

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Alteraciones del proceso eruptivo en niños con Osteogénesis Imperfecta
medicados con bifosfonatos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Clara Sandibel Garcete Delvalle

DIRIGIDA POR

Manuel Joaquín de Nova García

María Rosa Mourelle Martínez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

“Alteraciones del proceso eruptivo en niños con Osteogénesis Imperfecta medicados con bifosfonatos”

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Clara Sandibel Garcete Delvalle

DIRECTORES

Dr. Manuel Joaquín de Nova García

Dra. María Rosa Mourelle Martínez

*“No importa lo lento que vayas
mientras no te detengas”*

Confucio

Agradecimientos

Al Dr. De Nova por transmitirme la inquietud en seguir estudiando y guiarme en este camino, por su ejemplo y consejos.

A la Dra. Rosa Mourelle por acompañarme, por su apoyo y cariño.

A todos nuestros niños del título propio “Especialista en Atención Odontológica Integrada en el Niño con Necesidades Especiales” de la Universidad Complutense de Madrid (UCM). En especial a nuestros niños con osteogénesis imperfecta por su resiliencia, fortaleza y valentía. Cada uno de ellos me ha enseñado a sonreír ante las adversidades y a darle importancia a lo que realmente merece la pena.

A mis profesores y compañeros del Grado en Odontología, del título propio Especialista en Atención Odontológica Integrada en el Niño con Necesidades Especiales, del Máster Oficial en Ciencias Odontológicas y del Doctorado en Ciencias Odontológicas de la UCM.

A la Universidad Ceu San Pablo, en concreto a la dirección del Departamento de Odontología, por darme la oportunidad de iniciar mi camino docente e investigador.

A mi querida abuela por confiar siempre en mi.

A David por su inquebrantable paciencia y por apoyarme en cada proyecto.

¡Muchas Gracias!

RESUMEN	4
SUMMARY	6
ABREVIATURAS	8
GLOSARIO	11
I- INTRODUCCIÓN	12
PROCESO ERUPTIVO	13
BIOLOGÍA DE LA ERUPCIÓN DENTAL	15
REABSORCIÓN ALVEOLAR	15
FOLÍCULO DENTAL	16
EVENTOS CELULARES	19
MOLÉCULAS QUE INTERVIENEN EN LA ERUPCIÓN DENTAL	21
MOLÉCULAS DE LA ERUPCIÓN	22
LOCALIZACIÓN Y CRONOLOGÍA DE LA ERUPCIÓN	23
MOVILIZACIÓN DE LOS PRECURSORES DE OSTEOCLASTOS	24
VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN LOS OSTEOCLASTOS	25
PAPEL DEL OSTEOBLASTO EN LA ERUPCIÓN DENTAL	26
PROCESO REABSORTIVO	27
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)	29
EPIDEMIOLOGÍA	29
MANIFESTACIONES EXTRAORALES DE LA OI	30
MANIFESTACIONES BUCOFACIALES DE LA OI	31
CLASIFICACIÓN DE LA OI	35
BIFOSFONATOS (BFs)	37
CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DEL BIFOSFONATO	39
MECANISMO DE ACCIÓN DEL BIFOSFONATO	43
APLICACIONES CLÍNICAS DEL BIFOSFONATO	45
EFFECTOS DEL BIFOSFONATO	46
TERAPIA DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA CON BIFOSFONATOS	48
EFFECTO DEL BIFOSFONATO EN EL PROCESO ERUPTIVO	53
ESTUDIOS REALIZADOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	53
ESTUDIOS REALIZADOS EN NIÑOS/AS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	55
II- ANTECEDENTES	57
III- JUSTIFICACIÓN	59
VI- HIPÓTESIS	61
V- OBJETIVOS	63

<u>VI- MATERIAL Y MÉTODOS.....</u>	65
GRUPO DE ESTUDIO	67
GRUPO CONTROL.....	70
<u>SECUENCIA DE INVESTIGACIÓN.....</u>	72
PRIMER PASO.....	73
CALIBRACIÓN DE LAS RADIOGRAFÍAS	73
SEGUNDO PASO.....	76
MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LOS ESTADIOS DE DESARROLLO DENTARIO	76
TERCER PASO	78
MÉTODO PARA VALORAR LA REABSORCIÓN RADICULAR.....	78
CUARTO PASO	83
ERUPCIÓN ALVEOLAR DE LOS MOLARES PERMANENTES	83
QUINTO PASO	83
MÉTODO PARA OBTENER LA DOSIS ACUMULADA DEL BIFOSFONATO	83
VARIABLES DE ESTUDIO	84
VARIABLES INDEPENDIENTES	84
VARIABLES DEPENDIENTES.....	84
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	85
TÉCNICAS Y TEST ESTADÍSTICOS EMPLEADOS	85
FIABILIDAD INTRA E INTEROBSERVADOR	87
<u>VII- RESULTADOS</u>	89
DESARROLLO DENTARIO, EDAD DENTARIA Y EDAD CRONOLÓGICA	90
REABSORCIÓN RADICULAR DE LA DENTICIÓN TEMPORAL	108
ERUPCIÓN ALVEOLAR DEL PRIMER MOLAR PERMANENTE	146
<u>VIII- DISCUSIÓN.....</u>	151
<u>IX- LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....</u>	158
<u>X- CONCLUSIONES.....</u>	160
<u>XI- BIBLIOGRAFÍA.....</u>	162
<u>XII- ANEXOS</u>	173
ANEXO 1 “CONVENIO FUNDACIÓN AHUCE – UCM”	174
ANEXO 2 “APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO”	175
ANEXO 3 “CONSENTIMIENTO INFORMADO”	178
ANEXO 4 “FICHA DE TRABAJO”	180

ANEXO 5 “BMC ORAL HEALTH” 181

Alteraciones del proceso eruptivo en niños con osteogénesis imperfecta medicados con bifosfonatos

Introducción: La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno hereditario caracterizado por fragilidad ósea y alteraciones esqueléticas. La administración de bifosfonatos (BFs) en niños/as con OI aumenta la densidad ósea. Este antirresortivo inhibe la acción del osteoclasto, por lo que procesos fisiológicos en donde el osteoclasto tiene un papel importante podrían verse alterados, como el proceso eruptivo.

Objetivos: Estudiar el proceso eruptivo (el desarrollo dentario de la dentición permanente, la reabsorción de la dentición temporal y la erupción alveolar del primer molar permanente) en los niños/as con OI medicados con BFs y comparar los resultados con una muestra de grupo control.

Material y métodos: Se estudiaron 34 radiografías panorámicas de niños/as con OI medicados con BFs durante un período igual o mayor a 1 año, con una edad media de 8,43 ($\pm 1,77$) y 367 radiografías panorámicas de niños/as sanos con una edad media de 9,19 ($\pm 1,62$) como grupo control. Se analizó el desarrollo dentario de los siete dientes permanentes del tercer cuadrante mediante el método de Demirjian y cols. La erupción alveolar del primer molar permanente se consideró cuando este perfora el hueso cortical. Se utilizó el método de Haavikko y cols. para estudiar la reabsorción radicular de los cinco dientes temporales del tercer cuadrante y un software (PixelStick®) para calcular la longitud de las raíces mesial y distal de los molares temporales.

La dosis acumulada del BFs se obtuvo mediante el cálculo matemático de la dosis total recibida (mg)/peso (kg) y la multiplicación por la potencia relativa del antirresortivo. Se utilizó el test de U de Mann-Whitney y se consideró significación estadística cuando $p < 0,05$.

Resultados: Se encontró un retraso de 0,95 puntos en el desarrollo dentario y un retraso en la exfoliación de la dentición temporal de entre 1,31 a 1,66 años en el grupo de estudio. Se encontró un retraso en la reabsorción radicular del 11,8% en los 5 dientes temporales, del 23,3% en los dientes unirradiculares y del 5,6% en los dientes birradiculares en los niños/as con OI medicados con BFs ($p < 0,05$). Se encontró 1 mm de retraso en la reabsorción de las raíces mesial y distal del primer molar temporal y un retraso de 1,25 mm en la reabsorción de la raíz mesial y 0,79mm en la reabsorción de la raíz distal del segundo molar temporal en los niños/as con OI medicados con BFs ($p < 0,05$). Se encontró un retraso en la erupción del primer molar permanente de 0,31 años en los niños/as con OI medicados con BFs.

