

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

DEPARTAMENTO DE PROFILAXIS, ODONTOPEDIATRÍA Y ORTODONCIA



**ESTUDIO DE LA ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON  
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN TRATAMIENTO  
CON BIFOSFONATOS**

**TESIS DOCTORAL**

Teresa Alvear Campuzano

Director:

Prof. Dr. Manuel Joaquín De Nova García

Madrid, 2017



# **ESTUDIO DE LA ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS**

**Memoria de investigación que presenta:**

**Teresa Alvear Campuzano**

Para optar al Grado de Doctor por la  
Universidad Complutense de Madrid

Director:

**Prof. Dr. Manuel Joaquín De Nova García**

**Departamento de Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia**

**Facultad de Odontología**

**Universidad Complutense de Madrid**

**Madrid, 2017**





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

DEPTO. DE PROFILAXIS,  
ODONTOPEDIATRÍA Y ORTODONCIA

ESTOMATOLOGÍA IV

**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

Plaza de Ramón y Cajal, s/n.  
Ciudad Universitaria  
28040 Madrid

**D. MANUEL JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA, Profesor Titular, del Departamento de Estomatología IV (Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia) de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.**

**CERTIFICA que:**

**El trabajo de investigación titulado: “ESTUDIO DE LA ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS” del que es autora Dña. Teresa Alvear Campuzano, ha sido realizado en este Departamento bajo mi dirección y supervisión, reuniendo en mi opinión todos los requisitos para ser presentado y defendido para la obtención del Grado de Doctor por esta Universidad.**

**Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Madrid a veintidós de septiembre de dos mil diecisiete.**

**Fdo. Manuel Joaquín de Nova García**



*A mi familia.*

*Mis padres, Gabriel y Esther,  
y mis hermanas, Mar y Lucía.*

*Gracias por vuestra entrega, constancia  
y cariño incondicional.*



*Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de este trabajo, especialmente:*

*Al Dr. Manuel Joaquín de Nova García, por su confianza en mí a la hora de realizar este proyecto. Por su entusiasmo, dedicación y energía transmitida a lo largo de estos tres años.*

*A la Dra. María Rosa Mourelle Martínez, por su ayuda, serenidad y apoyo incondicional.*

*A la Dra. Elena Barbería Leache, por enseñarme y transmitirme el entusiasmo por la Odontopediatría; por su ayuda y disposición constante durante todos estos años.*

*A la fundación AHUCE y su Directora, Julia Piniella Martín, por su labor clave en la divulgación, difusión de información a las familias y su motivación, así como en la recogida y canalización de la información procedente de ellas.*

*A la Dra. Pilar Gutiérrez, Dra. Belén Sagastizábal, Dra. Ana Bueno y equipo de la Unidad de Osteogénesis Imperfecta del Hospital Universitario de Getafe por su ayuda en la realización del proyecto. Así como a todos los niños y sus familias que han participado y colaborado en la recogida de datos.*

*A Santiago Cano, por su apoyo con el análisis estadístico de los datos y su paciencia.*

*A mis amigas, del colegio y universidad. Por sus ánimos y energía constantes; por la forma positiva de hacerme ver los momentos difíciles.*

*A todos los que habéis confiado en mí y dado fuerza a lo largo de este proyecto.*

*Gracias.*



# ÍNDICE



**ÍNDICE**

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>19</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>25</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>31</b>
1.1. Erupción dental .....	34
1.1.1. Fases de la erupción .....	34
1.1.2. Mecanismos de los movimientos eruptivos de los dientes .....	37
1.1.3. Reabsorción ósea y papel del folículo dental .....	40
1.1.4. Factores moleculares implicados en la erupción dental .....	41
1.1.5. Cronología y secuencia de erupción .....	48
1.1.6. Alteraciones en la cronología de erupción .....	55
a) En dentición temporal .....	55
b) En dentición permanente .....	56
1.2. Osteogénesis imperfecta .....	61
1.2.1. Diagnóstico y clasificación .....	61
1.2.2. Aspectos clínicos de la osteogénesis imperfecta .....	66
1.2.3. Patogénesis .....	69
1.2.4. Diagnóstico diferencial .....	70
1.2.5. Manejo médico de la osteogénesis imperfecta .....	70
➤ Tratamiento farmacológico .....	72
• Hormona del crecimiento .....	72
• Bifosfonatos .....	72
• Utilización de los bifosfonatos en el tratamiento pediátrico de la osteogénesis imperfecta .....	77
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>81</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	<b>87</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>91</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>95</b>
5.1. Universo de estudio .....	97
5.2. Muestra de estudio .....	97
5.2.1. Criterios de inclusión .....	97
5.2.2. Criterios de exclusión .....	98

5.3. Material .....	99
5.4. Muestras controles .....	100
5.5. Método .....	102
5.6. Análisis estadístico .....	105
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
6.1. Dentición permanente .....	109
6.1.1. Cronología y secuencia de erupción de la dentición permanente en niños/as con OI .....	109
6.1.1.1. Maxilar superior .....	109
6.1.1.2. Maxilar inferior .....	110
6.1.1.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas .....	111
6.1.1.4. Secuencia de erupción de la dentición permanente en niños/as con OI .....	113
6.1.2. Cronología de erupción de la dentición permanente según el género .....	114
6.1.2.1. Cronología eruptiva de la dentición permanente en niños con OI .....	115
a) Maxilar superior .....	115
b) Maxilar inferior .....	116
c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas .....	117
6.1.2.2. Cronología eruptiva de la dentición permanente en niñas con OI .....	118
a) Maxilar superior .....	119
b) Maxilar inferior .....	119
c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas .....	120
6.1.2.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente entre géneros .....	122
6.1.3. Cronología de erupción de la dentición permanente según el tipo de OI .....	124
6.1.3.1. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as con OI tipo I .....	125
a) Maxilar superior .....	125
b) Maxilar inferior .....	126
6.1.3.2. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as con OI tipo III.....	126
a) Maxilar superior .....	127
b) Maxilar inferior .....	127

6.1.3.3. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as con OI tipo IV.....	128
a) Maxilar superior .....	129
b) Maxilar inferior .....	129
6.1.3.4. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente según el tipo de OI .....	130
6.1.4. Cronología de erupción de la dentición permanente según el protocolo terapéutico.....	132
6.1.4.1. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as en tratamiento con pamidronato (P).....	133
a) Maxilar superior .....	133
b) Maxilar inferior .....	134
6.1.4.2. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as en tratamiento con pamidronato y zolendronato (P y Z).....	135
a) Maxilar superior .....	135
b) Maxilar inferior .....	136
6.1.4.3. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as en tratamiento con zolendronato (Z).....	137
a) Maxilar superior .....	137
b) Maxilar inferior .....	138
6.1.4.4. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente según el protocolo terapéutico .....	139
6.1.5. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente entre niños/as con OI y una muestra control de niños/as sanos.....	141
6.2. Dentición temporal .....	144
6.2.1. Cronología y secuencia de erupción de la dentición temporal en niños/as con OI .....	144
6.2.1.1. Maxilar superior.....	144
6.2.1.2. Maxilar inferior.....	145
6.2.1.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas.....	145

6.2.1.4. Secuencia de erupción de la dentición temporal en niños/as con OI .....	147
6.2.2. Cronología de erupción de la dentición temporal según el género .....	148
6.2.2.1. Cronología eruptiva de la dentición temporal en niños con OI .....	148
a) Maxilar superior .....	149
b) Maxilar inferior.....	149
c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas.....	150
6.2.2.2. Cronología eruptiva de la dentición temporal en niñas con OI .....	151
a) Maxilar superior .....	152
b) Maxilar inferior .....	152
c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas .....	153
6.2.2.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal entre géneros .....	154
6.2.3. Cronología de erupción de la dentición temporal según el tipo de OI .....	156
6.2.3.1. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as con OI tipo I .....	157
a) Maxilar superior .....	157
b) Maxilar inferior .....	158
6.2.3.2. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as con OI tipo III .....	158
a) Maxilar superior .....	159
b) Maxilar inferior .....	159
6.2.3.3. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as con OI tipo IV.....	160
a) Maxilar superior .....	160
b) Maxilar inferior .....	161
6.2.3.4. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal según el tipo de OI .....	162
6.2.4. Cronología de erupción de la dentición temporal según el protocolo terapéutico .....	163
6.2.4.1. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as en tratamiento con pamidronato (P).....	164

a) Maxilar superior .....	164
b) Maxilar inferior .....	165
6.2.4.2. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as en tratamiento con pamidronato y zolendronato (P y Z).....	166
a) Maxilar superior.....	166
b) Maxilar inferior .....	167
6.2.4.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal según el protocolo terapéutico .....	168
6.2.5. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal entre niños/as con OI y una muestra control de niños/as sanos .....	170
6.2.6. Análisis descriptivo de la erupción de los dientes temporales .....	172
<b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>175</b>
7.1. Tipo de estudio .....	177
7.2. Tamaño de las muestras de estudio .....	178
7.3. Intervalos de edad .....	179
7.4. Criterios de selección .....	180
7.6. Metodología .....	182
7.7. Cronología y secuencia de erupción de la dentición permanente y temporal .....	183
7.7.1. Dentición permanente .....	183
7.7.2. Dentición temporal .....	185
7.8. Erupción dental según el tipo de OI y tratamiento con bifosfonatos .....	187
7.9. Limitaciones del estudio .....	189
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>191</b>
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>195</b>
<b>10. ANEXOS .....</b>	<b>205</b>



# **ABSTRACT**



## **STUDY ON THE DENTAL ERUPTION IN CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA RECEIVING BIPHOSPHONATE TREATMENT**

### **Introduction:**

The dental eruption is a physiologic process that confirms the normal development of children. It can be affected by several local and systemic disturbances, and there are a number of diseases that have been related to eruptive disturbances in children.

The Osteogenesis Imperfecta (OI) presents with a mayor skeletal involvement, with oral effects, related to disturbances in dental development (E.g. Dentinogenesis Imperfecta, malocclusions and dental impactation).

The treatment guidelines advise the use of drugs, which modify the bone remodelling (bisphosphonates), these may condition the physiologic eruptive process in the children affected. Recent and scarce studies report, that although the disease itself does not affect the eruptive process, this can be slowed down in those children on bisphosphonates.

### **Objetives:**

The general aim of the project was to study the dental eruption chronology in deciduous and permanent dentition in children affected by different types of Osteogenesis Imperfecta receiving bisphosphonates. The specific objectives were: to state the chronology and pattern of eruption in deciduous and permanent teeth in a sample of OI children; to study the chronology differences between arch, side and gender; to analyse these disparities according to the type of OI and the bisphosphonates' treatment, to compare the eruption chronology in OI children with a control sample of healthy children.

### **Method and Material:**

Study sample: 44 children and adolescents aged between 5 to 15 years old, 14 children aged between 3 and 41 months. Parent Consent was obtained for all of them as well as approval from the children. An erupted tooth was considered as such when the tooth had penetrated the oral mucosae and it was visible in the oral cavity. The data

gathering regarding the teeth eruption was collected using: intraoral exam by a Dentist (main source); questionnaire sent to parents; and exam by a Paediatrician. A Paediatrician recorded all the information about their treatment in the medical notes.

The control sample was obtained from previous studies done on large a population of healthy children.

**Results:**

The mean age for eruption on each tooth as well as its eruptive pattern were obtained. A delay on the eruptive age for permanent and deciduous teeth was observed when comparing it with the control sample, with a range that went from a maximum of 2.5 years on the 3.1 tooth (lower left central permanent incisor) and a minimum of 2,2 months in the 3.5 tooth (lower left second premolar) in permanent dentition. In deciduous dentition the range went from 13.84 months in the 8.1 tooth (lower right deciduous central incisor) to a minimum of 0.93 months in the 5.5 tooth (upper right second deciduous molar). The differences with the control sample showed to be statistically significant, except for the first upper premolars and the second lower premolars in permanent dentition. In deciduous dentition, the right canine, the second upper molars and the lower left second incisor and canine did not show significant differences either.

In the control sample, the right and left lower second deciduous molars emerge later (0.27 months for the 8.5 tooth (lower right second deciduous molar) and 0.03 months for the 7.5 (lower left second deciduous molar) than on the OI children, although no significant evidence for this.

The eruption pattern in permanent and deciduous teeth from OI children were similar to the control sample; except for the deciduous canines which erupted before than the first molars in deciduous dentition in children with OI.

**Conclusions:**

In this study, children with Osteogenesis Imperfecta treated with bisphosphonates had a delayed eruption of deciduous and permanent dentition when comparing it with the control sample. The treatment with bisphosphonates may then affect the physiological eruptive process. The aforementioned should be controlled so the Paediatrician could tailor the drug dose accordingly.



# RESUMEN



## **ESTUDIO DE LA ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS**

### **Introducción:**

La erupción dental es un proceso fisiológico que nos informa del correcto desarrollo del niño. Puede verse afectado por trastornos locales y/o sistémicos, y son numerosas las enfermedades que en el niño se han asociado a problemas eruptivos.

La Osteogénesis Imperfecta (OI) se manifiesta por una afectación fundamentalmente esquelética, pero con repercusiones orales, relacionadas con importantes alteraciones del desarrollo dental (como dentinogénesis imperfecta, maloclusiones e impactaciones dentales).

La incorporación a sus protocolos terapéuticos de fármacos que modifican los procesos de remodelado óseo (bifosfonatos) pueden condicionar el proceso eruptivo fisiológico de los niños afectados. Estudios al respecto, escasos y recientes, manifiestan que, si bien la propia enfermedad no tiene por qué afectar al proceso eruptivo, éste puede verse enlentecido en aquellos niños que recibían tratamiento con bifosfonatos.

### **Objetivos:**

El presente estudio tuvo como objetivo general estudiar la cronología del proceso eruptivo de la dentición primaria y permanente en niños con diferentes tipos de osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos. Los objetivos específicos propuestos fueron: establecer la cronología y secuencia eruptivas de cada uno de los dientes primarios y permanentes en una muestra de niños/as con OI; estudiar las diferencias cronológicas según arcadas, lado y género; analizar dichas diferencias según el tipo de OI y tratamiento con bifosfonatos; comparar las características de la erupción en la muestra OI, con una población control de niños sanos.

### **Material y método:**

Muestras de estudio: 44 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 5 y 15 años, y 13 niños con edades comprendidas entre los 3 y 41 meses, de los que se obtuvo el consentimiento paterno y asentimiento del menor. A partir de la

consideración de diente erupcionado cuando ya ha penetrado la mucosa oral y es visible en la cavidad oral, la obtención de datos de la erupción de los dientes permanentes y temporales de cada paciente se hizo en base a: exploración intraoral por un odontólogo (fuente principal); cuestionario remitido a los padres; y exploración por un pediatra. Los datos del tratamiento recibido fueron aportados por el pediatra de su historia médica.

Muestra control: procedente de dos estudios muestrales amplio sobre el proceso eruptivo de la dentición permanente y temporales en niños sanos.

**Resultados:**

Hemos obtenido las edades promedio para cada uno de los dientes estudiados y su secuencia eruptiva. Hemos constatado un retraso en la edad eruptiva de los dientes permanentes y temporales cuando se comparó con la población de niños sanos, con un rango que se extiende desde un máximo de 2,5 años en la pieza dental 3.1 a un mínimo de 2,2 meses en la pieza 3.5 en el caso de la dentición definitiva y, desde un máximo de 13,84 meses en la pieza 8.1 a un mínimo de 0,93 meses en la pieza 5.5 en la dentición primaria. Las diferencias respecto a la muestra control han resultado estadísticamente significativas, salvo en los primeros premolares superiores y segundos premolares inferiores en la dentición permanente, y, en el caso de la dentición primaria, exceptuando el canino derecho y segundos molares de la arcada superior, y el incisivo lateral izquierdo y caninos de la arcada inferior.

En el caso de los segundos molares temporales inferiores del lado derecho e izquierdo del grupo de pacientes sanos hacen su aparición clínica más tarde (diferencia de 0,27 meses en el caso del 8.5, y 0,03 meses en el caso del 7.5) respecto a los de los niños con la enfermedad, aunque no se encontró relevancia significativa.

Las secuencias de erupción de los dientes permanentes y temporales de nuestras muestras fueron similares a las de las muestras controles; a excepción de los caninos primarios que erupcionaron antes que los primeros molares en el caso de la dentición temporal de los niños/as con OI.

**Conclusiones:**

En nuestro estudio, los dientes permanentes y temporales de los niños/as con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos erupcionan a edades más tardías cuando se compara con las edades medias de erupción de los dientes de los grupos de los niños/as sanos, por lo que el proceso eruptivo fisiológico de los dientes permanentes y temporales puede verse afectado por el tratamiento con bifosfonatos. Sería conveniente llevar un control preciso del mismo, que podría orientar al pediatra en la regulación individual de la dosis administrada.



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La erupción dental es el proceso embriológico comprendido desde la formación de los gérmenes dentarios hasta la consecución de una oclusión estable pasando por la fase de formación y calcificación de la corona y, después, por la calcificación y formación de la raíz.

Por tanto, la salida de los dientes hacia la cavidad oral es sólo una parte de todo el proceso de la erupción dentaria<sup>1</sup>. Así, el desarrollo de la dentición no se completa con la mineralización de los tejidos de la corona y la formación de la raíz, sino que continúa tras el nacimiento hasta la emergencia de los dientes desde el interior del alveolo hasta que alcanza su posición oclusal funcional<sup>2</sup>.

La erupción dental se puede definir como el movimiento axial de un diente desde su posición no funcional en el hueso hasta su posición oclusal funcional<sup>3</sup>. Comúnmente se denomina erupción al momento en el que el diente penetra la mucosa y hace aparición en la cavidad bucal. Este concepto es erróneo, puesto que la erupción es un proceso largo que comprende diversas fases, desde el mismo desarrollo embriológico hasta los movimientos de desplazamiento en las arcadas. Así la aparición del diente en la cavidad oral recibe el nombre de emergencia dentaria<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista esquelético, el proceso de erupción conlleva un proceso de remodelación ósea, desde la emergencia de los dientes en la cavidad oral que involucra cambios óseos; y, desde el punto de vista celular y molecular, la erupción dental provoca numerosas cuestiones acerca de las interacciones y señales que se producen entre las células del saco de tejido conectivo que envuelve al diente (folículo dental) y la envoltura alveolar.

En estos últimos años, el conocimiento de la biología de la erupción dental ha aumentado considerablemente. Se producen interacciones entre los osteoblastos, osteoclastos, y folículo dental que involucran interacciones complejas de genes que codifican varios factores de transcripción, proto-oncogenes, factores solubles<sup>2</sup>.

## 1.1. ERUPCIÓN DENTAL

La erupción dental sucede en el interior del hueso de los maxilares en desarrollo, en las criptas óseas que se encuentran separadas del epitelio oral. Poco después de que comienza la formación de la raíz, el diente inicia su erupción (movimiento en dirección axial) hasta que llega a su posición final en la boca con la superficie oclusal a nivel del plano de oclusión<sup>5</sup>. Para esto, es necesario que haya una reabsorción del hueso localizado por encima de la corona del diente, de tal manera que se forme una vía de erupción y, además, tiene que suceder un proceso biológico que resulte en el movimiento del diente a través de dicha vía<sup>6</sup>.

En la erupción, la corona del diente debe ir abandonando la cripta ósea y atravesar la mucosa de la cavidad oral. A la vez que comienzan los movimientos eruptivos, el esmalte de la corona todavía está cubierto por una capa de ameloblastos y de remanentes de las otras tres capas del órgano del esmalte. El hueso que está por encima del diente es reabsorbido durante la erupción y la corona atraviesa el tejido conectivo de la mucosa que se va reabsorbiendo según va avanzando el diente durante la erupción. El epitelio dental reducido y el epitelio dental se fusionan y forman un sólido nudo de células epiteliales sobre la corona del diente. Las células localizadas en el centro degeneran, formando un canal epitelial a través del cual erupciona el diente. Durante la erupción las células del epitelio dental degeneran convirtiendo el tejido en no vital a la vez que el esmalte se va exponiendo<sup>5</sup>.

### 1.1.1. Fases de la erupción

Durante la erupción de los dientes de permanentes, ocurren muchas actividades simultáneamente: el diente deciduo se reabsorbe, la raíz del permanente se alarga, el proceso alveolar aumenta en altura y el diente permanente se mueve en el hueso.

Este proceso eruptivo se divide en varias fases:

1. Fase *preeruptiva*: sucede en el interior del hueso mientras el órgano del esmalte madura y no hay, en sentido estricto, un crecimiento vertical, sino únicamente un desplazamiento lateral desde el punto de origen de la lámina dentaria hacia la encía de recubrimiento, es decir, una migración intraalveolar del diente. El diente comienza los movimientos eruptivos una vez se ha completado la calcificación de su corona. Se combinan los movimientos de inclinación y giro para establecer una posición adecuada dentro del hueso, con el movimiento de avance hacia la cresta alveolar. En esta fase se inicia la formación de la raíz.
2. Fase *eruptiva o prefuncional*: comienza en el momento en el que el borde incisal o vértice cuspidado rompen la encía y el diente se visualiza en el interior de la boca. Los dientes inician la erupción intraoral cuando tienen tres cuartas partes de su raíz formada.

El período que transcurre desde el inicio de la formación de la raíz hasta que se alcanza la mitad del tamaño definitivo es de aproximadamente un año y medio y dos años; y lleva de dos a cinco años para que un diente posterior alcance la cresta alveolar después de completar sus coronas. Una vez que el diente atraviesa la encía, la erupción es muy rápida en un primer momento, y luego, sufre un retardo relativo hasta entrar en oclusión con el antagonista (doce a veinte meses).

Este período se caracteriza porque la erupción dentaria es mayor que el crecimiento vertical de la apófisis alveolar y finaliza una vez que la corona alcanza el diente antagonista y entra en oclusión.

3. Fase *posteruptiva o funcional*: ocurre una vez que el diente establece contacto con el antagonista alcanza una nueva posición vertical y este estadio de estabilidad puede durar varios años. Es una fase de equilibrio dinámico en la que la corona busca su acomodo oclusal sin tener una erupción activa que le haga crecer verticalmente, el potencial eruptivo sigue latente, pero entran en juego diferentes factores ambientales que incluyen el crecimiento de los dientes adyacentes y antagonistas y las fuerzas masticatorias, que limitan la capacidad de crecimiento individual de cada diente.

Los movimientos posteruptivos se producen durante toda la vida del diente, y mantienen la posición del diente en oclusión compensando:

- crecimiento de los maxilares,
- abrasión oclusal,
- desgaste proximal dentario<sup>7,8,9</sup>.

Marks y cols.<sup>10</sup> identifican cinco fases en la erupción dentaria:

1. Fase preeruptiva: en ella se produce el desarrollo del germen dentario, sin que haya un desplazamiento intraóseo.
2. Erupción intraósea: el germen se desplaza hasta el borde alveolar.
3. Emergencia dentaria: momento en que el germen penetra la mucosa y se hace presente en la cavidad oral.
4. Erupción preoclusal: comprende desde que el diente emerge en boca hasta que alcanza una posición funcional.
5. Erupción postoclusal: desde que se inicia la función masticatoria (Fig. 1).

Las velocidades de erupción van a variar a lo largo de las diferentes fases eruptivas, siendo más lenta en la fase preeruptiva, aumentando considerablemente en la eruptiva prefuncional y enlenteciéndose de nuevo según se acerca al plano oclusal<sup>11</sup>.

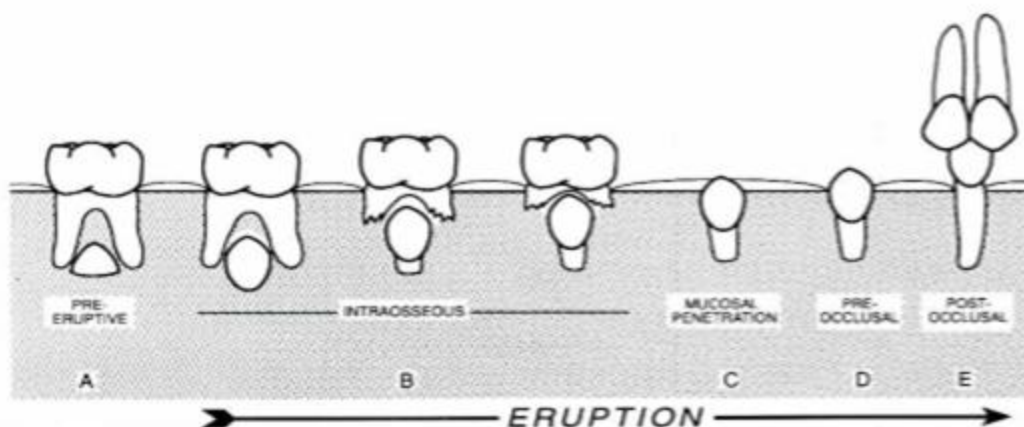


Figura 1: Fases de la erupción dentaria. Tomado de Marks S. y cols.<sup>10</sup>

### 1.1.2. Mecanismos de los movimientos eruptivos de los dientes

Los mecanismos de erupción no son conocidos completamente, y muchas investigaciones han concluido que la erupción es un proceso multifactorial, en el cual, son difíciles de separar la causa y efecto.

Con el objetivo de ser válidas tanto desde el punto de vista clínico como del biológico, una teoría sobre la erupción debe adaptarse a las siguientes observaciones sobre el proceso:

1. Los dientes se mueven en las tres dimensiones del espacio, no sólo sobre su eje axial.
2. Los dientes erupcionan con características variables y velocidades específicas en cada etapa.
3. Los dientes alcanzan una posición funcional que es heredable<sup>11</sup>.

Se han propuesto numerosas teorías sobre la erupción dental, sin haberse podido demostrar al completo ninguna de ellas:

#### 1. *Hipótesis Vascular*

Sugiere que el diente hace erupción debido a que la presión vascular intradentaria es mayor que la que producen los líquidos que le rodean. Al aumentar la presión intrapulpar a lo largo del proceso formativo, llegaría un punto en que sobrepasaría la presión pericoronal y el diente haría erupción. Aunque es complicado valorar cuantitativamente estas presiones preeruptivas, la mayoría de los datos muestra un gradiente positivo de la presión intrapulpar con respecto a la extrapulpar.

Los trabajos realizados con medicamentos que modifican la presión capilar en esa zona han hecho que se muestre insuficiente (el uso de fármacos hipotensores no parece tener efecto sobre las tasas de erupción).

## *2. Tensión Intraligamentosa*

La tracción del componente colágeno del ligamento periodontal daría lugar a la erupción del diente, como consecuencia del desarrollo y de los cambios en la orientación que tienen lugar en las fibras colágenas por su propio proceso de maduración (la transformación de precolágeno a colágeno supone una contracción y deshidratación con acortamiento de las macromoléculas) y de la actividad contráctil de los fibroblastos del periodonto.

Acorde a esta teoría, cualquier factor extrínseco que influyera sobre el desarrollo del colágeno tendría que afectar a la erupción dentaria, hecho que ha sido demostrado, ya que al administrar ciertos agentes latíricos, que inhiben la síntesis de colágeno, se observa un retraso en la erupción. Además experimentos de cultivo de tejidos han confirmado que los fibroblastos derivados del ligamento periodontal son capaces de generar suficiente fuerza contráctil para levantar una raíz en contra de la gravedad.

Sin embargo, hay casos como la osteopetrosis, en que el diente no erupciona a pesar de la completa formación del ligamento, y en contraposición, dientes con displasia dentinaria formados sin raíz, y por tanto, sin ligamento, erupcionan y llegan a tener oclusión funcional con los dientes antagonistas.

## *3. Teoría de los campos electromagnéticos*

La flexión del hueso puede producir fenómenos físicos asociados tales como fuerzas piezoeléctricas, pero aún se desconoce como ésta y otras fuerzas físicas (campos eléctricos y magnéticos), producen efectos celulares.

No hay ninguna evidencia convincente que sugiera que los campos magnéticos estáticos tengan algún efecto en los tejidos. Sin embargo, los campos magnéticos pulsátiles aumentan la síntesis de colágeno en cultivos tisulares si se aplican durante un periodo de tiempo suficiente y también incrementan el tipo y calidad de movimiento dentario, mecánicamente inducido.

Son necesarias más investigaciones en este campo, pero parece probable, que el efecto de los campos electromagnéticos regule el metabolismo celular en general, pero no induce procesos bioquímicos específicos en la célula<sup>1, 11, 12, 13</sup>.

Hay otros factores responsables de la erupción dentaria como las presiones ejercidas por la acción muscular que envuelve al conjunto de los dientes y el crecimiento de la dentina<sup>14, 15</sup>.

Las teorías que proporcionan los datos más convincentes para explicar la erupción de los dientes son el desarrollo de la raíz, el remodelado óseo y, la formación del ligamento periodontal.

- a) La formación y renovación del ligamento periodontal se ha considerado un factor importante en la erupción dental por las fuerzas de tracción que realizan los fibroblastos. En el extremo basal del diente se encuentra un ligamento en forma de “hamaca” que rodea las raíces del diente en vías de formación. Éste, por sus continuos cambios, actuaría sobre el crecimiento del diente. El ligamento en “hamaca” pasaría de un lado a otro del alveolo por debajo del ápice de la raíz, impulsando así al diente hacia la cavidad bucal. Sin embargo, se ha demostrado que este ligamento es una membrana sin conexiones óseas por lo que no puede ejercer este efecto. En dientes con un período de desarrollo limitado la presencia de ligamento periodontal no está relacionada siempre con la reabsorción. Hay casos en los que el ligamento periodontal está presente y el diente no erupciona, y otros en los que hay erupción sin desarrollo radicular<sup>4, 5</sup>.
- b) La formación radicular parecer ser una causa evidente para que se produzca la erupción dental porque causa un aumento de la longitud del diente que es acomodado en el hueso, por un incremento de la anchura ósea, o por los movimientos hacia oclusal de la corona. Esto, es una consecuencia, y no una causa, del proceso de erupción. El desarrollo de las raíces no es necesario *per se* para la erupción dentaria, aunque la formación radicular, bajo ciertas circunstancias, puede acelerar la erupción<sup>16</sup>.

- c) Remodelado óseo: la erupción dental y el desarrollo del hueso están íntimamente relacionados. La formación de hueso apical de los dientes en desarrollo ha sido propuesto como un mecanismo para la erupción. No hay noción de que el depósito de hueso en el suelo de la cripta produzca el movimiento axial del diente. El hueso se forma en estos sitios, pero, por sí solo, este hecho no es suficiente para la erupción de los dientes, ya que se ha visto que al crecer la raíz, inicialmente, se produce una reabsorción en la base del alveolo y no aposición.
- d) Teoría folicular: La importancia del folículo dental (precursor del ligamento periodontal) es tal, que cuando se extrae la corona y se sustituye por una réplica de silicona o metal, ésta erupciona como si se tratara de una pieza dental. Sin embargo, es poco probable que las fibras del folículo dental proporcionen la fuerza eruptiva, ya que la sección de estas fibras no impide el movimiento eruptivo.

Parece más probable que el tejido conectivo del folículo dental sea una fuente rica de factores que son responsables de la formación y reabsorción óseas (el folículo es perfectamente capaz de producir citoquinas, eicosanoides y factores de crecimiento). Así, según esta teoría, las interacciones entre el órgano del esmalte y el folículo dentario serían responsables del inicio del proceso eruptivo. Su formulación resulta principalmente de estudios relacionados con aspectos de la biología molecular. Actualmente sería la teoría más acertada<sup>16</sup>.

### **1.1.3. Reabsorción ósea y papel del folículo dental**

Para estudiar los procesos celulares y moleculares que permiten la reabsorción ósea y formación de un canal eruptivo debe darse un proceso en el cual muchos tipos de células y tejidos comprometen al diente.

Estudios anteriores a 1980 definieron qué tejidos se necesitan para la erupción. El folículo dental, se origina por la cresta neural craneal mesenquimatosa. Consiste en un saco de tejido conectivo que rodea el órgano del esmalte de cada diente. Destinado a desarrollar el ligamento periodontal, parece necesario para la erupción (al menos

para la fase intraósea), en cambio, hay otras estructuras o tejidos que podrían no ser necesarios como, por ejemplo la pulpa o raíces dentales<sup>2, 6</sup>.

Hay investigaciones que sugieren que la región coronal del folículo dental regula la osteoclastogénesis y reabsorción ósea, mientras que la mitad basal regula la osteogénesis necesaria para la erupción.

La necesidad del folículo dental para la erupción ha sido demostrada por estudios realizados en animales (perros) que muestran que la remoción del folículo de premolares antes de su emergencia impide la erupción de los mismos<sup>17</sup>.

Por otro lado, la expresión de un marcador genético para la osteogénesis y para la reabsorción, el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), y la expresión del gen marcador para la osteogénesis para la formación ósea, la proteína-2 ósea morfogénica (BMP-2), parece ser uno de los medios por los cuales el folículo dental regula la osteoclastogénesis y osteogénesis que es necesaria para la erupción dental<sup>6, 18, 19</sup>.

Las investigaciones muestran un patrón de actividad celular involucrados en la reducción del epitelio dental y la asociación del folículo dental con la erupción. La reducción del epitelio inicia una cascada de señales intercelulares que reclutan los osteoclastos del folículo. Para proporcionar la conducción y quimioatracción de los osteoclastos, se necesita el folículo dental para permitir el remodelado óseo que sucede con el movimiento dental.

Estas señales epiteliales también ayudan a entender por qué el folículo radicular, el cual no está asociado con la reducción del epitelio, no sufre una degeneración<sup>6, 10</sup>.

