectos que encontramos no fueron simétricos ni sistemáticos y principalmente se trataron de descoloraciones menores (opacidades) de un solo diente" (17). Las frecuencias de estas alteraciones fueron descriptas más arriba.

En cuanto a la severidad de las lesiones de esmalte, la mayoría de los estudios (13-15, 18, 19, 22, 23) coinciden en que las lesiones de grado I, es decir, las hipocalcificaciones, son las lesiones más frecuentes, junto con las de grado II, hipoplasias leves (20, 23).

En la Tabla III puede observarse el número de pacientes con enfermedad celíaca con defectos en el esmalte y el grado de afectación del mismo de acuerdo a la clasificación de Aine (10).

LOCALIZACIÓN DE LOS DEFECTOS DEL ESMALTE

La localización más frecuente de alteraciones del esmalte en los dientes permanentes de los pacientes celíacos fue en el grupo de los incisivos (13-15, 22, 23), seguidos por los molares, caninos y premolares.

Ortega (15) reportó de forma específica que en su trabajo la localización más frecuente de hipoplasia en el grupo de celíacos fue, para los dientes definitivos, en los incisivos centrales superiores, y, para los temporales, en los caninos y molares, mostrando una distribución simétrica y cronológica, y ambas localizaciones mostraban significación estadística cuando se comparaban con los controles.

Aguirre (14) analizó la localización de los defectos dentales distribuyéndolos en grupos: incisivos, caninos, premolares y molares. Encontraron así que las alteraciones más frecuentes aparecían en el grupo incisivo existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0086$) cuando se contrastaban con las encontradas en el grupo control. No encontraron diferencias significativas en los demás grupos dentarios.

Sin embargo, en el estudio de Beltri (13), encontraron que los dientes más afectados eran los primeros molares superiores y los incisivos centrales y laterales superiores.

En cuanto a la superficie dental más afectada dentro del grupo de celíacos, los estudios que aportaron datos encontraron que el tercio incisal fue el más afectado (14, 15).

Ortega (15) encontró que la superficie dental más afectada dentro del grupo de celíacos era la incisal, y que las diferencias resultaban estadísticamente significativas cuando se comparaban con los controles.

En el estudio de Aguirre (14), sin embargo, no observaron diferencias estadísticamente significativas en lo referente a la localización por tercios coronales de los defectos del grupo con enfermedad celíaca respecto al control, pero sí encontraron significativo que en el grupo de enfermos celíacos los defectos podían encontrarse en dos tercios o incluso afectando a toda la corona dentaria, situación que no ocurría en el grupo control ($p = 0,035$).

DISCUSIÓN

La presencia de anomalías en el esmalte en relación con la enfermedad celíaca fue publicada por primera vez en 1955 (9), sin embargo no fue hasta el estudio de Aine (10) cuando se consideró a las anomalías del esmalte dentario como un posible signo patognomónico de esta enfermedad dada la alta prevalencia de estas anomalías en pacientes celíacos (96%). El exhaustivo estudio realizado por Aine en niños finlandeses celíacos hizo que otros autores revisaran la presencia de estas anomalías de esmalte en otras poblaciones, en esta revisión se analizaron los estudios realizados en los últimos 15 años.

En total se estudiaron, en todos los trabajos de esta revisión, 1.622 pacientes con enfermedad celíaca.

El tamaño de la muestra fue variable de un estudio a otro, siendo el más numeroso un estudio multicéntrico realizado en Italia en 603 niños (12), en éste no hubo un solo investigador y las exploraciones dentarias fueron realizadas por gastroenterólogos.

El siguiente trabajo con tamaño muestral más numeroso fue un estudio realizado en España (13) con 213 pacientes celíacos de la Comunidad de Madrid (aunque también relataron procedencia de otras comunidades como la valenciana y la extremeña).