Conclusiones: Encontramos un retraso en el desarrollo dentario de un estadio de maduración en el grupo de estudio y un adelantamiento de la edad dentaria ($\leq 0,55$ años) en ambos grupos. También encontramos un retraso en la exfoliación de la dentición temporal (de 1,31 a 1,66 años), un retraso en la reabsorción radicular de la dentición temporal (del 11,8%) y un retraso (de 1 mm a 1,25 mm) en la reabsorción de las raíces de los molares temporales en el grupo de estudio. Aunque el desarrollo dentario del primer molar permanente es similar en ambos grupos, encontramos un retraso (de 0,31 años) en la erupción alveolar en el grupo de estudio y un mayor retraso (de 0,44 años) en los niños/as que superaron las 2.000 dosis acumuladas de bifosfonatos.

SUMMARY

Alterations in the eruptive process in children with osteogenesis imperfecta medicated with bisphosphonates

Introduction: Osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary disorder characterized by bone fragility and skeletal abnormalities. The administration of bisphosphonates (BPs) in children with OI increases the bone density. This antiresorptive inhibits osteoclast action, so physiological processes in which the osteoclast plays an important role could be altered, such as the eruptive process.

The aim of this investigation was to study the eruptive process (dental development of permanent dentition, resorption of temporary dentition and alveolar eruption of the first permanent molar) in children with OI medicated with BFs and to compare the results with a control group.

Material and methods: A total of 34 panoramic radiographs belonging to children with OI, with a mean chronological age of 8.43 (± 1.77) medicated with BPs for a period of one year or more were studied and 367 panoramic radiographs of healthy children with a mean chronological age of 9.19 (± 1.62) were used as control group.

The Demirjian method was used to study the dental development of the seven permanent teeth of the third quadrant. Alveolar eruption of the first permanent molar was considered when perforation of the alveolar bone was produced. The Haavikko method was used to study the root resorption of the five primary teeth of the third quadrant and a software (PixelStick®) was used to measure the length of the mesial and the distal root of the primary molars.

The accumulated dose of BPs was obtained by mathematically calculating the total dosage received (mg)/weight (kg) and multiplying the relative potency of the medication. The Mann-Whitney U test was used for comparisons and $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results: A delay of 0.95 points in dental development and delayed exfoliation of primary dentition between 1.31 and 1.66 years were described in the study group. A 11.8% delayed root resorption was described among the 5 primary teeth, 23.3% among the single-rooted teeth and 5.6% among the two-rooted teeth in children with OI medicated with BFs ($p < 0.05$). In addition, a 1 mm delay in the resorption of the mesial and distal roots of the first primary molar and delayed resorption of 1.25 mm of the mesial root and 0.79 mm of the distal root of the second primary molar were described in the study group ($p < 0.05$). Delayed alveolar eruption of the first permanent molar of 0.31 years was found in children with OI medicated with BFs.

Conclusions: We found delayed tooth development of one stage of maturation in the study group. The dental age (≤ 0.55 years) was higher than the chronological age in both groups. We also found delayed exfoliation of the primary dentition (from 1.31 to 1.66 years), delayed root resorption of the primary dentition (11.8%) and delayed (from 1 mm to 1.25 mm) root resorption of the primary molars in the study group. Although the dental development of the first permanent molar was similar between both groups, we found delayed (of 0.31 years) alveolar eruption in the study group and more delay (of 0.44 years) in children who exceeded 2000 cumulative dose of bisphosphonates.

ABREVIATURAS

ALN= alendronato

BF= bifosfonato

BFs= bifosfonatos

Cbfa 1= factor de unión principal a1

CDF-1= factor estimulante de colonias 1

CLO= clodronato

CPFD= células progenitoras del folículo dental

DCC= displasia cleidocraneal

DD 3.6= desarrollo dentario del 3.6

DF= diferencia entre la edad dentaria y la edad cronológica calculada según las estimaciones de Feijóo y cols.

DI= dentinogénesis imperfecta

DMO= densidad mineral ósea

DM= diferencia entre la edad dentaria y la edad cronológica calculada según las estimaciones de Demirjian y cols.

EGF= factor de crecimiento epidérmico

ETD= etidronato

FD = folículo dental

fig. = figura

figs. = figuras

FPPS= farnesil pirofosfato sintasa

HERS= vaina epitelial de Hertwig

HAP= hidroxiapatita

IBN= ibandronato

IL – 1 R= la interleucina-1

IPP= pirofosfato de isopentenilo

LPD = ligamento periodontal

LRM 7.4= longitud radicular mesial del primer molar temporal inferior izquierdo

LRM 7.5= longitud radicular mesial del segundo molar temporal inferior izquierdo

LRD 7.4= longitud radicular distal del primer molar temporal inferior izquierdo

LRD 7.5= longitud radicular distal del segundo molar temporal inferior izquierdo

MCP-1= proteína quimiotáctica de monocitos-1

N= tamaño de la población

NF-KB1= factor nuclear kB1

NF-KB2= factor nuclear kB2

OI= osteogénesis imperfecta

OPG= osteoprotegerina

OPG= ortopantomografía

PPV= valor predictivo positivo

PPN= valor predictivo negativo

PTHrP= péptido de la hormona paratiroidea

RE= retículo estrellado

RD= raíz distal

RM= raíz mesial

RR= reabsorción radicular

ROC= Característica Operativa Relativa

RUNX2 = factor de transcripción o regulador de la generación de osteoblastos en la osteogénesis.

TGF- α = factor de crecimiento transformante α

TRAP= fosfatasa ácida tartrato-resistente

ZOL= zoledronato

1L-1 α = interleuquina 1 α

7.4 = primer molar temporal inferior izquierdo

7.5 = segundo molar temporal inferior izquierdo

GLOSARIO

Curva ROC= (Característica Operativa del Receptor) es la representación de la proporción de verdaderos positivos frente a la razón o proporción de falsos positivos.

Índice Youden= es un test estadístico que informa del rendimiento de una prueba de diagnóstico en forma dicotómica. Un valor 1 indica que no hay falsos positivos o falsos negativos. El índice de Youden es a menudo utilizado conjuntamente con una curva ROC.

Post hoc= se utiliza solo después de encontrar un resultado estadísticamente significativo y la necesidad de determinar de dónde provienen realmente nuestras diferencias. Proviene del latín para “después del evento”.

Test de Bonferroni: es una prueba estadística que se utiliza para ajustar el nivel de significación y así evitar errores de tipo I.

I- INTRODUCCIÓN

PROCESO ERUPTIVO

La erupción dental es un proceso complejo y estrictamente regulado en el cual el diente se desarrolla dentro del hueso alveolar y se mueve dentro de este hasta llegar a su posición dentro de la cavidad oral. Este proceso está localizado en los maxilares e implica reabsorción y formación ósea. Para las especies con más de una dentición, la segunda dentición reabsorbe la raíz de la primera dentición consiguiendo su exfoliación (1,2). Este proceso está regulado por las células del órgano del esmalte y del hueso alveolar circundante. Las células mononucleares tienen un papel clave ya que son células precursoras de osteoclastos (2).

La erupción dental requiere la regulación espaciotemporal de la remodelación ósea e implica procesos como la formación de una vía de erupción, que se forma por la reabsorción radicular de los dientes temporales y la reabsorción del hueso alveolar e incluye el desarrollo del diente permanente y las interacciones entre la membrana periodontal, el tejido periapical y la pulpa (2–4).

El movimiento del diente desde su posición no funcional dentro del hueso alveolar hasta su posición funcional en la cavidad oral es el proceso eruptivo (figs. 1 y 2). Los movimientos que realiza el diente son complejos y pueden clasificarse en tres tipos: movimiento dental pre eruptivo, movimiento dental eruptivo y movimiento dental post eruptivo fig. 1 (5,6).

