

Lesiones del esmalte en desarrollo, clasificación en familias costarricenses

Developmental Enamel Lesions, classification in Costa Rican Individuals

**Dra. Gina Murillo Knudsen*
***Dra. Cristina Berrocal Salazar*

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar y clasificar lesiones del desarrollo del esmalte en pacientes de la comunidad de Llano Grande de Cartago, examinados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica.

Se reclutó un total de 15 niños (edades 9-17) y 2 adultos costarricenses, para ello se realizaron historias médicas y dentales, además se efectuó un examen clínico minucioso sustentado con radiografías dentales y fotografías clínicas. Defectos dentales del esmalte fueron clasificados de acuerdo con las posibles causas genéticas y no genéticas. Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de la Vicerrectoría de Investigación para el proyecto N° 440-B2-334 del cual se deriva este; y cada paciente firmó un consentimiento informado.

Amelogénesis imperfecta (AI) fue diagnosticada en 10 de los pacientes. AI hipoplásica se dictaminó en 3 hermanos con herencia autosómica recesiva, para el 16% de la muestra total. En una segunda familia AI hipomineralizada fue identificada en un adulto y dos de sus hijos, con herencia autosómica dominante. Los otros 4 casos de AI fueron esporádicos; el 21% de la muestra total. Lesiones de fluorosis dental [grado 4-5 índice Horowitz (TSIF)] fueron determinadas en 4 individuos, pertenecientes de dos familias no relacionadas. Otros defectos no específicos del esmalte o hipoplasias, fueron encontrados en 3 individuos.

La clasificación precisa de las lesiones del esmalte en desarrollo, beneficia al clínico y al paciente en las acciones por tomar en cuanto a la preservación del tejido dental. Ayuda además, a seleccionar el tratamiento restaurativo apropiado, así como a comprender la posibilidad de un componente genético de la enfermedad, y su expresión de generación en generación.

Este estudio establece las bases para implementar confiabilidad en la construcción de la genealogía familiar, la identificación y clasificación de las lesiones del esmalte, así como la estructura para la evaluación a futuro de otras variables en estos pacientes, tales como identificación de genes expresados en cada uno de los casos.

PALABRAS CLAVE

Amelogénesis imperfecta, diagnóstico, lesiones de esmalte, fluorosis dental, calidad de vida.

ABSTRACT

The purpose of this study was to diagnose and classify developmental enamel lesions in patients examined at the School of Dentistry of the University of Costa Rica and the community of Llano Grande, Cartago.

A total of 15 children (age range 9-17) and 2 adults from Costa Rican families were recruited. General medical and dental histories were elicited. Clinical examination was undertaken; dental radiographs and clinical photographs were obtained. Dental defects were classified according to possible genetic and non-genetic causes. Ethics Committee approval (N°440-B2-334) was obtained and the participants gave written informed consent.

*Profesora Asociada, Facultad de Odontología. Universidad de Costa Rica. twingina24@hotmail.com

**Odontóloga, Centro Universitario. Universidad de Costa Rica, Sede Guanacaste. qnis10@gmail.com

Imperfect hypoplastic or hypomineralized amelogenesis (AI) was diagnosed in 10 patients. Hypoplastic AI in 3 siblings was consistent with autosomal recessive inheritance representing, 16% of the total sample. In a second family hypomineralized AI was identified in an adult and two of his children consistent with autosomal dominant inheritance. The other 4 cases of AI were sporadic, 21% of total sample. Dental fluorosis [scores 4-5 Horowitz (TSIF)] were identified in 4 individuals, 4 from two unrelated families. Other, non-specific enamel defects were found in 3 individuals.

Accurate classification of developmental enamel lesions helps the clinician and patient in making choices to preserve tooth tissue and optimize aesthetics focuses in appropriate restorative treatments, as well as understanding the likelihood of passing the condition on to their children.

The study provides reliability in the genealogical based family studies, classification of enamel lesions and gives the structure for a future genetic evaluation.

KEYWORDS

Amelogenesis Imperfecta, Diagnosis, Lesions Enamel, Fluorosis, Quality of life.