#### **1.1.4. Factores moleculares implicados en la erupción dental**

Histológicamente, suceden muchos cambios asociados con la erupción de los dientes. La erupción dental es un proceso regulado que involucra al órgano dental (folículo dental, órgano del esmalte) y los tejidos alveolares circundantes.

El movimiento del diente es fruto de un balance entre la reabsorción de tejidos (hueso, tejido conectivo y epitelio) y la formación de tejidos (hueso, ligamento periodontal y la raíz). Se han propuesto numerosas moléculas involucradas en la señalización de la cascada de erupción.

Durante el remodelado óseo, se produce un reclutamiento de osteoclastos; éstos derivan de los monocitos circulantes que son químicamente atraídos al sitio donde se lleva a cabo la reabsorción ósea.

El **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** es un polipéptido de bajo peso molecular que posee diversas funciones: *in vitro*, tiene efecto sobre las funciones metabólicas (síntesis de esteroides y de la membrana extracelular), y también estimula la división y diferenciación de ciertos grupos celulares; *in vivo*, favorece la reabsorción del hueso y estimula la angiogénesis.

Se ha demostrado que su distribución se modifica a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo dental y es específica para cada una de ellas. Se encuentra en la zona apical del folículo dental y, directamente o, a través del factor transformante del crecimiento (TGF- $\beta$ 1), inicia la cascada de señales moleculares, que estimulan el comienzo de la erupción dental<sup>16</sup>.

En experimentos realizados en roedores, se ha observado que su inyección conlleva una erupción prematura de los incisivos, pero no de los molares. Además, parece tener influencia en el retículo estrellado, incrementando la expresión del RNA mensajero de TGF- $\beta$ 1 y de IL-1 $\alpha$  en éste, y podría actuar como cebador en el folículo dental para responder a la IL-1 $\alpha$ , ya que aumenta la expresión de su receptor<sup>1,2</sup>.

El **factor  $\beta$  de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ 1)** está localizado en el retículo estrellado y folículo dental antes de que los monocitos afluyan la región. Sometido a la acción del EGF podría estimular el inicio de la erupción. Está presente de manera precoz en el tejido dentario y posteriormente desaparece. Es un potente quimioatrayente para los monocitos por lo que podría iniciar la llegada de éstos al

folículo. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) aumenta los niveles de expresión de este factor.

Experimentos han demostrado que hay un incremento de la secreción de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo el colágeno tipo I y la fibronectina (por cultivo de células del folículo dental) y debido a que el ligamento periodontal es un tejido conectivo denso derivado del folículo dental, es posible que el TGF- $\beta$ 1 actúe como señal para que parte del folículo se diferencie en ligamento periodontal.

También estimula la expresión del ARN mensajero de la IL-1 $\alpha$  en células cultivadas del retículo estrellado (lo que es muy importante ya que la IL-1 $\alpha$  incrementa la expresión del ARN mensajero de CSF-1, la molécula que juega el papel más directo en el inicio de los eventos celulares de la erupción)<sup>1, 2, 10, 12, 16, 20</sup>.

El folículo produce el **factor 1 estimulador de colonias (CSF-1)**, la molécula que juega el papel más directo en el inicio de los eventos celulares de la erupción. Este factor presenta dos funciones principales: promueve la diferenciación de los monocitos en macrófagos y osteoclastos, y aumenta la expresión del **protooncogén c-Fos** (el cual estimula la fusión y transformación de monocitos en osteoclastos, necesarios para la resorción ósea alveolar y la erupción dentaria).

Su inyección en ratas con osteopetrosis, da lugar a la erupción dental e incrementa el número de osteoclastos en el hueso alveolar, y en ratas normales acelera la tasa de erupción de los molares (efecto opuesto al que producía EGF, que aceleraba la erupción de los incisivos). Tiene un efecto autocrino mediante el cual se aumenta la síntesis y secreción de CSF-1 por el folículo dental<sup>1, 2, 10, 12, 20</sup>.

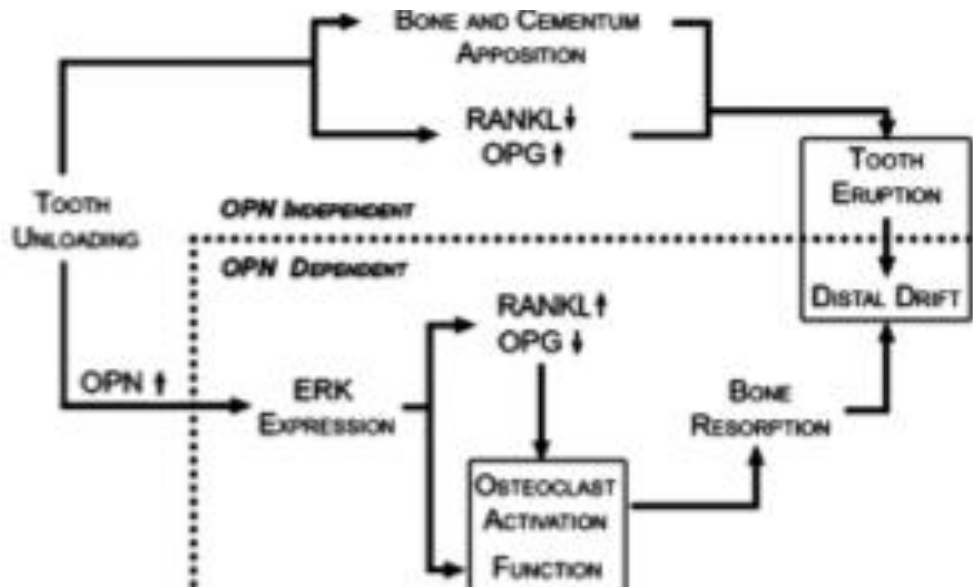
La **interleuquina-1 $\alpha$  (IL- 1  $\alpha$ )**, se sintetiza por el órgano del esmalte, en respuesta al factor de crecimiento epidérmico, e induce células foliculares para producir factor 1 estimulador de colonias. Ésta podría estimular la reabsorción ósea, por su efecto sobre los osteoclastos.

En estudios realizados en roedores con IL-1 no funcional se ha observado que la erupción dental se retrasa, sin embargo, no es imprescindible, ya que la erupción ocurre en ausencia de sus efectos<sup>1, 2, 10, 12, 16, 20</sup>.

La **proteína-1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1)** también podría estar implicada en la atracción de células mononucleares al folículo dental a lo largo del proceso de la erupción dentaria<sup>16</sup>.

Hay estudios que sugieren que, además de que se expresen MCP-1 y CSF-1 en el folículo dental, otra citoquina, el **polipéptido activador de monocitos endoteliales (EMAP-II)**, también se expresa en el folículo. Es posible que EMAP-II ayude al reclutamiento de células mononucleares del folículo dental para que se lleve a cabo la osteoclastogénesis. Además de actuar como quimioquina, regula la expresión genética de CSF-1 y MCP-1, el cual podría promover indirectamente el reclutamiento de las células mononucleares<sup>6</sup>.

La osteoclastogénesis (Fig. 2) se regula a través de la vía de señales del **receptor activador del ligando de NFκB (RANKL)/osteoprotegerina (OPG)** y **CSF-1**<sup>16, 19, 21, 22</sup>. La osteoprotegerina inhibe la formación de los osteoclastos, y su expresión está regulada en la porción apical del folículo dental. Finalmente, se acentúa la diferenciación de los osteoblastos en la base de la cripta alveolar (el **factor específico de transcripción de osteoblastos (Cbfa-1)** está implicado en la diferenciación y función de los osteoblastos y se expresa a niveles altos en la porción apical del folículo dental)<sup>16</sup>.



**Figura 2:** Relación entre los eventos moleculares en la inducción del movimiento dental propuesta y tomada de Walker CG. y cols.<sup>22</sup>

El factor  $\beta$  de crecimiento transformante se regula bajo la expresión de Cbfa-1 en la porción apical del folículo dental, favoreciendo el remodelado óseo a lo largo de la superficie donde el diente erupciona.

Walker C.G. y cols.<sup>22</sup> sugieren que se produce un aumento de la expresión de la OPG cuando los dientes no reciben fuerzas o cargas oclusales, realizando la expresión localizada del RANKL y la actividad osteoclástica sobre la superficie del hueso alveolar a través de las vías de señalización de la matriz extracelular.

La expresión genética de la OPG parece que se da en tiempos diferentes en cada especie, estando relacionada con el momento en el que se desencadena la osteoclastogénesis; hay estudios que han mostrado *in vivo* que la expresión genética de la OPG es regulada en el tercer día en el folículo dental de los terceros molares mandibulares de las ratas y en el quinto día de los ratones<sup>6</sup>. Es ese el momento del máximo número de osteoclastos en el hueso alveolar; en este momento, la inhibición de la expresión de OPG permite la formación y activación de los osteoclastos<sup>23</sup>. Además, estudios *in vitro* demuestran que tanto la colonia estimuladora de factor I como la proteína relacionada con la hormona parotídea disminuyen la expresión del gen OPG en las células foliculares, sugiriendo que éstos son unos candidatos

moleculares para la inhibición de la expresión de la OPG *in vivo*. El factor de diferenciación de osteoclastos (ODF) inmunolocaliza a las células del estroma óseo alveolar cercanos al folículo, por lo que podría actuar para estimular la unión de las células mononucleares en el folículo<sup>24</sup>.

La expresión máxima de CSF-1 promueve la osteoclastogénesis, de tal manera que la CSF-1 regula la expresión de RANK en los precursores de los osteoclastos para mejorar la señalización intercelular de RANKL y RANK, y que la CSF-1 promueva la supervivencia y proliferación de los precursores de los osteoclastos<sup>6</sup>.

En ausencia de CSF-1 o de RANKL los dientes no erupcionan. De esta manera, la diferencia en la cronología de expresión de estos genes en el folículo dental, así como la expresión espacial observada de RANKL, es fundamental para la iniciación y promoción de la osteoclastogénesis necesaria para la erupción<sup>6</sup>.

La **proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)** es otra molécula importante en el proceso de la erupción dental. Se expresa en las células del retículo estrellado y su receptor se expresa en las células del folículo dental. Los efectos de la PTHrP sobre las funciones de las células son: las células del folículo dental segregan un mediador capaz de inducir la reabsorción ósea; aumenta la expresión del gen de MCP-1 y CSF-1 en las células del folículo dental; la expresión del gen para el receptor de PTHrP se ve aumentada cuando se incuba con IL-1 $\alpha$ .; actúa sobre los cementoblastos; promueve el desarrollo de osteoclastos; y, dirige la reabsorción de las raíces temporales permitiendo la erupción de los dientes permanentes<sup>2, 10, 20, 25</sup>.

Como puede observarse en la siguiente imagen (Fig. 3), los supuestos genes relacionados con la erupción y sus productos se localizan primariamente en el folículo dental o en el retículo estrellado. El folículo dental da lugar a la mayoría de las moléculas relacionadas potencialmente con la erupción, y el resto de moléculas reside en el retículo estrellado adyacente al folículo dental.

### Localization of Putative Tooth Eruption Molecules

Molecule	DF	SR	Animal	References
EGF	+		Rat, Mouse, Dog, Human	Thesleff <i>et al.</i> , 1987; Topham <i>et al.</i> , 1987; Marks <i>et al.</i> , 1988; Wise <i>et al.</i> , 1992b; Shroff <i>et al.</i> , 1996
EGF-R	+		Rat, Mouse	Wise <i>et al.</i> , 1992b; Lin <i>et al.</i> , 1996; Shroff <i>et al.</i> , 1996
CSF-1*		+	Rat, Mouse	Wise and Lin, 1994; Wise <i>et al.</i> , 1995a, 1996
CSF-1R	+		Rat	Wise <i>et al.</i> , 1995a, 1997
IL-1 $\alpha$	+		Rat	Wise <i>et al.</i> , 1994, 1995b
IL-1R*	+		Rat	Wise <i>et al.</i> , 1995b; Wise and Zhao, 1997
c-Fos*	+		Rat, Mouse	Wise <i>et al.</i> , 1996, 1999b
NF $\kappa$ B*	+		Rat, Mouse	Que <i>et al.</i> , 1999; Wise <i>et al.</i> , 1999b
MCP-1	+		Rat, Mouse	Que and Wise, 1997, 1998; Wise <i>et al.</i> , 1999a,b
TGF- $\beta_1$		+	Rat	D'Souza <i>et al.</i> , 1990; Wise and Fan, 1991; Lin and Wise, 1993
PTHrP**		+	Mouse	Philbrick <i>et al.</i> , 1998
Cbfa1	+		Mouse	D'Souza <i>et al.</i> , 1999; Bronckers <i>et al.</i> , 2001
OPG/OCIF	+		Rat, Mouse	Wise <i>et al.</i> , 2000b
RANKL*	+?		Mouse	Kong <i>et al.</i> , 1999; Nakchbandi <i>et al.</i> , 2000

\* Knockout or spontaneous mutants show phenotype of a delay or failure in tooth eruption.

\*\* PTHrP null mutant partially rescued through genetic backcrosses with col II-PTHrP transgenic mouse shows an arrest in tooth eruption.

**Figura 3:** Localización de las moléculas de la erupción dental, tomada de Wise GE. y cols.<sup>2</sup>.

“DF”: folículo dental, “SR”: retículo estrellado

Otras muchas moléculas, cuya naturaleza no se ha definido, han sido aisladas del folículo dental y reducen el órgano del esmalte, y han mostrado tener su influencia en la reabsorción dental<sup>16</sup>.

En el siguiente diagrama (Fig. 4) se muestra la posible cascada de señales moleculares que podrían resultar en el inicio de la erupción dentaria. Esta hipótesis sugiere la relación entre las distintas moléculas previamente expuestas.

El factor de crecimiento epidérmico daría comienzo a la cascada de señales moleculares, bien directamente o a través del factor transformante de crecimiento (TGF- $\beta_1$ ). Estos compuestos estimulan concretamente la expresión y secreción de IL-1 $\alpha$  en las células del retículo estrellado, y esta IL-1 originaría, posteriormente, en las células del folículo dental, la expresión de CSF-1 (factor estimulante de colonias) que estimula la presencia de monocitos en el folículo dentario y aumenta al expresión del protooncogén c-fos, el cual por mecanismos aún no conocidos, estimula la fusión y

transformación de monocitos en osteoclastos, necesarios para la resorción del hueso alveolar y la erupción dentaria.

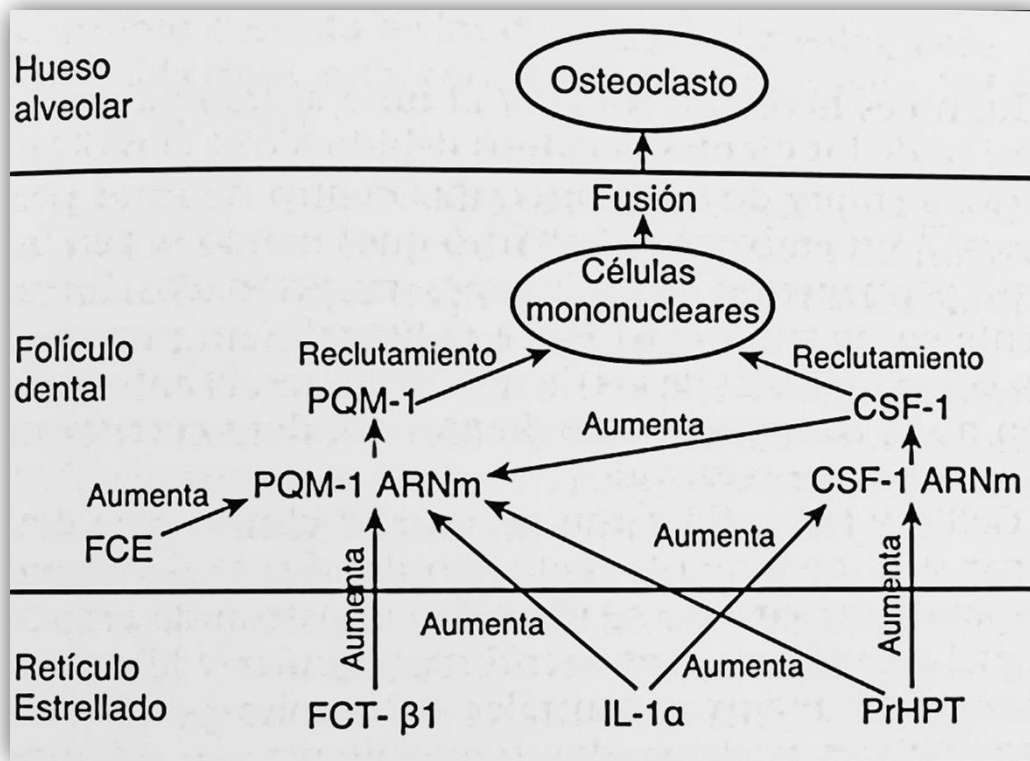


Figura 4: Vías de señalización-reclutamiento de células mononucleares para el folículo dental. Tomada de Mc Donald RE. y cols.<sup>26</sup>

### 1.1.5. Cronología y secuencia de erupción

La emergencia dental se define como el momento de aparición de alguna parte de las cúspides o corona a través de la encía en la boca<sup>3</sup>. Durante la emergencia de los dientes deciduos, es habitual que se pueda producir escasa sintomatología, mostrando un ligero enrojecimiento e hinchazón de la mucosa oral que posteriormente se sustituye por una pequeña isquemia en el punto donde aparece el diente en la encía<sup>14</sup>.

En la erupción de los dientes primarios se da una gran variabilidad de acuerdo con las razas, clima, etc., por lo que no es posible dar fechas precisas, pero sí que es útil tener siempre presente la edad promedio para poder determinar si hay adelantos o retrasos importantes en la dentición.

A los 6 meses de edad, los dientes deciduos comienzan a hacer su aparición en la boca, y entre los 24 y 36 meses de edad han hecho ya su aparición los 20 dientes temporales, estando totalmente formados y en oclusión a los 3 años de edad <sup>14</sup>. En general, los dientes mandibulares preceden a los maxilares, aunque los incisivos laterales superiores suelen preceder a los inferiores<sup>27</sup> (53). La tabla 1 muestra la cronología del desarrollo de la dentición primaria de Kronfeld y Logan, modificada ligeramente por McCall y Schour, utilizada como un “estándar” en el desarrollo de la dentición infantil<sup>27, 28, 29</sup>.

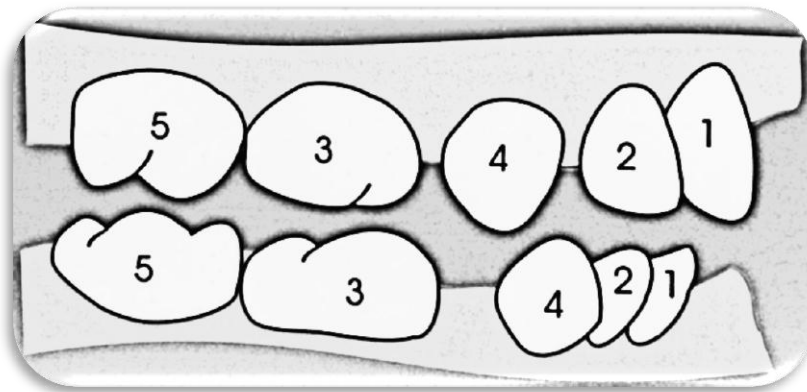
Dientes temporales	La formación de tejido duro (semanas en útero)	Cantidad de esmalte formado al nacer	Esmalte terminado (meses después del nacimiento)	Erupción (promedio de edad en meses ±DE)	Raíz terminada (año)
<b>Inferiores</b>					
<b>Incisivo Central</b>	14 (13-16)	Cinco sextos	1½	10 (8-12)	1½
<b>Incisivo Lateral</b>	16 (14 <sup>2/3</sup> - 16½)	Dos tercios	2½	11 (9-13)	2
<b>Canino</b>	17 (15-18)	Un tercio	9	19 (16-22)	3¼
<b>Primer Molar</b>	15½ (14½-17)	Cúspides unidas; oclusal totalmente calcificado	6	16 (13-19) Niños (14-18) Niñas	2½
<b>Segundo Molar</b>	19 (16-23½)	Vértices cuspídeos todavía aislados	11	29 (25-33)	3
<b>Superiores</b>					
<b>Incisivo Central</b>	14 (13-16)	Tres quintos	2½	8 (6-10)	1½
<b>Incisivo Lateral</b>	16 (14 <sup>2/3</sup> )	Tres quintos	3	13 (10-16)	1½
<b>Caninos Inferiores</b>	17 (16-)	Un tercio	9	17 (15-21)	3¼
<b>Primer Molar</b>	15½ (14½-17)	Cúspides unidas; oclusal totalmente calcificado	5½	16 (14-18)	2¼
<b>Segundo Molar</b>	18 (17-19½)	Vértices cuspídeos todavía aislados	10	27 (23-31) Niños (24-30) Niñas	3

**Tabla 1:** Cronología del desarrollo de la dentición temporal. Basado en los datos de Logan y Kronfeld y ligeramente modificada por McCall y Schour

Se pueden considerar como normales pequeñas variaciones individuales a las que frecuentemente se les atribuye una influencia genética<sup>27</sup>. Massler considera los 36 meses como normal tener la dentición temporal completa, con una desviación de  $\pm 6$  meses<sup>30</sup>.

La secuencia de erupción (Fig. 5) de los dientes temporales es la siguiente:

- incisivo central inferior,
- incisivo central superior,
- incisivo lateral superior,
- incisivo lateral inferior,
- primer molar inferior,
- primer molar superior,
- canino inferior,
- canino superior,
- segundo molar inferior,
- segundo molar superior<sup>14</sup>.



**Figura 5:** Secuencia de erupción de los dientes temporales. Tomado de Mendoza A.<sup>27</sup>

En el estudio realizado por Burgueño L. y cols.<sup>31</sup>, se observó que los dientes temporales erupcionaban en el siguiente orden:

- incisivo central inferior,
- incisivo central superior,
- incisivo lateral superior,
- primer molar superior,
- primer molar inferior,
- incisivo lateral inferior,
- canino superior,
- canino inferior,
- segundo molar inferior,
- segundo molar superior.

En este caso, se observó que los primeros molares se adelantaron al incisivo lateral inferior, y el canino superior erupcionó antes que el inferior.

A partir de los 6 años de edad del niño, la dentición decidua va a ir siendo sustituida por la definitiva (dientes *sucesionales*: incisivos, caninos y premolares); saliendo, además, como dientes adicionales, los molares permanentes, que ocupan el extremo distal de los arcos dentarios sin reemplazar a ningún diente de leche (dientes *accesionales*); siendo finalmente, un total de 32 dientes permanentes (aunque, en ocasiones, hay agenesia de los terceros molares permanentes).

Por la coincidencia de las denticiones en la boca, se denomina a este período **dentición mixta**, que transcurre desde los 6 hasta los 12 años aproximadamente. Se divide en tres fases:

- Dentición mixta *primera fase*: hacen emergencia los primeros molares e incisivos permanentes. El niño ha pasado de tener 20 dientes a tener 24.
- Período *intertransicional* ó *silente*: dura aproximadamente un año y medio y en esta etapa no hay recambio dentario.

- Dentición mixta *segunda fase*: se produce el recambio de las piezas temporales restantes y se sustituyen por los caninos definitivos y los premolares. También, hacen emergencia los segundos molares permanentes.

Tras la pérdida de los incisivos y caninos temporales queda una herida en los tejidos gingivales que cicatriza rápidamente. El diente sucesor tendrá que atravesar luego la mucosa oral. Este proceso se precede por un estiramiento y protuberancia del tejido gingival.

Esto, en cambio, no ocurre con los premolares, porque emergen bajo las coronas de sus predecesores. El premolar en erupción desplaza la corona de su predecesor lingualmente y la coloca en supraposición; cuando la corona del molar primario se cae, la corona del premolar queda expuesta.

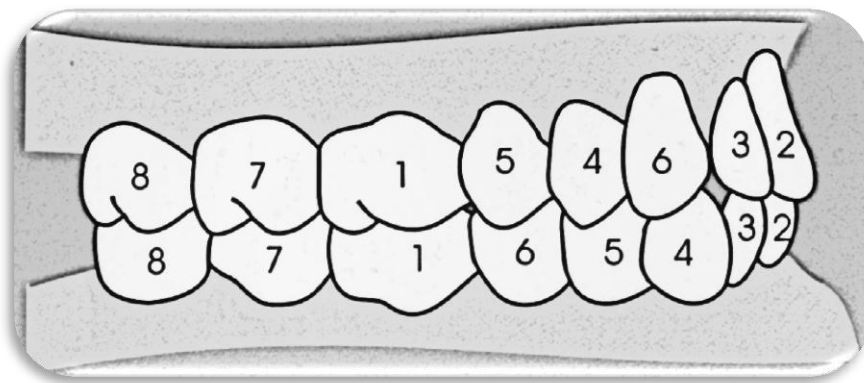
Después de éste proceso tiene lugar la emergencia de cada diente permanente<sup>7, 8, 9, 32</sup>. La tabla 2 muestra la cronología del desarrollo de la dentición permanente de Kronfeld y Logan, modificada ligeramente por McCall y Schour, utilizada como un “estándar” en el desarrollo de la dentición adulta.

Diente	Inicio de la formación de tejido duro (meses/año)	Cantidad de esmalte al nacer	Esmalte terminado (años)	Erupción (años)	Raíz terminada (años)
<b>Superiores</b>					
<b>Incisivo Central</b>	3 a 4 meses	.....	4 a 5	7 a 8	10
<b>Incisivo Lateral</b>	10 a 12 meses		4 a 5	8 a 9	11
<b>Canino</b>	4 a 5 meses	.....	6 a 7	11 a 12	13 a 15
<b>Primer Premolar</b>	1 <sup>½</sup> a 1 <sup>¾</sup> años	.....	5 a 6	10 a 11	12 a 13
<b>Segundo Premolar</b>	2 a 2 <sup>¼</sup> años	.....	6 a 7	10 a 12	12 a 14
<b>Primer Molar</b>	Nacimiento	A veces un rastro	2½ a 3	6 a 7	9 a 10
<b>Segundo Molar</b>	2½ a 3 meses	.....	7 a 8	12 a 13	14 a 16
<b>Inferiores</b>					
<b>Incisivo Central</b>	3 a 4 meses	.....	4 a 5	6 a 7	9
<b>Incisivo Lateral</b>	3 a 4 meses	.....	4 a 5	7 a 8	10
<b>Canino</b>	4 a 5 meses	.....	6 a 7	9 a 10	12 a 14
<b>Primer Premolar</b>	1 <sup>¾</sup> a 2 años	.....	5 a 6	10 a 12	12 a 13
<b>Segundo Premolar</b>	2¼ a 2½ años	.....	6 a 7	11 a 12	13 a 14
<b>Primer Molar</b>	Nacimiento	A veces un rastro	2½ a 3	6 a 7	9 a 10
<b>Segundo Molar</b>	2½ a 3 meses	.....	7 a 8	11 a 13	14 a 15

**Tabla 2:** Cronología del desarrollo de la dentición permanente. Basado en los datos de Logan y Kronfeld y ligeramente modificada por McCall y Schour

La secuencia en dentición mixta determina el aprovechamiento del espacio disponible en la arcada. Aquella más favorable será que aproveche mejor el espacio y pueda conseguir una buena oclusión. La secuencia de erupción de los dientes permanentes es (Fig. 6):

- primeros molares permanentes inferiores y superiores,
- incisivos centrales inferiores,
- incisivos centrales superiores,
- incisivos laterales inferiores,
- incisivos laterales superiores,
- caninos inferiores,
- primeros premolares superiores,
- primeros premolares inferiores y segundos premolares superiores,
- caninos superiores y segundos premolares inferiores,
- segundos molares inferiores,
- segundos molares superiores<sup>14, 27, 32</sup>.



**Figura 6:** Secuencia de erupción de los dientes permanentes. Tomado de Mendoza A.<sup>27</sup>

Bruna M. y cols.<sup>33</sup>, encontraron, en su estudio, que los dientes permanentes erupcionaban en el siguiente orden:

- incisivo central inferior izquierdo,
- primer molar superior derecho,
- incisivo central inferior derecho,
- incisivos centrales superiores,
- primer molar superior izquierdo,

- primeros molares inferiores,
- incisivo lateral inferior izquierdo,
- incisivos laterales superiores,
- incisivo lateral inferior derecho,
- caninos inferiores,
- primeros premolares inferiores,
- primeros premolares superiores,
- segundo premolar superior derecho, segundo premolar inferior derecho,
- segundo premolar superior izquierdo,
- segundo premolar inferior izquierdo,
- segundo molar inferior izquierdo,
- caninos superiores,
- segundo molar inferior derecho,
- segundos molares superiores.

#### **1.1.6. Alteraciones en la cronología de erupción**

La erupción dental de los dientes temporales y permanentes en la cavidad oral sucede en un amplio rango de edad cronológica. Los factores étnicos, raciales, sexuales e individuales pueden influir en la erupción y suelen ser considerados para determinar los estándares de erupción normales.

##### **a) En dentición temporal:**

A lo largo de los años, numerosos autores han afirmado la influencia en la erupción de la dentición temporal no sólo de factores ambientales, sino también la presencia de un fuerte control genético<sup>31</sup>.

En la dentición primaria, se considera un retraso en emergencia, cuando no ha erupcionado ningún diente finalizado el décimo tercer mes. Pueden observarse anomalías genéticas, deficiencias nutricionales y síndromes de malabsorción, algunas

alteraciones endocrinológicas, procesos infecciosos u otros cuadros sistémicos severos. La mayor parte de los casos se debe a patrones familiares tardíos o es catalogado como idiopático. La exfoliación precoz generalizada de los dientes temporales no es frecuente, sin embargo se encuentra asociada a enfermedades y alteraciones sistémicas como el síndrome de Papillon-Lefèvre, las histiocitosis, hipofosfatasa, neutropenia o enfermedades bucales como la periodontitis idiopática precoz.

La pérdida dentaria precoz de, uno o pocos, dientes temporales suele deberse a patología cariosa o traumática<sup>34</sup>.

En cuanto al sexo, no se han observado diferencias significativas, pero parece ser que en las niñas, los dientes temporales erupcionan 1,1 mes antes que en los niños, excepto el primer molar temporal<sup>31, 35</sup>.

El factor étnico es determinante en la erupción de los dientes, presentando un mayor efecto en la dentición definitiva, aunque en la dentición decidua también se han encontrado diferencias. En un estudio realizado en 1975 por Lavelle y cols.<sup>36</sup>, en el que se estudió la erupción en niños caucásicos y negros, se observó, al comparar cada muestra, que en los sujetos de raza negra erupcionan sus dientes antes que en los sujetos de raza caucásica.

Por otro lado, en el estudio realizado por Burgueño L. y cols.<sup>31</sup>, reflejan numerosos estudios en los que se ha observado que los niños de un nivel socioeconómico bajo presentan una erupción retrasada comparada con los niños de un nivel medio o alto.

b) En dentición permanente:

En el caso de la dentición permanente, en los niños que no presentan ningún síndrome, las alteraciones generalizadas de la emergencia dentaria, sean adelantándose o retrasándose, hacen necesario descartar las alteraciones endocrinológicas, por exceso o por defecto, que cursen con alteraciones de

crecimiento general. En la mayoría de los casos, el cuadro obedece a un patrón familiar o es catalogado como idiopático<sup>34</sup>.

*Alteraciones asociadas a factores genéticos o congénitos:*

En las enfermedades genéticas asociadas a alteraciones en la talla y el peso, la erupción en ambas denticiones se ve alterada. En el transcurso de las fases de formación, el diente es una de las partes del organismo más sensible a las influencias externas<sup>1</sup>. En numerosos trastornos sindrómicos o hereditarios del desarrollo, se observan alteraciones en la erupción dental.

Entre los trastornos genéticos y/o congénitos destacan:

- Síndrome de Gorlin-Goltz: la presencia de quistes crean una barrera física que produce retardo en la erupción<sup>37</sup>.
- Disóstosis Cleidocraneal y Síndrome de Apert: se produce retraso en la erupción por la presencia de dientes supernumerarios<sup>37, 38</sup>.
- Fisura Palatina: esta malformación congénita se debe a una fusión insuficiente de las apófisis palatinas durante el desarrollo embriológico facial. Es posible que la herencia juegue un papel significativo, aunque la causa sea de carácter desconocido. Se ha relacionado la fisura palatina con el retraso en la erupción dental<sup>39</sup>.
- Síndrome de Down: La trisomía del par cromosómico 21 conduce este síndrome que parece ser el más frecuente y es de causa genética. Este síndrome se asocia con retraso en el desarrollo, mental y del crecimiento, malformaciones, trastornos funcionales y un fenotipo peculiar, en especial, la facies. En estos pacientes la erupción dental está retrasada y, frecuentemente, ocurre un orden inusual al persistir dientes deciduos junto a dientes permanentes, presentando temporalmente doble fila de dientes en el sector antero inferior. En ocasiones, los primeros dientes temporales no erupcionan hasta los dos años de edad, y la dentadura no se completa hasta los 4 ó 5 años. Además, la erupción sigue una secuencia anormal, y

algunos dientes pueden llegar a retenerse incluso hasta los 14 ó 15 años<sup>38, 40, 41, 42</sup>.