Estudio	Criterio diagnóstico de la EC	Tipo de alteración del esmalte	Tipo de dentición	Pacientes (EC)	Defectos del esmalte	Controles (sanos)	Defectos (en los controles)	p
Avşar A, Kalaycı AG. (19)		Sistemát	P	64	42.2%	64	9.4%	p < 0.001
Campisi G, et al. (16)	ESPGAN 1990	Sistemát	M, P	197	23%	413	9%	P < 0.0001
Wierink CD, van Diemen DE, Aartman IH, Heymans HS. (23)	Biopsia	Cualquier defecto	M, P	53	55%	28	18%	P = 0.002
		Sistemát			38%		4%	
Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, et al. (22)	Biopsia	Sistemát	T, M, P	70	20%	159	5.6%	<0.001
		Sistemát	M, P	53	24.5%	145	6.2%	
		Sistemát	T	17	5.8%	14	0%	
Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. (21)	No específica	Opac. e hipopla.	T	13	92,30%	13	46,15%	<0.006
		Opac. e hipopla.	P	15	60%	15	20%	<0.001
Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. (18)	ESPGAN 1970	Cualquier defecto	M, P	27	83.33%	27	50%	<0.03
		Sistemát	M, P		44,44%		11,11%	<0.02
Rasmusson CG, Eriksson MA (17)	ESPGAN 1970	Opac, hipocalcificaciones	M, P	40	50%	40	38%	0.26
Aguirre JM, Rodriguez R, Oribe D, Vitoria JC (14)	Biopsia	Cualquier defecto	M, P	137	52.5%	52	42.3%	0.2
		Sistemát			72,22%		40,90%	0.0072
Ventura A, Martellosi S (12)	ESPGAN 1990.	Sistemát	M, P	603	32, 4%	6949	0,74%	<0.00001
Martellosi S, Torre G, Zanatta M, et al. (20)	ESPGAN 1990.	Sistemát	M, P	90	53.33 %	6949	0.74%	No específica
Beltri Orta, P. (13)	ESPAGHAN 1970) y ESPAGHAN 1990.		T, M, P	213	43.45%	80	37%	P>0.05
			T		28%		75%	P>0.05
			M		34.7%		26.9%	P>0.05
			P		59.7%		50%	P>0.05
Ortega E. (15)	ESPAGHAN 1990.	Sistemát	T, M, P	100	81,2%	38	39%	diferencias significativas
		Sistemát	T		59.35%			
		Sistemát	P		34.3%			

Tabla II. Frecuencia de defectos de esmalte en pacientes y controles (ESPGAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Pero, en principio la Sociedad Europea se llamo ESPGAN "European Society for Pediatric Gastroenterology And Nutrition", luego se agregaron los Hepatologos y se añadió la H : ESPGHAN .Sistemát: Defectos sistémáticos. Opac.: Opacidades. Hipopla.: Hipoplasia. T: Dentición Temporal. M: Dentición Mixta. P: Dentición Permanente)

TABLA III

Estudio	Dentición	Nº ECD	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Avşar A, Kalaycı AG. (19)			20,3% (>frec)			
Campisi G, et al. (16)	M, P	46	40 (87%)	5 (11%)	0 (0%)	1 (2%)
Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. (23)	M, P	20	3 (15%)	14 (70%)	2 (10%)	1 (5%)
Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, et al. (22)	D, M, P	14	7 (50%)	4 (28.57%)	2 (14.28%)	1 (7.14%)
Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L. (18)	M, P	15	12 (80%)	1 (6.66%)	0 (0%)	2 (13.33%)
Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC (14)	M, P	72	46(63.8%)	21(29.1%)	5(6.9%)	0(0%)
Martelossi S, Torre G, Zanatta M, et al (20)	M, P	48	8 (16.66%)	22 (45.83%)	14 (29.17%)	4 (8.33%)
Beltri Orta, P. (13)	T, M, P	93	72 (77%) (>frec)			

Nº ECE: Número de pacientes con enfermedad celiaca que poseen alteraciones del esmalte

T: Dentición Temporal. M: Dentición Mixta. P: Dentición permanente.

Tabla III. Grados de afectación del esmalte

Aine (10) en su trabajo de 1986, estudió 74 niños y adolescentes diagnosticados de enfermedad celiaca, confirmada por biopsia intestinal. Esta autora encontró que el 96% de los niños con enfermedad celiaca presentaban defectos en los dientes permanentes.

Esta frecuencia de alteraciones dentales resulta elevada en comparación a los estudios analizados en este trabajo. Las frecuencias de defectos más alta en pacientes celiacos, las encontraron Priovolou (18) con un 83,33% (analizando globalmente pacientes con dentición mixta y permanente) y Ortega (15) con 81,2% (pacientes con dentición temporal, mixta y permanente), seguidos por Aguirre (14) con 72,22% al analizar los defectos sistemáticos en pacientes con dentición mixta y permanente. El resto de estudios encontró frecuencias todavía más bajas.