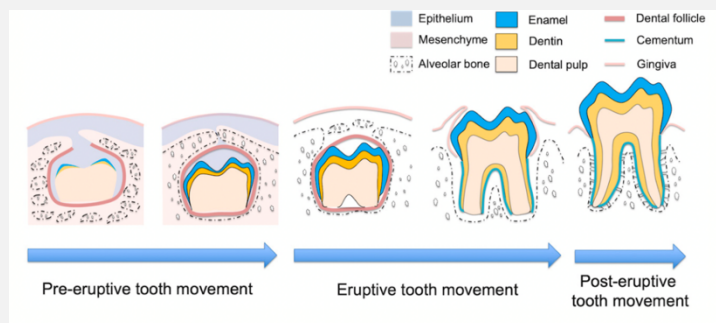


Fig. 1. Representación esquemática de la erupción dentaria (5).

Para que el diente se desplace de la cripta ósea se debe producir remodelación ósea, proceso producido por la cascada de señalizaciones entre el saco que rodea el folículo dental (FD) y el hueso alveolar circundante. De forma se producen interacciones entre el osteoblasto, el osteoclasto y el FD. (figs. 1 y 2) (1).

Durante el desarrollo de la dentición mixta suceden acontecimientos complejos como la reabsorción de las raíces de los dientes temporales y el desarrollo de la dentición permanente. En un niño de 6 años (imagen A de la fig. 2) puede tener lugar uno o más de estos procesos simultáneamente. La cronología y coordinación de estos acontecimientos permite el crecimiento y desarrollo del sistema estomatognático (2). En la fig. 2 se aprecia como con el paso de los años el diente permanente se va desarrollando al mismo tiempo que se va reabsorbiendo el hueso alveolar y las raíces del diente temporal.

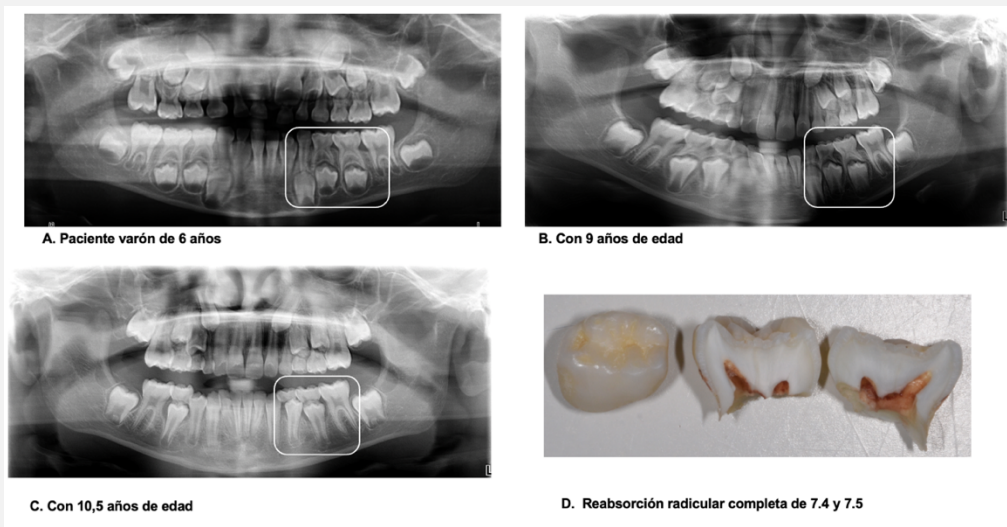


Fig. 2. Proceso eruptivo de un paciente varón sin enfermedades sistémicas. A los 6 años imagen A, a los 9 años imagen B y a los 10,5 años imagen C. En la imagen D se observa la completa reabsorción radicular del primer molar temporal inferior izquierdo (7.4) y la reabsorción radicular del segundo molar temporal inferior izquierdo (7.5).

BIOLOGÍA DE LA ERUPCIÓN DENTAL

REABSORCIÓN ALVEOLAR

Cahill y cols. en 1969 disociaron el movimiento de los dientes de la formación de la vía de erupción colocando alambres transmandibulares sobre los premolares antes del inicio de la erupción. Se formó una vía de erupción en el hueso por encima de los premolares impactados temporalmente, y cuando se retiraron los alambres, el diente erupcionó. En la dentición sucesiva, esta vía sigue el canal gubernacular por encima de cada diente; es decir, la reabsorción ósea ensancha este canal para permitir que el diente se mueva a través de él y salga del hueso alveolar. El canal gubernacular representa el recorrido que realiza el diente a

través del hueso alveolar hasta los movimientos post eruptivos (fig. 1) (7).

Por lo tanto, existe un canal para la vía de erupción y, en un momento dado, la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos se produce a través de este canal incluso si el diente está en reposo. En consecuencia, la formación de la vía de erupción del diente es un evento localizado.

La necesidad de la reabsorción del hueso alveolar para que se produzca la erupción se descubrió por primera vez en estudios en ratones con osteopetrosis. La osteopetrosis es una enfermedad ósea congénita caracterizada por una disminución de la reabsorción ósea, pero con una correcta formación ósea. Se observó la ausencia de reabsorción ósea en el hueso alveolar en los ratones con osteopetrosis en comparación con las superficies festoneadas del hueso alveolar que reflejaban la reabsorción ósea de los ratones sin la enfermedad (8).

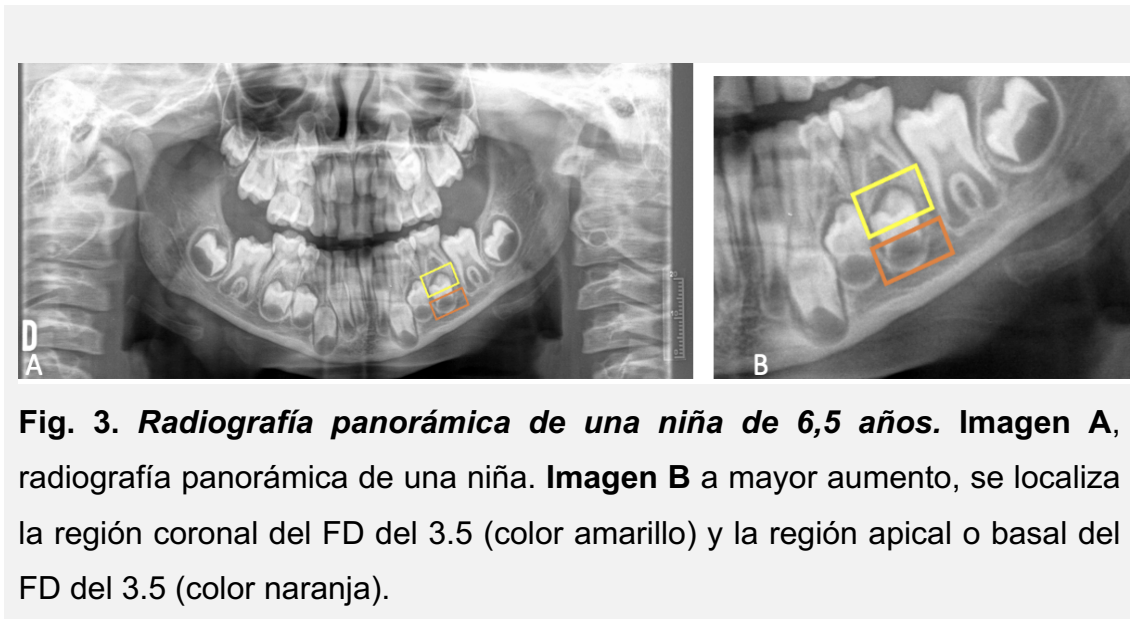
Existe una relación causal directa entre la reabsorción del hueso alveolar por parte de los osteoclastos y la erupción dental.

En estudios en los que se administró pamidronato, un bifosfonato que reduce la actividad de los osteoclastos, la erupción dental se retrasó entre 8, 1,6 y 2,5 días, respectivamente (9).