Ondarza A. y cols.<sup>43</sup>, en 1997, realizaron un estudio con el objetivo de determinar el patrón de erupción de la dentición temporal en una población de niño con síndrome de Down y compararlo con otra población de niños sin ninguna patología o síndrome. En total estudiaron 255 niños con síndrome de Down. Como resultados encontraron que los varones con síndrome de Down mostraban un retraso significativo en la erupción dentaria en seis dientes (incisivo central superior derecho, incisivos laterales, incisivo central inferior derecho y caninos del lado izquierdo), mientras que en las niñas con este síndrome mostraron un retraso significativo en la erupción de once dientes (incisivos laterales superiores, caninos superiores, primer molar izquierdo, incisivo central inferior, incisivos laterales inferiores, caninos y segundos molares inferiores derechos). La secuencia cronológica de erupción, en cambio, no fue muy diferente a la población normal.

- La parálisis cerebral consiste en un grupo de trastornos del desarrollo psicomotor que producen una limitación de la actividad de la persona, atribuida a problemas en el desarrollo cerebral del feto (50% de los casos) o de la primera infancia (un 30% del total se debe a niños de bajo peso al nacer). Cursan con alteraciones psicomotrices, trastornos sensitivos, cognitivos, de comunicación, de percepción y del comportamiento<sup>44</sup>.

En 2011, Diz P. y cols.<sup>45</sup> hicieron un estudio en el que comparaban la maduración dental (a través de los estadios de Nolla y Demirjian) en niños con parálisis cerebral, síndrome de Down y retraso mental con edades comprendidas entre 3 y 17 años. Encontraron que no había diferencias en los diferentes grupos de niños varones en cuanto a la edad cronológica y edad dental, sin embargo, la edad dental en las niñas con síndrome de Down y parálisis cerebral sí que estaba significativamente retrasada en comparación con la edad cronológica.

Moslemi M. y cols.<sup>46</sup>, en 2013, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la secuencia y cronología de erupción de los dientes permanentes en niños con parálisis cerebral. Con una muestra de 207 niños (96 niños y 111 niñas) entre 6 y 19 años con parálisis cerebral observaron que la secuencia de erupción era similar a la de la población sana con la excepción del segundo premolar y segundo molar, la erupción dental estaba avanzada en las niñas comparada con la de los niños. En general, la erupción fue retrasada en estos pacientes (1-33 meses) comparado con lo observado en estudios anteriores realizados para niños sanos; por lo que, con los resultados de su estudio, concluyeron que aunque la secuencia de erupción de los dientes permanentes es similar a la de la población sana, hay una tendencia alta a la erupción dental retrasada en los niños con parálisis cerebral.

*Alteraciones asociadas a factores sistémicos:*

En la revisión realizada por Bruna M. y cols.<sup>33</sup>, se reflejan numerosos factores sistémicos que comúnmente pueden alterar la cronología de la erupción dentaria, haciendo referencia a algunos como la influencia de la nutrición (se relaciona una malnutrición con el retardo en la erupción), la prematuridad en el nacimiento, alteraciones endocrinas, infecciones por virus, etc.

*Alteraciones locales:*

Las alteraciones de la cronología de erupción en alguno de los dientes permanentes son frecuentes. La erupción adelantada puede originarse por un aumento de la vascularización local por la presencia de un angioma, pero lo más usual es que la erupción prematura ocurra cuando se pierde prematuramente el diente temporal y el definitivo tiene ya suficientemente formada la raíz o bien son de causa idiopática. Los retrasos en la erupción de algún diente permanente obedecen a

múltiples causas que se presentan de forma separada o conjunta. Las más frecuentes son:

- Pérdida muy precoz del diente temporal con la raíz del sucesor permanente sin desarrollar suficientemente.
- Formación tardía del germen permanente.
- Anquilosis del diente deciduo.
- Erupción ectópica del diente definitivo.
- Mal posición del germen.
- Dientes supernumerarios.
- Alteraciones del tamaño dientes-maxilares como bases óseas pequeñas, tamaño dentario alterado, pérdidas de espacio.
- Secuestro de erupción.
- Quistes de erupción<sup>34, 27, 47</sup>.

## 1.2. OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta (OI) es una alteración genética en la disminuye la densidad ósea y aumenta la fragilidad ósea<sup>48</sup>.

La prevalencia es aproximadamente de 6-7 de cada 10000 nacimientos<sup>49</sup>, sin diferencias entre hombres y mujeres, ni raciales ni étnicas. La fragilidad ósea ha llevado a conocer la enfermedad por el nombre de “enfermedad de huesos de cristal”<sup>50</sup>. La gravedad varía, desde fracturas intrauterinas y letalidad natal a formas muy leves sin fracturas<sup>48</sup>.

Hay múltiples manifestaciones extraesqueléticas que pueden ir asociadas con la variabilidad de la alteración. Éstas son escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud de los ligamentos y piel, disfunción auditiva y presencia de huesos wormianos<sup>48</sup>. Radiográficamente se observa un osteopenia difusa que se asocia a múltiples fracturas y deformidades, e histológicamente estos pacientes tienen una disminución generalizada del tejido óseo<sup>51</sup>.

Muchos pacientes con diagnóstico clínico de osteogénesis imperfecta tienen una mutación en uno de los genes que codifican las cadenas  $\alpha$  del colágeno tipo 1 (COL1A1 y COL1A2).

### 1.2.1. Diagnóstico y clasificación

#### *Diagnóstico:*

El diagnóstico clínico de la osteogénesis imperfecta se basa principalmente en los signos y síntomas descritos. Tradicionalmente, la presencia o ausencia de escleróticas azules y la dentinogénesis imperfecta se consideraban signos diagnósticos de osteogénesis imperfecta. Esto, sigue siendo válido, pero hay varias limitaciones que se deben tener en cuenta. Las escleróticas azules u oscuras son muy típicas en lactantes sanos, por lo que este hallazgo no es útil para el diagnóstico en este grupo de edad. La dentinogénesis imperfecta es más frecuente encontrarla clínicamente en dentición primaria que en dientes permanentes en pacientes con osteogénesis

imperfecta. El examen radio e histológico muestra frecuentemente alteraciones en individuos cuyos dientes se observan normales clínicamente.

Clínicamente, en las dos primeras décadas de la vida, la pérdida de audición es rara, aunque puede haber alteraciones auditivas sutiles en una gran proporción de niños y adolescentes con osteogénesis imperfecta. Aproximadamente, la mitad de los pacientes mayores de 50 años presentan pérdida auditiva, y una mayor proporción de adultos tienen hallazgos patológicos audiométricos.

El diagnóstico de la osteogénesis imperfecta es sencillo en pacientes con historia familiar positiva o con presencia de bastantes hallazgos típicos, pero puede ser difícil en ausencia de familiares afectados y cuando la fragilidad ósea no está asociada con alteraciones extraesqueletales obvias. En estos casos, el análisis de los genes del colágeno tipo 1 puede dar información, el cual se puede llevar a cabo estudiando la cantidad y estructura de las moléculas de procolágeno tipo 1 que proceden de los fibroblastos de la piel. Otra opción, es extrayendo el ADN de las células blancas de la sangre y pueden ser examinados las mutaciones de los genes que codifican la región de COL1A1 y COL1A2<sup>48</sup>. Se ha detectado que por lo menos un 90% corresponden con alteraciones en este tipo de colágeno<sup>50</sup>. Sin embargo, unos resultados negativos deja abierta la posibilidad de que hay una mutación no detectada del colágeno tipo 1 o que el paciente tiene una forma de la enfermedad no asociada con mutaciones en el colágeno tipo 1<sup>48</sup>.

#### *Clasificación:*

Clasificar a los pacientes en diferentes tipos de la enfermedad hace más útil evaluar el pronóstico y ayuda a evaluar los efectos de los tratamientos. La clasificación más utilizada de la osteogénesis imperfecta es la propuesta por Sillence y cols. que diferencia cuatro tipos diferentes (I-IV) de carácter autosómico dominante y se basa en datos clínicos, radiográficos y genéticos<sup>48, 51</sup>. Se han descrito otros tres grupos adicionales de pacientes que tienen el diagnóstico clínico de la enfermedad pero que no tienen diferenciadas claramente las características (Fig. 7).

La mayoría de las características clínicas de relevancia en todos los tipos de osteogénesis imperfecta son la fragilidad ósea, su severidad incrementa en el orden tipo I < tipos IV, V, VI, VII < tipo III < tipo II.

La osteogénesis imperfecta tipo I incluye pacientes con enfermedad leve, ausencia de la mayoría de deformidades óseas<sup>48</sup> y el peso suele ser normal<sup>50</sup>. Sin embargo, las fracturas vertebrales son típicas y pueden conducir a escoliosis leves. Estos pacientes tienen las escleróticas azules típicas y pueden presentar dentinogénesis imperfecta (subtipo B de este grupo), y hay casos en los que esto no se observa (subtipo A)<sup>48, 51</sup>. Además, existe un retraso en el desarrollo motor, pero no hay alteraciones en la capacidad cognitiva y su esperanza de vida es normal<sup>51</sup>.

El tipo II es la forma más severa, siendo letal en el período perinatal, habitualmente por fallo respiratorio resultado de múltiples fracturas de las costillas, además de fracturas de los huesos largos y severas deformidades óseas. Estos huesos muestran histológicamente un espesor muy disminuido así como la cantidad de trabeculado óseo<sup>48, 50</sup>. Los recién nacidos presentan los huesos de la bóveda craneal blandes, cara triangular característica y nariz puntiaguda. La supervivencia más allá de un año es rara<sup>51</sup>.

La osteogénesis imperfecta tipo III es la forma más severa en niños que sobreviven el período perinatal. Sucede en un 20% de los pacientes aproximadamente. Estos pacientes son de estatura baja y tienen deformidades de las extremidades y columna vertebral secundarias a múltiples fracturas, que pueden producir dificultades respiratorias (identificada como la causa principal de mortalidad en este grupo)<sup>48</sup>. Las escleróticas suelen ser normales pero estos niños suelen tener asimetrías en la cabeza, y la forma de la cara es triangular. La esperanza de vida ha decrecido<sup>51</sup>.

Los pacientes con deformidades óseas leves o moderadas y estatura corta variable son clasificados como pacientes con osteogénesis imperfecta tipo IV. Este último grupo incluye pacientes que no forman parte de manera clara de ninguno de los tres grupos anteriores<sup>48</sup>. El fenotipo puede variar de severa a leve, presentando fracturas desde el nacimiento los pacientes más afectados, sufriendo deformidades óseas moderadas<sup>50</sup>.

Este grupo de pacientes suelen presentar baja estatura, dentinogénesis imperfecta y escleróticas grisáceas<sup>51</sup>.

De este grupo heterogéneo se han identificado tres entidades clínicas diferentes en base a distintos hallazgos óseos clínicos e histológicos. Estas alteraciones se han llamado osteogénesis imperfecta V, VI, y VII.

La osteogénesis imperfecta tipo V se caracteriza por una fragilidad ósea moderada o severa. Parece que sigue un patrón hereditario autosómico dominante, pero no se tiene evidencia de una alteración en el colágeno tipo 1. La membrana intraósea del antebrazo comienza a calcificar temprano. Este hecho limita los movimientos de la mano severamente y pueden conducir a una dislocación secundaria de la cabeza del radio. Es importante, que tras las fracturas o intervenciones quirúrgicas, los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo V están predispuestos a desarrollar callos hiperplásicos, los cuales pueden parecer osteosarcomas. Estos pacientes no presentan escleróticas azules ni dentinogénesis imperfecta<sup>48, 51</sup>.

La osteogénesis imperfecta tipo VI es una forma moderada o severa de la enfermedad. Este tipo se define en base a los hallazgos histológicos, los cuales muestran una cantidad de sustancia osteoide mayor de lo normal y un patrón de laminación anormal. Esto sugiere una alteración en la mineralización del tejido óseo aunque las concentraciones de calcio y fósforo en suero son normales. Radiológicamente hay ausencia de signos de raquitismo, indicando una mineralización en el crecimiento normal. El patrón hereditario no está establecido y las mutaciones del colágeno tipo 1 son negativas en los estudios<sup>48</sup>. Estos pacientes no presentan dentinogénesis imperfecta ni escleróticas azules<sup>50</sup>.

La osteogénesis imperfecta tipo VII es una alteración de carácter recesivo, la cual sólo ha sido reportada en una comunidad de americanos nativos en el norte de Quebec. A parte de la fragilidad ósea, las severas deformidades óseas, la ausencia de escleróticas azules y dentinogénesis imperfecta, es característica clínica la rizomelia, fémur y húmero corto, y en la infancia puede estar presente coxa vara. La enfermedad ha sido localizada en el cromosoma 3p22-24.1, localizada en el gen que codifica CRTAP, una

proteína asociada al cartílago, que se encuentra reducida su expresión en un 90% de los pacientes homocigotos<sup>48, 50</sup>.

En 2007 Cabral y cols.<sup>52</sup> describieron una OI autosómica recesiva severa y letal asociada con mutaciones en *LEPRE1* que codifica la proli-3-hidroxilasa 1 (P3H1), proponiendo esta forma de OI como tipo VIII.

Sillence type	Clinical severity	Mutated gene	Mode of inheritance
I	Mild-non deforming	<i>COL1A1/2</i>	AD
II	Perinatal lethal	<i>COL1A1/2</i>	AD
III	Severely deforming	<i>COL1A1/2</i>	AD
IV	Moderately deforming	<i>COL1A1/2</i>	AD
V	Moderately deforming	Unknown	AD
VI	Moderately to severely deforming	Unknown	AR
VII	Moderately deforming	<i>CRTAP</i>	AR
VIII	Severely deforming to perinatal lethal	<i>LEPRE1</i>	AR

**Figura 7:** Clasificación de Sillence y cols. ampliada con OI V-VIII propuesto por Rauch F. y cols. (2004) y Cabral W. y cols. (2007). Tabla tomada de Van Dijk FS. y cols.<sup>49</sup>.  
 “AD”: Autosómica dominante, “AR”: Autosómica recesiva

En 2010, se propuso por la INCDS (International Nomenclature group for Constitutional Disorders ICHG of the Skeleton) una nueva nomenclatura para clasificar los tipos de OI que tienen mutaciones en *COL1A1/2*, ofreciendo una clasificación para la práctica clínica reflejando el grado de severidad, siendo leve (tipo 1 de OI), letal (tipo 2), severamente deformante (tipo 3), y moderadamente deformante (tipo 4). Aunque

la INCDS respeta la clasificación propuesta por Sillence, debido a que se necesitan unos criterios unificados a nivel internacional. Su clasificación según el grado de severidad se basa en la historia clínica, la frecuencia de fracturas, la densitometría del hueso y el grado de movilidad<sup>53</sup>.

### 1.2.2. Aspectos clínicos de la osteogénesis imperfecta

#### *Audición:*

La pérdida de audición es la característica secundaria más común en esta enfermedad, que afecta a todos los tipos de osteogénesis imperfecta descritos por Sillence por igual. Generalmente, es una alteración que se va desarrollando de manera progresiva, y suele ser resultado de una deficiencia conductiva y neurosensorial bilateral y que se manifiesta entre la segunda y cuarta década de la vida. No obstante, el 5% aproximadamente de los niños con osteogénesis imperfecta han reportado tener una pérdida de audición de 20 dB.

En función del tipo de alteración hay alternativas diferentes de tratamientos como la colocación de implantes cocleares o las intervenciones quirúrgicas<sup>54</sup>.

#### *Alteraciones dentales:*

Alrededor del 50% de los niños y adultos con O.I. tienen afectación en los dientes de diferente grado y severidad. A pesar de que ambas denticiones pueden estar afectadas, las alteraciones generalmente son más severas en la dentición temporal<sup>55</sup>.

Los exámenes radiográficos con ortopantomografías muestran que entre el 40 y 80% de los niños con osteogénesis imperfecta (OI) tipo III y IV tienen dentinogénesis imperfecta en la dentición temporal; el estudio microscópico sugiere que formas muy leves de dentinogénesis imperfecta pueden pasar desapercibidas radiográficamente<sup>54</sup>. Estos dientes suelen tener coronas bulbosas color ámbar o marrón-grisáceas, con constricción de la unión amelocementaria, raíces estrechas, obliteración parcial o total

de las cámaras pulpares y los conductos radiculares con evidencia de radiolucideces periapicales<sup>55</sup>. El esmalte es normal en espesor y radiodensidad<sup>56</sup>. Los niños con decoloraciones marrones-amarillentas tienen más fracturas de esmalte y sufren más atrición que los que tienen decoloraciones opalescentes grisáceas, y generalmente, estos pacientes necesitan restauraciones con coronas preformadas de todos los molares<sup>54</sup>.

La dentinogénesis imperfecta mejora en la dentición permanente<sup>54</sup>. Los hallazgos clínicos, radiológicos e histológicos tratan de separar la DI tipo I (asociada con la OI) de las DI hereditarias autosómicas dominantes independientes de la OI (DI tipo II o dentina opalescente hereditaria). A pesar de que estos dos tipos son genéticamente distintos, la dentina está afectada de manera similar. Por esto, se piensa que las alteraciones de color en los dientes afectados por DI son independientes de del defecto del colágeno tipo I<sup>56</sup>. La mayoría de los pacientes con defectos cuantitativos del colágeno no tienen dentinogénesis imperfecta, mientras que esta alteración no se ha asociado con ninguna alteración molecular particular en pacientes con alteración en la estructura del colágeno. La expresión de COL1A1 en odontoblastos de ratones homocigotos Mov13 sugiere que la regulación en la expresión del colágeno puede ser distinta en los dientes. Histológicamente se observan alteraciones en la estructura de la dentina, con hiperfibras de colágeno y vesículas. Hay una reducción del tamaño y número de los túbulos dentinarios en los dientes afectados, cuando se observa con microscopía electrónica. Los estudios microscópicos y ultraestructurales han encontrado túbulos dentinarios ocluidos, con procesos de retracción y oclusión de las cámaras pulpares producto de una disfunción odontoblástica<sup>54</sup>.

Se han asociado también otros problemas orales con la OI como una alta incidencia de maloclusiones, observándose las mayores alteraciones craneofaciales asociadas con los tipos de OI más severos en pacientes adultos<sup>57</sup>. También se han observado impactaciones y retrasos o adelantos en la emergencia dentaria. El riesgo de caries y enfermedad periodontal parecer ser normal. Las estrategias de prevención encaminadas a mantener la función, dimensión vertical, crecimiento adecuado y mejorar la estética deben ser instauradas lo más pronto posible<sup>58</sup>.

### *Características neurológicas*

Con la osteogénesis imperfecta se asocian alteraciones neurológicas como la macrocefalia, hidrocefalia,iringomielia y la invaginación basilar. La macrocefalia total o relativa es común en estos pacientes debido a defectos en la estructura del colágeno. La invaginación basilar que progresa al tronco cerebral es relativamente rara<sup>54</sup>.

### *Crecimiento*

La estatura baja es una de las características clave en la osteogénesis imperfecta. La evaluación endocrina sobre el crecimiento es normal en la mayor parte de los pacientes con defectos en el colágeno; sin embargo, alrededor del 50% de los niños tienen una respuesta deficiente en el test de la estimulación de IGF-1. Casi la mitad de los niños con osteogénesis imperfecta tipo IV tratados con hormona recombinante del crecimiento doblan su índice de crecimiento durante el primer año de tratamiento. Dadas las manifestaciones condro-óseas de la osteogénesis imperfecta recesiva, se podría especular que la corta estatura de la osteogénesis imperfecta dominante puede estar relacionada con alteraciones en la transición de cartílago a hueso<sup>54</sup>.

### *Morbilidad y mortalidad*

- Características pulmonares:

Las manifestaciones extraesqueletales de los sistemas respiratorio y cardiovascular son las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en la osteogénesis imperfecta. En pacientes con osteogénesis imperfectas severas, son frecuentes las neumonías recurrentes, como la insuficiencia cardíaca derecha en adultos con severidad de la enfermedad. Estos efectos han sido considerados secundarios a cambios esqueléticos como escoliosis, fracturas costillares o deformidades de la caja torácica.

- Características cardiovasculares:

Se han registrado hallazgos cardiovasculares, como insuficiencia valvular, dilatación aórtica, defectos en la comunicación interauricular y engrosamiento posterior y septal de la pared del ventrículo izquierdo. En los adultos, la manifestación más común es la dilatación de la raíz aórtica<sup>54</sup> (6).

### 1.2.3. Patogénesis

La molécula de colágeno tipo 1 es una cadena de tres polipéptidos (dos cadenas  $\alpha 1$  y una  $\alpha 2$ ) que forma una estructura de triple hélice. Para que las tres cadenas se entrelacen de manera correcta deben tener un residuo de glicina para cada tercera posición. La alteración más normal asociada a la osteogénesis imperfecta es una mutación en el punto que afecta al residuo de glicina en COL1A1 o COL1A2. Las células que albergan la mutación producen una mezcla de colágeno normal y anormal. El fenotipo resultante puede variar desde muy leve a mortal dependiendo cuál de las dos cadenas  $\alpha$  esté afectada, la posición en la triple hélice en el que surge la sustitución, y en el que el aminoácido es sustituido por glicina. Hasta el momento, la correlación genotipo-fenotipo es muy débil para poder predecir con exactitud el efecto fenotípico de una mutación en la glicina específica<sup>48</sup>.

Las mutaciones que crean un stop prematuro en el codón dentro de COL1A1 tienen unos resultados más predictibles que otras alteraciones, porque en la mayoría de los casos resultan en un fenotipo de osteogénesis imperfecta tipo 1. La transcripción de los productos de los genes que portan tal mutación es inestable, habitualmente son destruidos. Como resultado, solo las cadenas normales de colágeno tipo 1 son producidas por fibroblastos de los individuos afectados, pero el ratio de producción de colágeno se encuentra reducido<sup>48, 54</sup>.

Menos se conoce sobre el efecto de las mutaciones en los osteoblastos. Los osteoblastos que portan la mutación en el gen del colágeno tipo 1 podrían tener un patrón de expresión anormal sobre otras matrices proteicas, como proteoglicanos, fibronectina... Estas alteraciones con los componentes orgánicos pueden afectar

también a la fase mineral. Los pacientes con OI muestran un promedio en la densidad de mineralización mayor. La enfermedad, además, se caracteriza por una cantidad insuficiente de hueso; tanto el espesor de cortical como la cantidad de trabeculado óseo están disminuidos<sup>48</sup>.

#### **1.2.4. Diagnóstico diferencial**

Hay numerosas enfermedades con alteraciones esqueléticas que se pueden confundir con la osteogénesis imperfecta. La clínica parecida aumenta con el hecho de que el síndrome de Bruck y el síndrome pseudoglioma-osteoporosis eran conocidos previamente como “OI con contracturas articulares congénitas” y “forma ocular de OI”, respectivamente. La enfermedad de Paget se caracteriza por un incremento marcado del remodelado óseo. Es distinguible fácilmente de la OI por la alta actividad de la fosfatasa alcalina en suero. La hipofosfatasa tiene una expresión clínica muy variable que varía desde la muerte fetal sin mineralización ósea, hasta fracturas patológicas que desarrollan en la adolescencia tardíamente. La osteoporosis idiopática juvenil es transitoria, es una forma no hereditaria con osteoporosis infantil que no involucra al esqueleto que va desarrollándose en la pubertad.

El maltrato infantil es una causa común de fracturas óseas, siendo su mayor incidencia en el primer año de vida. El diagnóstico diferencial clínico con formas leves de OI puede ser complicado, especialmente si no hay historia familiar de OI. Se han propuesto los exámenes de densidad mineral ósea para poder ayudar al diagnóstico diferencial<sup>50</sup>.

#### **1.2.5. Manejo médico de la osteogénesis imperfecta**

El tratamiento clásico depende de la severidad de la enfermedad. Encontrar la correcta combinación de tratamientos adecuados individualizados supone un desafío para los propios pacientes, como sus familias, médicos, enfermeros y personal de rehabilitación<sup>59</sup>.

La enfermedad dura toda la vida del paciente, y requiere cuidados y control desde antes del nacimiento (si es posible y si está diagnosticado): estudio genético y de fertilización, cuidados obstétricos, controles ecográficos... Posteriormente, se necesitan cuidados neonatológicos esenciales, como información y orientación a la familia; movilización precoz del paciente para evitar la tendencia a la osteopenia y a las fracturas repetitivas<sup>60</sup>.

La fisioterapia, rehabilitación, y cirugía ortopédica son los pilares del tratamiento para los pacientes con OI. Los esfuerzos terapéuticos se centran en conseguir la mayor capacidad de movilidad y funcionalidad<sup>48</sup>, reducir el número de fracturas, y prevenir las deformidades de los huesos largos y de la columna vertebral<sup>51</sup>. Los programas de actividad física son encaminados a prevenir contracturas y la inmovilidad inducida por la reducción ósea. Este enfoque, puede ser satisfactorio pero no altera, a veces, la fragilidad ósea en estos pacientes. Por esto, los enfoques médicos para fortalecer los huesos han sido buscados desde hace largos períodos de tiempo<sup>48</sup>.

La rehabilitación se debe comenzar pronto en los niños con OI, ya que mantener un buen nivel funcional hace disminuir fracturas y fortalece huesos y músculos. Los periodos de inmovilización tras las fracturas, deben ser lo más cortos posibles y procurando que exista carga y bipedestación incluso en el postoperatorio, cuando lleven escayolas o con férulas<sup>60</sup>.

La prevención de las deformidades óseas depende de la edad del paciente y la terapia incluye asientos acolchados rígidos para evitar deformidades de la columna vertebral, corsés, tirantes, y en ocasiones, sillas de ruedas, e intensivos programas de rehabilitación adaptados a las necesidades de los pacientes<sup>59</sup>.

Los tratamientos sintomáticos y curativos de las complicaciones como las infecciones respiratorias son importantes durante la infancia, para así evitar complicaciones a largo plazo como bronquitis crónicas, enfisema o enfermedades pulmonares crónicas<sup>59</sup>.

Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I<sup>18, 61</sup>.

A lo largo del tiempo, se han investigado una gran variedad de tratamientos médicos con el objeto de mejorar la fragilidad ósea que han resultado ser poco exitosos. En la actualidad, el tratamiento es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos<sup>18, 61</sup>.

➤ Tratamiento farmacológico

- *Hormona del crecimiento*

La hormona de crecimiento actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGF) estimulando la proliferación de las células (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea<sup>18</sup>.

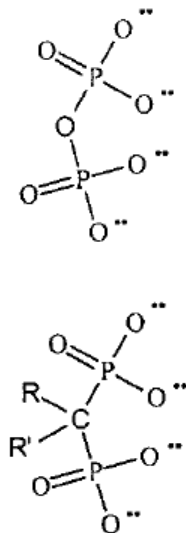
La GH también actúa indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas. Diversos autores han demostrado una acción positiva de la GH sobre el remodelado óseo, mejorando el contenido mineral óseo y la clínica, en formas leves-moderadas de OI<sup>18</sup>. Sin embargo, su empleo es muy cuestionado y no se emplea de forma protocolizada en el tratamiento de la enfermedad.

- *Bifosfonatos*

A pesar de que los bifosfonatos fueron sintetizados en el siglo XIX, el conocimiento sobre las características biológicas de los mismos data desde la década de 1960. En el pasado, estos componentes fueron utilizados para múltiples propósitos industriales, como agente anti-sedimentación y para prevenir la formación de carbonato de calcio. En el año de 1965, el Prof. Fleisch y colaboradores observaron que el pirofosfato llevaba cristales de fosfato para el calcio impidiendo la formación de cristales y disolución *in vitro*.

Los bifosfonatos, análogos de los pirofosfatos, denominados en la época como difosfonatos, tenían gran afinidad por el mineral óseo y se observó que interactuaban de forma parecida al fosfato de calcio *in vitro*, inhibiendo la mineralización y la reabsorción ósea animal. A diferencia del pirofosfato, también eran capaces de prevenir la calcificación patológica inducida experimentalmente cuando se administra por vía oral en ratas *in vivo*. Esta propiedad de ser activo por la vía oral fue clave para su futuro uso en seres humanos<sup>62</sup>.

Los bifosfonatos (BNP) presentan en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P) (Fig. 8). Esta estructura confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y permite fijarse con gran avidéz a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción principal es inhibir la enzima 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A (HMG-CoA) reductasa, bloqueando la acción osteoclástica y, como consecuencia, inhibiendo la reabsorción ósea<sup>62, 63, 64</sup>. También pueden tener efecto anti-angiogénico y supresor sobre las células endoteliales<sup>65</sup>.



**Figura 8:** Estructura de la molécula de pirofosfato y de los bifosfonatos<sup>66</sup>

Los BNP tienen una intensa afinidad por el fosfato de calcio y, por lo tanto, actúan selectivamente en el tejido calcificado. Asimismo, han mostrado afectar la síntesis de los lípidos isoprenoides. El resultado neto es, la apoptosis acelerada de los

osteoclastos, lo cual disminuye su número; y altera el citoesqueleto y el borde ondulado de los osteoclastos.

La principal diana de los bifosfonatos son los osteoclastos, y parece ser que los mecanismos implicados en su acción son cuatro:

- inhibir la formación/reclutamiento de los osteoclastos por un mecanismo que impide su diferenciación,
- disminuir la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea,
- reducir la vida de los osteoclastos por aumento de la apoptosis,
- inhibir la actividad de los osteoclastos: no hay evidencia de que exista un receptor extracelular que medie la respuesta, sino que actúan intracelularmente penetrando en los osteoclastos afectando a una multitud de procesos bioquímicos que conducen a la alteración del citoesqueleto, alteraciones morfológicas, disminución de la secreción de ácido, y disminución de la actividad enzimática.

Está aceptado que los osteoblastos regulan la actividad de los osteoclastos. Se cree que los bifosfonatos actúan sobre los osteoblastos modulando la liberación de factores solubles que regularían la osteoclastogénesis y la actividad osteoclástica<sup>66</sup>.

Los macrófagos son células que liberan gran cantidad de citoquinas que podrían estar implicadas en el proceso de reabsorción ósea, tales como la IL-6<sup>66</sup>. Hay estudios *in vitro* en los que se ha observado que los bifosfonatos inhiben la proliferación y función de los estas células<sup>67</sup>.

Además, los BNP son útiles en cuadros caracterizados por aumento del recambio óseo.

1. Osteoporosis. Los BNP de segunda generación (alendronato) son eficaces para prevenir y tratar la osteoporosis posmenopáusica en las mujeres, y también la osteoporosis idiopática e inducida por corticosteroides en ambos sexos.
2. Enfermedad de Paget: los BNP son útiles en esta enfermedad secundaria a función anormal de los osteoclastos, que provoca trastornos de la arquitectura

ósea. Detienen lesiones osteolíticas, alivian el dolor óseo y mejoran los síntomas secundarios.

3. Metástasis osteolíticas: el pamidronato por vía parenteral detiene las lesiones osteolíticas y disminuye el dolor óseo.
4. Hipercalcemia de los tumores malignos: el pamidronato y el etidronato administrados por vía intravenosa normalizan el nivel plasmático de Calcio <sup>68</sup>.

Se han sintetizado cientos de bifosfonatos; y se han utilizado más de una docena en seres humanos. Los BNP se acumulan en el hueso y, desde el punto de vista clínico, el nivel de inhibición de la reabsorción ósea depende de la dosis administrada<sup>62, 63</sup>. Parece que no hay una progresión del efecto de inhibición de la reabsorción con el tiempo, lo cual sugiere que los bifosfonatos permanecen inactivos en el hueso mientras permanecen allí. Esto también significa que dentro de los rangos de dosis terapéutica, hay un pequeño riesgo de continuo y progresivo decrecimiento en el remodelado óseo que podría conducir a un aumento de la fragilidad ósea. Además, otra propiedad farmacológica importante de los bifosfonatos es que la dosis total administrada es la determinante mayor de los efectos.

Su captación y adsorción por las superficies minerales óseas les ponen en contacto con los osteoclastos. Se ha observado que los bifosfonatos pueden afectar a la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos de diferentes formas, incluyendo los efectos sobre el reclutamiento de los osteoclastos, diferenciación, capacidad de reabsorción, y pueden inducir la apoptosis<sup>62</sup>.

En la siguiente imagen (Fig. 9) se observan los bifosfonatos comercializados en España:

Fármaco	Especialidad	Laboratorio	Presentación	Indicación
Alendronato	Fosamax <sup>®</sup>	Merck Sharp & Dohme.	10 mg comp.	— Tratamiento osteoporosis postmenopáusica. — Tratamiento y profilaxis osteoporosis inducida por corticoides.
Clodronato	Mebonat <sup>®</sup>	Boehringer Mannheim.	400 mg cáps.* 520 mg comp. recub.*	— Hipercalcemia secundaria a tumores óseos primarios o metastásicos.
	Bonefos <sup>®</sup> . Hemocalcin <sup>®</sup> .	Funk. Viñas.	300 mg amp.**	— Metástasis óseas osteolíticas de tumores sólidos o de neoplasias hematológicas.
Etidronato	Difosfen <sup>®</sup> . Osteum <sup>®</sup> .	Rubio. Viñas.	200 mg comp.	— Enfermedad de Paget. — Osteoporosis postmenopáusica. — Osificaciones heterotópicas debidas a lesión de médula espinal y reemplazamiento de cadera.
Ibandronato	Bondronat <sup>®</sup>	Boehringer Mannheim.	1 mg amp.**	— Hipercalcemia inducida por tumor con o sin metástasis.
Tiludronato	Skelid <sup>®</sup>	Sanofi Winthrop.	200 mg comp.	— Enfermedad de Paget.
Pamidronato	Aredia <sup>®</sup>	Novartis.	15, 30, 60 y 90 mg amp.**	— Hipercalcemia inducida por tumor. — Metástasis óseas osteolíticas en cáncer de mama. — Mieloma múltiple. — Enfermedad de Paget (refractaria a otros tratamientos).