INTRODUCCIÓN

En términos generales se describen diferentes lesiones del esmalte, resultantes de cambios específicos durante el desarrollo del órgano dental, y clasificadas como lesiones del desarrollo del esmalte dental. El diagnóstico clínico de las lesiones del esmalte puede ser, entonces, confuso debido a la amplia gama de estas y sus diferentes orígenes.

Con el fin de establecer una adecuada clasificación de las lesiones del esmalte, los factores etiológicos de cada una deben ser cuidadosamente investigados, para un análisis lo más preciso posible.

Este estudio se basó en el diagnóstico diferencial de algunas lesiones del esmalte en desarrollo, encontradas en pacientes que asistieron a las Clínicas de Restaurativa y Odontopediatría de la Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, en el año 2011. Así como un grupo de escolares examinados en escuelas públicas de Llano Grande de Cartago. Estas lesiones derivaron, en su aparición, de cambios genéticos o factores ambientales.

Por la prevalencia de este padecimiento, el diagnóstico de las lesiones puede ser confuso, por tanto es de suma importancia determinar un método diagnóstico eficaz para distinguir unas lesiones de otras. La amelogenesis imperfecta (AI) es la patología de mayor interés en esta línea de investigación, por lo cual se usó de parámetro para establecer el diagnóstico diferencial con fluorosis dental (FD), y con otras hipoplasias idiopáticas del esmalte.

Si bien es cierto, las lesiones de AI son muy diversas entre ellas, el método diagnóstico más eficaz, que respalda mejor los resultados, es la historia clínica-familiar. En los casos en los cuales amelogenesis imperfecta se expresa en un primer miembro de la familia, sin aparición previa en otros miembros, se

debe hacer el diagnóstico diferencial con fluorosis dental; en especial en Costa Rica, por ser un país de alta incidencia de fluorosis debido a la influencia mineral en el agua en áreas circunvecinas a los volcanes (Bolaños, González, Acuña, 2010).

Las lesiones de AI clínicamente más semejantes a FD y que requieren un diagnóstico diferencial, son los casos de FD en grados más severos dentro de una valoración grado 4 a 5 en el índice Horowitz.

La fluorosis dental se presenta por la sumatoria de todas las fuentes posibles de consumo de flúor (de agua fluorada naturalmente, sal, alimentos, etc.). Esta hipoplasia depende del tiempo de exposición y de la cantidad de flúor ingerido, por lo que el diente en formación, puede presentarse hipomineralizado y aumentar la porosidad del esmalte (Acuña, González, Bolaños, 2008).

La fluorización de la sal se adopta en Costa Rica desde el año 1989, tras la alta prevalencia de caries encontrada en estudios realizados en 1984 y su consecuente análisis hídrico, donde se reporta que en la mayoría de las fuentes de agua del país, este correspondía a un 0.21 mg F/ml, bajo, lo que permitió usar esta medida como método de prevención de caries (Ministerio de Salud, 1989) (Salas, 2002).

El diagnóstico diferencial se debe realizar también, con las lesiones no específicas del esmalte dental o hipoplasias, las cuales se presentan como resultado directo de desórdenes del metabolismo de los ameloblastos del órgano del esmalte. Se pueden definir como una formación incompleta o defectuosa de la matriz orgánica del esmalte del diente, diferentes a la AI. El origen de las hipoplasias muchas veces no es genético y su etiología es desconocida (King, 2002), (Sapp, 2005).

El objetivo del presente estudio fue identificar y clasificar lesiones del desarrollo del esmalte en pacientes examinados en la Facultad de Odontología, Universidad

de Costa Rica, en las Clínicas de Restaurativa y Odontopediatría, en los años del 2010 al 2013.

MÉTODO

El estudio fue descriptivo transversal con una muestra total de 15 niños de edades entre 12 y 17 años y 2 pacientes adultos, pertenecientes a 10 familias costarricenses.

Como método de recolección de datos se utilizaron exámenes clínicos, radiografías y fotografías clínicas, con los cuales se clasificaron las lesiones y se ordenaron de acuerdo con las posibles causas genéticas y no genéticas.

Los pacientes seleccionados para el estudio de amelogenesis imperfecta e hipoplasias idiopáticas, fueron clasificados de las clínicas de Odontopediatría y Restaurativa de la Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica.