FOLÍCULO DENTAL

El FD es un saco de tejido conectivo laxo que rodea el órgano del esmalte de cada diente y que se origina en el mesénquima de la cresta neural. Regula la osteoclastogénesis y la osteogénesis necesaria para la formación del ligamento periodontal y el desarrollo del proceso eruptivo.

Se describen dos regiones en el folículo dental, una región coronal y una región apical o basal. Estas regiones están diferenciadas no solo por la localización (fig. 2) sino también por los eventos celulares que se producen (1).



En la región coronal se acumulan células con capacidad osteoclástica para reabsorber el hueso alveolar y las raíces del diente temporal; al mismo tiempo, el diente permanente comienza a moverse en dirección oclusal y se produce depósito de hueso en la región basal (10).

El papel del folículo dental en la erupción fue descrito y demostrada por Cahill y Marks en 1980. En los casos donde se extirpó el FD no se produjo la erupción dental y en los casos donde se mantuvo el FD, pero se introdujo una réplica dental, se produjo la erupción de la réplica dental (fig. 4) (11).

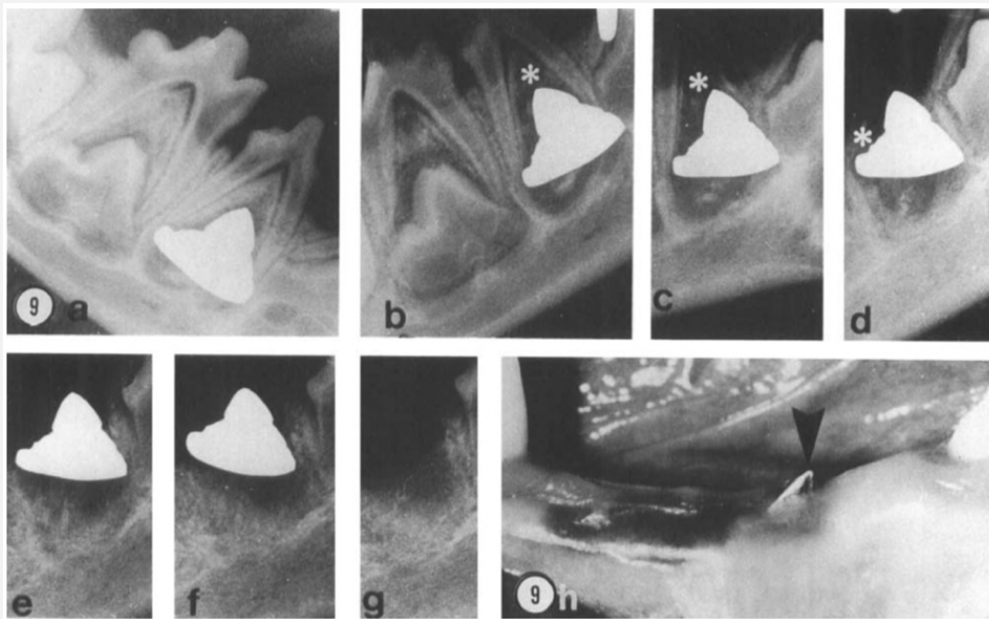


Fig. 4. Radiografías de la erupción y réplica dental colocada dentro de un folículo dental. A las 15 semanas 1 (a) y seguida durante semanas 2 (b), 3 (c), 4 (d), 5 (e), 6 (f), y 7 (g). Observar como se va formando la vía de erupción (*) y el movimiento oclusal de la réplica dental con el tiempo. 8 (h) fotografía clínica de la réplica de la corona en erupción a las 21 semanas (11).

Este estudio descartó muchas teorías previas sobre la erupción dental, ya que los posibles tejidos propulsores como la pulpa dental y las raíces estaban ausentes. Establecieron la noción de que para que se produzca la vía de erupción, desarrollo y crecimiento del hueso alveolar, el FD es indispensable. Durante la fase eruptiva (fig. 1), después de que el diente haya perforado la encía, el derivado del FD, el ligamento periodontal proporciona una fuerza de erupción (2). En enfermedades sistémicas donde cursa con alteración de folículos dentales como folículos hiperplásicos calcificantes, los pacientes tienen agenesias e incluso anodoncias. Esto es debido a que los folículos dentales son atípicos (12). En el Síndrome de Maroteaux-Lamy, conocido como mucopolisacaridosis, una de las manifestaciones clínicas es la falta de erupción dental causada por folículos anómalos (13).

EVENTOS CELULARES

El proceso eruptivo está regulado de tal manera que cuando se necesitan osteoclastos se produce un aumento del flujo de células mononucleares (precursoras de osteoclastos) en la región coronal y por consiguiente se produce un aumento de osteoclastos en la cripta ósea. Cuando se llega al pico máximo este proceso se autorregula disminuyendo el número de células mononucleares (14,15).

En estudios en animales de experimentación, por ejemplo, en el primer molar de rata, el flujo de células mononucleares alcanza el pico máximo en el tercer día después del nacimiento, momento del número máximo de osteoclastos en la cripta ósea. Esto es seguido por una disminución en el número de ambos tipos de células. Aunque la erupción del primer molar no se produce hasta aproximadamente 18 días después del nacimiento, los eventos celulares deben ocurrir antes para tener tiempo a reabsorber hueso (16).

Estos estudios demostraron que una de las funciones del folículo dental es ser célula diana en la erupción dental, ya que atrae a células mononucleares y proporciona un entorno en el que pueden fusionarse para formar osteoclastos. Gracias a su morfología, posición y localización anatómica el folículo dental se encuentra en una ubicación ideal para regular y recibir señales del diente. Esta señalización proviene del retículo estrellado (RE) del órgano del esmalte del propio diente (14,16).

El osteoclasto deriva de las células hematopoyéticas. Su naturaleza es acidófila y multinucleada, con el fin de degradar, reabsorber y remodelar el hueso (fig. 5) (17).

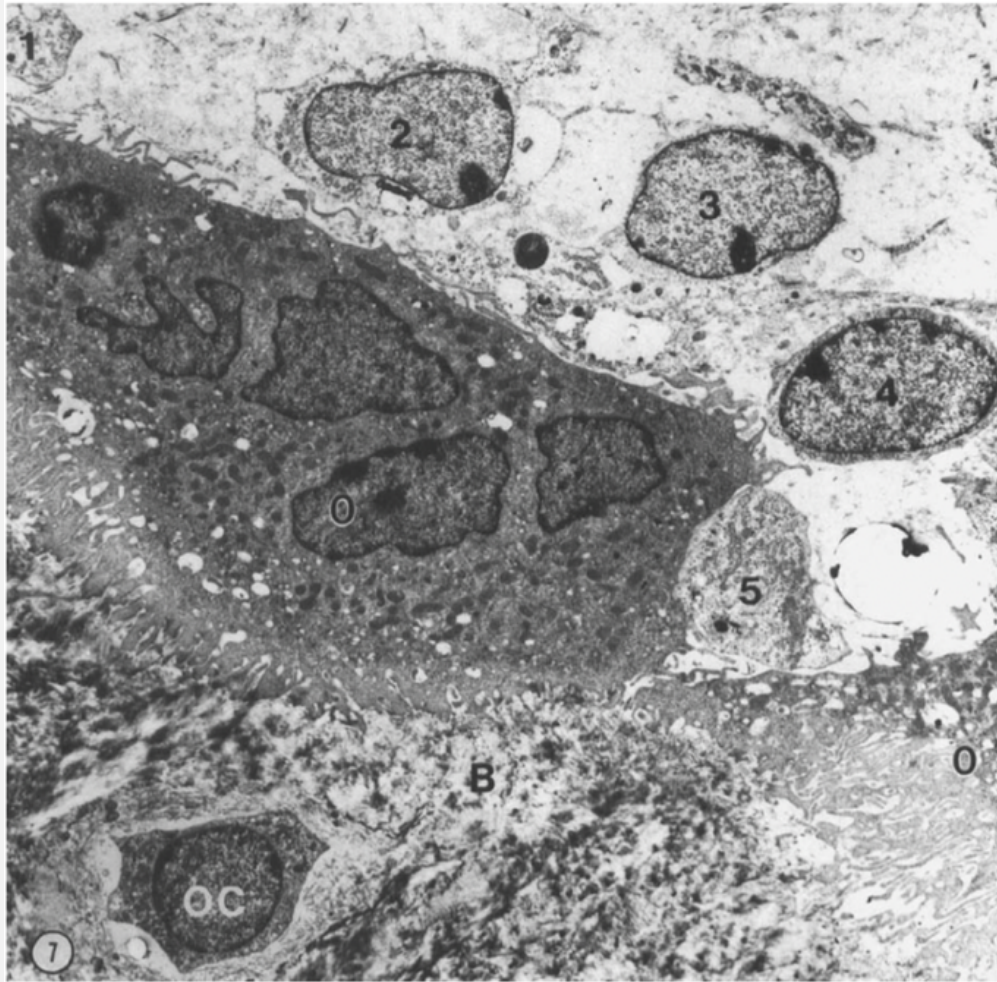


Fig. 5. Osteoclasto por microscopia electrónica. Osteoclastos (0) en la superficie de la cripta ósea (B) de un premolar en erupción. El osteoclasto está rodeado de cinco células mononucleares (numeradas). OC, osteocito. X 4500 (17).