\*DH: diagnóstico hospitalario. \*\*H: uso hospitalario.

Figura 9: Bifosfonatos comercializados en España. Tomada de Adrover M. y cols.<sup>66</sup>

### Farmacocinética

En general, los BNP son absorbidos, almacenados y excretados sin alterar. Esto se debe a la estructura P-C-P, que hace a la molécula muy resistente a la hidrólisis enzimática. No obstante, es posible que el radical R' pueda experimentar algún tipo de hidrólisis y sea metabolizado, dependiendo de su estructura.

Los bifosfonatos se absorben por vía oral con dificultad, variando su biodisponibilidad entre el 1 y el 10%. Una pequeña parte se absorbe en el estómago y el resto en el intestino delgado por difusión pasiva.

La semivida de eliminación en plasma es de 0,5-2 horas. Entre un 20-80% de la dosis absorbida se fija en el hueso (20% clodronato, 50% etidronato, y más del 50% el alendronato y pamidronato), mientras que el resto se elimina por vía renal.

En cuanto a su metabolismo y excreción, los BNP resisten la hidrólisis y se eliminan sin modificar por vía renal. El aclaramiento renal del bifosfonato es alto y la forma de

secretarse no es conocida del todo. La semivida de eliminación de los bifosfonatos fijados en el hueso es superior a los diez años y posiblemente una parte quede retenida en el hueso durante toda la vida. Parece que en el hueso se convierten en una forma inactiva y se van liberando con la misma resorción del hueso<sup>66</sup>.

### *Efectos adversos*

Estos fármacos, en general, no presentan excesivas complicaciones. Sus efectos adversos más comunes son:

- Problemas gastrointestinales: como dolor abdominal, flatulencias, estreñimiento, diarrea, náuseas y dispepsia.
- Fiebre y síndrome pseudogripal: se observa después de la administración de bifosfonatos que contienen un átomo de nitrógeno, como el alendronato o pamidronato.
- Hipocalcemia: pueden producirla todos en mayor o menor grado.
- Inhibición de la mineralización ósea: la administración continua de etidronato puede interferir en la mineralización ósea, por esta razón la administración es intermitente<sup>66</sup>.

### *Contraindicaciones*

Estos fármacos son contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr < 35 ml/min), pacientes alérgicos a los mismos, pacientes con problemas gastrointestinales (acalasia, reflujo gastroesofágico), y durante el embarazo y lactancia<sup>66</sup>.

- *Utilización de los bifosfonatos en el tratamiento pediátrico de la O.I.*

En el año 1987, Devogelaer JP y cols. fueron los primeros en proponer el uso de bifosfonatos para el tratamiento de esta enfermedad. Su aplicación se basaba en la

hipótesis y extrapolación del tratamiento con bifosfonatos en otras enfermedades óseas como la osteoporosis juvenil o la enfermedad de Paget.

A lo largo del tiempo los bifosfonatos han evolucionado desde los componentes de primera generación (como el etidronato) a aminobifosfonatos de segunda y tercera generación como el pamidronato, alendronato y risedronato<sup>69</sup>.

Los bifosfonatos nitrogenados interrumpen la formación de osteoclastos, su supervivencia y la dinámica citoesquelética<sup>70</sup>. Además, Fisher J.E. y cols.<sup>71</sup>, en su estudio realizado en 2013, sugieren que los efectos de los bifosfonatos nitrogenados sobre los osteoclastos pueden diferir con la dosis y el tipo de régimen administrado. Los bifosfonatos no nitrogenados inician la apoptosis de los osteoclastos. Los bifosfonatos varían en su eficacia y absorción cuando se toman por vía oral, lo que dificulta la comparación directa<sup>70</sup>.

Bifosfonato	Mecanismo de acción	Vía de administración
Alendronato* (Fosamax)	Nitrogenado	Oral
Clodronato (Bonefos)	No nitrogenado	Oral, intravenoso
Etidronato (Didronel)	No nitrogenado	Oral
Ibandronato (Boniva)	Nitrogenado	Oral
Neridronato*	Nitrogenado	Intravenoso
Olpadronato*	Nitrogenado	Oral, intravenoso
Pamidronato* (Aredia)	Nitrogenado	Intravenoso
Risendronato (Actonel)	Nitrogenado	Oral
Tiludronato (Skelid)	No nitrogenado	Oral
Zolendronato (Zometa, Reclast)	Nitrogenado	Intravenoso

**Tabla 3:** Bifosfonatos utilizados en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta<sup>70</sup>

El pamidronato es el fármaco más utilizado en niños con OI. Se trata de un bifosfonato administrado por vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica. Autores como Glorieux FH. y cols.<sup>72</sup> han demostrado la utilidad del pamidronato en niños con OI graves. Han observado efectos importantes en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), incremento de la densidad mineral ósea y disminución de la reabsorción ósea. Estos autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años<sup>18, 73</sup>.

Se ha observado que los niños que padecen osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos desde edades tempranas tienen un crecimiento normal o mejor y la adquisición de hueso nuevo en las fracturas de los huesos largos tras el tratamiento con pamidronato<sup>73, 74</sup>.

La terapia con pamidronato disminuye el remodelado óseo, sin embargo, los parámetros de formación ósea son menores que los de reabsorción ósea, resultando un balance positivo de remodelación<sup>73</sup>.

El tratamiento por vía intravenosa es más costoso y requiere hospitalización. El alendronato es otro bifosfonato que se administra por vía oral y ha resultado ser exitoso en el tratamiento de pacientes adultos con osteoporosis. La eficacia de los bifosfonatos orales en el tratamiento de la OI todavía no está bien establecida<sup>75</sup>.

Akcay T. y cols.<sup>75</sup>, en 2008, estudiaron la eficacia del alendronato como tratamiento en 12 niños con osteogénesis imperfecta (tipo I, tipo III y tipo IV), observaron una disminución de las fracturas y un aumento de la densidad ósea durante el tratamiento, considerándolo un fármaco efectivo, seguro y alternativo a los bifosfonatos intravenosos en pacientes pediátricos con esta enfermedad<sup>75, 76</sup>. Posteriormente, en 2011, Ward L. y cols.<sup>77</sup> publicaron otro estudio controlado placebo randomizado con 139 niños con OI, tratados 30 con placebo frente a 109 a los que se les administró alendronato oral, durante 2 años, observando un decrecimiento significativo del remodelado óseo y un aumento de la BMD de la médula espinal, pero no se asoció con una mejora en los resultados relacionados con las fracturas. Éstos,

concluyen que el estudio no impulsa el uso del alendronato frente a los bifosfonatos intravenosos, que son actualmente los más utilizados en el tratamiento de OI moderadas o severas<sup>77</sup>.

Eghbali-Fatourechí G.<sup>73</sup>, en 2014, señala que la mejoría en la densidad mineral ósea (BMD) con una sola infusión de ácido zoledrónico cada 6 meses durante un año, y la infusión cada 3 meses durante doce meses, es similar en pacientes pediátricos con lesiones en la médula espinal. Además, una sola infusión de ácido zoledrónico en pacientes adultos reduce más de un 30% el índice de fracturas tras 3 años de seguimiento, comparándolos con un placebo. Esto es importante, debido a que posibilita un tratamiento de menor duración y mayor seguridad, con intervalos de tiempo mayores entre las dosis con efectos sostenidos y mejor aceptación por parte de los pacientes.

En la revisión sistemática de la Cochrane de 2014<sup>78</sup> que evalúa la efectividad y seguridad de la terapia con bifosfonatos refieren que el efecto en la disminución de las fracturas es inconsistente y se ha observado únicamente en dos estudios diferencias estadísticamente significativas entre la terapéutica con bifosfonatos orales e intravenosos comparándolos con un control placebo. Todos los estudios muestran un aumento estadísticamente significativo en la BMD de la columna lumbar. No se han observado diferencias en los resultados entre el ácido zoledrónico y el pamidronato. Ni los bifosfonatos vía oral ni intravenosa han mostrado una mejora significativa del dolor óseo, del crecimiento y actividad funcional versus placebo. Debido al limitado número de estudios clínicos controlados y el pequeño número de pacientes pediátricos en la revisión sistemática no se puede confirmar que los bifosfonatos disminuyen el índice de fracturas, ni mejoran la movilidad funcional o el dolor<sup>73</sup>.

## **2. ANTECEDENTES**



## **2. ANTECEDENTES**

- **BIFOSFONATOS Y ERUPCIÓN DENTAL**

La formación de los dientes temporales comienza antes durante el período de gestación, y la formación de los dientes permanentes se completa aproximadamente a los 15-16 años de edad en humanos excepto los terceros molares. La formación y erupción dental se acompaña de formación y de reabsorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos durante todas sus fases.

En el año 1999, O'Connell A. y cols.<sup>56</sup>, llevaron a cabo un estudio en el que se estudió la erupción dental, así como otras alteraciones orales, en 40 niños con OI de diferentes tipos con edades comprendidas entre 1 y 17,5 años sin especificar, ningún tipo de tratamiento que pudieran recibir estos niños. En sus resultados observaron que la erupción dental estuvo dentro del rango considerado normal en ambas denticiones en la mayoría de los pacientes.

Años más tarde, en 2002, Malmgren B. y cols.<sup>79</sup>, también estudiaron las alteraciones orales que se podían presentar en niños con OI; entre ellas, la erupción dental. Para ello obtuvieron 68 niños con OI de diferente severidad entre 0,3 y 20 años de edad, de los cuales, tampoco se hizo referencia sobre si recibían algún tratamiento médico. Coincidiendo con el estudio anterior, observaron que la cronología de erupción de los dientes fue adecuada en todos los niños exceptuando uno. Por lo que, en este sentido, la enfermedad no parece influir en la cronología de la erupción dental.

Sin embargo, debido a que se ha observado una alta incidencia de retrasos o adelantos en la emergencia dentaria de los pacientes con OI (6), se ha planteado que la administración de bifosfonatos durante este período puede afectar al desarrollo dental<sup>80</sup>. En esta línea, se han llevado a cabo estudios clínicos y experimentales que han mostrado que los bifosfonatos pueden producir un retraso o inhibición de la erupción dental.

En 1998, Grier R. y Wise G.<sup>81</sup>, estudiaron los efectos de los bifosfonatos en la erupción dental encontrando un retraso en la erupción de los molares de una media de 8 días, en ratas tratadas con pamidronato.

Años más tarde, en 2007, Bradaschia-Correa V. y cols.<sup>82</sup>, utilizaron un modelo experimental en el cual administraron una única dosis de alendronato de sodio (2,5 mg/kg/día) diariamente en ratas recién nacidas durante 30 días. La inhibición de la actividad osteoclástica por el bifosfonato provocó la ausencia de erupción dental. El trabeculado óseo desarrollado invadió el folículo dental y alcanzó el germen de los molares produciendo alteraciones en las superficies del esmalte. No se observó formación radicular. Estos hallazgos, entre otros, sugirieron que el alendronato inhibe la erupción dental interfiriendo con la activación de los osteoclastos, que se mantuvieron en estado latente.

Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup>, en 2008, buscaban determinar si los pacientes con osteogénesis imperfecta que presentaban retraso en la erupción dental era resultado de la terapia con bifosfonatos. Realizaron el estudio con 33 niños entre 6.2-14.6 años de edad que padecían OI y recibían un tratamiento con bifosfonatos nitrogenados. Se observó clínicamente la emergencia dental y el cálculo de la edad dental así como el número de dientes con retraso eruptivo fue determinado en los 33 pacientes tratados con bifosfonatos y se comparó con un grupo control. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con bifosfonatos y los controles en el cálculo de la edad dental y el número de dientes con retraso eruptivo. La terapia con bifosfonatos se asoció con una media de 1.67 años de retraso en la erupción dental en niños con OI.

En el estudio realizado por Hiraga T. y cols.,<sup>80</sup> en 2010, se examinaron los efectos de la administración de bifosfonatos durante el desarrollo dental en la formación y erupción dental en ratas. Emplearon ácido N-BP zoledrónico, el inhibidor más potente de los efectos de los osteoclastos en la reabsorción dental. Tras obtener los resultados concluyeron que el tratamiento con bifosfonatos durante la formación dental tienen la capacidad de inhibir la erupción dental, afectando a la formación de los dientes, e induce numerosos tipos de alteraciones dentales.

Kimachi K. y cols.<sup>84</sup> realizaron, en 2011, una investigación para ver el efecto del ácido zoledrónico, en el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) así como en la inducción de RANKL en la expresión de RANK y la migración celular utilizando dos tipos de

precursores osteoclásticos, RAW264.7 y BMCs. En sus resultados encontraron que este bifosfonato inhibe los osteoclastos maduros y previene la diferenciación y migración de los precursores osteoclásticos hacia zonas de lesiones de osteolisis inflamatorias.

En el año 2012, Boanini E. y cols.<sup>85</sup>, realizaron un estudio en el cual sintetizaron hidroxiapatita en presencia de un aumento de concentración de zoledronato con el objetivo de investigar la relación estructural entre el zoledronato y la hidroxiapatita y estudiar la respuesta de las células óseas a estos materiales nuevos. En esta línea encontraron que el zoledronato-hidroxiapatita promueve la proliferación y actividad de los osteoblastos, previene la formación de osteoclastos y la apoptosis de éstos.

Ese mismo año, estos mismos autores, publicaron otra investigación *in vitro*<sup>86</sup> en la cual preparaban alendronato cargado con cristales de fosfato octacálcico (OCP) mediante la incubación de soluciones acuosas de diferentes concentraciones de bifosfonatos llevándose a cabo el estudio químico, estructural y morfológico así como la función de la concentración del alendronato. Los resultados mostraron que el OCP puede ser utilizado con un sustrato adecuado para la administración local de alendronato con el beneficioso efecto en los osteoblastos y su influencia en la inhibición en la proliferación y diferenciación de los osteoclastos.

Bradaschia - Correa V. y cols.<sup>87</sup>, en el año 2013, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar el efecto del alendronato en la osteoclastogénesis y la expresión de las proteínas reguladoras de la activación de osteoclastos (RANK, RANKL y OPG) en el hueso que cubre los gérmenes de los primeros molares de ratas a las que se administró 2.5 mg/kg de este bifosfonato durante 4, 8, 14, 21 y 28 días, mientras que el grupo control recibió solución salina esterilizada. La expresión de RANKL en los especímenes que habían recibido tratamiento con alendronato fue inhibida durante todos los tiempos de su administración, en diferencia a los controles. Sus resultados indicaron que la expresión de RANKL en la porción oclusal de la cripta ósea no está relacionada con el reclutamiento y diferenciación de los osteoclastos pero que es un factor crucial en su activación durante la creación de las vías de erupción.

Jobke B. y cols.<sup>88</sup>, en 2014, llevó a cabo otro estudio investigando los cambios en la morfología y función de los osteoclastos inducidos por bifosfonatos nitrogenados

(ibandronato, pamidronato y alendronato) en pacientes con osteoporosis. Examinaron los osteoclastos obtenidos a través de biopsias óseas de un total de 23 pacientes que llevaban recibiendo el tratamiento con estos bifosfonatos desde hacía 3 años. Encontraron cambios en la morfología de estas células inducidos por los bifosfonatos nitrogenados. Estos bifosfonatos reducen la capacidad de reabsorción de los osteoclastos, mientras se inicia la apoptosis. Este mecanismo de acción puede ser el responsable de mantener la actividad de acoplamiento durante el recambio óseo y de preservar la masa y arquitectura ósea en los pacientes con osteoporosis.

Un último estudio publicado este mismo año, 2017, realizado por Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup> realizado en Helsinki, ha buscado examinar si los tiempos en el desarrollo dental de los pacientes con OI difieren de los normales, además de obtener información sobre los efectos de las dosis terapéuticas de los bifosfonatos en los tiempos de desarrollo dental de los humanos. Analizaron el desarrollo dental en tres aspectos: 1) desarrollo de los dientes permanentes 2) la reabsorción de los dientes primarios, y 3) la erupción de los dientes permanentes. La muestra del estudio estaba formada por niños con OI con edades comprendidas entre 3 y 16 años, que habían recibido tratamiento con bifosfonatos durante al menos un año. Para controlar el efecto de los bifosfonatos de manera independiente para cada uno, compararon los hallazgos con dos tipos de controles: 1) un grupo de niños con OI que no habían recibido tratamiento con bifosfonatos, y 2) un grupo de niños sanos de la misma etnia. El estudio fue realizado basándose en el análisis de tomografías panorámicas. Como conclusiones su estudio muestra que en los pacientes con OI se presenta un adelanto en términos de desarrollo dental. También observan que el tratamiento con bifosfonatos retrasa éste desarrollo en los pacientes con esta enfermedad; como un efecto neto, el tratamiento con bifosfonatos no está asociado a un mayor riesgo de alteraciones en los tiempos de la dentición permanente.

## **3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**



### **3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS**

El tratamiento médico de la OI está basado en la administración de bifosfonatos intravenosos (i.v.), cada vez más potentes. Los protocolos previos en base a pamidronato i.v. están siendo sustituidos por la administración de un bisfosfonato más potente, el ácido zoledrónico i.v.

Junto a las ventajas derivadas de este incremento en la potencia, han surgido potenciales efectos no deseados. Éste es el caso del proceso eruptivo dentario, en el cual, de forma paralela al desarrollo intraóseo del diente, se requiere un proceso reabsortivo óseo (caso de los dientes primarios) y, también, dental (caso de los dientes permanentes) concomitante, que favorece la emergencia clínica en boca. Dicho proceso puede verse alterado por el efecto antireabsortivo de estos medicamentos.

El conocimiento de las edades de emergencia de cada uno de los dientes temporales y permanentes es importante para que el odontólogo pueda realizar correctos diagnósticos así como para mantener una buena salud oral. Con nuestra investigación, se aportarán estándares del desarrollo dentario condicionado por el tratamiento con bifosfonatos.

Como *hipótesis* de este trabajo de investigación se ha establecido que la administración de bifosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta retrasa el proceso eruptivo dental debido al efecto inhibitor de estos medicamentos sobre la reabsorción ósea.



## **4. OBJETIVOS**



#### 4. OBJETIVOS

Este trabajo de investigación se ha planteado con el siguiente *objetivo general*:

- Estudiar la cronología del proceso eruptivo de la dentición primaria y permanente en niños/as con diferentes tipos de osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos.

Con este fin, nos hemos planteado los siguientes *objetivos específicos*:

1. Establecer la cronología y secuencia eruptivas de cada uno de los dientes primarios y permanentes en una muestra de niños/as con OI;
2. Estudiar las diferencias cronológicas según arcadas (maxilar, mandibular), lado y género;
3. Analizar dichas diferencias según el tipo de OI y tratamiento con bifosfonatos;
4. Comparar las características de la erupción en la muestra OI, con una población control de niños sanos.



## **5. MATERIAL Y MÉTODO**



## **5. MATERIAL Y MÉTODO**

La presente investigación se integra en un Proyecto más amplio: Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos. Aprobado y financiado por la Fundación Mutua Madrileña, en su X Convocatoria de Ayudas a la investigación (2013) (IP: Dr M Joaquín de Nova García). (ANEXO I)

El protocolo de dicho Proyecto ha sido sometido al preceptivo dictamen del Comité de Ética, siendo aprobado por el mismo (C.P.-C.I. 13/033-E). (ANEXO II)

### **5.1. UNIVERSO DE ESTUDIO**

El universo de estudio del presente trabajo, está integrado por 44 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 5 y 15 años, y 13 niños con edades comprendidas entre los 3 y 41 meses, con diferentes tipos de osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos, a los que se les realiza una revisión odontológica en la clínica del Título Propio de la UCM: Especialista en Odontología integrada en el niño con necesidades especiales. De éstos, seleccionamos aquellos que cumplen los criterios de inclusión y desestimamos aquellos que presentan alguno de los criterios de exclusión expuestos seguidamente.

### **5.2. MUESTRA DE ESTUDIO**

#### **5.2.1. Criterios de inclusión**

Para la selección de la muestra se tuvieron en consideración los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y adolescentes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 3 meses y 15 años.

- Niños con diagnóstico confirmado de osteogénesis imperfecta, independientemente del tipo, que recibieran tratamiento médico a base de bifosfonatos.
- De origen español, pertenecientes a la raza blanca caucásica.
- Niños de cuyos padres o tutores habían aportado el Consentimiento Informado.

### **5.2.2. Criterios de exclusión**

Los criterios que determinaron la exclusión de este estudio fueron:

- Niños que estuviesen pendientes de confirmar la enfermedad.
- Niños que tuvieran alguna otra patología sistémica asociada o con algún síndrome congénito o adquirido, que alteren el proceso eruptivo dental.
- Niños con osteogénesis imperfecta que no estuvieran en tratamiento médico con bifosfonatos.

Tras tener en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, nuestra muestra de estudio procedió de 44 niños con edades comprendidas entre 5 y 15 años a los que se observó la erupción de un total de 776 dientes permanentes (Tabla 4) y, por otro lado, de 13 niños con edades comprendidas entre los 3 y 41 meses, de los que pudimos estudiar 191 dientes temporales (Tabla 5).

DIENTE	MAXILAR		MANDIBULA		TOTAL
	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	
IC	41	41	43	43	168
IL	33	34	39	39	145
C	18	16	25	24	313
1PM	26	25	23	23	97
2PM	22	20	15	15	72
1M	39	38	41	40	169
2M	10	10	18	15	53
<b>TOTAL</b>	<b>189</b>	<b>184</b>	<b>204</b>	<b>199</b>	<b>776</b>

**Tabla 4:** Número de observaciones por diente permanente en la muestra

DIENTE	MAXILAR		MANDIBULA		TOTAL
	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	
IC	11	12	12	12	47
IL	11	11	10	10	42
C	10	10	10	10	89
1M	10	10	10	10	40
2M	5	4	7	6	22
<b>TOTAL</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>49</b>	<b>48</b>	<b>191</b>

**Tabla 5:** Número de observaciones por diente temporal en la muestra

### 5.3. MATERIAL

Previamente a la realización de este estudio se obtuvo el consentimiento informado (Anexo III) de los padres y se informó a los niños del procedimiento. La obtención de los datos de la muestra de estudio procedió de dos fuentes:

1. De los obtenidos tras el examen clínico de la cavidad oral de los niños (para aquellos niños de los que se tiene un seguimiento regular por profesionales de la salud (odontólogos, pediatras).

2. De los aportados a través de un cuestionario/ ficha que fue remitido a los padres (en niños que pueda resultar más complejo obtener una información directa de su exploración oral, y cuando la emergencia clínica del diente se produce en un intervalo de tiempo en el que no está prevista ninguna revisión por el pediatra u odontólogo).

Los datos odontológicos fueron obtenidos a través de:

- Para la exploración dental: guantes, mascarillas desechables; bolsas de exploración que contengan espejo y sonda; lámpara del sillón dental; tabla de recogida de los datos analizados (odontograma); bolígrafo y ordenador personal.

- Para el cuestionario/ficha: se elaboró una ficha con un diagrama de ambas denticiones para facilitar la identificación dental de los dientes por los padres. En ella se consignaron el momento de aparición del diente en boca (Anexo IV).

Además en el cuestionario, se solicitó otra información pertinente. Los datos relacionados con su enfermedad, fueron proporcionados por los pediatras responsables.

#### **5.4. MUESTRAS CONTROLES**

La muestra control es procedente de dos estudios muestrales amplios previos sobre el proceso eruptivo de la dentición permanente y temporal en niños sanos.

Para el estudio de la cronología eruptiva de la dentición permanente, la muestra control se compuso de 752 niños y adolescentes entre los 5 y los 15 años de

edad, de origen español de raza blanca caucásica y que fueron revisados en Madrid. Dicha muestra fue obtenida del estudio de Bruna M. y cols.<sup>33</sup>.

DIENTE	MAXILAR		MANDÍBULA		TOTAL
	DERECHA	DERECHA	DERECHA	IZQUIERDA	
IC	162	164	309	232	867
IL	221	230	443	230	1124
C	164	167	144	151	626
1ºPM	190	193	186	192	761
2ºPM	138	148	127	131	544
1ºM	187	359	585	391	1522
2ºM	110	114	126	102	452
TOTAL	1172	1375	1920	1429	5896

**Tabla 6:** Número de observaciones por diente permanente en la muestra control. Tomada de Bruna M. y cols.<sup>33</sup>

Para el estudio de la cronología eruptiva de la dentición primaria, la muestra control en la cual se estudió el proceso de erupción fue obtenida del estudio llevado a cabo por Burgueño L. y cols.<sup>31</sup>, y está formada por 1250 sujetos, con edades comprendidas entre los 3 y los 41 meses de edad. Estos niños eran de origen español y raza blanca caucásica y, también, fueron revisados en diferentes centros de la Comunidad de Madrid.

DIENTE	MAXILAR		MANDÍBULA		TOTAL
	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	
<b>IC</b>	247	249	131	191	<b>818</b>
<b>IL</b>	209	211	646	731	<b>1797</b>
<b>C</b>	540	442	441	448	<b>1871</b>
<b>IM</b>	466	464	451	445	<b>1826</b>
<b>2M</b>	463	492	516	525	<b>1996</b>
<b>TOTAL</b>	<b>1925</b>	<b>1858</b>	<b>2185</b>	<b>2340</b>	<b>8308</b>

**Tabla 7:** Número de observaciones por diente temporal en la muestra control. Tomada de Burgueño L. y cols.<sup>31</sup>

## 5.5. MÉTODO

Con la muestra y el material seleccionados se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal.

El banco de pacientes con osteogénesis imperfecta se obtuvo de diferentes centros:

- De la clínica del Título Propio de la UCM de Especialista en Odontología integrada en el niño con necesidades especiales, dirigido por el Prof. Dr. de Nova.
- De la Unidad de Osteogénesis Imperfecta del Hospital Universitario de Getafe.

Se informó y entregó a los padres o responsables legales de los niños, los consentimientos informados explicándoles el tipo de exploración que les íbamos a realizar así como su finalidad investigadora. De este modo se pudo obtener una autorización por cada niño integrante de nuestro estudio que se conserva en la dirección del magíster. Cada niño se examinó en cada revisión que le corresponde. La exploración de los participantes se llevó a cabo en la clínica del magíster situada en la facultad de Odontología de la UCM.

Los padres o tutores legales, nos aportaron los datos de filiación de cada participante, así, pudimos registrar la fecha de nacimiento de cada niño.

Los datos relacionados con la salud general del niño y su tratamiento fueron proporcionados por los Pediatras de la Unidad de Osteogénesis Imperfecta del HU de Getafe.

Posteriormente, se llevó a cabo la exploración intraoral para conocer su situación bucal y se realizó de acuerdo con las normativas establecidas por la Organización Mundial de la Salud. Así, con ayuda del material de exploración (mascarilla, guantes, espejo y sonda de exploración) y de la lámpara del sillón dental, se observaron clínicamente los dientes presentes en la cavidad oral de los participantes que conformaron la muestra. Todas las exploraciones intraorales fueron llevadas a cabo por el mismo odontólogo iniciando la secuencia de exploración por el diente más distal del primer cuadrante siguiendo el sentido de giro de las agujas del reloj, y terminando por el diente más distal del cuarto cuadrante. De acuerdo con la metodología empleada por la mayoría de los autores revisados, se consideró diente presente cuando una porción de alguna de sus cúspides o borde incisal, ha atravesado la encía y se hace visible en la cavidad oral (momento que Carr definió como edad de la erupción dentaria clínica).



**Figura 10:** Erupción de los incisivos centrales permanentes maxilares

Así en una tabla específicamente diseñada para realizar este trabajo, se recogió la siguiente información:

- Sexo, asignando “H” a los niños y “M” a las niñas.
- Fecha de recogida de los datos.
- Fecha de nacimiento del participante.
- Tipo de osteogénesis imperfecta (según la clasificación de Sillence y cols.).
- Protocolo de tratamiento con bifosfonatos que recibía.
- Diente presente; marcándolo, en caso afirmativo, con una cruz en su casilla correspondiente. Se identificaron los dientes siguiendo el sistema de dos dígitos de la Federación Dental Internacional (FDI). Con el fin de minimizar errores, la exploración odontológica de los pacientes y el registro de los datos, fueron llevados a cabo por un único investigador.

Por otra parte, para el registro de la erupción de algún diente entre las revisiones y controles de los niños y, en aquellos que no podían desplazarse para la exploración oral, los padres también fueron instruidos para observar la boca de sus hijos y recoger el día exacto de la erupción dental a través de un cuestionario sencillo diseñado que se les remitió por correo electrónico. El cuestionario contenía preguntas relevantes en cuanto a la enfermedad y tratamiento del niño además de un diagrama de ambas denticiones para facilitar la identificación dental de los dientes por los padres, en el que consignaban el momento de aparición del diente en boca (Anexo IV).



**Figura 11:** Erupción de incisivos centrales primarios mandibulares

## 5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para facilitar el procesamiento de los datos, se diseñó específicamente para este trabajo, un programa en Visual Basic que calculaba, por medio de una función de diferencia entre fechas (fecha de recogida – fecha de nacimiento), la edad decimal en años para los dientes permanentes y temporales, de cada niño.

Posteriormente los datos fueron analizados estadísticamente por medio del programa SAS 9.1 para Windows®. Para obtener los resultados de nuestra investigación se aplicó estadística descriptiva e inferencial.

Con el fin de establecer el momento de emergencia de cada diente se calcularon la media y la desviación estándar de su presencia en la cavidad oral.

Una vez calculado el momento de erupción de cada diente pudimos establecer tanto la cronología de erupción de la dentición permanente y temporal, como la secuencia de aparición de cada pieza dental en la cavidad oral (para ésta última, se establecieron las comparaciones múltiples entre los momentos de emergencia de cada uno de los dientes con la ayuda de la prueba *post hoc* de Duncan). Se utilizó el test paramétrico de la *t* de Student y el test no paramétrico U de Mann-Whitney para

objetivar la significación de las diferencias observadas entre las arcadas superior e inferior debido a que la distribución de las edades medias de erupción de los dientes permanentes y temporales de las muestras no era, en todos los casos, normal. Del mismo modo se usaron estos mismos test estadísticos con el fin de objetivar la significación de las diferencias observadas entre niños y niñas.; todo ello con un intervalo de confianza del 95%.

Por otro lado, se utilizó el test paramétrico de ANOVA y no paramétrico de Kruskal-Wallis para objetivar la significación de las diferencias entre las edades de erupción de ambas denticiones entre los pacientes que reciben diferentes protocolos terapéuticos, así como las diferencias entre niños con diferentes tipos de osteogénesis imperfecta. En ambos casos se establecieron las comparaciones múltiples entre los grupos con la ayuda de la prueba *post hoc* de Bonferroni.

Para objetivar la significación de las diferencias de las edades medias de erupción de los dientes permanentes y temporales entre las muestras de estudio y las muestras control, se usó el test de la *t* de Student.

## **6. RESULTADOS**



## **6. RESULTADOS**

Tras el análisis de los datos obtuvimos los siguientes resultados. Éstos se presentaron agrupados diferenciados por tipo de dentición, dentición permanente y dentición temporal.

### **6.1. DENTICIÓN PERMANENTE**

#### **6.1.1. Cronología y secuencia de erupción de la dentición permanente en niños/as con OI**

Nuestra muestra procedía de 44 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Se comenzó por establecer en todos los componentes de la muestra, la edad media de erupción de cada diente permanente y su desviación estándar (Tablas 8 y 9).

Los dientes permanentes comienzan su erupción a los 9,51 años de edad con la erupción del diente 4.1 y 3.1, y la finalizan a los 13,66 años de edad con la aparición de la pieza 2.7 (Tablas 8 y 9).

##### **6.1.1.1. Maxilar superior**

A nivel maxilar los primeros dientes permanentes de los que tuvimos constancia de su erupción fue del primer molar derecho, que erupcionó en torno a los  $9,54 \pm 2,69$  años (Tabla 8), seguido del incisivo central de ese mismo lado, que hizo su aparición alrededor de los  $9,59 \pm 2,57$ . La erupción se continuó con la emergencia del primer molar izquierdo e incisivos restantes, terminando la esta primera fase de erupción a los  $10,44 \pm 2,25$  años. La segunda fase de la erupción comenzó con la aparición del primer premolar derecho en torno a los  $11,45 \pm 2,27$  años y finalizó con la emergencia clínica del segundo molar derecho a la edad de  $13,66 \pm 1,73$  años.

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,59	2,57	9,64	2,53
IL	10,44	2,25	10,30	2,28
C	12,82	1,68	12,61	1,52
1PM	11,45	2,27	11,67	2,27
2PM	12,10	2,19	12,08	2,33
1M	9,54	2,69	9,64	2,66
2M	13,48	1,52	13,66	1,73

**Tabla 8:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente maxilar de la muestra OI (n= 776). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.1.1.2. Maxilar inferior

A nivel mandibular los primeros dientes permanentes de los que hicieron su aparición en boca fueron los incisivos centrales a la edad de  $9,51 \pm 2,96$  años (Tabla 9), seguido de la emergencia del primer molar derecho que lo hizo a los  $9,64 \pm 2,89$  años. La erupción de los dientes del maxilar inferior finalizó en torno a los 12,69 años con la erupción de los segundos molares.