Para la selección de las lesiones de fluorosis dental, se visitaron las escuelas La Angelina y Pastor Barquero de Llano Grande de Cartago. El examen clínico y selección de las lesiones fluoróticas más severas, fue realizado por un odontólogo y dos odontólogas, calibrados en el Índice de Horowitz (TSIF).

La amelogenesis imperfecta se clasificó según la Tabla N° 1 (Berrocal, Rosa, Zúñiga, 2011) en la cual se destacan dos grandes grupos prioritarios: lesiones hipoplásicas e hipomineralizadas, donde las lesiones hipomaduras (por defectos en su maduración) y las hipocalcificadas (defectos en la calcificación de la matriz del esmalte) entran en el grupo de las lesiones hipomineralizadas; en esta última, la calcificación y la maduración son parte del proceso correcto de mineralización.

Lesiones severas de fluorosis dental cuya apariencia podría confundirse con amelogenesis imperfecta u otras lesiones del esmalte, se examinaron y clasificaron según el índice de Horowitz.

Tabla 1
Clasificación de las lesiones de AI según las características clínicas y radiográficas

Hallazgo	Hipoplásica	Hipomineralizado	
		Hipocalcificado	Hipomadura
Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Esmalte Liso o con ranuras y fosas. Fino en partes o generalizado. Dureza y transparencia conservadas • Color Varía de normal a blanco opaco y amarillo-café. • Coronas Contorno cuadrado, falta de contactos interproximales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esmalte Grosor normal a la formación. Se quiebra o desgasta fácilmente-propenso a descomposición poseruptiva. • Color Típicamente blanco y opaco a la erupción con cambios subsecuentes a tonos más amarillo-café más profundos. Pigmentado por comidas, bebidas u otros factores extrínsecos. • Corona Inicialmente de morfología normal, pero la rápida pérdida de esmalte deja coronas de forma anormal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esmalte Grosor normal a la erupción. Blando y de rápido desgaste-propenso a descomposición pos eruptiva • Color Típicamente blanco y opaco a la erupción antes de las subsecuentes pérdidas de esmalte y cambios de color asociados. • Corona Inicialmente de morfología normal, pero la rápida pérdida de esmalte deja coronas de forma anormal.
Radiográfico	Esmalte notablemente delgado en dientes no erupcionados.	<p>Volumen normal o casi normal de esmalte en dientes no erupcionados.</p> <p>Falta de contraste normal de radiodensidad entre el esmalte y la dentina.</p> <p>Cámaras pulpares amplias</p>	<p>Volumen normal o casi normal de esmalte en dientes no erupcionados.</p> <p>Falta de contraste normal de radiodensidad entre el esmalte y la dentina.</p>

Fuente: Mighell A., 2011 (Original versión en inglés).
Berrocal C., Rosa N., Zúñiga R., 2011 (Resumen y traducción en español)

Tabla 2
Índice de fluorosis de la superficie
Dentaria-Horowitz (TSIF)

Grado 0	Esmalte sano
Grado 1	Áreas opaca-blanquecina que abarcan menos 1/3 de la superficie visible del esmalte (cúspides).
Grado 2	Parches blanquecinos de fluorosis que abarcan entre 1/3 y 2/3 de la superficie del esmalte.
Grado 3	Parches blanquecinos que abarcan 2/3 de la superficie dental.
Grado 4	Esmalte que presenta aspecto precedente y coloración de amarillenta a marrón oscura.
Grado 5	Presencia de poros teñidos o que difieren del color del esmalte subyacente.
Grado 6	Poros que toman toda la superficie del esmalte.
Grado 7	Poroso en la superficie del esmalte. Puede haber pérdida de grandes áreas de esmalte con anatomía dentaria alterada. Pigmentación de color marrón oscuro.

Fuente: Horowitz, H.S., Driscoll, W.S., Meyers, R.J., "A new method for assessing the prevalence of dental fluorosis, The Tooth surface Index of Fluorosis" JADA, 109, pag. 39,1984.

RESULTADOS

Amelogénesis imperfecta fue la lesión consistente y claramente identificada en 10 individuos pertenecientes a una de las 10 familias analizadas (Figuras 1-4).