MOLÉCULAS QUE INTERVIENEN EN LA ERUPCIÓN DENTAL

La erupción dental se produce junto con la formación radicular del diente sucesor, la formación del ligamento periodontal (LPD) y la formación del hueso alveolar. Estos procesos están regulados por una variedad de células, varias vías de señalización e interacciones epitelio-mesenquimales (18). La formación y elongación radicular son iniciadas por la vaina epitelial de Hertwig (HERS).

La vaina epitelial de Hertwig es formada por la fusión del epitelio interno y externo del órgano del esmalte (fig. 6) (19).

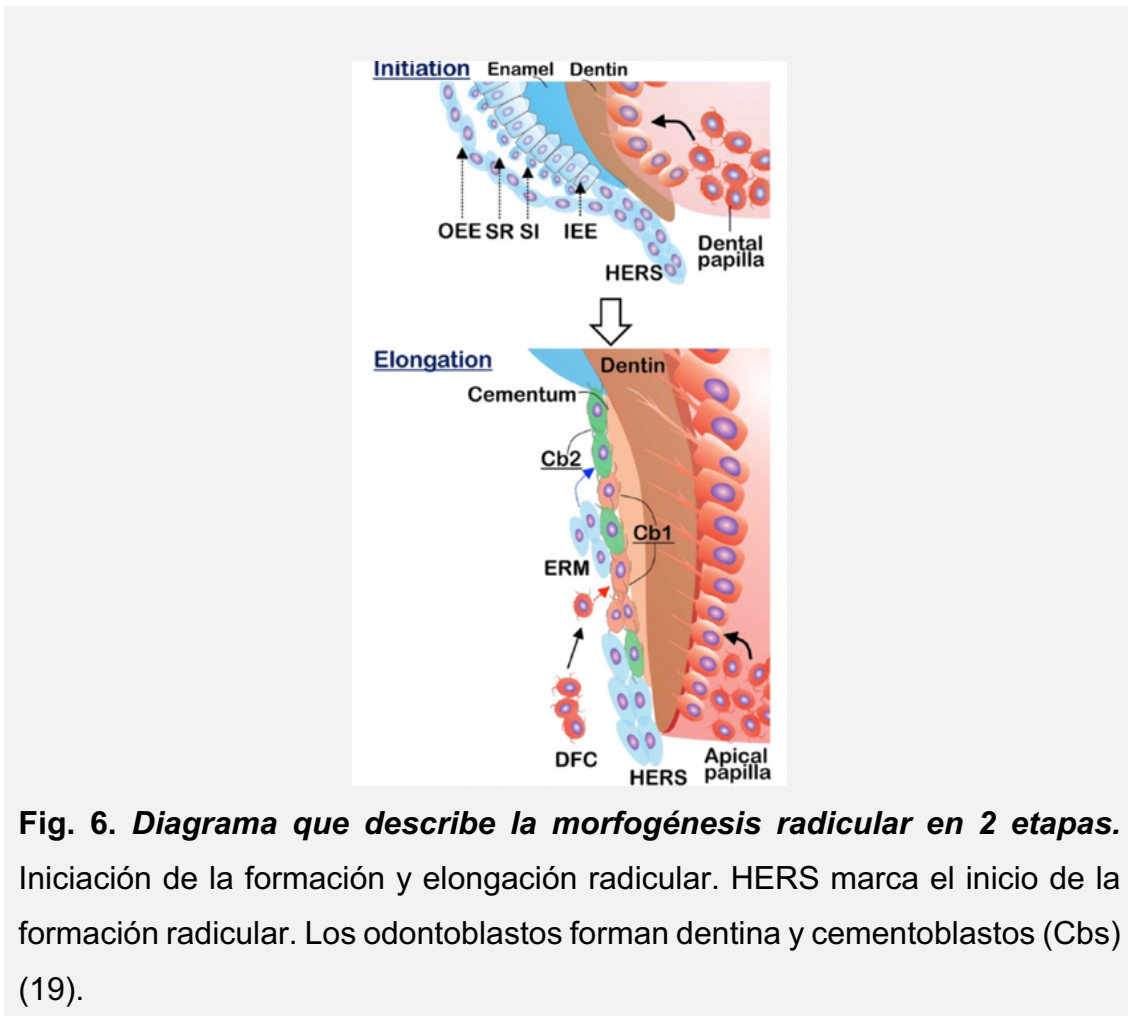


Fig. 6. Diagrama que describe la morfogénesis radicular en 2 etapas. Iniciación de la formación y elongación radicular. HERS marca el inicio de la formación radicular. Los odontoblastos forman dentina y cementoblastos (Cbs) (19).

Las células mesenquimales y el folículo dental se diferencian en odontoblastos y cementoblastos para formar la raíz, la dentina y el cemento (fig. 6) (19). Las células que rodean el folículo dental producen proteínas relacionadas con el

péptido de la hormona paratiroidea (PTHrP) e inician el desarrollo del periodonto y la erupción dental (18).

MOLÉCULAS DE LA ERUPCIÓN

Como habíamos manifestado al inicio de esta introducción, la erupción dental es un evento programado y localizado en el cual el diente erupciona en el momento indicado y señalado. En otras palabras, la erupción dental es un evento localizado más que sistémico.

A continuación, describiremos las moléculas que intervienen en la erupción dental.

EL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

El factor de crecimiento epidérmico (EGF), es una proteína que tiene un efecto positivo en la erupción. Cohen y cols. en 1962 descubrieron que la administración de EGF en ratones acelera la erupción y numerosos estudios confirmaron esta teoría (20).

EL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMADOR-ALFA

El factor de crecimiento transformador-alfa (TGF- α) acelera la erupción dental. El EGF y el TGF- α tienen el mismo receptor molecular y ambas moléculas tienen el mismo efecto en la erupción (21).

EL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS - 1

El factor estimulante de colonias - 1 (CSF-1) induce la erupción dental. Esto es demostrado por números estudios en animales de experimentación a inicios de los años 90. La administración de CSF-1 en ratones desdentados con

osteopetrosis restaura la reabsorción ósea que se encuentra alterada por la enfermedad. Esta molécula aumenta el número de células mononucleares positivas para fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) presentes en el folículo dental aumentando el número de osteoclastos en el hueso alveolar (22).

En estudios en animales de experimentación se analizó los efectos del EGF y el CSF-1 en la erupción dental. Estos estudios indican que pueden tener diferentes efectos en la erupción dental. El EGF acelera la erupción de los incisivos, pero no la de los molares, mientras que el CSF-1 acelera la erupción del molar y no la de los incisivos (23,24).

Existen otras moléculas que intervienen en la erupción dental como el factor de transcripción del gen C- Fos, el factor nuclear kappa B (NF-kB) y la interleuquina-1 (IL-1). No se producen osteoclastos si estas moléculas se encuentran alteradas (25,26).