Estas diferencias podrían explicarse por las diferencias en los criterios de selección de los pacientes, por ejemplo, en el estudio de Aine (10) se excluyeron aquellos pacientes que eran portadores de prótesis o que tenían más de 4 dientes exodonciados mientras que en otros aquí analizados (14) se incluyeron todos los pacientes celiacos aunque fueran portadores de prótesis o tuvieran gran número de dientes exodonciados.

También podrían explicarse por diferencias en los hábitos de alimentación, incluso por diferencias ambientales tales como la exposición al sol y por consiguiente disponibilidad de sintetizar vitamina D, o por diferencias genéticas.

Todos los estudios coincidieron en que es mayor la frecuencia global de anomalías en el esmalte de los pacientes que en

el de los controles, pero en tres de éstos (13, 14, 17) las diferencias encontradas resultaron no ser estadísticamente significativas.

Sin embargo, al analizar los defectos sistemáticos, la mayoría de los estudios (12, 16, 18-20, 22, 23) también encontraron que las diferencias con los controles resultaron estadísticamente significativas; incluso uno de los estudios (14) que no encontró diferencias significativas al comparar la frecuencia de alteraciones inespecíficas entre los pacientes celiacos y los controles, sí las encontró estadísticamente significativas al comparar los defectos sistemáticos.

Estos hallazgos estarían en concordancia con el estudio de Aine (10) donde describió afectación simultánea y simétrica de los cuatro sectores de la dentición en los casos de enfermedad celiaca, aunque dos estudios resaltaron que en sus trabajos

fueron escasos los pacientes en los que encontraron afectación de los cuatro sectores (13, 17).

Con respecto a la forma de analizar las alteraciones ésta podría explicar algunas de las diferencias observadas entre las frecuencias obtenidas por los estudios, ya que algunos consideraron defectos sistemáticos cuando cumplían con el criterio antes mencionados mientras otros consideraron sistemáticos a que los defectos aparecieran de forma simétrica en ambas hemiarquadas.

Otra diferencia en las frecuencias también podría explicarse por la diferencia en el tamaño de los grupos de control, por ejemplo, la frecuencia tan baja de anomalías del esmalte en los controles del estudio de Martelossi (20).

En cuanto a la presencia de alteraciones del esmalte dental en la dentición temporal, también la mayoría de los estudios (11, 15, 22) coinciden en que existe una mayor cantidad de pacientes celiacos con alteraciones del esmalte en comparación con los controles de su mismo grupo etario a excepción de un estudio (13) que reportó que la mayor frecuencia de defectos del esmalte en dentición temporal se encontraba en los controles, aunque estas diferencias no resultaban estadísticamente significativas; es interesante señalar que en dicho estudio se analizaron 50 pacientes con EC, pero que el grupo control sólo lo integraban cuatro niños, por lo que estos resultados no son muy valorables.

La razón por la cual se encuentran defectos del esmalte en los pacientes con enfermedad celiaca aún no está clara y se han

sugerido distintas hipótesis entre las que se cuentan causas nutricionales, inmunitarias o genéticas (24-27).

La hipocalcemia producida por la malabsorción ha sido considerada como una de las causas productoras de hipoplasia dental lo que lo unificaría a la teoría del desarrollo de las hipoplasias dentales sugerida por Nikiforuk y cols. (28). Sin embargo en un estudio (27) que analizó la concentración sérica de calcio en pacientes celíacos con y sin defectos del esmalte no encontró diferencias.

Por otro lado, los valores de calcio pueden haber estado disminuidos hasta que entran en funcionamiento los mecanismos compensadores.

En el esmalte dentario los niveles bajos de calcio pueden alterar la mineralización del mismo y provocar lesiones en forma de hipoplasias o hipocalcificaciones.

Uno de los estudios (13) a pesar de las dudas sembradas, justificó la hipótesis de que las anomalías dentarias estarían provocadas por los déficit que provoca la malabsorción intestinal, por lo tanto, tendría que existir un periodo de latencia desde que el gluten se introduce en la dieta hasta que se producen las lesiones dentarias.