Lesiones de fluorosis dental fueron identificadas en 4 individuos en rangos de 4 a 5 en el índice de Horowitz (Figuras 5-8).

Lesiones no específicas del esmalte o hipoplasias, fueron diagnosticadas en 3 individuos del total de muestra analizada (Figuras 9-11).

Tabla 3
Lesiones genéticas del esmalte
Amelogénesis imperfecta

Lesión	N. Casos	Genotipo
Hipoplásticas	3	Autosómico recesivo
Hipomineralizadas	3	Autosómico dominante
Esporádicas: Hipoplásticas Hipomineralizadas	1 3	Esporádicas o autosómico recesivo

Fuente: Berrocal C., Murillo G., 2013.

De los 10 individuos identificados con AI, 3 fueron asociados con consanguinidad en segundo grado; además con el fin de completar la historia familiar, se realizó una visita domiciliaria.

Se determinó en esta familia amelogénesis imperfecta recesiva, ya que los padres no expresaron la condición en la clasificación de AI hipoplástica. Por su apariencia clínica, AI hipomineralizada fue identificada en una segunda familia, en dos de sus tres hijos, la cual fue consistente con herencia autosómica dominante, donde el padre es el portador.

Los otros 4 casos de AI fueron esporádicos, sin evidencia de lesión en cualquier otro miembro de la misma familia diferente al afectado. Tres pertenecían al tipo hipomineralizado y uno al hipoplásico.

AMELOGÉNESIS IMPERFECTA (A.I.) DIFERENTES FENOTIPOS

Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



En el grupo específico de lesiones del esmalte de causas no genéticas: 4 casos de fluorosis dental severa fueron identificados en dos familias no relacionadas, con un rango de 4-5 en el índice de Horowitz.

Otras tres lesiones hipoplásicas del esmalte dental fueron identificadas en 3 individuos, sin clasificación específica.

Tabla 4
Lesiones del esmalte
Etiología ambiental

Clasificación	Número de Casos
Fluorosis dental	4
Lesiones no específicas	3

Fuente: Berrocal C., Murillo G., 2013.

**FLUOROSIS DENTAL (F.D.)
PACIENTES AFECTADOS**

Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8



LESIONES HIPOPLÁSICAS NO ESPECÍFICAS

Figura 9



Figura 10



Figura 11



CONCLUSIONES

El diagnóstico diferencial de AI debe estar basado primordialmente, en pruebas genéticas, con el fin de buscar mutaciones e identificadores genéticos. De lo contrario, las lesiones no se clasifican como amelogenesis imperfecta y podrían ser identificadas como lesiones idiopáticas (de origen desconocido).

El estudio proporciona una guía sobre el diagnóstico y la clasificación de las lesiones del esmalte.

Las lesiones del desarrollo del esmalte deben ser clasificadas con precisión, con el fin de informar a los pacientes afectados sobre su condición, origen y pronóstico.

Para los clínicos, es de trascendental importancia conocer la etiología de estas lesiones con el propósito de determinar el tratamiento adecuado en cada caso, así como para contar con la información bien documentada y completa en el momento de discutirlo con el paciente.

El tiempo de aparición de las lesiones, la expresión en uno o varios miembros del grupo familiar, así como el lugar de nacimiento, el lugar de residencia, la consanguinidad y lesiones del esmalte presentes en otros familiares, son variables relevantes al analizar los datos.

Un estudio genético y bioquímico completo, será realizado en una segunda etapa de la investigación en la Facultad de Odontología, en colaboración con el Instituto Dental de Leeds. (Universidad de Leeds en Inglaterra).

Para los individuos que presentan lesiones del esmalte de origen genético, es primordial que los miembros de la familia conozcan las probabilidades de futuras generaciones de expresar las lesiones en el esmalte de dentición temporal o permanente.

La restauración dental estética y funcional es de vital importancia para estos pacientes; sin embargo se debe tener en cuenta que los casos suelen ser, a menudo, costosos, complejos y de largo período de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Abanto, J.; Mayra, K.; Salazar, S.; Alves, F.; Celiberti, P.; Ciamponi, A. (2009). Dental fluorosis: Exposure, prevention and management. *Journal Section: Clinical and Experimental Dentistry*. Volumen 14 No 2. Pp. 103-107.