LOCALIZACIÓN Y CRONOLOGÍA DE LA ERUPCIÓN

Los genes responsables en la erupción dental se encuentran localizados principalmente en el FD y en el RE. La señalización paracrina afecta directamente la expresión génica de las moléculas del FD (27). Un ejemplo de este tipo de señalización es el receptor de interleuquina-1 α (IL-1 α), cuya expresión génica se activa con el ligando del factor de crecimiento epidérmico del RE. Una vez activada, se inicia la expresión de CSF-1 y de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) (28).

El órgano del esmalte regula la erupción dental y esa regulación proviene del RE. (29). Algunos autores describen al RE como el “*reloj biológico*” de la erupción, por regular el momento preciso en el que se produce la erupción.

El pico máximo de células mononucleares en el FD se produce en el tercer día después del nacimiento. Después de este pico las células mononucleares y los osteoclastos van disminuyendo en número al mismo tiempo que se produce una

disminución de la expresión génica después del tercer día del nacimiento (30,31). Estos estudios indican que la expresión máxima de los genes propios de la erupción corresponde al número máximo de células mononucleares y osteoclastos, por lo que los osteoclastos cumplen una función muy importante en el proceso eruptivo (16).

MOVILIZACIÓN DE LOS PRECURSORES DE OSTEOCLASTOS

Para que se produzca la erupción dental se debe producir una cascada de señalizaciones que desencadene la entrada de células mononucleares en el FD. Los monocitos son necesarios para la formación de osteoclasto (32,33). El CSF-1 tiene un efecto autocrino y una vez activada induce la producción máxima de este para reclutar monocitos. Esta retroalimentación positiva es inhibida automáticamente al llegar a su pico máximo como se esquematiza en la fig. 7 (34).

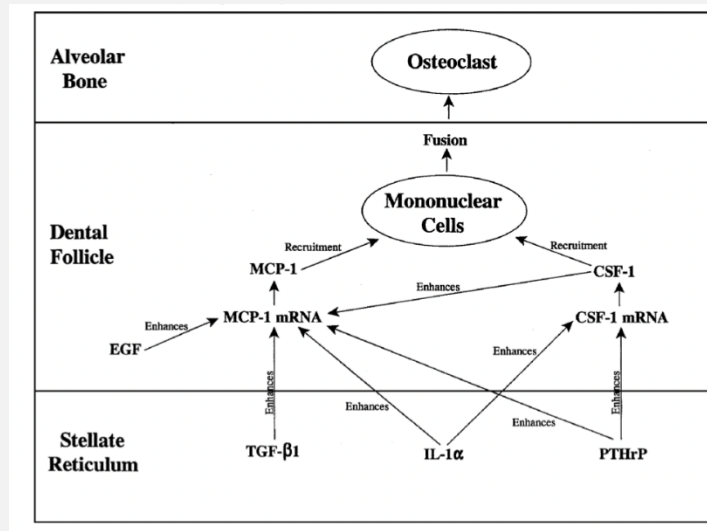


Fig. 7. Vía de señalización. Células mononucleares en el folículo dental (4).

Los precursores de osteoclastos y osteoblastos son necesarios para formar la guía de erupción. Al producirse más de una quimiocina capaz de reclutar osteoclastos, aumentan las posibilidades de que se produzca la erupción, incluso si una quimiocina se encuentra alterada. Este principio es muy importante para el crecimiento y el desarrollo. El desarrollo se seguirá produciendo, aunque se encuentre alterada una molécula esencial (34).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN LOS OSTEOCLASTOS

Una vez reclutados los precursores de osteoclastos se necesita un medio favorable para promover la transformación de monocitos a osteoclastos. La expresión génica del gen C-Fos y el NF-kB potencian el CSF-1.

El ligando del receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL, más conocido como RANKL, la osteoprotegerina (OPG) y el CSF-1 están implicados en la formación de osteoclastos (fig. 8) (35).

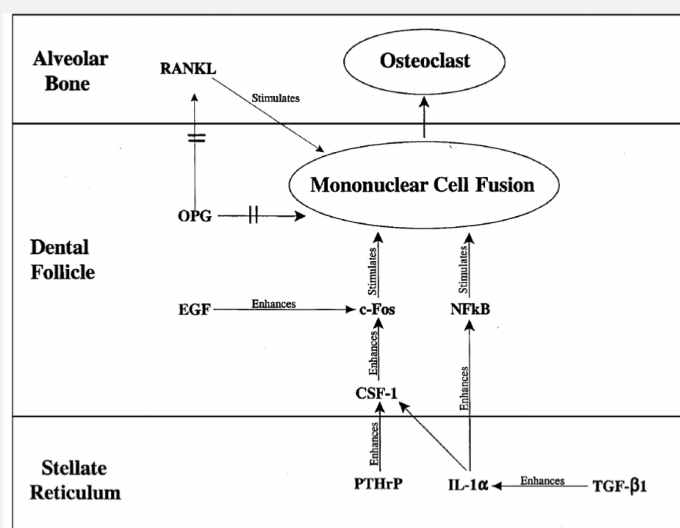


Fig. 8. Vías de señalización. Formación de osteoclasto durante la erupción dental (4).

El ligando del receptor activador para el factor nuclear kB (RANKL) se localiza en la membrana del osteoclasto e induce su formación y activación.

La unión de OPG al ligando RANKL inhibe la formación de osteoclastos. Esta regulación es esencial para que se produzca la erupción (36,37).

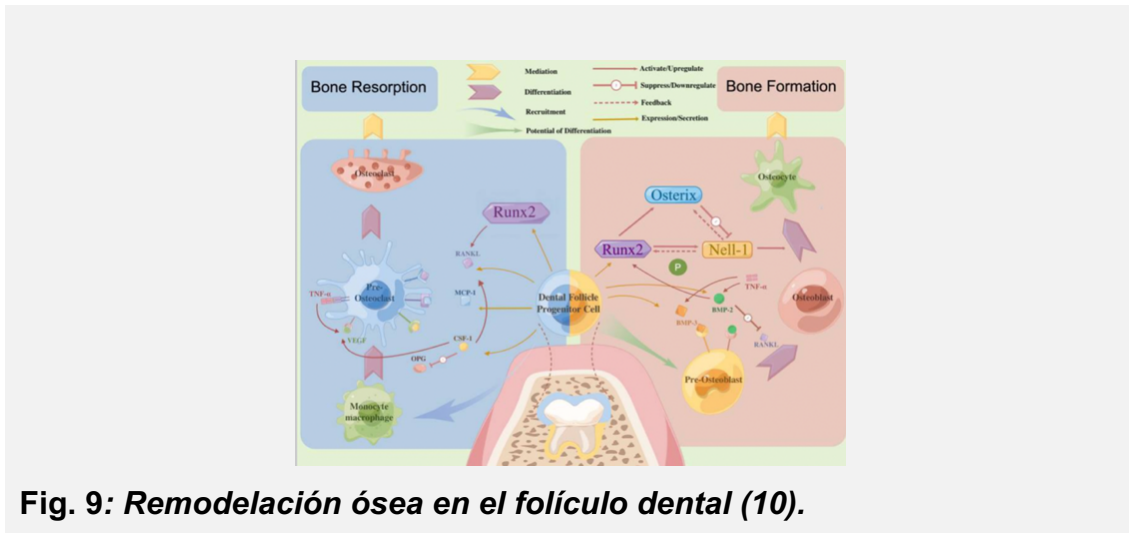
PAPEL DEL OSTEOLASTO EN LA ERUPCIÓN DENTAL

El crecimiento del hueso alveolar y la formación radicular modifican el microambiente de la cripta ósea. Esto hace que se activen factores de transcripción, citocinas y factores de crecimiento que inducen el reclutamiento y la activación de osteoclastos.

El FD tiene funciones parecidas al periostio y su actividad osteogénica durante la formación de los tejidos periodontales se produce a través de la vía RANKL/OPG.

El gen RUNX2 es un factor de transcripción esencial para la diferenciación de osteoblastos, osteoclastos y para la remodelación ósea. Además, se ha demostrado que su haploinsuficiencia podría causar displasia cleidocraneal (DCC). El gen RUNX2 promueve la diferenciación de osteoclastos a través de las vías RANK/RANKL y RANKL/OPG (38–40).