Teniendo en cuenta las similitudes entre el tejido óseo y el tejido dentario, las lesiones dentarias estarían provocadas por un déficit de calcio y esta deficiencia se mantendría hasta que se pusieran en marcha los mecanismos de compensación de la hipocalcemia con incremento en los niveles de paratohormona.

Esta teoría etiopatogénica de las anomalías del esmalte, estaría avalada por el hecho de que en los casos de diagnóstico tardío, en los que se supone que deberían estar afectados todos los dientes y toda la superficie dentaria, esto no ocurre así, porque entran en marcha mecanismos compensadores del déficit.

En otras investigaciones, estas anomalías del esmalte, también se han relacionado significativamente con la presencia de antígenos de histocompatibilidad del tipo DR3 en los pacientes celíacos (14, 25, 27). Además se encontró una fuerte asociación entre este tipo de antígeno y las anomalías del esmalte en los familiares de primer grado sanos (25), hipótesis que estaría justificada por la alta frecuencia de defectos del esmalte en los familiares de primer grado de los pacientes celíacos encontrada por otro de los estudios analizado en esta revisión (15).

El haber encontrado una alta frecuencia de alteraciones del esmalte en dientes temporarios podría hacernos pensar que las teorías de la respuesta autoinmune o por causa genética tendrían mayor peso, ya que la mayor parte del proceso de mineralización de los dientes deciduos se produce antes del nacimiento.

Sin embargo la calcificación completa de la corona dentaria del primer molar temporal no termina hasta los 6-8 meses, la del canino temporal hasta los 9-11 meses de vida y la del segundo molar hasta los 10-12 meses (8), si tenemos en cuenta que la edad de introducción del gluten suele ser entre los 6 y 8 meses podemos entender que estos dientes puedan verse afectados incluso por la teoría de la hipocalcemia. Considerando esta posibilidad, los dientes que deberíamos seleccionar para el estudio, serían el tercio gingival del primer molar temporal y canino y los 2/3 gingivales del segundo molar temporal, como ya lo apuntara Beltri (37) en su trabajo.

Ortega (15) encontró que los defectos del esmalte de los pacientes celíacos con dentición decidua eran más frecuentes en los caninos y molares, aunque reportó que la superficie dentaria más afectada fue la incisal lo que ya no se explicaría por esta posibilidad.

En cuanto a la severidad de las lesiones de esmalte, la mayoría de los estudios (13-18, 19, 22, 23) coinciden en que las lesiones de grado I, es decir, las hipocalcificaciones, son las lesiones más frecuentes, junto con las de grado II, hipoplasias leves (20, 23).

En el estudio de Aine (10) no sólo la frecuencia fue más elevada a las encontradas en esta revisión, sino que la gravedad de los defectos también fue mayor. Estas diferencias respecto a la gravedad de las lesiones podrían estar relacionadas con el hecho de que cuanto más tarde se introduce el gluten en la dieta, menos graves son los síntomas clínicos, incluyendo los signos dentarios. A mayor edad del niño, menor labilidad metabólica y mejor compensación de las anomalías, además se produce un incremento de la superficie de absorción del intestino, por lo que las pérdidas serían menores (13). Hoy en día el gluten se introduce más tardíamente de lo que se hacía años atrás y este retraso en la exposición de personas predispuestas a padecer la enfermedad podría haber disminuido la gravedad de las lesiones del esmalte.

La localización más frecuente de alteraciones del esmalte en los dientes permanentes de los pacientes celíacos fue en el grupo de los incisivos, seguidos por los molares, caninos y premolares (13-15, 22, 23),.

Esta distribución podría estar relacionada con la cronología del desarrollo de la dentición definitiva ya que los incisivos y molares son los primeros en calcificarse; cuando comienza la alimentación del niño con gluten se produce la aparición de las alteraciones. Como consecuencia de la malabsorción producida por la dieta, se produciría un defecto en la calcificación. Esto explicaría la menor afectación de los dientes con una calcificación más tardía, cuando la enfermedad ha sido diagnosticada y el gluten retirado de la dieta (14).

Por otro lado, los primeros molares son también los más afectados en la población general. Este hecho según Jalevik (29) podría estar en relación con la mayor incidencia de patologías durante los dos primeros años de vida, y esto podría a su vez relacionarse con un sistema defensivo todavía inmaduro que junto con una incorporación al mundo escolar aumentarían el riesgo de infecciones y sus repercusiones.