Acosta, M. (2010). Defectos del esmalte en la población infantil. *Odonus Científica*, Volumen 11(1), pp. 51-58.

Acuña, G., González, L., Bolaños, V. (2008) Fluorosis dental: Tratamiento. *Odontos*, Volumen 10, pp.10-11.

Alberti, L.; Más, M.; Martínez, S.; Méndez, M. (2007). Histogénesis del esmalte dentario. Consideraciones generales. *Archivo Médico de Camagüey*, Volumen 11(3).

Aren, G., Sonmez, D., Firatli, S., Uygur, C., Sepet, E., Firatli, E. (2003). Evaluation of oral and systemic manifestations in an amelogenesis imperfecta population. *Journal of Dentistry*, Volumen 31, pp. 585-591.

Atmetlla, G. (2005). Amelogenesis imperfecta: etiología, clasificación y tratamiento. *Revisión bibliográfica. Odontología Vital*, Volumen 2(5), pp. 33-39.

Augustine, D., Sekar, B., Murali, S., Sari, T. (2010). Amelogenesis Imperfecta- A Case Report with Genetic Transmission. *IJDA*, Volumen 2(1), pp. 395-398.

Base de Datos, Expedientes Clínicos, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, 2007- 2011.

Berrocal, C. Rosa, N., Zuñiga, R. (2011). Amelogenesis Imperfecta: Identificación de esta hipomineralización y diagnóstico diferencial con otras lesiones del esmalte dental. Tesis de Graduación, Universidad de Costa Rica. Pp. 1-125.

Boj, J. (2004). *Odontopediatria* (1° ed.). España: Editorial MASSON.

Bolaños, V., Acuña, G., González, L. (2010). Prevalencia y Severidad de la Fluorosis Dental (Programa Macro de Investigación). San José: universidad de Costa Rica, Facultad de Odontología.

Botella, J.M., García-Camba, J.M., García-Hoyos, E., Valera, M. (2008). Amelogenesis Imperfecta: A review. *Cient Dent*, Volumen 5(3), pp. 239-246.

Briseño, J.M. (2002). Historia de la fluoruración. *ADM*, Volumen 57(5), pp.192-194.

Cameron, A. & Winder, R. (1998). *Manual de odontología pediátrica*. (3° ed.). España: Editorial Hadcourt.

Collins, M.A., Mauriello S.M., Tyndall D.A., Wright J.T. (1999). Dental anomalies associated with amelogenesis imperfecta: A radiographic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Path*, Volumen 88 (3), pp. 358- 364.

Costa Rica, Ministerio de Salud. (1989). Memoria Programa Fluoruración de la Sal. San José: s.e.

Elcock, C., Abdellatif, A., Bäckman, B., Brook, A.H. Russell, J.M., Smith, R.N. (2009). Enamel defects in extracted and exfoliated teeth from patients with Amelogenesis Imperfecta, measured using the extended enamel defects index and image analysis. *Archives of Oral Biology*, Volumen 54, pp. 86-92.

González, C.O., Perona, G. (2009). Amelogenesis imperfecta: Criterios de clasificación y aspectos genéticos. *Rev. Estomatol Herediana*, Volumen 19(1), pp. 55-62.

Gopinath, V.K., Yoong, T.P, Yean, C., Ravichandran, M. (2008). Short communication: Identifying polymorphism in enamelin gene in amelogenesis imperfecta (AI). *Archives of Oral Biology*, Volumen 53, pp. 937-940.