Una alteración del gen RUNX2 podría interferir en las funciones de las células del LPD y las células del FD, alterándose así la regulación de la formación de osteoblastos y osteoclastos y descontrolándose la remodelación ósea (fig. 9) (10).



En la región coronal las células progenitoras del folículo dental (CPFD) regulan la reabsorción del hueso alveolar estimulando la proliferación y diferenciación de osteoclastos, mientras que en la región basal las CPFD regulan la formación de hueso alveolar estimulando la proliferación y diferenciación de osteoblastos (10).

PROCESO REABSORTIVO

La reabsorción ósea es un proceso esencial para que se produzca la erupción dental. Los osteoclastos son necesarios para reabsorber la cripta ósea y para formar la vía de erupción, así como para inducir la remodelación ósea que rodea el germen dental. Este proceso ensancha la vía de erupción para permitir que la corona se mueva y emerja del hueso alveolar. El canal gubernacular representa el recorrido de erupción del diente a través del hueso.

Dado que el órgano del esmalte en desarrollo está rodeado de FD, la erupción depende de la regulación precisa de la remodelación ósea. El mecanismo que subyace tras la erupción dental implica principalmente dos procesos: la formación y la reabsorción de hueso. Estos procesos están regulados por el FD como hemos mencionado anteriormente. En la región coronal del FD se produce la osteoclastogénesis, proceso por el cual se reabsorbe hueso, mientras que en

la región basal se produce la osteogénesis, proceso por el cual se produce hueso y que impulsa al diente a través de su vía de erupción (fig. 9) (3).

La reabsorción de la dentición temporal es un proceso fisiológico que forma parte del crecimiento y desarrollo del niño. Esto permite la exfoliación de la dentición temporal y la erupción de la dentición permanente. Las raíces de los dientes temporales se reabsorben cuando el diente permanente comienza una erupción activa y el FD se acerca a la superficie radicular. El FD se localiza por lingual respecto a su precursor. El diente permanente entra en erupción por vestibular y por incisal reabsorbiendo el diente temporal y dando como resultado su exfoliación. Si la localización y/o la dirección del FD difieren no se produce la exfoliación del diente temporal como se muestra en la fig.10 (41).

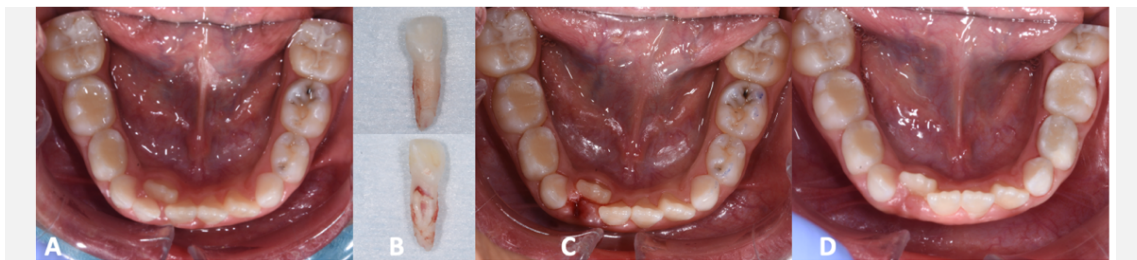


Fig. 10. Paciente varón de 7,11 años. Imagen A: erupción lingual del 4.2 y persistencia del 8.2. Se realiza la extracción del 8.2 (imagen B y C), se observa la integridad del diente temporal. En la imagen D: fotos de control a las 2 semanas de la extracción.

Los odontoclastos tienen características estructurales, enzimáticas y metabólicas similares a los osteoclastos. Durante la reabsorción el activador NF- κ B, el ligando RANK y el receptor del ligando RANK inducen la formación de osteoclastos (42). Cuando no es necesaria la reabsorción se libera OPG que se une al receptor RANK y suprime la formación de osteoclastos (43).

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

La OI es un trastorno hereditario caracterizado por fragilidad ósea y alteraciones esqueléticas. En la gran mayoría de los casos, la causa es debida a una mutación en uno de los dos genes que codifican el colágeno tipo I (COL1A1, COL1A2). Durante los últimos años también se han identificado mutaciones en otros genes que podrían causar OI. Estos genes codifican proteínas que participan en la modificación postraducciona del desarrollo del colágeno tipo I.

La naturaleza hereditaria del trastorno lo distingue de la osteoporosis juvenil idiopática, aunque la osteoporosis clínica también es una consecuencia de la OI.

El diagnóstico clínico de la OI se basa principalmente en los signos y síntomas. El análisis molecular del colágeno tipo I y sus genes codificadores (COL1A1 y COL1A2) proporciona información útil y ayuda con el asesoramiento genético (44). El ADN genómico de los glóbulos blancos también se puede analizar para detectar mutaciones (45). Ambos enfoques detectan casi el 90% de todas las anomalías del colágeno tipo I (46). Un resultado positivo confirma el diagnóstico de OI. Sin embargo, un resultado negativo deja abierta la posibilidad de que esté presente una mutación en el colágeno tipo I, pero no se detecte, o de que el paciente tenga una forma de OI no asociada a mutaciones del colágeno tipo I. Por lo tanto, un resultado genético negativo no descarta OI (46).

EPIDEMIOLOGÍA

La OI es una enfermedad rara con una incidencia aproximada de entre 6 y 20 casos por 100.000 nacidos vivos (47). La incidencia exacta no se conoce con exactitud por la variabilidad de las manifestaciones clínicas y el gran número de mutaciones nuevas (*mutación de novo*). Existen casos con síntomas leves de la enfermedad en los que no se ha realizado un diagnóstico.

La Asociación de los Huesos de Cristal en España (AHUCE), que tiene como fuente el Instituto Nacional de Estadística, publica cada año en su página web una estimación de los afectados de OI en España por provincias.

El diagnóstico de una persona con OI suele ser eminentemente clínico. Existe también la posibilidad de realizar análisis genéticos que sirven para confirmar las sospechas de diagnóstico.

MANIFESTACIONES EXTRAORALES DE LA OI

Las manifestaciones más frecuentes son las alteraciones esqueléticas como las múltiples fracturas, retraso en el crecimiento, baja estatura, escoliosis y deformidades de las extremidades superiores e inferiores. Estas manifestaciones clínicas sugieren una asociación con alteraciones del colágeno tipo I, aunque tal relación no es absoluta (48). También se describen otras manifestaciones clínicas como dolor crónico, fatiga, escleras azules, pérdida o disminución de la audición, hiperlaxitud articular, fragilidad muscular entre otras manifestaciones. La presencia de esclerótica azul no es patognomónica de OI.

En ocasiones es posible realizar un diagnóstico prenatal de OI mediante ecografía perinatal, que permite detectar posibles fracturas alrededor de la 16ª semana de gestación. Otra vía de diagnóstico precoz son los estudios genéticos.

La pérdida de audición no es frecuente en las dos primeras décadas de la vida, aunque se pueden encontrar leves anomalías audiométricas en un gran porcentaje de niños/as y adolescentes con OI.

MANIFESTACIONES BUCOFACIALES DE LA OI

Aproximadamente el 50% de los niños/as con OI presentan anomalías dentarias en varios grados, siendo la dentinogénesis imperfecta (DI) la alteración oral más frecuente. Se describe en la literatura que uno de cada cuatro pacientes con OI tiene DI y la mayoría de los que tienen DI tienen un tipo OI de moderado a grave. La DI se manifiesta como decoloración de los dientes, constricción cervical y obliteración pulpar (figs. 11, 12, 13 y 14) (50).

Existen tres tipos de DI según la clasificación de Shields. La DI tipo I está asociado con OI, mientras que la DI tipo II y III no están asociados a ninguna enfermedad sistémica. La principal característica clínica es la decoloración opalescente azul-grisácea o amarillo-marrón de los dientes (figs. 11 y 12). Debido a la alteración de la dentina subyacente del colágeno tipo I los dientes tienen poca densidad mineral. Radiográficamente se describen coronas bulbosas, constricción cervical, raíces cortas y obliteración pulpar (figs. 11 y 13) (51).