Como decíamos al principio la enfermedad celíaca es una enfermedad relativamente común y que responde bien al tratamiento. En la actualidad el único tratamiento para el paciente celíaco es realizar una dieta exenta de gluten en la cual todos los alimentos que contengan estos cereales (trigo, centeno, cebada y avena) sean evitados para lograr como principal objetivo una recuperación de la mucosa, así como una normalidad clínica, consiguiendo evitar las complicaciones tanto carenciales como neoplásicas (30).

El diagnóstico es relativamente sencillo cuando se presenta en su forma típica (diarrea, pérdida de peso, fatiga, distensión abdominal, vómitos, anorexia, irritabilidad...) Sin embargo,

existen casos mono u oligosintomáticos en los que los síntomas gastrointestinales son escasos o ausentes y dificultan el pensamiento de esta posibilidad diagnóstica.

Estos casos asintomáticos o monosintomáticos constituyen un problema, tanto para saber la prevalencia de la enfermedad como para evitar complicaciones en estos pacientes.

Como comenta Pastore (31), la enfermedad celiaca encaja en los criterios de la OMS para un rastreo masivo, es un desorden común con una morbilidad significativa y un tratamiento efectivo; su detección temprana puede ser difícil en base a la clínica; si no es diagnosticada puede derivar en complicaciones difíciles de manejar.

A pesar de que el diagnóstico de la enfermedad celiaca se basa en criterios clínicos e histológicos requiriendo al menos de tres biopsias intestinales para su confirmación definitiva (24) la presencia de anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antirreticulina en pacientes con enfermedad celiaca activa y su gran prevalencia en comparación con la población normal ha llevado a su uso como marcadores de actividad con el fin de disminuir el número de biopsias o al menos establecer la selección de pacientes y el momento más adecuado para hacerla (32).

En la actualidad no hay evidencia suficiente para recomendar un rastreo masivo, mientras tanto parece efectiva la detección en base al análisis de grupos de riesgo (sujetos con condiciones clínicas que se conoce están asociadas a la enfermedad celiaca).

La Sociedad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de Norte América (33) formuló una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celiaca en niños, y en su apartado "¿A quién analizar?" incluye en el grupo de riesgo a los niños con defectos sistemáticos del esmalte.

Asimismo, la Asociación Española de Pediatría (AEPED), dentro de sus protocolos incluye entre los signos de la EC de presentación "no clásica" a las hipoplasias del esmalte (34):

Por lo tanto, en concordancia a la evidencia encontrada hasta el momento y ante la falta de un rastreo masivo por parte de la política sanitaria, la presencia en un niño de lesiones de hipoplasia o hipocalcificación nos obliga a estar alertas e indagar en las posibles causas que las pudieran haber provocado; si no existen anteceden-

tes que nos expliquen una posible etiología, si se distribuyen de forma sistemática, aunque no existan síntomas gastrointestinales, o más aún si encontramos antecedentes de patología digestiva de origen incierto, es necesario remitir al paciente al pediatra para que valore la existencia de enfermedad celiaca.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de los estudios analizados encontró que los defectos sistemáticos en el esmalte de los pacientes celiacos eran más frecuentes que en los controles.

2. El tipo de lesión más frecuente en los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca fue la hipocalcificación (grado I de Aine) y la hipoplasia leve (grado II de Aine).

3. La localización predominante de las alteraciones del esmalte en los pacientes celiacos fue en los incisivos y los primeros molares permanentes, y en los caninos y segundos molares temporales.

4. Las alteraciones del esmalte dental de los dientes permanentes en los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca afectan predominantemente al tercio incisal de la corona dentaria, pudiendo estar afectados los otros dos tercios, situación que no ocurre en el grupo control.

5. La presencia de defectos sistemáticos en dientes permanentes debe ser considerada un dato clínico de sospecha sobre la posible existencia de enfermedad celiaca que se debe investigar.

6. Son necesarios estudios prospectivos multidisciplinarios, que puedan ofrecer una visión más específica acerca de la etiopatogenia de la afectación dentaria en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor: Prof. Dr. Juan Carlos Vitoria. Catedrático de Pediatría. Universidad del País Vasco/EHU. Jefe de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces.