- Gutiérrez, S.J., Chaves, M., Torres, D.M., Briceño, I. (2007). Short communication: Identification of a novel mutation in the enamelin gene in a family with autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Archives of Oral Biology*, Volumen 52, pp. 503-506.
- Hall, K.I., Yamauchi, M., Wright, J.T. (2007). The enamel proteins in human Amelogenesis Imperfecta. *Archives of Oral Biology*, Volumen 42(2), pp. 149-159.
- Hart, S., Hart, T., Gibson, C., Wright, J.T. (2000). Mutational analysis of X-linked amelogenesis imperfect in multiple families. *Archives of Oral Biology*, Volumen 45, pp. 79-86.
- Hart, P.S., Hart, T.C., Simmer, J.P., Wright, J.T. (2002). A nomenclature for X-linked amelogenesis imperfect. *Archives of Oral Biology*, Volumen 47, pp. 255-260.
- HillKim JW., Seymen F., Lin BP., Kiziltan B., Gencay K., Simmer JP., Hu JCson., S., King., T., Humphreya, L.T. (2002). A detailed study of enamel hypoplasia in a post-medieval adolescent of known age and sex. *Archives of Oral Biology*, Volumen 48, pp. 29-39.
- Horowitz, H.S., Driscoll, W.S., Meyers, R.J. (1984). A new method for assessing the prevalence of dental fluorosis, The Thooth surface Index of Fluorosis. *JADA*. Pag. 39- 109.
- Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en la Nutrición y Salud. (2002). Concentración de flúor en el agua en las regiones Chorotega y Huetar Norte: proyecto piloto. *Boletín INCIENSA*, Volumen 15 (1).
- Jeremias, F. da Costa Silva, C.M., Feltrin de Souza, J., Cilense, Â.C., Loiola, R., dos Santos-Pinto, L. (2010). Hipomineralización de incisivos y molars: aspectos clínicos de la severidad. *Acta Odontológica Venezolana*, Volumen 48(4), pp. 1-8.
- Keith, L., Persaud, T. (2006). *Embriología Clínica* (7^o ed.). España: Editorial ELSEVIER.
- Kim, J.W., Seymen F., Lin, B.P., Kiziltan, B., Gencay, K., Simmer, J.P., Hu, J.C. (2005). ENAM Mutations in Autosomal-dominant Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res*, Volumen 84(3), pp. 278-282.
- Lang, C. (2005). Proteínas de Matriz de Esmalte (Amelogenina). *Científica Odontológica*, Volumen 1.
- Lowe, J.S., Stevens, A. (2006). *Histología Humana*. (3^o ed.). España: Editorial ELSEVIER.
- Parry, D.A. Mighell, A.J, El-Sayed, W., Shore, R.C., Jalili, I.K., Dollfus, H., Bloch-Zupan, A., Carlos, R., Carr, I.M., Downey, L.M., Blain, K.M., Mansfield, D.C., Shahrabi, M., Heidari, M., Aref, P., Abbasi, M., Michaelides, M., Moore, A.T., Kirkham, J., Inglehearn, C.F. (2009). Mutations in CNNM4 Cause Jalili Syndrome, Consisting of Autosomal-Recessive Cone-Rod Dystrophy and Amelogenesis Imperfecta. *The American Journal of human Genetics*, Volumen 84, pp. 266-273.
- Pharoah, M., White, S. (2002). *Radiología oral, principios e interpretación*. (4^o ed.). España:Editorial Hardcourt.
- Roquebert, D., Champsaur, A., Gil del Real, P., Prasad, H., Rohrer, M.D., Pintado, M., Heo, Y., Koutlas, I.G. (2008). Amelogenesis Imperfecta, rough hypoplastic type, dental follicular hamartomas and gingival hiperplasia: report of a case from Central America and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiology Endodontics*, Volumen 106, pp. 92-98.
- Salas M.T., Chavarría, P., Carvajal, P. (2002). Encuesta Nacional de salud oral: fluorosis del esmalte 1999. (Serie de documentos técnicos número 7). Costa Rica.
- Sánchez, Y., Eloy, A. (2000). Tratamientos prostodóntico en pacientes con Dentinogénesis Imperfecta: reporte de un caso. *Acta Odontológica Venezolana*, Volumen 38(2), pp. 49-55.
- Sapp, J., Lewis, R.E., Wysocki, G. (2005). *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea* (2^o ed.). España: Harcourt.
- Sari, T. & Usume, A., (2003). Restoring function and esthetics in a patient with amelogenesis imperfect: A clinical report. *Journal of Prosthetic Dentistry*, Volumen 90(6), pp. 522-525.
- World Health Organization. (2010). Chemical Fact Sheets. En http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/en/gdwq3_12.pdf