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,51	2,96	9,51	2,96
IL	10,11	2,68	10,04	2,75
C	11,67	2,29	11,64	2,18
1PM	11,92	2,24	11,57	2,23
2PM	12,36	2,13	11,90	2,50
1M	9,64	2,89	9,70	2,90
2M	12,69	1,74	12,69	1,66

**Tabla 9:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente mandibular de la muestra OI (n= 776). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

Al estudiar la erupción dental permanente maxilar por lados observamos que el incisivo central derecho, primer premolar y primer y segundo molares erupcionan antes que en el lado izquierdo, mientras que el incisivo lateral, canino y segundo premolar lo hacen antes en el lado izquierdo. Estas diferencias no han resultado importantes desde el punto de vista clínico (máxima diferencia de 0,22 años para el segundo premolar), ni tampoco estadístico, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el caso de los dientes mandibulares, observamos que el incisivo lateral izquierdo, canino y primer y segundo premolar, erupcionan antes que los del lado derecho, mientras que en el caso del primer molar, fue el derecho el que hizo su aparición antes que en el lado izquierdo. En el caso de los incisivos centrales y segundos molares, la edad de aparición en boca fue de manera simultánea sin ser, estos resultados, estadísticamente significativos.

### 6.1.1.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas

Valoramos también la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre dientes homólogos interarcada. Las tablas 10 y 11 nos muestran

los resultados que obtuvimos, tras utilizar el test de la t de Student para muestras independientes con un error tipo I ó  $\alpha$  menor del 5%, en ambos lados.

Debido a que la distribución de las edades de erupción de algunos dientes no ha sido normal, también se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación entre los dos grupos.

En la tablas 10 y 11 se presentan las edades medias de erupción de cada diente de la muestra, en cada uno de los maxilares:

DIENTE	HEMIARCADAS DERECHAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	9,59	2,57	9,51	2,96	0,89	0,76
IL	10,43	2,25	10,11	2,68	0,58	0,47
C	12,82	1,68	11,67	2,29	0,08	0,06
1PM	11,45	2,27	11,92	2,24	0,46	0,39
2PM	12,10	2,19	12,36	2,13	0,72	0,77
1M	9,54	2,69	9,64	2,89	0,87	0,97
2M	13,48	1,52	12,69	1,74	0,24	0,22

**Tabla 10:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente de la muestra (n= 776). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas derechas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ )

DIENTE	HEMIARCADAS IZQUIERDAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	9,64	2,53	9,51	2,96	0,83	0,71
IL	10,30	2,28	10,04	2,75	0,65	0,58
C	12,61	1,52	11,64	2,18	0,13	0,09
1PM	11,67	2,27	11,57	2,23	0,87	0,81
2PM	12,08	2,33	11,90	2,50	0,83	0,83
1M	9,64	2,66	9,70	2,90	0,92	0,94
2M	13,66	1,73	12,69	1,66	0,17	0,22

**Tabla 11:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente de la muestra (n= 776). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar) en las hemiarquadas izquierdas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ )

Al comparar las edades medias de erupción de cada uno de los dientes entre el maxilar superior e inferior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza. Al aplicar el test U de Mann-Whitney tampoco se encontró significancia estadística con una  $p >$  de 0,05 en cada uno de los casos.

Por otro lado, los resultados también mostraron que, en general, los dientes inferiores hicieron su aparición clínica en la cavidad oral antes que sus homólogos superiores, exceptuando determinados dientes como el primer y segundo premolar y segundo molar inferior derecho que erupcionaron después que sus homólogos superiores; y en el caso del lado izquierdo, únicamente el primer molar inferior erupciona después que el primer molar superior (precediendo éste 0,06 años al inferior). No obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

#### 6.1.1.4. Secuencia de erupción de la dentición permanente en niños/as con OI

Por otro lado, se establecieron las secuencias de erupción de la dentición permanente en el conjunto de la muestra.

Las secuencias que observamos se presentan por maxilares basándonos en las tablas en que se muestra la cronología de erupción para cada grupo (Tablas 8 y 9). Se aplicó el test Duncan, con un nivel de significación mayor al 95%, para valorar si existen diferencias estadísticamente significativas en el momento de erupción de un diente con respecto a los demás.

*Arcada Maxilar:* 1M - IC, IL, 1PM, 2PM, C, 2M

*Arcada Mandibular:* IC, 1M, IL, C - 1PM, 2PM, 2M

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en cuanto al momento de erupción entre los incisivos centrales, laterales y primeros molares permanentes; ni entre los segundos premolares y segundos molares permanentes. Por otro lado, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el momento de erupción de los caninos inferiores y primeros premolares superiores e inferiores; ni entre los caninos superiores y segundos premolares y segundos molares de ambos maxilares.

### **6.1.2. Cronología de erupción de la dentición permanente según el género**

Para la comparación de las edades de erupción de los dientes permanentes entre sexos se calculó, en primer lugar, la edad media de erupción de cada diente permanente, así como su desviación estándar, en el sexo masculino (Tablas 13 y 14), y a continuación, la edad media de erupción de cada diente permanente, con sus desviaciones estándar, en el sexo femenino (Tablas 17 y 18).

En la tabla 12 se muestra el número de dientes que constituyen cada grupo:

GÉNERO	n
MASCULINO	405
FEMENINO	371
Total	776

**Tabla 12:** Número de observaciones por diente permanente en la muestra de estudio según el género

#### 6.1.2.1. Cronología eruptiva de la dentición permanente en niños con OI

Como podemos observar en los resultados expuestos en las tablas 13 y 14, en el sexo masculino los dientes permanentes comienzan su erupción a los 9,32 años de edad con la emergencia de los incisivos centrales y primeros molares superiores; y se completa la dentición alrededor de los 13,18 años con la erupción del segundo molar superior derecho.

##### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, los primeros dientes en hacer emergencia fueron los incisivos centrales y los primeros molares a los 9,32 años. La erupción se continuó con la aparición del incisivo lateral izquierdo y tras éste, el del lado derecho. Se continuó con la erupción de los primeros y segundos premolares, caninos y finalmente los segundos molares, sin encontrar diferencias relevantes entre cada lado. (Tabla 13)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,32	1,76	9,32	1,76
IL	9,96	1,22	9,83	1,27
C	12,52	1,13	12,16	0,76
1PM	10,69	1,62	10,82	1,74
2PM	11,46	1,7	11,67	2,18
1M	9,32	1,85	9,32	1,84
2M	13,18	1,26	13,14	1,32

**Tabla 13:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior en niños OI (n=405). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

#### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, los primeros dientes en hacer emergencia fueron los incisivos centrales a los 9,33 años. La erupción se continuó con la aparición de los primeros molares, incisivos laterales, caninos, primeros y segundos premolares, y finalmente los segundos molares, sin encontrar diferencias relevantes entre cada lado. (Tabla 14)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,33	2,62	9,33	2,62
IL	9,99	2,19	9,96	2,33
C	10,99	1,77	10,98	1,31
1PM	11,48	1,5	10,79	1,32
2PM	11,15	1,41	10,95	1,93
1M	9,53	2,48	9,65	2,48
2M	12,39	1,84	12,49	1,54

**Tabla 14:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior en niños OI (n=405). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

### c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas

Al igual que hicimos con la muestra total, decidimos analizar las diferencias en cuanto a la erupción de los dientes homólogos maxilares y mandibulares en el sexo masculino. Las tablas 15 y 16 muestran los resultados que obtuvimos tras utilizar el test de la t de Student para muestras independientes con un error tipo I ó  $\alpha$  menor del 5%, en ambas arcadas.

DIENTE	HEMIARCADAS DERECHAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	9,32	1,76	9,33	2,62	0.98	0.87
IL	9,96	1,22	9,99	2,19	0.95	0.77
C	12,52	1,13	10,99	1,76	<b>0.03</b>	<b>0.03</b>
1PM	10,69	1,63	11,48	1,50	0.19	0.18
2PM	11,46	1,70	11,15	1,41	0.68	0.62
1M	9,32	1,85	9,53	2,48	0.76	1.00
2M	13,18	1,26	12,39	1,84	0.37	0.18

**Tabla 15:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del grupo de niños (N=405). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas derechas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	HEMIARCADAS IZQUIERDAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	9,32	1,76	9,33	2,62	0,98	0,87
IL	9,83	1,27	9,97	2,33	0,84	0,97
C	12,16	0,76	10,98	1,31	<b>0,02</b>	<b>0,04</b>
1PM	10,82	1,74	10,79	1,32	0,97	1,00
2PM	11,67	2,18	10,95	1,93	0,46	0,54
1M	9,33	1,84	9,65	2,48	0,65	0,81
2M	13,14	1,32	12,49	1,54	0,40	0,46

**Tabla 16:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del grupo de niños (N=405). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar) en las hemiarquadas izquierdas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

Los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto al momento de erupción de los caninos inferiores respecto a sus homólogos superiores; encontrando una erupción retrasada del canino superior derecho (emerge a los 12,52 años) comparado con el inferior derecho (10,99 años); y, del mismo, modo, el canino superior izquierdo erupciona más tarde (a los 12,16 años) que el canino inferior izquierdo (10,98 años).

#### 6.1.2.2. Cronología eruptiva de la dentición permanente en niñas con OI

Posteriormente, se calculó la edad media de erupción de cada diente permanente, así como su desviación estándar, en el sexo femenino.

Los resultados expuestos en las tablas 17 y 18 nos muestran que en el sexo femenino los dientes permanentes comienzan su erupción a los  $9,69 \pm 3,33$  años de edad con la emergencia clínica del incisivo central inferior derecho, y completan su dentición a los  $13,93 \pm 1,95$  años de edad con la erupción del segundo molar superior derecho.

### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, el primer diente en hacer emergencia fue el primer molar del lado derecho a los 9,75 años, seguido del incisivo central de ese mismo lado a los 9,85 años. Se continuó con la erupción del primer molar e incisivo lateral a edades similares, y tras éstos, fueron apareciendo los incisivos laterales, primeros y segundos premolares, caninos, segundo molar derecho, y la arcada superior se completó con el segundo molar izquierdo a los 14,42 años de edad. (Tabla 17)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,85	3,19	9,95	3,11
IL	10,94	2,94	10,77	2,93
C	13,12	2,13	13,19	2,08
1PM	12,49	2,67	12,96	2,45
2PM	12,87	2,54	12,58	2,55
1M	9,75	3,34	9,95	3,3
2M	13,93	1,95	14,42	2,18

**Tabla 17:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior en niñas (N=371). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, el primer diente en hacer emergencia fue el incisivo central del lado derecho a los 9,69 años, seguido del incisivo central izquierdo. Se continuó con la erupción de los primeros molares, y tras éstos, fueron apareciendo los incisivos laterales, caninos, primeros premolares, segundo molar izquierdo, segundo premolar

izquierdo, segundo molar derecho, y el proceso de erupción finalizó con el segundo premolar derecho a los 13,73 años de edad. (Tabla 18)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,69	3,33	9,71	3,33
IL	10,23	3,17	10,11	3,15
C	12,40	2,65	12,30	2,70
1PM	12,49	2,93	12,58	2,80
2PM	13,73	2,02	13,00	2,77
1M	9,76	3,33	9,75	3,34
2M	13,08	1,64	12,99	1,94

**Tabla 18:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior en niñas OI (n=371). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

Los dientes mandibulares del lado izquierdo, en general, erupcionan antes que los del lado derecho, a excepción del incisivo central inferior derecho que erupciona 0,02 años antes que el contralateral; y, en cambio, en el caso del maxilar superior, generalmente, los dientes del lado derecho hacen su emergencia clínica antes que los homólogos contralaterales, a excepción del incisivo lateral y segundo premolar superiores del lado derecho que erupcionan después que los del lado izquierdo; sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

### c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas

Al igual que hicimos con la muestra general y en el género masculino, analizamos las diferencias en cuanto a la erupción de los dientes homólogos maxilares y mandibulares en el sexo femenino. Las tablas 19 y 20 muestran los resultados que obtuvimos tras utilizar el test de la t de Student para muestras independientes con un error tipo I ó  $\alpha$  menor del 5%, en ambas arcadas.

DIENTE	HEMIARCADAS DERECHAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	9,85	3,19	9,69	3,33	0,88	0,80
IL	10,94	2,94	10,23	3,17	0,49	0,46
C	13,12	2,13	12,40	2,65	0,51	0,60
1PM	12,49	2,67	12,49	2,93	0,99	0,97
2PM	12,87	2,54	13,73	2,02	0,46	0,54
1M	9,75	3,34	9,76	3,33	0,99	0,97
2M	13,93	1,95	13,08	1,64	0,45	0,57

**Tabla 19:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del grupo de niñas (n=371). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas derechas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	HEMIARCADAS IZQUIERDAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	9,95	3,11	9,71	3,33	0,81	0,75
IL	10,77	2,93	10,11	3,15	0,51	0,48
C	13,19	2,08	12,30	2,70	0,46	0,48
1PM	12,95	2,45	12,58	2,80	0,75	0,79
2PM	12,58	2,55	13,00	2,77	0,75	0,68
1M	9,96	3,30	9,75	3,34	0,85	0,77
2M	14,42	2,18	12,99	1,94	0,30	0,48

**Tabla 20:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del grupo de niñas (n=371). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas izquierdas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

Los resultados obtenidos con nuestro grupo de niñas mostraron que la mayoría de los dientes permanentes mandibulares erupcionan antes que los maxilares. Se observó, también, que el primer premolar superior e inferior del lado derecho erupcionan a la vez (12,49 años de edad). Sin embargo el segundo premolar y primer molar inferiores derechos erupcionan después que sus homólogos superiores; así como el segundo premolar inferior izquierdo que erupciona 0,42 años después que el segundo premolar superior de ese lado; aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

A diferencia de lo que ocurre no el grupo de niños, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la erupción de los dientes homólogos maxilares y mandibulares en el sexo femenino con una  $p > 0,05$ , de la misma manera que ocurrió analizándolos con el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

#### **6.1.2.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente entre géneros**

Una vez calculadas las edades de erupción de los dientes permanentes para cada sexo, se realizó una comparación de la cronología de erupción de la dentición permanente entre ambos sexos. Para ello comparamos los dientes por sexo, por maxilares (Tablas 21 y 22).

DIENTE	MAXILAR									
	DERECHA				t Student /U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t Student /U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED Niñas	DS	MED Niños	DS		MED Niñas	DS	MED Niños	DS	
IC	9,85	3,19	9,32	1,76	0,51/0,79	9,95	3,11	9,32	1,76	0,43/0,66
IL	10,94	2,94	9,96	1,22	0,21/0,27	10,77	2,93	9,83	1,27	0,23/0,39
C	13,12	2,13	12,52	1,13	0,47/0,86	13,19	2,08	12,16	0,76	0,25/0,54
1PM	12,49	2,67	10,69	1,62	0,06/0,09	12,96	2,45	10,82	1,74	0,01/0,03
2PM	12,87	2,54	11,46	1,70	0,13/0,16	12,58	2,55	11,67	2,18	0,40/0,37
1M	9,75	3,34	9,32	1,85	0,62/0,97	9,95	3,30	9,32	1,84	0,47/0,79
2M	13,93	1,95	13,18	1,26	0,48/0,48	14,42	2,18	13,14	1,32	0,27/0,35

**Tabla 21:** Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición permanente del maxilar superior de la muestra entre niñas con OI (n= 371) y niños con OI (n=405) “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar) con la prueba estadística t Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	MANDIBULA									
	DERECHA				t Student /U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t Student /U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED Niñas	DS	MED Niños	DS		MED Niñas	DS	MED Niños	DS	
IC	9,69	3,33	9,33	2,62	0,69/0,84	9,71	3,33	9,33	2,62	0,68/0,80
IL	10,23	3,17	9,99	2,19	0,79/0,90	10,11	3,15	9,96	2,33	0,87/0,99
C	12,40	2,65	10,99	1,77	0,12/0,15	12,30	2,70	10,98	1,31	0,14/0,29
1PM	12,49	2,93	11,48	1,50	0,33/0,34	12,58	2,80	10,79	1,32	0,08/0,13
2PM	13,73	2,02	11,15	1,41	0,01/0,03	13,00	2,77	10,95	1,93	0,11/0,09
1M	9,76	3,33	9,53	2,48	0,80/0,89	9,75	3,34	9,65	2,48	0,91/0,84
2M	13,08	1,64	12,39	1,84	0,41/0,31	12,99	1,94	12,49	1,54	0,58/0,69

**Tabla 22:** Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición permanente de la mandíbula de la muestra entre niñas con OI (n= 371) y niños con OI (n=405) “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar) con la prueba estadística t Student y U de Mann-Whitney para muestras independientes ( $p \leq 0.05$ ).

De los resultados obtenidos observamos que los dientes permanentes erupcionan antes en los niños que en las niñas. No obstante sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los primeros premolares superiores izquierdos (erupcionan 12,96 y 10,82 años respectivamente, antes en los niños), y los segundos premolares derechos inferiores (erupcionan 13,73 años y 11,5 años respectivamente, antes en los niños).

Por lo tanto, la erupción de la dentición permanente comienza antes en los niños (9,32 años de edad) que las niñas (9,69 años de edad), siendo el primer diente en aparecer el incisivo central superior derecho e izquierdo en el caso de los niños, y el incisivo central inferior derecho en la niñas. Y termina, también, antes en los niños (13,93 años de edad) que en las niñas (14,42 años de edad) con la erupción del segundo molar superior derecho en el caso de los niños e izquierdo en el caso de las niñas.

### 6.1.3. Cronología de erupción de la dentición permanente según el tipo de OI

Para analizar la erupción de los dientes permanentes según el tipo de OI que presenten los pacientes, se excluyeron a 8 pacientes por no poder conocer su tipo de OI, por lo que la muestra, en este caso, estuvo formada por los dientes de 36 niños.

En la tabla 23 se muestra el número de dientes que constituyen cada grupo:

TIPO OI	n
I	198
III	279
IV	192
<b>Total</b>	<b>669</b>

**Tabla 23:** Número de observaciones por diente permanente en la muestra de estudio según el tipo de OI

### 6.1.3.1. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as con OI tipo I

La erupción de los dientes permanentes de los niños con OI tipo I hace su inicio con la emergencia del incisivo central inferior derecho a los 9,42 años, seguido del lado izquierdo (9,43 años), y termina con la aparición del segundo molar superior izquierdo a los 12,58  $\pm$  0,13 años. (Tablas 24 y 25)

#### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción dental comienza con la aparición del incisivo central derecho a los 9,99 años. Se continúa con la erupción de los primeros molares e incisivo central del lado izquierdo, haciendo su emergencia en momentos similares. A continuación, erupcionaron los incisivos laterales, primeros y segundos premolares, caninos, y finalmente los segundos molares, siendo posterior la emergencia del segundo molar del lado izquierdo al derecho a los 12,58 años. (Tabla 24)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,99	2,42	10,13	2,27
IL	10,59	2,07	10,59	2,07
C	12,14	0,35	12,14	0,35
1PM	11,42	2,02	11,29	2,06
2PM	11,61	1,72	11,38	1,94
1M	10,04	2,66	10,05	2,65
2M	12,18	0,69	12,58	0,13

**Tabla 24:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior en niños con OI tipo I (n=198). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, los incisivos centrales erupcionaron los primeros en momentos prácticamente simultáneos (alrededor de los 9,42 años), y se continuaron de la emergencia de los primeros molares. Tras éstos, continuó el proceso eruptivo con los incisivos laterales, segundos premolares, primer premolar izquierdo, canino derecho, primer premolar derecho, canino izquierdo, segundo molar derecho y, por último, el segundo molar del lado izquierdo a los 12,19 años. (Tabla 25)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,42	2,84	9,43	2,83
IL	10,53	2,09	10,35	2,47
C	11,52	1,76	12,07	1,27
1PM	11,98	1,29	11,45	1,74
2PM	11,42	1,05	11,34	2,24
1M	10,04	2,66	10,04	2,66
2M	11,95	0,47	12,19	0,57

**Tabla 25:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior en niños con OI tipo I (n=198). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.1.3.2. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as con OI tipo III

Como podemos observar en las siguientes tablas (Tablas 26 y 27), la dentición permanente de los niños con osteogénesis imperfecta del tipo I comienza con la

erupción del primer molar inferior izquierdo en torno a los 9,59 años, y finalizando a los 13,7 años de edad con la emergencia del segundo molar superior derecho.

#### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción comienza con los primeros molares alrededor de los 9,64 años, y se continúa con la emergencia de los incisivos centrales. Tras éstos, hicieron su aparición los incisivos laterales, primeros y segundos premolares, caninos y segundos molares, siendo el último en erupcionar el segundo molar izquierdo a los 13,7 años. (Tabla 26)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,71	3,34	9,71	3,35
IL	10,45	2,99	10,19	2,96
C	12,8	2,21	12,67	2,12
1PM	11,31	2,61	11,65	2,65
2PM	12,19	2,51	12,26	2,69
1M	9,64	3,38	9,65	3,37
2M	13,49	1,78	13,70	2,14

**Tabla 26:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior en niños con OI tipo III (n=279). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

#### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, el primer molar derecho es el primer diente en aparecer a los 9,59 años y se sigue de su homólogo contralateral incisivos centrales. Tras éstos,

hacen emergencia los incisivos laterales, primer premolar izquierdo, caninos, primer premolar derecho, segundo molar derechos, segundos premolares, y finalmente, segundo molar izquierdo, erupcionando a los 12,70 años de edad. (Tabla 27)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,69	3,36	9,69	3,36
IL	9,98	3,22	9,89	3,24
C	12,00	2,79	12,14	2,66
1PM	12,23	2,84	11,69	2,8
2PM	12,61	2,51	12,64	2,75
1M	9,59	3,43	9,61	3,41
2M	12,52	1,78	12,70	1,92

**Tabla 27:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior en niños con OI tipo III (n=279). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

### 6.1.3.3. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as con OI tipo IV

En el caso de los niños que tienen la enfermedad del tipo IV, los primeros dientes permanentes en erupcionar son los incisivos centrales inferiores a los  $9,07 \pm 2,78$  años. Su dentición se completa con la emergencia del segundo molar superior derecho a los  $14,77 \pm 0,34$  años. (Tablas 28 y 29)

### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción dental comienza a los 9,27 años con el primer molar del lado derecho, seguido del izquierdo. Tras éstos, erupcionan los incisivos centrales, laterales, primeros premolares, caninos, segundos premolares y segundos molares, siendo el del lado derecho el último en hacer emergencia a los 14,77 años. (Tabla 28)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,46	2,31	9,50	2,24
IL	10,75	1,63	10,56	1,79
C	13,18	1,17	12,79	0,74
1PM	12,26	2,27	12,71	2,01
2PM	13,28	1,21	13,22	0,58
1M	9,27	2,55	9,38	2,42
2M	14,77	0,34	14,58	0,17

**Tabla 28:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior en niños con OI tipo IV (n=192). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

En la mandíbula, fueron los incisivos centrales los primeros en erupcionar a los 9,07 años, que se siguieron de los primeros molares. Poco después, lo hacían los incisivos laterales. Tras éstos, la erupción continuó con la emergencia de los caninos, primeros y segundos premolares, y por último, los segundos molares, siendo el más tardío el del lado derecho a los 13,36 años. (Tabla 29)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,07	2,78	9,07	2,78
IL	9,71	2,28	9,72	2,25
C	12,09	1,96	11,94	2,08
1PM	12,45	1,83	12,3	2,08
2PM	12,68	2,56	12,59	2,27
1M	9,33	2,48	9,27	2,55
2M	13,36	2,21	13,01	2,07

**Tabla 29:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior en niños con OI tipo IV (n=192). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

#### 6.1.3.4. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente según el tipo de OI

Tras el análisis descriptivo, valoramos la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre las edades medias de erupción de cada diente según el tipo de osteogénesis imperfecta que presentaran los pacientes (I, III ó IV). Las tablas 30 y 31 muestran los resultados que obtuvimos tras utilizar el test ANOVA y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para analizar las diferencias entre los diferentes grupos.

DIENTE	MAXILAR													
	DERECHA						ANOVA/ Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA						ANOVA/ Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)
	MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS		MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS	
IC	9,99	2,42	9,71	3,34	9,46	2,31	0,91/0,73	10,13	2,27	9,71	3,35	9,50	2,24	0,86/0,62
IL	10,59	2,07	10,45	2,99	10,75	1,63	0,97/0,70	10,59	2,07	10,19	2,96	10,56	1,79	0,91/0,67
C	12,14	0,35	12,80	2,21	13,18	1,17	0,71/0,42	12,14	0,35	12,67	2,12	12,79	0,74	0,85/0,34
1PM	11,42	2,02	11,31	2,61	12,26	2,27	0,69/0,49	11,29	2,06	11,65	2,65	12,71	2,01	0,51/0,38
2PM	11,61	1,72	12,19	2,51	13,28	1,21	0,42/0,22	11,38	1,94	12,26	2,69	13,22	0,58	0,45/0,31
1M	10,04	2,66	9,64	3,38	9,27	2,55	0,85/0,69	10,05	2,65	9,65	3,37	9,38	2,42	0,87/0,69
2M	12,18	0,69	13,49	1,78	14,77	0,34	0,09/0,95	12,58	0,13	13,70	2,14	14,58	0,17	0,57/0,42

**Tabla 30:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del maxilar superior de la muestra según el tipo de OI (n= 669). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

DIENTE	MANDIBULA													
	DERECHA						ANOVA/ Kruskal- Wallis SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA						ANOVA/ Kruskal- Wallis SIGNIFICACION (p)
	MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS		MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS	
IC	9,42	2,84	9,69	3,36	9,07	2,78	0,89/0,91	9,43	2,83	9,69	3,36	9,07	2,78	0,89/0,89
IL	10,53	2,09	9,98	3,22	9,71	2,28	0,79/0,52	10,35	2,47	9,89	3,24	9,72	2,25	0,87/0,57
C	11,52	1,76	12,00	2,79	12,09	1,96	0,89/0,92	12,07	1,27	12,14	2,66	11,94	2,08	0,99/0,92
1PM	11,98	1,29	12,23	2,84	12,45	1,83	0,94/0,92	11,45	1,74	11,69	2,80	12,30	2,08	0,81/0,65
2PM	11,42	1,05	12,61	2,51	12,68	2,56	0,73/0,66	11,34	2,24	12,64	2,75	12,59	2,27	0,66/0,76
1M	10,04	2,66	9,59	3,43	9,33	2,48	0,87/0,66	10,04	2,66	9,61	3,41	9,27	2,55	0,85/0,67
2M	11,95	0,47	12,52	1,78	13,36	2,21	0,45/0,56	12,19	0,57	12,70	1,92	13,01	2,07	0,78/0,89

**Tabla 31:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente de la mandíbula de la muestra según el tipo de OI (n=669). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

De los resultados obtenidos en cuanto a la comparación de las edades medias de erupción de los dientes permanentes de los niños con diferentes tipos de OI (I, III ó IV), observamos que, en general, los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I, tienen una media de erupción dental adelantada respecto a los de los tipos III ó IV; siendo los pacientes con OI tipo IV los que tienen la emergencia dentaria más retrasada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tipos de OI, tanto en el test de ANOVA como en el de Kruskal-Wallis con una  $p > 0,05$ .

En cambio, el primer diente en aparecer es el incisivo central inferior derecho en los pacientes tipo IV a la edad de 9,07 años; en los pacientes tipo I ese diente es también el primero en aparecer a los 9,42 años de edad; y en los pacientes con OI tipo III la erupción comienza con la emergencia de ese incisivo a los 9,69 años. En todos los grupos la erupción dentaria termina con la aparición clínica del segundo molar permanente superior izquierdo a los 12,58 años de edad en el caso de los niños tipo I, a los 13,70 años en el caso del tipo III, , por último, a los 14,58 años en el grupo de pacientes tipo IV.

#### **6.1.4. Cronología de erupción de la dentición permanente según protocolo terapéutico**

Por otro lado, se quiso también, analizar las diferencias en la erupción de los dientes permanentes según el tipo de bifosfonato que se les administró a los pacientes. Para ello, se excluyeron a 7 pacientes por diferentes motivos: en 4 casos no se pudo conocer el tratamiento médico que recibían; en 2 casos, recibían un tratamiento médico diferente al que se estudiaba en esta investigación; y por otro lado, 1 paciente no recibía ningún tratamiento médico por el momento. Así, la muestra obtenida procedió de 37 niños.

En la tabla 32 se muestra el número de dientes que constituyen cada grupo. Los grupos fueron tres: aquellos niños a los que se les administraba pamidronato (P); otros que recibieron una terapéutica con ciclos de pamidronato, y posteriormente se les

cambio el bifosfonato a ciclos de zolendronato (P y Z); y un último grupo de niños que fueron tratados con zolendronato (Z):

BIFOSFONATO	n
P	264
P y Z	177
Z	218
Total	659

**Tabla 32:** Número de observaciones por diente permanente en la muestra de estudio según el bifosfonato que reciben los pacientes de la muestra de estudio

#### 6.1.4.1. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as en tratamiento con pamidronato (P)

Como se puede observar en las siguientes tablas (Tablas 33 y 34), a los  $9,79 \pm 2,54$  años comienza la dentición permanente, de los niños con OI a los que se les administró pamidronato, con la aparición del primer molar inferior izquierdo, seguido de la emergencia de los demás primeros molares. Alrededor de los  $13,78 \pm 0,97$  años se completa la dentición con la erupción del segundo molar superior izquierdo.

##### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción comenzó con el primer molar del lado izquierdo a los 9,85 años que se siguió de su homólogo contralateral. Tras éstos, fueron haciendo su aparición los incisivos centrales, laterales, primer y segundo premolar derechos, primer premolar izquierdo, canino izquierdo, segundo premolar izquierdo, canino derecho, segundo molar derecho, y finalizando la erupción de la arcada superior, el segundo molar izquierdo a los 13,78 años. (Tabla 33)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	10,20	2,17	10,28	2,05
IL	10,35	1,96	10,26	2,00
C	12,99	1,41	12,22	0,79
1PM	12,00	1,93	12,22	1,69
2PM	12,07	1,59	12,68	1,85
1M	9,87	2,42	9,85	2,43
2M	13,40	1,48	13,78	0,97

**Tabla 33:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior de niños en tratamiento con pamidronato (n=264). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, también los primeros molares fueron los primeros en erupcionar, siendo en primer lugar el del lado izquierdo a los 9,79 años. Tras ellos, fueron haciendo emergencia los incisivos centrales, laterales, caninos, primer y segundo premolar izquierdos, primer y segundo premolar derechos, segundo molar izquierdo, y finalmente, el segundo molar derecho a los 12,81 años. (Tabla 34)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	10,18	2,19	10,18	2,19
IL	10,37	2,00	10,28	2,05
C	11,87	2,12	11,57	1,85
1PM	12,05	2,21	11,59	1,88
2PM	12,47	1,9	11,99	1,13
1M	9,85	2,43	9,79	2,54
2M	12,81	1,75	12,68	1,38

**Tabla 34:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior de niños en tratamiento con pamidronato (n=264). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.1.4.2. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as en tratamiento con pamidronato y zolendronato (P y Z)

En el caso de los niños tratados con pamidronato y, posteriormente, con zolendronato, los primeros dientes en hacer emergencia fueron los incisivos centrales inferiores a los 8,06 años; y los últimos en erupcionar fueron los segundos molares superiores a la edad de 15,24 años. (Tablas 35 y 36)

##### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, erupcionó el incisivo central derecho en primer lugar a los 8,44 años, seguido del izquierdo y primeros molares. A continuación, erupcionaron los incisivos laterales, primeros y segundos premolares, caninos y, por último, los segundos molares a los 15,24 años. (Tabla 35)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	8,44	2,45	8,46	2,42
IL	10,20	2,82	9,73	2,73
C	13,82	1,69	13,82	1,69
1PM	10,66	3,52	11,37	3,61
2PM	12,56	2,87	12,56	2,87
1M	8,52	2,72	8,62	2,64
2M	15,24	0,76	15,24	0,76

**Tabla 35:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior de niños en tratamiento con pamidronato y zolendronato (n=177). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, la erupción comenzó a los 8,06 años con los incisivos centrales. Poco después, erupcionaron los primeros molares e incisivos laterales. Tiempo después, comenzaron a hacer emergencia los caninos, primeros y segundos premolares de manera casi simultánea, y finalmente, erupcionaron los segundos molares. (Tabla 36)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	8,06	2,71	8,06	2,70
IL	8,75	2,77	8,77	2,76
C	11,24	2,99	11,73	3,19
1PM	11,99	2,92	11,24	2,99
2PM	12,56	3,33	11,93	3,67
1M	8,45	2,57	8,52	2,71
2M	13,30	2,99	13,48	3,08

**Tabla 36:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior de niños en tratamiento con pamidronato y zolendronato (n=177). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.1.4.3. Cronología eruptiva de la dentición permanente en los niños/as en tratamiento con zolendronato (Z)

De la misma manera que en el caso anterior, los niños que fueron tratados con zolendronato comenzaron la erupción de los dientes permanentes con la emergencia de los incisivos centrales inferiores, en este caso a los  $9,17 \pm 3,27$  años (Tablas 37 y 38). Siendo el último diente en erupcionar el segundo molar superior izquierdo a los  $13,93 \pm 1,58$  años.

##### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción comenzó a los 9,56 años con la emergencia del primer molar del lado derecho, y se continuó con los incisivos centrales y, primer

molar izquierdo. A continuación, erupcionaron los incisivos laterales, primeros y segundos premolares, caninos, segundo molar derecho y, finalmente, su homólogo contralateral a los 13,93 años completando la arcada superior. (Tabla 37)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,65	3,07	9,65	3,07
IL	10,35	2,65	10,35	2,65
C	12,37	2,06	12,71	2,09
1PM	11,45	2,25	11,51	2,46
2PM	11,55	2,35	11,55	2,3
1M	9,56	3,16	9,84	3,17
2M	12,43	1,52	13,93	1,58

**Tabla 37:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar superior de niños en tratamiento con zolendronato (n=218). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, la erupción comenzó a los 9,17 años con los incisivos centrales, seguido de los primeros molares e incisivos laterales. Tras estos, fueron emergiendo los caninos, primeros y segundos premolares, y poco después, los segundos molares a los 12,43 años. (Tabla 38)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	9,17	3,27	9,17	3,27
IL	9,92	2,88	9,70	3,09
C	11,92	2,54	11,85	2,40
1PM	12,08	2,15	12,04	2,34
2PM	12,41	2,49	12,40	2,88
1M	9,48	3,24	9,57	3,13
2M	12,43	0,79	12,43	0,97

**Tabla 38:** Edad media de erupción (años) de los dientes permanentes en el maxilar inferior de niños en tratamiento con zolendronato (n=218). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.1.4.4. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente según el protocolo terapéutico

Para hacer las comparaciones de las edades medias de erupción de los dientes permanentes entre los tres tipos de bifosfonatos que se les administra a estos pacientes (pamidronato, pamidronato y zolendronato, ó zolendronato) se ha utilizado el test paramétrico ANOVA y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para analizar las diferencias entre los grupos. (Tablas 39 y 40)

DIENTE	MAXILAR													
	DERECHA						ANOVA/ Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA						ANOVA/ Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)
	MED P	DS	MED P Y Z	DS	MED Z	DS		MED P	DS	MED P Y Z	DS	MED Z	DS	
IC	10,20	2,17	8,44	2,45	9,65	3,07	0,25/0,13	10,28	2,05	8,46	2,42	9,65	3,07	0,22/0,07
IL	10,35	1,96	10,20	2,82	10,35	2,65	0,99/0,58	10,26	2,00	9,73	2,73	10,35	2,65	0,86/0,45
C	12,99	1,41	13,82	1,69	12,37	2,06	0,49/0,26	12,22	0,79	13,82	1,69	12,71	2,09	0,34/0,28
1PM	12,00	1,93	10,66	3,52	11,45	2,25	0,63/0,44	12,22	1,69	11,37	3,61	11,51	2,46	0,76/0,74
2PM	12,07	1,59	12,56	2,87	11,55	2,35	0,57/0,38	12,68	1,85	12,56	2,87	11,55	2,30	0,67/0,60
1M	9,87	2,42	8,52	2,72	9,56	3,16	0,51/0,36	9,85	2,43	8,62	2,64	9,84	3,17	0,51/0,44
2M	13,40	1,48	15,24	0,76	12,43	1,52	0,12/0,15	13,78	0,97	15,24	0,76	13,93	1,58	0,45/0,33

**Tabla 39:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del maxilar de la muestra según el tipo de bifosfonato que reciben "P" (Pamidronato), "P y Z" (Pamidronato y Zolendronato), ó "Z" (Zolendronato); (N=659). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

DIENTE	MANDIBULA													
	DERECHA						ANOVA/ Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA						ANOVA/ Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)
	MED P	DS	MED P Y Z	DS	MED Z	DS		MED P	DS	MED P Y Z	DS	MED Z	DS	
IC	10,18	2,19	8,06	2,71	9,17	3,27	0,18/0,08	10,18	2,19	8,06	2,70	9,17	3,27	0,18/0,08
IL	10,37	2,00	8,75	2,77	9,92	2,88	0,35/0,09	10,28	2,05	8,77	2,76	9,70	3,09	0,44/0,17
C	11,87	2,12	11,24	2,99	11,92	2,54	0,88/0,80	11,57	1,85	11,73	3,19	11,85	2,40	0,97/0,93
1PM	12,05	2,21	11,99	2,92	12,08	2,15	0,99/0,97	11,59	1,88	11,24	2,99	12,04	2,34	0,85/0,67
2PM	12,47	1,90	12,56	3,33	12,41	2,49	0,99/0,98	11,99	1,13	11,93	3,67	12,40	2,88	0,97/0,94
1M	9,85	2,43	8,45	2,57	9,48	3,24	0,47/0,40	9,79	2,54	8,52	2,71	9,57	3,13	0,55/0,39
2M	12,81	1,75	13,30	2,99	12,43	0,79	0,86/0,89	12,68	1,38	13,48	3,08	12,43	0,97	0,74/0,78

**Tabla 40:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente de la mandíbula de la muestra según el tipo de bifosfonato que reciben "P" (Pamidronato), "P y Z" (Pamidronato y Zolendronato), ó "Z" (Zolendronato); (n=659). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

De los resultados obtenidos en cuanto a la comparación de las edades medias de erupción de los dientes permanentes según el bifosfonato que se les administra a los niños con OI: pamidronato: "P"; pamidronato y zolendronato: "P y Z"; ó zolendronato: "Z", observamos que, en general, los pacientes que han recibido tratamiento con pamidronato seguido de zolendronato, tienen una media de erupción dental adelantada respecto a los otros dos grupos de pacientes; siendo los niños que recibieron tratamiento único de Pamidronato los que tienen la emergencia dentaria más retrasada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tipos de bifosfonato, tanto en el test de ANOVA como en el de Kruskal-Wallis con una  $p > 0,05$ .

Se observa, también, que el primer diente en aparecer es el incisivo central inferior derecho e izquierdo, en los niños que recibieron el tratamiento con pamidronato y zolendronato a la edad de 8,06 años; en los pacientes que recibieron zolendronato también aparecen, esos incisivos, los primeros a los 9,17 años de edad; y en los pacientes que recibieron Pamidronato la erupción comienza con la emergencia de esos incisivos a los 10,18 años. En todos los grupos la erupción dentaria termina con la aparición clínica del segundo molar permanente superior izquierdo a los 13,78 años de edad en el caso de los niños tratados con pamidronato, a los 13,93 años en el caso de los pacientes que han recibido tratamiento con zolendronato y, por último, a los 15,24 años en el grupo de niños de tratamiento combinado de pamidronato-zolendronato.

#### **6.1.5. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición permanente entre niños/as con OI y una muestra control de niños/as sanos**

Por último, se han estudiado las posibles diferencias en las edades de erupción de los dientes permanentes de nuestra muestra de estudio (pacientes con ostogénesis imperfecta) comparándolas con las de una muestra control (de pacientes sanos), obtenida de un estudio anterior.

En las siguientes tablas se pueden observar las medias de edad de erupción, ya expuestas anteriormente, de las piezas dentarias de cada uno de los maxilares de niños con OI (n= 776) y niños sanos (n= 5896), así como el nivel de significancia estadística entre sus diferencias (Tablas 41 y 42) para la t de Student, a un intervalo de confianza del 95%.

DIENTE	MAXILAR									
	DERECHA				t de Student SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t de Student SIGNIFICACION (p)
	MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS		MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS	
IC	9,59	2,57	7,52	0,6	0,001	9,64	2,53	7,51	0,60	0,001
IL	10,44	2,25	8,88	0,74	0,001	10,30	2,28	8,86	0,72	0,001
C	12,82	1,68	11,89	0,98	0,001	12,61	1,52	11,86	0,99	0,006
1PM	11,45	2,27	11,38	0,97	0,777	11,67	2,27	11,44	0,90	0,336
2PM	12,10	2,19	11,65	0,81	0,075	12,08	2,34	11,71	0,84	0,165
1M	9,54	2,69	7,14	0,61	0,001	9,64	2,66	7,85	0,96	0,001
2M	13,48	1,52	12,59	1,09	0,018	13,66	1,73	12,57	1,09	0,005

**Tabla 41:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del maxilar superior de la muestra de pacientes con OI (n= 776) y la muestra de niños sanos (n=5896). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	MANDIBULA									
	DERECHA				t de Student SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t de Student SIGNIFICACION (p)
	MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS		MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS	
IC	9,51	2,96	7,39	0,85	0,001	9,52	2,96	7,02	0,69	0,001
IL	10,11	2,68	9,16	1,35	0,002	10,04	2,75	8,04	0,75	0,001
C	11,67	2,30	10,90	0,90	0,003	11,64	2,18	10,81	0,84	0,001
1PM	11,92	2,24	11,34	0,93	0,022	11,57	2,23	11,27	0,98	0,247
2PM	12,36	2,13	11,65	0,81	0,012	11,91	2,51	11,72	0,78	0,525
1M	9,64	2,89	8,83	1,63	0,004	9,70	2,91	7,88	1,03	0,001
2M	12,70	1,74	12,11	0,81	0,017	12,69	1,66	11,77	0,58	0,001

**Tabla 42:** Edad media de erupción (años) de la dentición permanente del maxilar inferior de la muestra de pacientes con OI (n= 776) y la muestra de niños sanos (n=5896). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) ( $p \leq 0.05$ ).

De los resultados expuestos anteriormente, se puede observar que, en general, hay un retraso eruptivo en la cronología de la dentición permanente de los pacientes con OI con diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0,05$  respecto a la población de niños sanos en incisivos, caninos y molares permanentes tanto maxilares como mandibulares.

Dichas diferencias sin embargo no se cumplen para ambos premolares tanto a nivel maxilar como mandibular. En el caso de los primeros y segundos premolares mandibulares del lado derecho, encontramos, también, un retraso en el momento de erupción de los pacientes con OI comparado con el grupo de niños sanos, con diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0,05$ .

## 6.2. DENTICIÓN TEMPORAL

### 6.2.1. Cronología y secuencia de erupción de la dentición temporal en niños/as con OI

Nuestra muestra estuvo constituida por los dientes primarios de 13 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

Se comenzó por establecer en todos los componentes de la muestra, la edad media de erupción de cada diente temporal y su desviación estándar (Tablas 43 y 44).

#### 6.2.1.1. Maxilar superior

A nivel maxilar (Tabla 43), ningún diente había hecho erupción (emergencia clínica) durante el primer año de vida. Es entre el segundo y tercer año en el cual comenzaron a erupcionar los incisivos centrales (2,07 años) seguidos de los laterales maxilares (2,22 años). Pasados los dos años y medio se completó la erupción de todos los dientes maxilares, con la erupción del segundo molar maxilar izquierdo (2,88 años).

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,16	0,51	2,07	0,58
IL	2,22	0,40	2,22	0,40
C	2,30	0,33	2,30	0,33
1M	2,30	0,33	2,30	0,33
2M	2,81	0,75	2,88	0,85

**Tabla 43:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del maxilar superior de la muestra OI (n= 191). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### 6.2.1.2. Maxilar inferior

A nivel mandibular, los dientes tampoco hicieron emergencia durante el primer año de vida. La erupción comenzó con la aparición de los incisivos centrales alrededor de los  $2,07 \pm 0,59$  años; y se fue continuando con la emergencia de los incisivos laterales, caninos y primeros molares. A los  $2,71 \pm 0,73$  años erupcionó el último diente temporal, el segundo molar del lado izquierdo. (Tabla 44)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,07	0,59	2,07	0,59
IL	2,30	0,33	2,30	0,33
C	2,30	0,33	2,30	0,33
1M	2,30	0,33	2,30	0,33
2M	2,68	0,67	2,71	0,73

**Tabla 44:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del maxilar inferior de la muestra OI (n= 191). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

En general, los dientes de la hemiarcada derecha erupcionaron un poco antes que los del lado izquierdo; aunque no se observaron diferencias relevantes desde el punto de vista clínico, ni estadístico.

### 6.2.1.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas

Valoramos la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre dientes temporales homólogos interarcada. Las tablas 45 y 46 nos muestran los resultados que obtuvimos, tras utilizar el test de la t de Student para muestras independientes con un error tipo I ó  $\alpha$  menor del 5%, en ambos lados.

Debido a que la distribución de las edades de erupción de algunos dientes no ha sido normal, también se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney para la comparación entre los dos grupos.

En la tablas 45 y 46 se presentan las edades medias de erupción de cada diente de la muestra, en cada uno de los maxilares:

DIENTE	HEMIARCADAS DERECHAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	2,16	0,51	2,07	0,59	0,67	0,74
IL	2,22	0,40	2,29	0,33	0,65	0,76
C	2,29	0,33	2,29	0,33	1,00	1,00
1M	2,29	0,33	2,29	0,33	1,00	1,00
2M	2,81	0,75	2,68	0,69	0,75	0,76

**Tabla 45:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal de la muestra (n= 191). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas derechas maxilar y mandibular (p ≤ 0.05)

DIENTE	HEMIARCADAS IZQUIERDA					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	2,07	0,58	2,07	0,59	0,99	0,97
IL	2,22	0,40	2,29	0,33	0,64	0,76
C	2,29	0,33	2,29	0,33	1,00	1,00
1M	2,29	0,33	2,29	0,33	1,00	1,00
2M	2,88	0,85	2,70	0,73	0,73	0,76

**Tabla 46:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal de la muestra (n= 191). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas izquierda maxilar y mandibular (p ≤ 0.05)

Al comparar las edades medias de erupción de cada uno de los dientes temporales entre el maxilar superior e inferior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al 95% de confianza. Al aplicar el test U de Mann-Whitney tampoco se encontró significancia estadística con una  $p >$  de 0,05 en cada uno de los casos.

Se pudo observar también que, en la hemiarcada izquierda, los segundos molares temporales erupcionan ligeramente antes que sus homólogos contralaterales. No obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

#### **6.2.1.4. Secuencia de erupción de la dentición temporal en niños/as con OI**

Por otro lado, se establecieron las secuencias de erupción de la dentición temporal en el conjunto de la muestra.

Las secuencias que observamos se basaron en las tablas en que se muestra la cronología de erupción para cada grupo (Tablas 43 y 44). En cada muestra se aplicó el test de Duncan, con un nivel de significación mayor al 95%, para valorar si existen diferencias estadísticamente significativas en el momento de erupción de un diente con respecto a los demás.

*Arcada Maxilar:* IC, IL, C - 1M, 2M

*Arcada Mandibular:* IC, IL - C - 1M, 2M

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p >$  0,05) en cuanto al momento de erupción entre las piezas dentales temporales. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el momento de erupción entre los segundos molares temporales con los incisivos centrales temporales.

### 6.2.2. Cronología de erupción de la dentición temporal según el género

Para la comparación de las edades de erupción de los dientes temporales entre sexos se calculó, en primer lugar, la edad media de erupción de cada diente, así como su desviación estándar, en el sexo masculino, y a continuación, la edad media de erupción de cada diente, con sus desviaciones estándar, en el sexo femenino.

En la tabla 47 se muestra el número de dientes que constituyen cada grupo:

GÉNERO	n
MASCULINO	96
FEMENINO	95
Total	191

**Tabla 47:** Número de observaciones por diente temporal en la muestra de estudio según el género

#### 6.2.2.1. Cronología eruptiva de la dentición temporal en niños con OI

En las tablas 48 y 49 pudimos observar que en el sexo masculino, los dientes temporales comienzan su erupción a los 1,97 años de edad con la emergencia de los incisivos centrales superiores e inferiores, y la finalizan a los 2,32 años de edad erupcionando los segundos molares superiores.

### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, los primeros dientes en erupción fueron los incisivos centrales a los  $1,97 \pm 0,62$  años. Tras estos, fueron haciendo emergencia los incisivos laterales, caninos y primeros molares. Finalmente, erupcionaron los segundos molares a los  $2,32 \pm 0,81$  años. (Tabla 48)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	1,97	0,62	1,97	0,62
IL	2,08	0,48	2,08	0,48
C	2,20	0,43	2,20	0,43
1M	2,20	0,43	2,20	0,43
2M	2,32	0,81	2,32	0,81

**Tabla 48:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior en niños (n=96). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

En el maxilar inferior, la erupción dental comenzó a los 1,97 años con los incisivos centrales. Se siguieron de los incisivos laterales, caninos y primeros molares. A los 2,25 años hicieron emergencia los segundos molares completando, así, la erupción de los dientes de la arcada inferior. (Tabla 49)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	1,97	0,62	1,97	0,62
IL	2,20	0,43	2,20	0,43
C	2,20	0,43	2,20	0,43
1M	2,20	0,43	2,20	0,43
2M	2,25	0,58	2,25	0,58

**Tabla 49:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior en niños (n=96). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas

Al igual que hicimos con la muestra total, decidimos analizar las diferencias en cuanto a la erupción de los dientes homólogos maxilares y mandibulares en el sexo masculino. Las tablas 50 y 51 muestran los resultados que obtuvimos tras utilizar el test de la t de Student para muestras independientes y el test U de Mann-Whitney, con un error tipo I ó  $\alpha$  menor del 5%, en ambas arcadas.

DIENTE	HEMIARCADAS DERECHAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	1,97	0,62	1,97	0,62	1,00	1.00
IL	2,08	0,48	2,20	0,43	0,67	0.66
C	2,20	0,43	2,20	0,43	1,00	1.00
1M	2,20	0,43	2,20	0,43	1,00	1.00
2M	2,32	0,81	2,25	0,58	0,78	1.00

**Tabla 50:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del grupo de niños (n=96). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas derechas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	HEMIARCADAS IZQUIERDAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	1,97	0,62	1,97	0,62	1,00	1.00
IL	2,08	0,49	2,20	0,43	0,67	0.66
C	2,20	0,43	2,20	0,43	1,00	1.00
1M	2,20	0,43	2,20	0,43	1,00	1.00
2M	2,32	0,81	2,25	0,58	0,92	1.00

**Tabla 51:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del grupo de niños (n=96). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas izquierdas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

Tras hacer el análisis comparativo de la erupción dental entre maxilares en el sexo masculino, pudimos observar que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los momentos de erupción de los dientes maxilares y mandibulares. Clínicamente, se pudo ver la que los incisivos laterales del lado derecho aparecieron antes que los del lado izquierdo; en cambio, en el caso de los segundos molares derechos, emergieron tras la aparición de los segundos molares izquierdos, sin que este hecho tuviera relevancia importante a nivel clínico.

#### 6.2.2.2. Cronología eruptiva de la dentición temporal en niñas con OI

En las tablas 52 y 53 pudimos observar que en el sexo femenino, los dientes temporales comienzan su erupción a los 2,16 años de edad con la emergencia de los incisivos centrales inferiores e incisivo central superior izquierdo, y la finalizan a los 3,44 años de edad erupcionando el segundo molar superior izquierdo.

### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción comenzó a los 2,16 años con la emergencia del incisivo central del lado izquierdo. Tras él, la erupción continuó con el homólogo contralateral, incisivos laterales, caninos, primeros molares, y segundos molares, siendo de estos últimos, el del lado izquierdo que el que tardó más en emerger a los 3,44 años. (Tabla 52)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,39	0,21	2,16	0,58
IL	2,39	0,21	2,39	0,21
C	2,39	0,21	2,39	0,21
1M	2,39	0,21	2,39	0,21
2M	3,14	0,64	3,44	0,51

**Tabla 52:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior en niñas (n=95). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, fueron los incisivos centrales los primeros en hacer emergencia a la edad de 2,16 años. Tras estos, fueron erupcionando los incisivos laterales, caninos, primeros molares, segundo molar derecho, y finalmente, segundo molar izquierdo a los 3,16 años. (Tabla 53)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,16	0,59	2,16	0,59
IL	2,39	0,21	2,39	0,21
C	2,39	0,21	2,39	0,21
1M	2,39	0,21	2,39	0,21
2M	3,00	0,59	3,16	0,61

**Tabla 53:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior en niñas (n=95). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### c) Análisis comparativo de la cronología eruptiva interarcadas

Al igual que hicimos con la muestra total y con el género masculino, decidimos analizar las diferencias en cuanto a la erupción de los dientes homólogos maxilares y mandibulares en el sexo femenino. Las tablas 54 y 55 muestran los resultados que obtuvimos tras utilizar el test de la t de Student para muestras independientes y el test U de Mann-Whitney, con un error tipo I ó  $\alpha$  menor del 5%, en ambas arcadas.

DIENTE	HEMIARCADAS DERECHAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	2,39	0,21	2,16	0,59	0,43	0.66
IL	2,39	0,21	2,39	0,21	1,00	1.00
C	2,39	0,21	2,39	0,21	1,00	1.00
1M	2,39	0,21	2,39	0,21	1,00	1.00
2M	3,14	0,64	3,00	0,59	0,78	0.86

**Tabla 54:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del grupo de niñas (n=95). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas derechas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	HEMIARCADAS IZQUIERDAS					
	MAXILAR		MANDIBULAR		t de Student SIGNIFICACION (p)	U de Mann- Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED	DS	MED	DS		
IC	2,16	0,59	2,16	0,59	0,98	0.94
IL	2,39	0,21	2,39	0,21	1,00	1.00
C	2,39	0,21	2,39	0,21	1,00	1.00
1M	2,39	0,21	2,39	0,21	1,00	1.00
2M	3,44	0,51	3,15	0,61	0,63	0.80

**Tabla 55:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del grupo de niñas (n=95). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) en las hemiarquadas izquierdas maxilar y mandibular ( $p \leq 0.05$ ).

Al comparar los momentos de erupción de los dientes maxilares y mandibulares en el sexo femenino, se observó que en general los dientes emergían a edades similares en el maxilar superior e inferior, exceptuando el incisivo central superior derecho y los segundos molares maxilares que lo hacían tras la erupción de sus homólogos antagonistas, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas y sin relevancia clínica.

### 6.2.2.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal entre géneros

Finalmente, se realizó la comparación de la cronología de erupción de la dentición temporal entre ambos sexos. Para ello comparamos los dientes por sexo, por maxilares (Tablas 56 y 57).

DIENTE	MAXILAR									
	DERECHA				t Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED Niñas	DS	MED Niños	DS		MED Niñas	DS	MED Niños	DS	
IC	2,39	0,21	1,97	0,62	0,19/0,18	2,16	0,58	1,97	0,62	0,60/0,48
IL	2,39	0,21	2,08	0,48	0,22/0,18	2,39	0,21	2,08	0,48	0,22/0,18
C	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31
1M	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31
2M	3,14	0,64	2,32	0,81	0,29/0,40	3,44	0,51	2,32	0,81	0,24/0,33

**Tabla 56:** Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición temporal del maxilar de la muestra entre niñas con OI (n= 95) y niños con OI (n=96). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

DIENTE	MANDÍBULA									
	DERECHA				t Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED Niñas	DS	MED Niños	DS		MED Niñas	DS	MED Niños	DS	
IC	2,16	0,59	1,97	0,62	0,61/0,48	2,16	0,59	1,97	0,62	0,61/0,48
IL	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31
C	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31
1M	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31	2,39	0,21	2,20	0,43	0,41/0,31
2M	3,00	0,59	2,25	0,58	0,15/0,23	3,16	0,61	2,25	0,58	0,14/0,20

**Tabla 57:** Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición temporal de la mandíbula de la muestra entre niñas con OI (n= 95) y niños con OI (n=96). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

De los resultados obtenidos observamos que los dientes permanentes erupcionan antes en los niños que en las niñas. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el momento de erupción de los dientes temporales del grupo del sexo masculino comparado con el del sexo femenino.

Concluyendo, la erupción de la dentición temporal comienza antes en los niños (1,97 años de edad) que las niñas (2,15 años de edad) siendo los primeros dientes en aparecer los incisivos centrales superiores e inferiores en el caso de los niños y los incisivos centrales inferiores y superior izquierdo en las niñas. Y termina, también, antes en los niños (2,32 años de edad), que en las niñas (3,44 años de edad) con la erupción de los segundos molares superiores en el caso de los niños y segundo molar superior izquierdo en el caso de las niñas.

### 6.2.3. Cronología de erupción de la dentición temporal según el tipo de OI

Para analizar las diferencias de la erupción de los dientes temporales según el tipo de OI que presenten los pacientes, la muestra procedió de los 13 niños mencionados anteriormente.

En la tabla 58 se muestra el número de dientes que constituyen cada grupo:

TIPO OI	n
I	57
III	72
IV	62
<b>Total</b>	<b>191</b>

**Tabla 58:** Número de observaciones por diente temporal en la muestra de estudio según el tipo de OI

### 6.2.3.1. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as con OI tipo I

La dentición temporal de los niños con OI tipo I comienza a los 2,04 años de edad con la emergencia de los incisivos centrales inferiores, y finaliza a los 2,89 años con la erupción de los segundos molares superiores. (Tablas 59 y 60)

#### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción dental de los niños con OI tipo I comenzó a los 2,05 años con la emergencia del incisivo central del lado izquierdo. Tras este, fueron erupcionando el incisivo central derecho, incisivos laterales, caninos, primeros molares, y por último, los segundos molares a los 2,89 años. (Tabla 59)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,39	0,43	2,05	0,76
IL	2,39	0,21	2,39	0,43
C	2,39	0,43	2,39	0,43
1M	2,39	0,43	2,39	0,43
2M	2,89	0	2,89	0

**Tabla 59:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior en niños con OI tipo I (n=57). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, comenzó la erupción a los 2,04 años con los incisivos centrales y se siguió de los incisivos laterales, caninos y primeros molares. A los 2,5 años terminó la erupción de todos los dientes mandibulares con la emergencia de los segundos molares. (Tabla 60)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,04	0,77	2,04	0,78
IL	2,39	0,43	2,39	0,43
C	2,39	0,43	2,39	0,43
1M	2,39	0,43	2,39	0,43
2M	2,50	0,55	2,50	0,55

**Tabla 60:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior en niños con OI tipo I (n=57). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.2.3.2. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as con OI tipo III

La dentición temporal de los niños con OI tipo III se inicia alrededor de los 2,38 años con la erupción de incisivos laterales, caninos y primeros molares superiores derechos, y se completa a los 3,8 años con la emergencia del segundo molar superior izquierdo. (Tablas 61 y 62)

### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, comenzó la erupción alrededor de los 2,38 años con la emergencia de incisivos laterales, caninos, primeros molares e incisivos centrales, y finalizó a los 3,8 años con la aparición del segundo molar izquierdo. (Tabla 61)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,39	0,21	2,39	0,21
IL	2,38	0,21	2,39	0,21
C	2,38	0,21	2,39	0,21
1M	2,38	0,21	2,39	0,21
2M	3,17	0,89	3,80	0

**Tabla 61:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior en niños con OI tipo III (n=72). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, la erupción dental comenzó a los 2,39 años con la emergencia de los incisivos centrales, laterales, caninos y primeros molares. El último diente en erupcionar fue el segundo molar del lado izquierdo a la edad de 3,19 años. (Tabla 62)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,39	0,21	2,39	0,21
IL	2,39	0,21	2,39	0,21
C	2,39	0,21	2,39	0,21
1M	2,39	0,21	2,39	0,21
2M	2,98	0,71	3,19	0,85

**Tabla 62:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior en niños con OI tipo III (n=72). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### 6.2.3.3. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as con OI tipo IV

La dentición temporal de los niños con OI tipo IV se inicia alrededor de los 1,77 años con la emergencia de los incisivos centrales superiores e inferiores, y se completa a los 2,41 con la aparición de los segundos molares maxilares y mandibulares. (Tablas 63 y 64)

#### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción de los dientes temporales en niños con la enfermedad del tipo IV, comienza a los 1,77 años con los incisivos centrales, seguido de los laterales. Tras estos, hicieron emergencia los caninos, primeros molares, y finalmente, los segundos molares a los 2,41 años. (Tabla 63)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	1,77	0,61	1,77	0,61
IL	1,93	0,44	1,92	0,44
C	2,07	0,39	2,08	0,39
1M	2,07	0,39	2,08	0,39
2M	2,41	0,94	2,41	0,94

**Tabla 63:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior en niños con OI tipo IV (n=62). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, la erupción también comenzó alrededor de los 1,77 años con los incisivos centrales. Tras estos, fueron haciendo su aparición los laterales, caninos y primeros molares. Por último, erupcionaron los segundos molares a los 2,41 años. (Tabla 64)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	1,77	0,61	1,77	0,61
IL	2,08	0,39	2,08	0,38
C	2,08	0,39	2,08	0,39
1M	2,08	0,39	2,08	0,39
2M	2,41	0,94	2,41	0,94

**Tabla 64:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior en niños con OI tipo IV (n=62). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.2.3.4. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal según el tipo de OI

Valoramos también la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre las edades medias de erupción de cada diente según el tipo de osteogénesis imperfecta que presentaron los pacientes (I, III ó IV). Las tablas 65 y 66 muestran los resultados que obtuvimos tras utilizar el test ANOVA y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis para analizar las diferencias entre los diferentes grupos.

DIENTE	MAXILAR													
	DERECHA						ANOVA/Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA						ANOVA/Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)
	MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS		MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS	
IC	2,39	0,43	2,39	0,21	1,77	0,61	0,15/0,16	2,05	0,76	2,39	0,21	1,77	0,61	0,35/0,25
IL	2,39	0,21	2,38	0,21	1,93	0,44	0,19/0,16	2,39	0,43	2,39	0,21	1,92	0,44	0,19/0,16
C	2,39	0,43	2,38	0,21	2,07	0,39	0,45/0,32	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32
1M	2,39	0,43	2,38	0,21	2,07	0,39	0,45/0,32	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32
2M	2,89	0,00	3,17	0,89	2,41	0,94	0,74/0,82	2,89	0,00	3,80	0,00	2,41	0,94	0,64/0,41

**Tabla 65:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del maxilar de la muestra según el tipo de OI (n=191). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

DIENTE	MANDIBULA													
	DERECHA						ANOVA/Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA						ANOVA/Kruskal-Wallis SIGNIFICACION (p)
	MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS		MED TIPO I	DS	MED TIPO III	DS	MED TIPO IV	DS	
IC	2,04	0,77	2,39	0,21	1,77	0,61	0,36/0,25	2,04	0,78	2,39	0,21	1,77	0,61	0,36/0,25
IL	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,38	0,45/0,32
C	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32
1M	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32	2,39	0,43	2,39	0,21	2,08	0,39	0,45/0,32
2M	2,50	0,55	2,98	0,71	2,41	0,94	0,68/0,78	2,50	0,55	3,19	0,85	2,41	0,94	0,61/0,65

**Tabla 66:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal de la mandíbula de la muestra según el tipo de OI (n=191). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

De los resultados obtenidos en cuanto a la comparación de las edades medias de erupción de los dientes temporales de los niños con diferentes tipos de OI (I, III ó IV), observamos que, en general, los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo IV, tienen una media de erupción dental adelantada respecto a los de los tipos I ó III; siendo los pacientes con OI tipo III los que tienen la emergencia dentaria más retrasada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tipos de OI, tanto en el test de ANOVA como en el de Kruskal-Wallis con una  $p > 0,05$ .

Los primeros dientes en aparecer son los incisivos centrales inferiores en los pacientes tipo IV a la edad de 1,77 años; en los pacientes tipo I ese diente es también el primero en aparecer a los 2,04 años de edad; y en los pacientes con OI tipo III la erupción comienza con la emergencia de ese incisivo a los 2,39 años. En el grupo de pacientes con OI tipo IV la erupción termina a la edad de 2,41 años con la emergencia de los segundos molares temporales superiores e inferiores; en el caso de los pacientes con OI tipo I finaliza con la erupción de los segundos molares superiores a los 2,89 años de edad; y en el caso del grupo de niños con OI tipo III la emergencia dentaria termina a los 3,8 años con la aparición clínica del segundo molar superior izquierdo.

#### **6.2.4. Cronología de erupción de la dentición temporal según el protocolo terapéutico**

Por otro lado, se quiso también, analizar las diferencias en la erupción de los dientes temporales según el tipo de bifosfonato que se les administra a los pacientes. Para ello, se excluyeron a 2 pacientes por no poder conocer el tratamiento médico que recibían. Así, la muestra procedió de un total de 11 niños.