CORRESPONDENCIA

Avda. Chinchapapa, 11, 4to. A, Castro Urdiales. Cantabria.
e-mail: odontoestudios@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. **Polanco I.** Enfermedad celiaca. *Pediatr Integral* 1995; 1: 124-32.
2. **Alonso M.** ¿Qué es la enfermedad celiaca? En *Manual del celiaco*, 1.ª ed. Madrid: Real Patronato sobre discapacidad, 2001.
3. **Vitoria JC, Sojo A, Martín E, Zuazo E, Correa M, et al.** Incidencia de la enfermedad celiaca en Vizcaya. *An Esp Peditr* 1991; 35(4): 251-3.
4. **Dewar DH, Ciclitira PJ.** Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128 (4 suppl1):S19-24.
5. **Polanco Allue I, Martín Esteban M.** Diagnóstico de la enfermedad celiaca. *Pediatr* 2003; 23 (4): 154-157.
6. **Calvo C.** Tratamiento de la enfermedad celiaca. *Pediatr* 2003; 23: 46-49.
7. **Gómez de Ferraris ME y Campos Muñoz A.** Esmalte (271-316). En *su Histología y embriología bucodental*. 2ª edición. Editorial médica panamericana, 2002.
8. **Barbería Leache, E.** Erupción dentaria. Anomalías, en *su Atlas de odontología infantil para pediatras y odontólogos* (31-48) Madrid: Ripano (2005).

9. **Hertz M.** Efterundersogelse al patienter med Mb. Coeliacus Ugeskr Laeger 1955; 117 (16), 477-481.
10. **Aine L.** Dental enamel defects and dental maturity in children and adolescents with coeliac disease. Proc Finn Dent Soc 1986; 82: suppl 3: 1-71.
11. **Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C.** Calidad de la evidencia y grado de recomendación. Guías Clínicas 2009; consultado el 2 de julio de 2009; 9 Supl 1: 6; accesible en <http://www.fisterra.com/guias2/fmc/sintesis.asp#anexo>
12. **Ventura A, Martellosi S.** Dental enamel defects and coeliac disease. Arch Dis Child. 1997 Jul; 77 (1): 91.
13. **Beltrí Orta P.** Anomalías del esmalte dentario y enfermedad celiaca (Tesis doctoral). Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid, 2004. ISBN: 84-669-2615-1.
14. **Aguirre JM, Rodríguez R, Oribe D, Vitoria JC.** Dental enamel defects in celiac patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 84(6): 646-50.
15. **Ortega E.** Estudio del polimorfismo HLA genómico y alteraciones orales en pacientes con enfermedad celiaca y familiares de primer grado (Tesis doctoral). Facultad de Medicina. Universidad de Granada, 2003.
16. **Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, et al.** Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26(11-12):1529-36. Epub 2007 Oct 5. Erratum in: Aliment Pharmacol Ther 2008, 15; 27(6): 528-9.
17. **Rasmusson CG, Eriksson MA.** Celiac disease and mineralisation disturbances of permanent teeth. Int J Paediatr Dent 2001; 11(3): 179-83.
18. **Priovolou CH, Vanderas AP, Papagiannoulis L.** A comparative study on the prevalence of enamel defects and dental caries in children and adolescents with and without coeliac disease. Eur J Paediatr Dent 2004; 5(2): 102-6.
19. **Avşar A, Kalaycı AG.** The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. Turk J Pediatr 2008; 50(1): 45-50.
20. **Martellosi S, Torre G, Zanatta M, Del Santo M, Not T.** Dental enamel defects and screening for coeliac disease. Pediatr Med Chir 1996; 18(6): 579-81.
21. **Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ.** Enamel defects in children with coeliac disease. Eur J Paediatr Dent 2005; 6(3): 129-32.
22. **Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, et al.** Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. Acta Paediatr 2006; 95(2): 203-7. Erratum in: Acta Paediatr 2006; 95(8):1023. Sangianantoni, Anna [corrected to Sangianantoni, Antonella].
23. **Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS.** Dental enamel defects in children with coeliac disease. Int J Paediatr Dent 2007; 17(3): 163-8.
24. **Aine L, Mäki M, Collin P, Keyriläinen O.** Dental enamel defects in coeliac disease. J Oral Pathol Med 1990; 19: 241-245.
25. **Mäki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S.** Dental enamel defects in first-degree relatives of celiac patients. Lancet 1991; 337 (8744): 763-764.
26. **Aine L.** Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. Ann Med 1996; 28 (1): 9-12.
27. **Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, et al.** Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. Acta Paediatr 1994; 83(12): 1272-1275.
28. **Nikiforuk G, Fraser D.** The etiology of enamel hipoplasia: A unifying concept. J Pediatr 1981; 98 (6): 888-893.
29. **Jalevik B, Noren JG, Klingberg G, Barregard L.** Etiologic factors influencing the prevalence of demarcated opacities in permanent first molar in a group of Swedish children. Eur J Oral Sci 2001; 109(4): 230-4.
30. **Calvo C.** Tratamiento de la enfermedad celiaca. Pediatrka 2003; 23: 46-49.
31. **Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, et al.** Oral Manifestations of Celiac Disease. J Clin Gastroenterol 2008; 42 (3): 224-232.
32. **Pinto I, Medina C, Manzanares I, Moreno JM, Luque I, et al.** Fiabilidad de los marcadores de la enfermedad celiaca. An Esp Pediatr 1991; 35: 268-9.
33. **Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al.** Guideline for the diagnosis and treatment of coeliac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40 (1): 1-19.
34. **Polanco I, Ribes C.** Enfermedad celiaca. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría [en línea]. Consultado el 10 de junio de 2009; accesible en: <http://www.aeped.es/protocolos/gastroentero/index.htm>

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL (ESTUDIOS EXCLUIDOS)

35. **Rauen MS, Back JC de V, Moreira Machado EA.** Doença celiaca: sua relacao com a saude bucal / Celiac disease's relationship with the oral health. Rev Nutr 2005; 18(2): 271-276.
36. **Majorana A; Cardellini E; Saggese V; Giuca MR.** [Pedodontist and pediatrician in the management of the child affected by systemic pathologies] Pedodontista e pediatra nella gestione del bambino affetto da patologie sistemiche. Minerva Pediatr 2008; 60(4): 473-9.
37. **Mina SS, Azcurra AI, Dorronsoro S, Brunotto MN.** Alterations of the oral ecosystem in children with celiac disease. Acta Odontol

Latinoam 2008; 21(2): 121-6.

- 38. Bossù M, Bartoli A, Orsini G, Luppino E, Polimeni A.** Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *Eur J Paediatr Dent* 2007; 8(1): 31-7.
- 39. Martelossi S, Zanatta E, Del Santo E, Clarich P, Radovich P, Ventura A.** Dental enamel defects and screening for coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 47-8.
- 40. Aine L.** Coeliac-type permanent-tooth enamel defects. *Ann Med* 1996; 28(1): 9-12. Review.
- 41. Gutierrez R, Correnti M, Perrone M, De Guglielmo Z.** Determinación de subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Acta Odontolog Venezolana* [en línea] 2008; consultado el 10 de junio de 2009; 46(2): accesible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/2/subpoblaciones_linfocitarias_lesiones_pacientes.asp
- 42. Correnti M, Gutiérrez R, Perrone M.** Factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de la estomatitis aftosa recurrente. *Acta Odontolog Venezolana* [en línea] 2008; consultado el 10 de junio de 2009; 46(4): accesible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/4/factores_inmunologicos_microbiologicos_estomatitis_aftosa_recurrente.asp
- 43. Correnti M, Gutiérrez R, Perrone M, Ávila M.** Expresión de moléculas de adhesión y subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Acta Odontolog Venezolana* [en línea] 2009; consultado el 10 de junio de 2009; 47(1): accesible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2009/1/moleculas_adhesion_subpoblaciones_linfocitarias_estomatitis_aftosa_recurrente.asp
- 44. Saglimbeni M, Salazar de Plaza E.** Uso terapéutico de la amoxicilina-ácido clavulánico en la enfermedad periodontal. *Acta Odontolog Venezolana* [en línea] 2002; consultado el 10 de junio de 2009; 40(3): accesible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2002/3/amoxicilina_acido_clavulanico.asp
- 45. Yuni J, Salinas M; Ronald E. Millán I; Juan C. León M.** Estomatitis aftosa recidivante. Conducta odontológica. *Acta Odontolog Venezolana* [en línea] 2008; consultado el 10 de junio de 2009; 46(2): accesible en: http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/2/estomatitis_aftosa_recidivante.asp