En la tabla 67 se muestra el número de dientes que constituyen cada grupo:

BIFOSFONATO	n
P	145
P y Z	20
<b>Total</b>	<b>165</b>

**Tabla 67:** Número de observaciones por diente temporal en la muestra de estudio según el bifosfonato que reciben los pacientes de la muestra de estudio

#### 6.2.4.1. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as en tratamiento con pamidronato (P)

Los niños con OI que fueron tratados con pamidronato comenzaron su dentición temporal a los  $2,03 \pm 0,59$  años con la erupción de los incisivos centrales inferiores, y finalizó a los  $2,45 \pm 0,67$  años con la emergencia del segundo molar superior del lado derecho. (Tablas 68 y 69)

##### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, el primer diente en hacer emergencia fue el incisivo central del lado izquierdo a los 2,04 años. Tras este, erupcionó el diente contralateral, los incisivos laterales, caninos, primeros molares, segundo molar izquierdo y, por último, el segundo molar derecho a los 2,45 años. (Tabla 68)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,16	0,47	2,04	0,58
IL	2,24	0,29	2,24	0,29
C	2,24	0,29	2,24	0,29
1M	2,24	0,29	2,24	0,29
2M	2,45	0,67	2,41	0,94

**Tabla 68:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior de niños en tratamiento con pamidronato (n=145). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, la erupción comenzó con los incisivos centrales a los 2,03 años y se siguió de los laterales, caninos, primeros molares y segundos molares. Fue con el segundo molar del lado derecho con el que se completó la arcada inferior a los 2,41 años. (Tabla 69)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,03	0,59	2,03	0,59
IL	2,24	0,29	2,24	0,29
C	2,24	0,29	2,24	0,29
1M	2,24	0,29	2,24	0,29
2M	2,41	0,51	2,38	0,58

**Tabla 69:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior de niños en tratamiento con pamidronato (n=145). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.2.4.2. Cronología eruptiva de la dentición temporal en los niños/as en tratamiento con pamidronato y zolendronato (P y Z)

En el caso de los niños a los que se les administró pamidronato y, posteriormente, zolendronato, los incisivos centrales superiores e inferiores erupcionaron a la vez, alrededor de los 2,14 años; y se completó su dentición a los 3,8 años con la emergencia de los segundos molares maxilares y mandibulares. (Tablas 70 y 71)

##### a) Maxilar superior

A nivel maxilar, la erupción comienza a los 2,14 años con la aparición de los incisivos centrales, laterales, caninos y primeros molares, completándose a los 3,8 años con la emergencia de los segundos molares. (Tabla 70)

DIENTE	MAXILAR			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,14	0,44	2,14	0
IL	2,14	0	2,14	0
C	2,14	0	2,14	0
1M	2,14	0	2,14	0
2M	3,80	0	3,80	0

**Tabla 70:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar superior de niños en tratamiento con pamidronato y zolendronato (n=20). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

### b) Maxilar inferior

A nivel mandibular, la erupción también comenzó a los 2,14 años con la emergencia de los incisivos centrales, laterales, caninos y primeros molares. De la misma manera que en la arcada superior, los últimos dientes en aparecer fueron los segundos molares a los 3,8 años. (Tabla 71)

DIENTE	MANDIBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA	
	MED	DS	MED	DS
IC	2,14	0	2,14	0
IL	2,14	0	2,14	0
C	2,14	0	2,14	0
1M	2,14	0	2,14	0
2M	3,80	0	3,80	0

**Tabla 71:** Edad media de erupción (años) de los dientes temporales en el maxilar inferior de niños en tratamiento con pamidronato y zolendronato (n=20). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar)

#### 6.2.4.3. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal según el protocolo terapéutico

Se ha utilizado el test estadístico  $t$  de Student y U de Mann-Withney para comparar las edades medias de erupción de los dientes temporales de la muestra de pacientes según el tipo de bifosfonato con el que están tratados: pamidronato "P", ó tratamiento combinado de pamidronato y zolendronato "P y Z"

En las siguientes tablas se pueden observar las medias de edad de erupción de cada pieza dentaria de niños con OI tratados con "P" ó "P y Z", así como el nivel de significancia estadística entre sus diferencias. (Tablas 72 y 73)

DIENTE	MAXILAR									
	DERECHA				t de Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t de Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED P	DS	MED P Y Z	DS		MED P	DS	MED P Y Z	DS	
IC	2,16	0,47	2,14	0,44	0,97/0,89	2,04	0,58	2,14	0,00	0,86/1,00
IL	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89
C	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76 /0,89	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89
1M	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89
2M	2,45	0,67	3,80	0,00	0,22/0,50	2,41	0,94	3,80	0,00	0,44/1,00

**Tabla 72:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal del maxilar de la muestra según el tipo de bifosfonato que reciben “P” (Pamidronato), “P y Z” (Pamidronato y Zolendronato); (n=165). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

DIENTE	MANDIBULA									
	DERECHA				t de Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t de Student/U de Mann-Whitney SIGNIFICACION (p)
	MED P	DS	MED P Y Z	DS		MED P	DS	MED P Y Z	DS	
IC	2,03	0,59	2,14	0,00	0,86/1,00	2,03	0,59	2,14	0,00	0,86/1,00
IL	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89
C	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89
1M	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89	2,24	0,29	2,14	0,00	0,76/0,89
2M	2,41	0,51	3,80	0,00	0,06/0,33	2,38	0,58	3,80	0,00	0,12/0,40

**Tabla 73:** Edad media de erupción (años) de la dentición temporal de la mandíbula de la muestra según el tipo de bifosfonato que reciben “P” (Pamidronato), “P y Z” (Pamidronato y Zolendronato); (n=165). “MED” (Media) “DS” (Desviación Estándar)

De los resultados obtenidos en cuanto a la comparación de las edades medias de erupción de los dientes temporales según el bifosfonato que se les administra a los niños con OI: pamidronato: "P" ó pamidronato y zolendronato: "P y Z", observamos que, en general, los pacientes que han recibido tratamiento con pamidronato seguido de zolendronato, tienen una media de erupción dental adelantada respecto al otro grupo de pacientes tratados únicamente con pamidronato, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los dos grupos, tanto en el test t de Student como en el U de Mann-Whitney con una  $p > 0,05$ .

Se observa, también, que el primer diente en aparecer son los incisivos centrales inferiores derecho e izquierdo, en los niños que recibieron el tratamiento con Pamidronato a la edad de 2,03 años; y en los pacientes que recibieron pamidronato y zolendronato aparecen los incisivos centrales superiores e inferiores a los 2,14 años de edad. Sin embargo la erupción de la dentición temporal termina antes en el grupo de pacientes que recibieron pamidronato con la emergencia de los segundos molares superiores derechos a los 2,5 años, y en el caso de los niños que recibieron ambos medicamentos finaliza a los 3,8 años de edad con la erupción de los segundos molares superiores e inferiores.

#### **6.2.5. Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición temporal entre niños/as con OI y una muestra control de niños/as sanos**

Por último, se han estudiado las posibles diferencias en las edades de erupción de los dientes temporales de nuestra muestra de estudio (pacientes con ostogénesis imperfecta) comparándolas con las de una muestra control (de pacientes sanos), obtenida de un estudio anterior.

En las siguientes tablas se pueden observar las medias de edad de erupción de las piezas dentarias temporales de cada uno de los maxilares de niños con OI (N= 191) y niños sanos (N= 8308), así como el nivel de significancia estadística entre sus diferencias (Tablas 74 y 75) para la t de Student, a un intervalo de confianza del 95%.

DIENTE	MAXILAR									
	DERECHA				t de Student SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t de Student SIGNIFICACION (p)
	MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS		MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS	
IC	25,97	6,11	14,88	2,9	0,001	24,84	7,02	14,92	2,84	0,001
IL	26,65	4,85	15,28	2,74	0,001	26,65	4,85	15,24	2,78	0,001
C	27,56	4,01	26,15	4,41	0,316	27,56	4,01	24,93	3,98	0,039
1M	27,56	4,01	21,55	3,88	0,001	27,56	4,01	21,59	4,52	0,001
2M	33,74	9,04	32,81	4,37	0,641	34,57	10,21	33,24	4,35	0,548

**Tabla 74:** Edad media de erupción (meses) de la dentición temporal del maxilar de la muestra de pacientes con OI (n= 191) y la muestra de niños sanos (n=8308). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) ( $p \leq 0.05$ ).

DIENTE	MANDIBULA									
	DERECHA				t de Student SIGNIFICACION (p)	IZQUIERDA				t de Student SIGNIFICACION (p)
	MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS		MED Niños OI	DS	MED Niños sanos	DS	
IC	24,80	7,08	10,96	1,88	0,001	24,80	7,08	12,31	2,52	0,001
IL	27,56	4,01	23,28	5,27	0,010	27,56	4,01	24,20	5,68	0,063
C	27,56	4,01	25,72	3,8	0,131	27,56	4,01	25,62	3,86	0,117
1M	27,56	4,01	21,75	3,76	0,001	27,56	4,01	21,70	3,71	0,001
2M	32,17	8,03	32,41	4,48	0,888	32,46	8,75	32,49	4,35	0,987

**Tabla 75:** Edad media de erupción (meses) de la dentición temporal de la mandíbula de la muestra de pacientes con OI (n= 191) y la muestra de niños sanos (n=8308). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) ( $p \leq 0.05$ ).

De los resultados expuestos anteriormente, se puede observar que, en general, hay un retraso eruptivo en la dentición temporal de los pacientes con OI con diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.05$  respecto a la población de niños sanos en todas las piezas temporales exceptuando determinados dientes. Éste es el caso de los caninos superiores del lado derecho e inferiores de ambos lados, el incisivo lateral inferior izquierdo y los segundos molares superiores, en los cuales, la

edad de media de erupción está retrasada en los pacientes con OI respecto a la de los niños del grupo control, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, se pudo observar que los segundos molares inferiores del lado derecho e izquierdo del grupo de pacientes sanos hacen su aparición clínica más tarde (a los 32,41 meses en el caso del segundo molar inferior derecho, y a los 32,49 meses el del lado izquierdo) respecto a los de los niños con OI que erupcionan a los 32,17 meses el segundo molar inferior derecho, y el izquierdo lo hace a los 32,46 meses de edad, aunque en este sentido tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

#### **6.2.6. Análisis descriptivo de la erupción de los dientes temporales**

Debido a que el tamaño de la muestra en el caso del análisis de la dentición temporal es ajustada, se puede observar que tras el análisis estadístico las edades medias de erupción de la mayoría de las piezas dentales, exceptuando los segundos molares temporales, los dientes parecen erupcionar a unas edades muy tardías cuando lo comparamos con la muestra control. Esto, en cambio, en la práctica clínica, no lo observamos de una manera tan acentuada, si observamos la erupción dental en su conjunto. Con el propósito de mostrar esto, se decidió diseñar una tabla (Tabla 76) en la que, de manera descriptiva, analizamos cada uno de los pacientes estudiados, dividiendo por intervalos de tiempo la erupción de los dientes temporales, y así poder observar cómo es el estado de la erupción en cada caso. Los intervalos de tiempo fueron diseñados con los tiempos de erupción obtenidos de la muestra de pacientes sanos, de tal manera que buscamos cuatro intervalos de tiempo:

- 12-15 meses de edad: emergencia de los IC
- 15-24 meses de edad: emergencia de los IL
- 21-26 meses de edad: emergencia de los 1M y C
- 32 meses de edad: dentición temporal completa con erupción de los 2M

Por otro lado, se adjudicó el color verde al estado de erupción considerado dentro de los parámetros normales, el color amarillo a aquel caso que tuviéramos que continuar

observando en el tiempo para poder establecer el estado de la erupción, y el color morado en los casos en los que consideramos un retraso en la erupción, en base en que a los 32 meses no estuviera la dentición decidua completada.

En la tabla 76 se puede observar el estado de la erupción de la dentición temporal de cada uno de los niños con OI:

EDAD	12-15 meses	15-24 meses	21-26meses	32 meses	Erupción
Paciente 1	IC (13 m)		IL, C, 1M y 2M (21 m)		
Paciente 2			IC, IL, C, 1M (24 m)		
Paciente 3			IC, IL, C, 1M (26 m)		
Paciente 4			IC, IL, C, 1M, 2M inf (25 m)		
Paciente 5	- (13 m)				
Paciente 6				IC, IL, C, 1M, 2M Inf izq (31 m)	
Paciente 7	IC inf, IC sup izq (13 m)				
Paciente 8			IC, IL, C, 1M (27 m)		
Paciente 9			IC, IL, C, 1M (26 m)		
Paciente 10	- (7 m)				
Paciente 11			IC, IL, C, 1M (30 m)	Dentición completa (33 m)	
Paciente 12				Dentición completa (37m)	
Paciente 13		IC, IL sup (18 m)		Faltan 2M	

**Tabla 76:** Análisis de la erupción de la dentición temporal de cada paciente por intervalos de edades (meses)

Tras analizar cada caso de manera individualizada, pudimos observar que, exceptuando dos niños en los cuales a los 32 meses de edad no habían completado dentición temporal y, por lo tanto, se consideró que tenían un retraso de erupción, y otros dos pacientes de 13 y 7 meses de edad respectivamente, que aún no

presentaban ningún diente, el resto de niños con OI a los 32 meses de edad ya tenían los 20 dientes temporales, por lo que pudimos considerar que la erupción dental de los mismos se encontraba en norma si tomábamos de referencia los parámetros de erupción de la muestra control.

## **7. DISCUSIÓN**



## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. Tipo de estudio

De acuerdo con estudios anteriores, se realizó un estudio descriptivo transversal para el análisis de la edad de erupción de la dentición decidua y permanente. Así, coincidiendo con investigaciones realizadas en nuestro país, Abarategui I. y cols.<sup>89</sup>, en el año 2000, realizó un estudio descriptivo transversal con el objetivo de establecer un patrón de erupción de la dentición permanente concreto para un colectivo de niños sanos de origen vizcaíno. Este mismo tipo de estudio, lo llevó a cabo Hernández M. y cols.<sup>90</sup> en 2008, con el propósito de estimar las edades de erupción de los dientes permanentes de un grupo de niños sanos que pertenecían a tres escuelas diferentes de Barcelona. En 2012, Bruna M. y cols.<sup>91</sup> publicaron un estudio descriptivo transversal sobre las características de la erupción de la dentición permanente en un colectivo de niños sanos de la Comunidad de Madrid. Éste último, fue utilizado para nuestro estudio, obteniendo sus datos como muestra control de dentición permanente.

Por otro lado, Ramírez O. y cols.<sup>92</sup>, en 1994, en cambio, llevaron a cabo, en Madrid, un estudio longitudinal sobre la erupción de los dientes primarios, con un tiempo de seguimiento de 3 años. Años más tarde, en 2015, Burgueño L. y cols.<sup>31</sup> realizaron un estudio transversal para establecer la cronología y secuencia de erupción de los dientes temporales de niños españoles, del cual, obtuvimos nuestra muestra de control.

En relación con niños con OI, ya en 1999 O'Connell A. y cols.<sup>56</sup> en Bethesda (Maryland), así como en el año 2002, Malgrem B. y cols.<sup>79</sup> (Estocolmo) también realizaron estudios de tipo transversal para poder analizar la erupción dental en pacientes que tenían osteogénesis imperfecta de diferentes tipos de severidad. Siguiendo este tipo de estudios y similares al nuestro, en el año 2008, Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup>, analizaron la edad dental en un grupo de pacientes de origen francés y belga que presentaban OI y estaban siendo tratados con bifosfonatos. Finalmente, el estudio más recientemente publicado sobre la erupción dental en niños con OI tratados con bifosfonatos, es el

llevado a cabo por Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, este mismo año, siendo, también, un estudio descriptivo transversal, realizado en Helsinki.

## 7.2. Tamaño de las muestras de estudio

La OI es una enfermedad rara. Según los datos proporcionados por la Asociación Nacional de los Huesos de Cristal (AHUCE)<sup>60</sup>, su incidencia se estima entre 1:10.000 y 1:15.000. Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la OI. Esto significa que en la actualidad hay unos 0.5 millones de personas con OI en el mundo. En España podría haber un mínimo de 2700 afectados por alguno de los tipos de OI<sup>60</sup>. Como se ha mencionado con anterioridad, son muy pocos los estudios realizados en cuanto el análisis de la erupción dentaria en niños que padecen OI, así como, que además se estudie la influencia de los bifosfonatos, con los que son tratados estos niños, sobre la erupción dentaria.

En nuestra investigación, se obtuvo la muestra de estudio de la dentición temporal de 13 niños españoles que eran tratados con bifosfonatos (pamidronato y zolendronato). En cuanto a otros estudios realizados sobre la erupción de los dientes temporales en pacientes con osteogénesis imperfecta, O'Connell A.C. y cols.<sup>56</sup> obtuvieron la muestra de la dentición temporal de 6 niños con la enfermedad; y en el caso, del estudio de Malmgren B. y cols.<sup>79</sup>, su muestra procedía de 17 niños con OI. Estos dos estudios, no tenían en cuenta, el tipo de medicación que se administraba a los pacientes. En este sentido, no hay estudios que analicen la erupción de la dentición temporal en pacientes con OI tratados con bifosfonatos.

Por otro lado, nuestra muestra de estudio de dentición definitiva está compuesta por un total de 776 dientes permanentes de 44 niños españoles con diferentes tipos de OI (I, III y IV) y que son tratados con bifosfonatos, concretamente, pamidronato, ácido zoledrónico, o bien, un tratamiento combinado de ambos tipos. En el estudio llevado a cabo por Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup> en 2008, la muestra estaba formada por 33 niños de origen francés y belga con esta patología y medicados con bifosfonatos nitrogenados; y Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, en 2017, analizaron la erupción

dentaria de un grupo formado por 22 niños finlandeses con OI tratados, también, con bifosfonatos.

En los estudios de O'Connell A. y cols.<sup>56</sup>, así como de Malmgrem B.<sup>79</sup>, los tamaños muestrales (en cuanto a número de sujetos) fueron de 34 niños estadounidenses y 51 niños suecos mayores de 5 años respectivamente; sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, en sus investigaciones analizaban la erupción dental en pacientes con diferentes tipos de OI sin especificar ningún tipo de tratamiento que pudieran recibir estos niños.

### 7.3. Intervalos de edad

Todos los niños de nuestra muestra de estudio tenían edades comprendidas entre 3 meses y 15 años de edad, de la misma manera que nuestras muestras control de pacientes sanos, procedente de los estudios de Burgueño L. y cols.<sup>31</sup>, y el de Bruna M. y cols.<sup>33</sup>, en las que los intervalos de edad eran de 3 a 41 meses, y de 5 a 15 años, respectivamente.

En el caso del estudio de la erupción de la dentición permanente en nuestro país, este mismo rango de edad, es el que utilizó en su estudio Hernández M. y cols.<sup>90</sup>, en 1123 niños españoles sanos. Sin embargo, Abarrategui I. y cols.<sup>89</sup> establecieron unas edades comprendidas entre 4,5 y 14 años de edad para establecer el patrón de erupción de la dentición permanente en 913 niños sanos vizcaínos. Por otro lado, Ramírez O. y cols.<sup>92</sup> observaron la erupción de los dientes temporales en niños españoles sanos desde su nacimiento hasta los 3 años de edad.

En cuanto al estudio de Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, los niños con OI presentaban entre 3 y 16 años de edad; y en el de Kamoun-Goldrat y cols.<sup>83</sup>, entre 5,8 y 12,9 años de edad.

En los estudios llevados a cabo por O'Connell A.<sup>56</sup> y, por otro lado, por Malmgrem B.<sup>79</sup> son sobre pacientes con OI con rangos de edad más amplios, entre 1 y 17,5 años, y 0,3 y 20 años de edad, respectivamente, debido a que en sus investigaciones analizan diferentes tipos de alteraciones orales que se pueden encontrar en los pacientes que

tienen esta enfermedad, no únicamente la erupción dental, por lo que comienzan a estudiar al paciente desde una más temprana edad y hasta que son más mayores.

AUTOR	AÑO	ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL (SUJETOS)	INTERVALO DE EDAD	LOCALIZACION
Ramírez O. <sup>92</sup>	1994	Longitudinal	114	0-3 años	Madrid
Abarrategui I. <sup>89</sup>	2000	Transversal	913	4,5-14 años	Vizcaya
Hernández M. <sup>90</sup>	2008	Transversal	1123	5-15 años	Barcelona
Bruna M. <sup>33</sup>	2012	Transversal	752	5-15 años	Madrid
Burgueño L. <sup>31</sup>	2015	Transversal	1464	3-42 meses	Madrid

**Tabla 77:** Resumen sobre el año y tipo de estudio, tamaño de la muestra, intervalo de edades y localización de los trabajos de erupción dental sobre niños sanos de los diferentes autores revisados en nuestro país

AUTOR	AÑO	ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL (SUJETOS con OI)	INTERVALO DE EDAD (años)	LOCALIZACION
O'Connell A. <sup>56</sup>	1999	Transversal	40	1-17,5 años	Bethesda
Malmgren B. <sup>79</sup>	2002	Transversal	68	0,3-20	Estocolmo
Kamoun-Goldrat A. <sup>83</sup>	2008	Transversal	33	5,8-12,9	Francia-Bélgica
Vuorimies I. <sup>25</sup>	2017	Transversal	22	3-16	Helsinki
Alvear T.	2017	Transversal	57	0,3-15	Madrid

**Tabla 78:** Resumen sobre el año y tipo de estudio, tamaño de la muestra, intervalo de edades y localización de los trabajos de erupción dental sobre niños con OI de los diferentes autores revisados, incluido el nuestro

#### 7.4. Criterios de selección

Los criterios de selección fueron similares, con algunas modificaciones, a los trabajos revisados realizados con pacientes con osteogénesis imperfecta.

Así, en los estudios de O'Connell A. y cols.<sup>56</sup>, se estudió la erupción dental en niños con diferentes tipos de OI, en su caso obtuvieron datos de pacientes con los tipos III y IV de la enfermedad; en el caso de los estudios de Malmgren B. y cols.<sup>79</sup>, de Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup> y Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, los niños de la muestra de estudio presentaban OI tipo I, III y IV, de la misma manera que en la presente investigación.

Por otro lado, los niños de nuestra muestra de estudio estaban bajo tratamiento con bifosfonatos en el momento de las exploraciones clínicas. Los bifosfonatos que recibían eran o únicamente pamidronato, o ácido zoledrónico, y en algunos casos, los niños había comenzado el tratamiento con pamidronato y en algún momento, se les había cambiado el bifosfonato para continuar con ácido zoledrónico. En el caso del estudio llevado a cabo por Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, los miembros de su muestra de estudio fueron tratados con pamidronato, zolendronato o risedronato. Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup> hacen su estudio con pacientes que recibían diferentes bifosfonatos nitrogenados.

La elección de nuestras muestras control fueron recogidas de los estudios realizados por Burgueño L. y cols.<sup>31</sup> en el año 2015, y Bruna M. y cols.<sup>33</sup> en 2012. Son las investigaciones más recientes en cuanto al establecimiento de las edades de erupción de los dientes temporales y permanentes y fueron llevados a cabo en la Comunidad de Madrid y con pacientes españoles, como el presente estudio. Su metodología fue similar a la nuestra, y sus muestras se compusieron de 752 niños con edades comprendidas entre los 5 y 15 años<sup>33</sup>, y 1464 niños entre 3 y 42 meses de edad<sup>31</sup>. En el caso del estudio de Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup> realizaron la comparación con un grupo control formado por 33 niños franceses sanos seleccionados por edad y sexo. Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, eligieron una muestra control compuesta por 50 niños sanos recogidos de los archivos de un estudio longitudinal sobre crecimiento realizado anteriormente en la facultad de Odontología de la Universidad de Helsinki, y por otro lado, también utilizaron otra muestra control formada por 47 niños con OI a los que se les había tomado con anterioridad radiografías y que no habían recibido tratamiento con bifosfonatos hasta el momento de la toma de dichos registros.

## 7.6. Metodología

En el presente estudio, se ha empleado el método transversal, coincidente con los estudios de los que se obtuvieron las muestras controles<sup>31, 33</sup>, en el que niños de diferentes grupos de edad son examinados una única vez. Este tipo de estudios es el encontrado en la mayor parte de la búsqueda bibliográfica, como en los trabajos de erupción dental en niños con osteogénesis imperfecta llevados a cabo por O'Connell A.<sup>56</sup>, Malmgren B.<sup>79</sup>, Kamoun-Goldrat A.<sup>83</sup> y Vuorimies I.<sup>25</sup>. Los estudios de tipo transversal deben presentar equidad en los grupos y tienen una menor probabilidad de pérdida de sujetos de la muestra a lo largo del estudio, pudiendo presentar tamaños muestrales mayores, a diferencia de los estudios longitudinales. Éstos últimos, tienen algunas ventajas comparado a los transversales, debido a que los sujetos son examinados en intervalos de tiempo regulares, pudiendo obtener mayor detalle sobre las variaciones individuales de cada uno. Así, permiten obtener las edades de emergencia de cada uno de los dientes de un modo más preciso, aunque el tamaño de la muestra suele sufrir muchas variaciones por pérdida de los sujetos a lo largo del estudio.

De acuerdo con todos los trabajos revisados se recogieron datos sobre el sexo, fecha de nacimiento y revisión de los sujetos, así como la presencia o ausencia de cada diente deciduo en una tabla específicamente diseñada para este fin. Sin embargo, sí que encontramos algunas diferencias en cuanto al establecimiento de las edades medias de emergencia de cada uno de los dientes.

En este estudio se consideró como diente presente cuando una porción de alguna de sus cúspides o borde incisal, había atravesado la encía y se hacía visible clínicamente en la cavidad oral (momento que Carr definió como edad de la erupción dentaria clínica), siguiendo la metodología de los estudios de Burgueño L.<sup>31</sup> y Bruna M.<sup>33</sup>. En el caso del estudio llevado a cabo por Kamoun-Goldrat y cols.<sup>83</sup>, consideraron con el número 0, a los dientes que no estaban presentes, con un 0,5 al dientes que estaba parcialmente erupcionado y menos de la mitad de las superficies vestibulares estaban cubiertas por tejido gingival; y con el número 1 cuando el diente se encontraba totalmente erupcionado y en oclusión. El número de dientes con erupción

retrasada se determinó utilizando los datos establecidos por Hurme V.<sup>93</sup> en un estudio realizado anteriormente. Sin embargo, Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, estudiaron la erupción dental a través del uso de radiografías panorámicas observando los dientes mandibulares del lado izquierdo, y considerando que había emergido el diente si había traspasado la cortical ósea alveolar, habiendo o no, atravesado la mucosa oral. O'Connell A. y cols.<sup>56</sup>, por otro lado, consideraron como erupción temprana o tardía si había una desviación mayor a 18 meses del tiempo considerado como normal.

Por otro lado, en nuestro estudio, se diseñó un cuestionario ó ficha con un diagrama sencillo (ANEXO IV) de las denticiones temporal y permanente que fue remitido a los padres, para aquellos casos en los cuales pudiera ser complejo obtener una información directa de su exploración oral, o cuando la emergencia clínica del diente se producía en un intervalo de tiempo en el que no estaba prevista ninguna revisión por el pediatra u odontólogo. En este sentido, Ramírez O. y cols.<sup>92</sup>, realizaron también una folleto sencillo especialmente diseñado para que los padres pudieran rellenarlo si observaban la emergencia de algún diente de su hijo recogiendo la fecha exacta de ese momento.

La metodología estadística que usamos para el análisis de los resultados fue parecida a la que se empleó en los estudios de donde se obtuvieron las muestras control. Para ello usamos tanto la media como la desviación estándar de la edad de erupción de cada uno de los dientes temporales y permanentes, con el objetivo de establecer su cronología y secuencia de erupción.

## **7.7. Cronología y secuencia de erupción de la dentición permanente y temporal**

### **7.7.1. Dentición permanente**

Tras la descripción de los resultados que obtuvimos, pudimos observar que la erupción de los dientes permanentes de los niños con OI tratados con bifosfonatos hace su comienzo a los 9,5 años y finaliza a los 13,6 años.

Coincidiendo con el estudio de Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup> realizado con niños con OI tratados con bifosfonatos, la erupción de los dientes permanentes fue retrasada respecto a la muestra control, existiendo, en nuestro estudio, diferencias estadísticamente significativas respecto a la población de niños sanos en todas las piezas permanentes exceptuando determinados dientes.

Éste fue el caso de los primeros y segundos premolares superiores maxilares, y de los premolares inferiores del lado izquierdo, en los cuales, la edad de media de erupción estuvo retrasada en los pacientes con OI respecto a la de los niños del grupo control, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, pudimos observar que en nuestra muestra de estudio, los dientes de la arcada inferior en general erupcionan antes que sus homólogos superiores exceptuando el caso del primer y segundo premolar, y primer molar superior derecho e izquierdo. Esto, también se puede observar en la muestra control, que, encontrando la excepción del incisivo lateral y segundo molar superiores derechos, los demás dientes de la arcada inferior erupcionan antes que los de la arcada superior.

La secuencia de erupción de los dientes permanentes de nuestra muestra fue similar a la de la muestra control, a excepción de la hemiarcada izquierda mandibular que el canino erupciona tras la erupción del primer premolar, en lugar de hacerlo antes.

En el estudio de los franceses, Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup>, observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con OI tratados con bifosfonatos y los controles cuando calculaban su edad y número de dientes con erupción retrasada, encontrando una media de edad de erupción retrasada de 1,67 años en los niños con OI.

En cambio, en el caso del estudio de Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, como marcador de erupción dental contaron el número de dientes mandibulares del lado izquierdo que habían atravesado radiográficamente la cortical alveolar ósea. Cuando compararon ese número entre el grupo de pacientes con OI tratados con bifosfonatos con las edades consideradas apropiadas en la población finlandesa, esta diferencia de edad fue de 0,05 años sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. El

número, sin embargo, fue significativamente mayor en los sujetos con la enfermedad que no habían sido tratados respecto a la población sana, siendo la diferencia de 0,31. Cuando se comparó los dos grupos de pacientes con OI (tratados y sin tratar), no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En su estudio, también se evaluó la edad dental determinado por el método de Demirjian, analizando los siete dientes permanentes mandibulares del lado izquierdo, considerando como adelantado o retrasado si difería en más de 12 meses de la edad cronológica considerada como normal; y por otro lado, el estado de reabsorción de los dientes temporales basándose en el método descrito por Haavikko. En el grupo de pacientes con OI tratados con bifosfonatos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad dental de los pacientes y su edad cronológica; sin embargo, en el grupo de pacientes que no habían recibido tratamiento el desarrollo dental estuvo acelerado, y las diferencias entre la edad dental y cronológica fueron estadísticamente significativas. Entre los dos grupos de OI no difirieron significativamente uno del otro con respecto a un desarrollo dental acelerado. En cuanto a la reabsorción de los dientes temporales, se encontró que ésta fue más rápida en pacientes con OI no tratados que en los pacientes tratados, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando cada uno de esos dos grupos se compararon con el grupo control de pacientes sanos.

#### 7.7.2. Dentición temporal

En el caso de la dentición temporal, obtuvimos tras la descripción de los resultados, que la erupción de los dientes primarios de los niños con OI tratados con bifosfonatos hace su comienzo a los 2,07 años y finaliza a los 2,88 años.

Por lo tanto, hay un retraso eruptivo en la dentición temporal de los pacientes con OI con diferencias estadísticamente significativas con respecto a la población de niños sanos en todas las piezas temporales exceptuando determinados dientes como es el caso de los caninos superiores del lado derecho e inferiores de ambos lados, el incisivo lateral inferior izquierdo y los segundos molares superiores, en los cuales, la edad de

media de erupción está retrasada en los pacientes con OI respecto a la de los niños del grupo control, pero sin existir diferencias estadísticamente significativas.

En los estudio de Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup> y Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup>, no diferencian la erupción dental por denticiones, la evalúan en su conjunto, por lo tanto, en este caso, el retraso de erupción encontrado en el presente trabajo coincide con lo observado por Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup>.

En cuanto a la secuencia de erupción de la dentición temporal, el orden de erupción de los dientes de nuestra muestra es similar a la encontrada en la muestra de estudio con alguna excepción: en el caso del maxilar, el canino y primer molar temporal de la muestra de estudio erupcionan de manera simultánea, y no antes el primer molar temporal y luego el canino; y si nos fijamos en la arcada inferior, el incisivo lateral, canino y primer molar erupcionan en el mismo momento a diferencia de la muestra control que el primer molar hace su emergencia antes que el incisivo lateral y canino.

Como se mencionó en el apartado de resultados, debido a que el tamaño de la muestra en el caso del análisis de la dentición temporal es ajustada, se pudo observar que tras el análisis estadístico las edades medias de erupción de la mayoría de las piezas dentales, exceptuando los segundos molares temporales, los dientes parecen erupcionar a unas edades muy tardías cuando lo comparamos con la muestra control. Esto, en cambio, en la práctica clínica, no lo observamos de una manera tan acentuada, si observamos la erupción dental en su conjunto. Por esto se propuso diseñar una tabla (Tabla 76) en la que, de una manera descriptiva, analizamos cada uno de los pacientes estudiados, dividiendo por intervalos de tiempo la erupción de los dientes temporales, y así poder observar, de una manera diferente, cómo es el estado de la erupción en cada caso. Tras esto se pudo observar que la erupción dental de los mismos se encontraba en norma si tomábamos de referencia los parámetros de erupción de la muestra control, puesto que en la mayor parte de los casos, la dentición temporal ya se encontraba completa a los 32 meses de edad. Aun así, se necesitarían estudios con un seguimiento longitudinal y un mayor tamaño muestral para poder

establecer unos patrones de erupción de los dientes primarios en pacientes con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos.

### **7.8. Erupción dental según el tipo de OI y tratamiento con bifosfonatos**

Cuando analizamos la erupción dental según el tipo de OI, observamos entre nuestros resultados que, en general, los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I, tienen una media de erupción dental adelantada respecto a los de los tipos III ó IV; siendo los pacientes con OI tipo IV los que tienen la emergencia dentaria más retrasada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tipos de OI. Sin embargo, al analizar la erupción de la dentición temporal encontramos que, en general, los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo IV, tienen una media de erupción dental adelantada respecto a los de los tipos I ó III; siendo los pacientes con OI tipo III los que tienen la emergencia dentaria más retrasada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tipos de OI.

En el estudio de O'Connell A. y cols.<sup>56</sup>, observaron que era más común el adelanto en el desarrollo dental en los pacientes con la enfermedad tipo IV que en los pacientes con tipo III; sin embargo, la erupción dental de ambas denticiones fue dentro del rango normal en la mayor parte de los pacientes.

Por lo tanto, parece que la edad de erupción dental no depende de la severidad de la enfermedad, puesto que si fuera de esta manera, deberían observarse claras diferencias entre los pacientes con los tipos I o IV respecto a los que tienen el tipo III, que es una forma más severa de la misma.

Se han sintetizado cientos de bifosfonatos; y se han utilizado más de una docena en humanos. Los bifosfonatos se acumulan en el hueso y, desde el punto de vista clínico, el nivel de inhibición de la reabsorción ósea depende de la dosis administrada<sup>62, 63</sup>. Se ha observado que los bifosfonatos pueden afectar a la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos de diferentes maneras, incluyendo los

efectos sobre el reclutamiento de los osteoclastos, diferenciación, capacidad de reabsorción, y pueden inducir la apoptosis<sup>62</sup>.

Ya en estudios previos realizados con animales, se ha observado el posible efecto de los bifosfonatos sobre la erupción dental. De acuerdo a los resultados encontrados en nuestro estudio, estos medicamentos podrían retrasar la erupción dental debido a que la formación y erupción dental se acompaña de formación y de reabsorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos durante todas sus fases. Así, en 1998, Grier R. y Wise G.<sup>81</sup>, estudiaron los efectos de los bifosfonatos en la erupción dental encontrando un retraso en la erupción de los molares de una media de 8 días, en ratas tratadas con pamidronato. Siguiendo esta línea, en el estudio realizado por Hiraga T. y cols.<sup>80</sup> en 2010, se examinaron los efectos de la administración de bifosfonatos durante el desarrollo dental en la formación y erupción dental en ratas. Emplearon ácido N-BP zoledrónico, el inhibidor más potente de los efectos de los osteoclastos en la reabsorción dental. Tras obtener los resultados concluyeron que el tratamiento con bifosfonatos durante la formación dental tienen la capacidad de inhibir la erupción dental, afectando a la formación de los dientes, e induce numerosos tipos de alteraciones dentales.

En cuanto al análisis, en nuestro estudio, de las edades medias de erupción de los dientes permanentes según el bifosfonato que se les administra a los niños con OI: pamidronato; pamidronato y zolendronato; ó zolendronato, observamos que, en general, los pacientes que han recibido tratamiento con pamidronato seguido de zolendronato, tienen una media de erupción dental adelantada respecto a los otros dos grupos de pacientes; siendo los niños que recibieron tratamiento único de pamidronato los que tienen la emergencia dentaria más retrasada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tipos de los grupos.

Esto fue similar en el caso de la dentición primaria, en el cual, los pacientes que han recibido tratamiento con pamidronato seguido de zolendronato, también tuvieron una media de erupción dental adelantada respecto al otro grupo de pacientes tratados únicamente con pamidronato, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los dos grupos.

En el estudio de Kamoun-Goldrat A. y cols.<sup>83</sup>, observaron que, cuando los pacientes eran divididos según la media de dosis acumulada de bifosfonato recibido, había diferencias significativas entre los grupos de bajas dosis y altas dosis de medicamento administrado, encontrándose un mayor retraso en la erupción dental de los pacientes que habían recibido altas dosis.

En el caso de la investigación de Vuorimies I. y cols.<sup>25</sup>, como se ha descrito anteriormente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de edad de erupción y cronología dental en los pacientes con osteogénesis imperfecta tratados con bisfosfonatos, a diferencia del grupo de sujetos con la enfermedad pero que no recibían tratamiento en el que se observó un adelanto en el desarrollo dental; sin embargo, al comparar estos dos grupos entre sí, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en este sentido. Sí que resulta interesante que, en este estudio, la reabsorción radicular de los dientes temporales fue más rápida en el grupo de niños con OI que no eran tratados con bifosfonatos que en el de los niños que sí recibían estos fármacos, encontrándose diferencias estadísticamente significativas. La reabsorción radicular de los dientes primarios es una parte crucial de la erupción de los dientes permanentes, siendo responsables de ello, los osteoclastos, por lo que parece observarse en ese estudio, la administración de los bifosfonatos puede tener un efecto sobre la reabsorción radicular, produciendo un retraso de la misma así como del desarrollo de los dientes permanentes, pudiendo aumentar las necesidades de extracción de los dientes temporales y el seguimiento de la erupción de los dientes definitivos.

### **7.9. Limitaciones del estudio**

Todos nuestros pacientes que forman la muestra de estudio han sido tratados con bifosfonatos, antes y/o durante se evaluó clínicamente la erupción de los dientes permanentes y temporales, por lo que de acuerdo a los estudios anteriores, sugerimos que el retraso en la emergencia de los dientes de ambas denticiones puede estar relacionada con el efecto de dichos fármacos como hemos descrito anteriormente cuando lo comparamos con las edades medias de erupción de la población sana o los

estudios de erupción dental de los pacientes con esta enfermedad sin tratamiento médico<sup>56, 79</sup>.

Entre las limitaciones que encontramos en este estudio se incluye la dificultad, por el momento, de comparar estos pacientes con niños que tengan OI y que no se encuentren con tratamiento con bifosfonatos, debido a que, en la actualidad, en nuestro país, son escasos los niños que presenten OI y no hayan recibido ningún tipo de tratamiento.

También se encontró dificultad en la recogida de datos de la dentición temporal debido a que se trata de pacientes de edades muy pequeñas y que no acuden a revisiones dentales de manera tan habitual como en el caso de niños en edad de recambio dental, resultando, así, más costosa la recopilación de información del momento de emergencia de sus dientes.

Por otro lado, debido a las diferencias en cuanto a las pautas y dosis administradas de bifosfonatos en cada uno de los pacientes, o el no posible acceso, en algunos casos, a sus historiales médicos, y el tamaño muestral, no se han realizado comparaciones entre las edades de erupción de los dientes en función de las dosis administradas de los diferentes tipos de bifosfonatos.

## **8. CONCLUSIONES**



## **8. CONCLUSIONES**

1. En nuestro estudio, los dientes permanentes y temporales de los niños/as con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos erupcionan a edades más tardías cuando se compara con las edades medias de erupción de los dientes de los grupos de niños/as sanos.

2. Aunque los dientes permanentes y temporales de los niños con osteogénesis imperfecta erupcionan antes que los de las niñas, las diferencias no han sido estadísticamente significativas.

3. La severidad de la enfermedad (tipo de OI), en nuestro estudio, no influye en el momento de erupción de los dientes permanentes ni temporales (diferencias no significativas).

4. La cronología eruptiva de ambas denticiones no se ve alterada de manera significativa, en nuestro estudio, cuando se compara en función del tipo de protocolo terapéutico con bifosfonatos utilizado.

5. Teniendo en cuenta las características de la muestra estudiada y metodología, se hacen necesarios más estudios para poder confirmar los hallazgos y tendencias observados respecto a las edades de erupción de dientes permanentes y primarios en niños/as con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos.



## **9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## **9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Hernández Puyol M. Mecanismos y teorías de la erupción dentaria. Estado actual. REDOE. 2002; 14(6): 349-56.
2. Wise GE. Cellular, molecular and genetic determinants of tooth eruption. Crit Rev Oral Biol Med. 2002; 13 (4): 323-34.
3. Suri L, Gagari E, Vastardis H. Delayed tooth eruption: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literatura review. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2004; 126: 432-45.
4. Barbería Leache E. Erupción dentaria. Prevención y tratamiento de sus alteraciones. Pediatr Integral. 2001; 6(3): 229-40.
5. Ten Cate AR, Sharpe PT, Roy S, Nanci A. Development of the tooth and its supporting tissues. En: Ten Cate AR. Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure, and Function. St. Louis: Mosby; 2003. p. 79-110.
6. Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. Orthod Craniofac Res. 2009; 12: 67-73.
7. Moyers RE. Manual de ortodoncia para el estudiante y odontólogo general. 3ª ed. Buenos Aires: Mundi; 1976.
8. Frans PGM. Van der Linden. Problems and Procedures in Dentofacial Orthopedics. Chicago: Quintessence; 1990.
9. Frans PG.M. van der Linden. Development of the Dentition. Chicago: Quintessence; 1983.
10. Marks S, Gorski J, Wise G. The mechanisms and mediators of tooth eruption- Models for developmental biologists. Int J Dev Biol. 1995; 39: 223-30.
11. Marks SC, Schoroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. Anat Rec. 1996; 245: 374-93.
12. Guanabara Koogan. Erupção, Reabsorção e exfoliação dentária. En: Katchburian E, Arana V. Histología y Embriología oral. Texto-atlas-correlações clínicas. 2ª Ed. Río de Janeiro: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 327-345.
13. Canut Brusola JA. Ortodoncia clínica y terapéutica. 2ª ed. Barcelona: Editorial Elsevier España; 2001.

14. Barbería E, Boj JR, Catalá M, García C, Mendoza A. Odontopediatria. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2001.
15. McDonald RE, Avery DR. Odontología pediátrica y el adolescente. 6ªed. Madrid: Harcourt Brace de España; 1998.
16. Ten Cate AR, Nanci A. Physiologic tooth movement: eruption and shedding. En: Ten Cate AR. Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure, and Function. St. Louis: Mosby; 2003. p. 275- 298.
17. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. J Oral Pathol Med. 1980; 9: 189-200.
18. Gracia R, González I. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. An Esp Pediatr. 2002; 56(Supl 4):72-75.
19. Mayahara K, Yamaguchi A, Takenouchi H, Kariya T, Taguchi H, Shimizu N. Osteoblasts stimulate osteoclastogenesis via RANKL expression more strongly than periodontal ligament cell do in response to PGE<sub>2</sub>. Arch Oral Biol. 2012; 57: 1377-84.
20. Wise GE, Lin F. The molecular biology of initiation of tooth eruption. J Dent Res. 1995; 74(1): 303-6.
21. Wise GE, Yao S, Odgren PR, Pan F. CSF-1 Regulation of Osteoclastogenesis for Tooth Eruption. J Dent Res. 2005; 84 (9): 837-41.
22. Walker C, Dangaria S, Yoshihiro I, Luan X, Diekwisch T. Osteopontin is required for unloading-induced osteoclast recruitment and modulation of RANKL expression during tooth drift-associated bone remodeling, but not for super-eruption. Bone. 2010; 47: 1020-9.
23. Wise GE, Yao S, Zhang Q y Ren Y. Inhibition of the osteoclastogenesis by the secretion of osteoprotegerin in vitro by rat dental follicle cells and its implications for tooth eruption. Arch Oral Biol. 2002; 47: 247-54.
24. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H y Zhang Q. Osteoprotegerin and Osteoclast Differentiation Factor in Tooth Eruption. J Dent Res. 2000; 79 (12): 1937-42.
25. Vuorimies I y cols. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. Bone 2017; 94: 29-33.

26. Mc Donald RE, Avery DR, Dean JA. Erupción dental: factores locales, sistémicos y congénitos que influyen en el proceso. En: Mc Donald RE y Avery DR. Odontología para niños y adolescentes. 9ª ed. Nueva York: Elsevier; 2011. p. 150-176.
27. Schour I, Massler M. Studies in tooth development: The growth pattern of human teeth. Part II. J Am Dent Assoc. 1940; 27: 1918-31.
28. Lunt RC, Law D. A review of the chronology of eruption of deciduous teeth. JADA. 1974 Oct; 89(4): 872-9.
29. Logan WHG, Kronfeld R. Development of human jaws and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. J Am Dent Assoc. 1933 Mar; 20: 379-427.
30. Schour I, Massler M. Studies in tooth development: The growth pattern of human teeth. Part II. J Am Dent Assoc. 1940; 27: 1918-31.
31. Burgueño L. Estudio de la erupción de los dientes temporales en una muestra de niños de la Comunidad de Madrid [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2014.
32. Canut JA. Ortodoncia clínica y terapéutica. 2ª edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2005.
33. Bruna M. Estudio cronológico y eruptivo de la dentición permanente en una muestra de la Comunidad de Madrid [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2011.
34. Barbería E. Erupción dentaria. Anomalías. En: Barbería E. Atlas de odontología infantil para Pediatras y Odontólogos. Madrid: Ripano editorial médica; 2005.p.31-48.
35. Tanguay R, Demirjian A, Thibault HW. Sexual Dimorphism in the emergence of the deciduous teeth. J Dent Res. 1984; 63(1): 65-8.
36. Lavelle CL. A note on the variation in the timing of deciduous tooth eruption. J Dent. 1975 Nov; 3(6): 267-70.
37. Proof P, Bayerlein TJ, Fanghänel J, Allegrini S, Gedrange T. Morphological and clinical considerations of first and second permanent molar eruption disorders. Ann Anat. 2006; 188: 353-61.

38. Mc Donald R, Avery D. Erupción de los dientes: factores locales, sistémicos y congénitos que influyen en el proceso. En: Mc Donald R. Odontología Pediátrica y del adolescente. 6ª ed. Madrid: Harcourt Brace; 1990. p. 179-208.
39. Huber KL, Suri L, Taneja P. Eruption disturbances of the maxillary incisors: a literature review. *J Clin Pediatr Dent.* 2008 Spring; 32(3):221-30.
40. Cahuana A, Hernández M, Boj JR. Odontología en pacientes pediátricos con necesidades especiales: minusvalías psíquicas y sensoriales. En: Boj JR. Odontopediatría. La evolución del niño al adulto joven. Madrid: Ripano editorial médica; 2011. p. 629-48.
41. Pérez M. Aspectos médicos y odontológicos de los discapacitados más comunes. En: Pérez M. Manual de higiene oral para personas con discapacidad. Santiago de Compostela; 2012. p. 103-20.
42. Jara L y cols. Anomalías orofaciales en pacientes con síndrome de Down en una muestra de población chilena. *Ver Chil Pediatr.* 1986; 57 (6): 510-3.
43. Ondarza A, Jara L, Muñoz P y Blanco R. Sequence of eruption of deciduous dentition in a children sample with Down's syndrome. *Archs Oral Biol.* 1997; 42 (5): 401-6.
44. Machuca G. El paciente con discapacidad física, psíquica o sensorial. En: Plaza AE. Odontología para pacientes con requerimientos especiales. Madrid: Sanidad y Ediciones; 2013. p. 115-128.
45. Diz P y cols. Correlation between dental maturation and chronological age in patients with cerebral palsy, mental retardation and Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 808-17.
46. Moslemi M, Vejdani J, Sadrabad Z, Shadkar M. A study on the eruption timing of permanent dentition in patients with cerebral palsy. *Spec Care Dentist.* 2013; 33(6): 275-9.
47. Frazier-Bowers S, Puranik C, Mahaney M. The etiology of eruption Disorders- Further evidence of a "Genetic Paradigm". *Semin Orthod.* 2010; 16 (3): 180-5.
48. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004 Apr; 363 (24): 1377-85.
49. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PGJ, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *EJMG.* 2010; 53: 1-5.

50. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22(1):85-100.
51. Michell C, Patel V, Amirfeyz R, Gargan M. Osteogenesis imperfecta. *Current Orthopaedics.* 2007; 21: 236-41.
52. Cabral W y cols. Prolyl 3- hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet.* 2007; 39: 359-65.
53. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. *Am J Med Genet.* 2014; Part A 164A: 1470-81.
54. Forlino A, Wayne A, Barnes A, Marini J. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7: 540-57.
55. Abukabbos H, Al-Sineedi F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J.* 2013; 25: 159-65.
56. O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 87: 189-96.
57. Jensen BL, Lund AM. Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III and IV. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1997; 17: 121-32.
58. Huber M. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103: 314-20.
59. Devogelaer JP. New uses of bisphosphonates: osteogenesis imperfecta. *Curr Opin Pharmacol.* 2002; 2:748-53.
60. AHUCE: Osteogénesis Imperfectav (OI). Asociación Nacional Huesos de Cristal [Internet]. Madrid: AHUCE; c2007 [actualizado 1 ene 2017, citado 8 nov 2016]. Disponible en: <http://www.ahuce.org/>
61. Ward L, Rauch F. Oral bisphosphonates for paediatric osteogenesis imperfecta?. *The Lancet.* 2013; 382 (26): 1388-9.
62. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics.* 2007. 119(2):S150-S162.

63. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49: 42-9.
64. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011; 49: 2-19.
65. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol*. 2009; 45 (7): 551-4.
66. Adrover M, Juste JL, Tuset M, Codina C, Ribas J. Revisión clínica de la utilización de los bifosfonatos. *Farm Hosp*. 2000; 24 (2):74-82.
67. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer*. 1997; 80: 1652-60.
68. Tripathi KD. Hormonas y agentes relacionados. Hormonas tiroideas e inhibidores tiroideos, hormonas reguladoras del calcio. En: Tripathi KD. *Farmacología en Odontología. Fundamentos*. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana; 2008. p. 252-261.
69. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev. Med. Child Neurol*. 2008; 51:17-29.
70. Philliphi C, Remington T, Steiner R. Tratamiento con bifosfonatos para la osteogénesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 3.
71. Fisher JE, Rosenberg E, Santora AC, Reszka AA. In Vitro and In Vivo responses to high and low doses of Nitrogen-Containing Biphosphonates suggest engagement of different mechanisms for inhibition of osteoclastic bone resorption. *Calcif Tissue Int*. 2013; 92: 531-8.
72. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998; 339: 974-952.
73. Eghbali-Fatourehchi G. Bisphosphonate therapy in pediatric patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2014; 13: 109.
74. Drake M, Clarke B y Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83 (9): 1032- 45.

75. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Indian Pediatrics*. 2008; 45 (17): 105-9.
76. Vyskocil V, Pikner R, Kutílek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine*. 2005; 72: 416-23.
77. Ward L. y cols. Alendronate for the Treatment of Pediatric Osteogenesis Imperfecta: A Randomized Placebo- Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (2): 355-64.
78. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
79. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*. 2002; 60: 65-71.
80. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the Bisphosphonate Zoledronic Acid During Tooth Development Inhibits Tooth Eruption and Formation and Induces Dental Abnormalities in Rats. *Calcif Tissue Int*. 2010; 86: 502-10.
81. Grier RL y Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res*. 1998; 77: 8-15.
82. Bradaschia- Correa V, Massa L, Arana- Chavez V. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*. 2007; 330: 475-85.
83. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci*. 2008; 116: 195-8.
84. Kimachi K, Kajiya H, Nakayama S, Ikebe T y Okabe K. Zoledronic acid inhibits RANK expression and migration of osteoclast precursors during osteoclastogenesis. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*. 2011; 383: 297-308.
85. Boanini E, Torricelli P, Gazzano M, Fini M, Bigi A. The effect of zoledronate-hydroxyapatite nanocomposites on osteoclast and osteoblast-like cells in vitro. *Biomaterials*. 2012; 33: 722-30.
86. Boanini E, Torricelli P, Gazzano M, Fini M, Bigi A. The effect of alendronate doped calcium phosphates on bone cells activity. *Bone*. 2012; 51: 944-52.

87. Bradaschia-Correa V, Moreira M., Arana-Chávez V. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats. *Cell Tissue Res.* 2013; 353: 79-86.
88. Jobke B, Milovanovic P, Amling M y Busse B. Bisphosphonate-osteoclasts: Changes in osteoclast morphology and function induced by antiresorptive nitrogen-containing bisphosphonate treatment in osteoporosis patients. *Bone.* 2014; 59: 37-43.
89. Ibarategi I, Gorritxo B, Goiriena FJ. Edades medias de erupción para la dentición permanente. *Rev Esp Ortod.* 2000; 30: 23-9.
90. Hernández M, Espasa E, Boj JR: Eruption chronology of the permanent dentition in spanish children. *J Clin Pediatr Dent.* 2008; 32 (4): 347-50.
91. Bruna M, Gallardo N, Mourelle MR, De Nova MJ. Estudio de la erupción de la dentición permanente en niños y adolescentes de la comunidad de Madrid (España). *Cient Dent.* 2012; 9(3): 159-64.
92. Ramírez O, Planells P, Barbería E. Age and order of eruption of primary teeth in Spanish children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994; 22: 56-9.
93. Hurme V. Ranges of normalcy in eruption of permanent teeth. *J Dent Child.* 1949; 16: 11-5.

## **10. ANEXOS**



# **ANEXO I**



El presente trabajo se ha realizado con la ayuda de la Fundación Mutua Madrileña.

X Convocatoria para la adjudicación de Ayudas a Proyectos de Investigación en salud 2013 (AP123942013). Investigador principal: M. Joaquín de Nova García.



The screenshot shows the website of Fundación Mutua Madrileña. The logo is in the top left, with the tagline 'Nuestra forma de ser'. The top right has links for 'Conoce la Fundación', 'Noticias', and 'Mutua Madrileña'. A navigation bar contains 'Cultura', 'Acción Social', 'Salud', and 'Seguridad Vial'. Below this is a secondary navigation bar with 'Becas', 'Convenios', 'Cursos', 'Ayudas a la Investigación', 'Publicaciones', 'Conferencias', and 'Consejos de Prevención'. The main content area features a large image of a scientist in a white lab coat looking through a microscope. A blue banner at the bottom of the image reads 'Salud > Ayudas a la Investigación'. Below the image, a breadcrumb trail shows 'Estás en: Inicio > Salud > Ayudas a la Investigación'. The main text identifies the researcher as 'DE NOVA GARCÍA; M. JOAQUÍN' and lists the project and center details.

FUNDACIÓN  
**MUTUAMADRILEÑA**  
*Nuestra forma de ser*

Conoce la Fundación | Noticias | Mutua Madrileña

Cultura | Acción Social | **Salud** | Seguridad Vial

Becas | Convenios | Cursos | **Ayudas a la Investigación** | Publicaciones | Conferencias | Consejos de Prevención

Salud > Ayudas a la Investigación

Estás en: Inicio > Salud > Ayudas a la Investigación

DE NOVA GARCÍA; M. JOAQUÍN

- ▶ **Proyecto:** ESTUDIO DEL DESARROLLO CRANEOFACIAL, UNIÓN CRANEOCERVICAL Y DENTAL, Y SUS ALTERACIONES, EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON BISFONATOS.
- ▶ **Centro:** UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (MADRID)



## **ANEXO II**





**Informe Dictamen Protocolo Favorable**

C.P. - C.I. 13/033-E

22 de febrero de 2013

**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos



## **ANEXO III**



CÓDIGO.....

## CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:

.....

.....(\*), y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a ..... de..... de 200.....

Nombre del firmante:.....

DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....

DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(\*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

## **ANEXO IV**



Información sobre la erupción dental

1. Por favor, conteste a las preguntas que conozca del recuadro:

Sexo	
Fecha de nacimiento	
Nacionalidad	
¿Qué tipo de Osteogénesis Imperfecta tiene su hijo?	
¿Tiene estudio genético?	
¿Está en tratamiento médico con Bifosfonatos?	
¿Sabe qué bifosfonato le están administrando y qué ciclos?	
¿Cuándo empezó el tratamiento con bifosfonatos?	
¿Tiene alguna radiografía Panorámica del niño?	

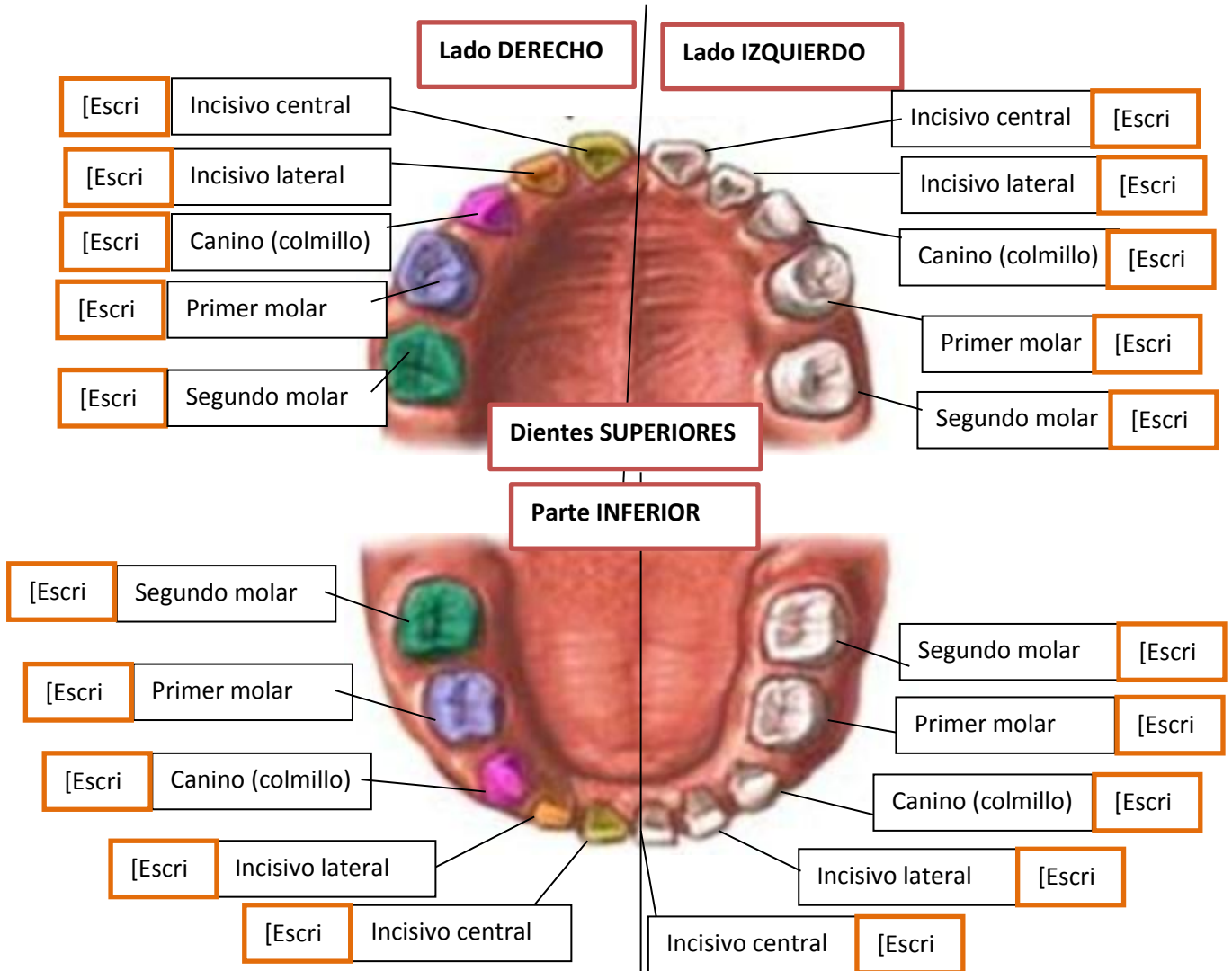
*\*Si tiene informes del tratamiento médico del paciente y es tan amable de mandarnoslos escaneados o una foto de los mismos, así como, de la radiografía panorámica de la boca de su hijo, nos servirá de gran ayuda para completar posibles datos necesarios para la investigación.*

2. Por favor, díganos que dientes tiene actualmente su hijo en la boca:

- A continuación aparece un dibujo de la boca de un niño con **dientes de leche** para que le sirva de ayuda a identificar y señalar los dientes que tiene actualmente su hijo.  
(Hay en total 20 dientes de leche: los primeros suelen salir a partir de los 6 meses y los últimos salen hacia los 2 años y medio)

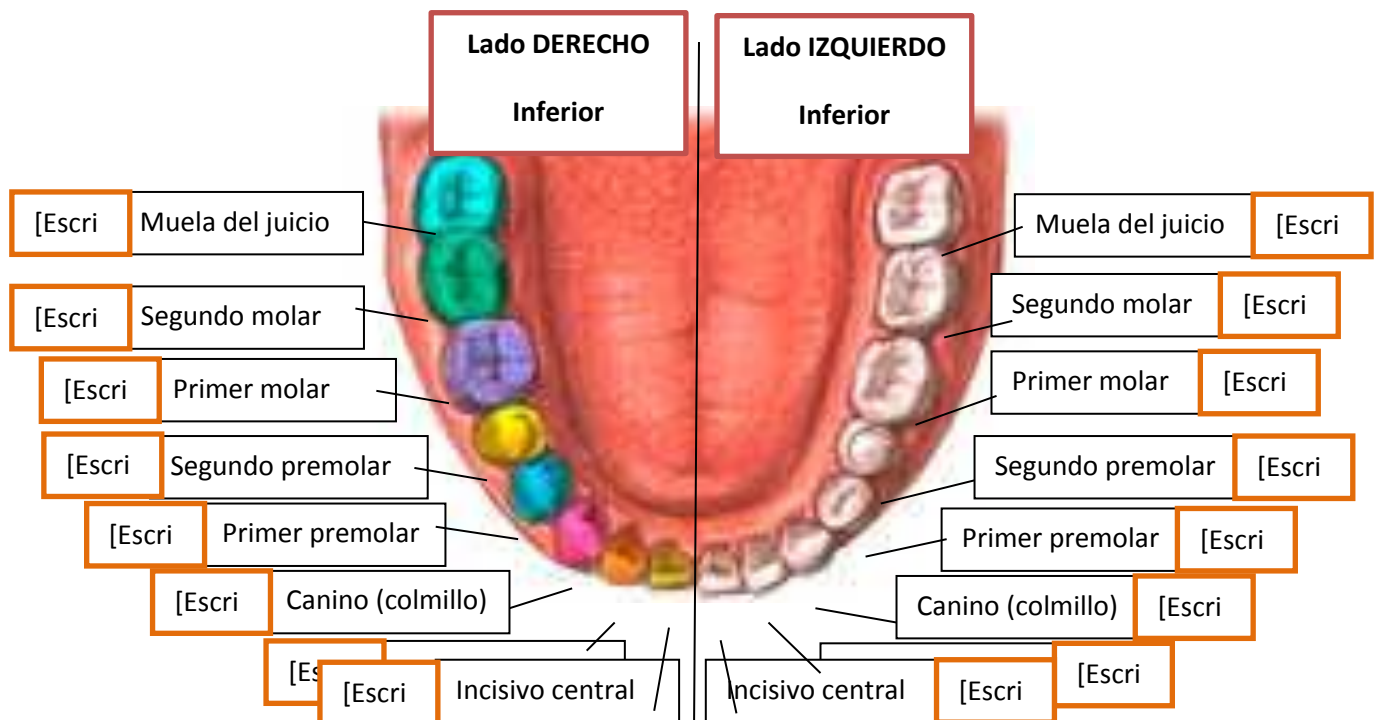
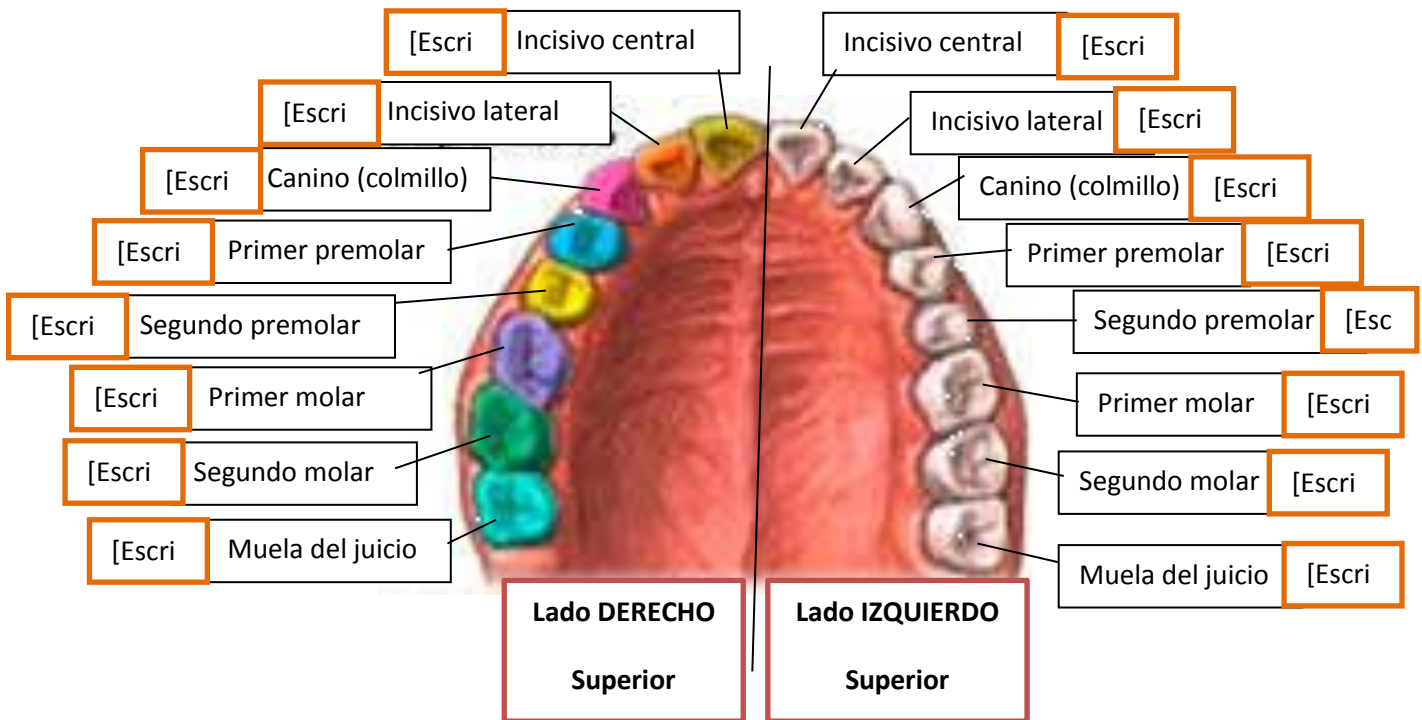
Marque en recuadro naranja, que aparece al lado de cada nombre de diente, con una **X** los dientes que tiene en boca actualmente su hijo, o bien, conteste **SI** o **NO** en cada tipo de diente en el caso que su hijo tenga ese diente o no:

**BOCA CON DIENTES DE LECHE**



- El siguiente dibujo de la boca de un niño con **dientes definitivos** para que le sirva de ayuda a identificar y señalar los dientes que tiene actualmente su hijo (suelen empezar a salir a partir de los 5 años y medio/ 6 años, y son de un color más amarillento y de mayor tamaño que los dientes de leche)
- A partir de esa edad, aproximadamente, el niño puede tener dientes de leche a la vez que uno o varios dientes definitivos. Si es así, marque en ambos dibujos (de dientes de leche y de dientes definitivos) los que presenta su hijo en la boca.

**BOCA CON DIENTES DEFINITIVOS**



*\*Si pudiera hacer una foto rápida con el móvil de los dientes de su hijo similar a las que hemos adjuntado arriba, y nos las manda, también sería de utilidad para la investigación.*