La prevalencia de DI en pacientes con OI varía según la región y según el tipo de OI. En Noruega indican una prevalencia del 19 % (52), en Egipto del 20,4 %, en Dinamarca del 24,7 % (50) y en Vietnam del 47,1% (53). Según el tipo de OI, se describe un 31% en OI tipo I y un 86% en OI tipo III (54). Cabe señalar que la DI se puede presentar en ambas denticiones, pero es más frecuente y grave en la dentición temporal. Los estudios indican que más del 80% de los niños/as con OI tienen DI en la dentición temporal (55,56).



Fig. 11. Exploración intraoral de una paciente mujer de 2,5 años con dentición temporal completa. Se observa DI, tendencia a la clase III esquelética y atrición dental avanzada. Se aprecia una decoloración entre opalescente y gris.

La decoloración y la constricción pulpar se manifiestan en tipos graves de OI. Sin embargo, los cálculos pulpares y el taurodontismo se manifiestan en los tipos leves de OI (50). Algunos autores describen estas alteraciones como aberraciones dentarias (57).



Fig. 12. Exploración intraoral de una paciente mujer con OI con dentición permanente. Se diagnostica: clase III esquelética, clase III dentaria, mordida abierta anterior, mordida cruzada bilateral, paladar ojival y DI. **Paciente del título propio “Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”** dirigido por el Dr. Joaquín de Nova, UCM.

De los tres tejidos dentarios la dentina es la que aporta flexibilidad al diente, propiedad indispensable para resistir el impacto de la fuerza masticatoria. En los casos de DI se producen desgastes dentarios patológicos incluso llegando a la exposición pulpar.



Fig. 13. Paciente mujer de 8 años con OI. Se diagnóstica: cámaras pulpares amplias, coronas bulbosas y constricción cervical. **Paciente del título propio “Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”** dirigido por el Dr. Joaquín de Nova, UCM.



Fig. 14. Paciente mujer de 13 años con OI. Se diagnóstica: múltiples agenesias, obliteración pulpar, impactación de los segundo molares superiores y baja densidad dental. **Paciente del título propio “Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”** dirigido por el Dr. Joaquín de Nova, UCM.

Las manifestaciones bucofaciales más frecuentes en los niños/as con OI son: clase III esquelética, mordida abierta anterior, mordida cruzada, paladar ojival, clase III dentaria, DI, hipodoncia e impactaciones dentarias (figs. 11-15) (58–60).



Fig. 15. Telerradiografía lateral de cráneo de una paciente mujer de 11,5 años con OI. Se diagnóstica clase III esquelética (con un ANB de $-5,9^\circ$ y un Wits de $-9,63\text{mm}$). **Paciente del título propio “Atención Odontológica Integrada del Niño con Necesidades Especiales”, dirigido por el Dr. Joaquín de Nova, UCM.**

CLASIFICACIÓN DE LA OI

El sistema de clasificación de Sillence y cols. (61) divide la OI en cuatro tipos basados en la gravedad. El tipo I es el fenotipo no deformante leve, el tipo II se asocia con letalidad perinatal, el tipo III con el fenotipo deformante progresivo no letal, y el tipo IV con una gravedad moderada (es decir, intermedia entre los tipos I y III) (61,62). El tipo IV representa el grupo con mayor diversidad clínica e histológica (63–65). Posteriormente, esta clasificación se amplió en función de las diversas características clínicas, como en el caso de la OI tipo V-VII, o en función de la causa genética (66).

La característica más relevante clínicamente de todos los tipos de OI es la fragilidad ósea, cuya gravedad aumenta según el siguiente orden; tipo I < tipos IV, V, VI, VII < tipo III < tipo II. La herencia sigue un patrón autosómico dominante en los tipos I a V, y es autosómico recesivo en los tipos VI y VII. Las mutaciones que afectan al colágeno tipo I generalmente están presentes en los tipos I a IV, pero están ausentes en los tipos V, VI y VII (48). Sin embargo, independientemente de la etiología molecular en la que se ha basado la clasificación más reciente, la mayoría de las formas de OI encajarían en uno de los subtipos de Sillence y cols. (61) según las características clínicas y la gravedad (67). La clasificación clínica sigue siendo la más utilizada para determinar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Aunque la clasificación se propuso antes de que se identificaran los defectos del colágeno en la OI, sigue siendo la clasificación más utilizada. En este estudio, utilizaremos la clasificación clínica de Sillence y cols.

A continuación, se describe la clasificación de Sillence y cols. (61).

OI TIPO I

La OI tipo I es la forma más frecuente y leve, no es deformante y hace que los pacientes alcancen una estatura cercana a la normal. Sin embargo, las fracturas vertebrales son comunes y pueden causar escoliosis. Los pacientes suelen tener esclerótica azul y DI con poca frecuencia.

Las fracturas rara vez se observan al nacer. Se inician con la deambulaci3n y las caídas sucesivas durante el crecimiento y desarrollo y suelen disminuir después de la pubertad.

OI TIPO II

La OI tipo II es letal en el periodo neonatal. Los bebes afectados tienen huesos incurvados y cortos. Se describen múltiples fracturas intrauterinas.

La causa más frecuente de muerte son los fallos respiratorios causados por un t3rax pequeño con fracturas costales y neumonías (68).

OI TIPO III

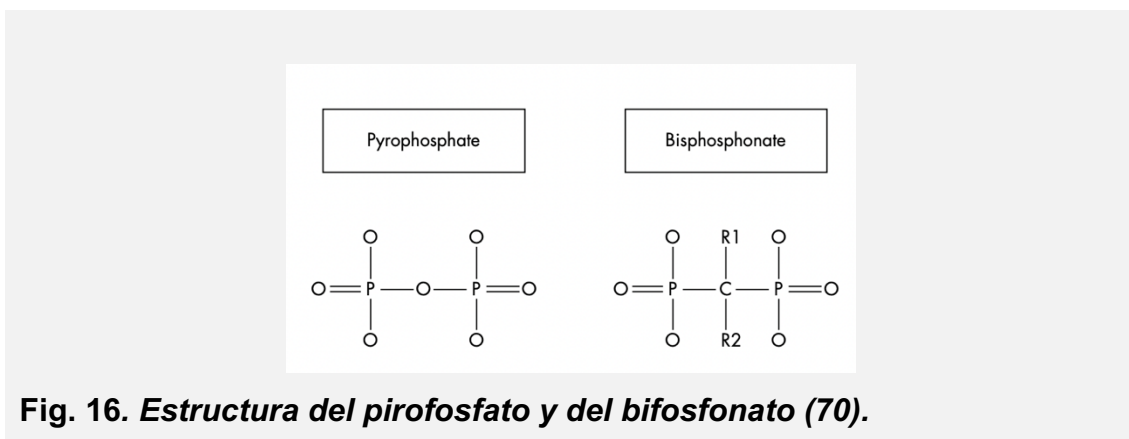
La OI tipo III es el tipo deformante progresivo y es la forma más grave no letal. Los pacientes afectados pueden sufrir cientos de fracturas. La mayoría tienen la forma de la cara triangular, protuberancia frontal, escler3tica azul/gris, DI, compresiones vertebrales y escoliosis. En algunos casos pueden tener invaginaci3n basilar. Tienen una estatura baja y aproximadamente la mitad de los casos tienen calcificaciones con aspecto similar a *“palomitas de maíz”* (68,69).

OI TIPO IV

La OI tipo IV es moderadamente grave y se superpone con los tipos I y III. Los pacientes afectados sufren docenas de fracturas de los huesos largos, pero la mayoría logra la deambulaci3n. Existe variabilidad en cuanto a la manifestaci3n clínica.

BIFOSFONATOS (BFS)

Los BFS son sintéticos no hidrolizables análogos del pirofosfato que se caracteriza por la estructura P-C-P. La presencia de un átomo de carbono en lugar de un átomo de oxígeno en el centro de la molécula evita su descomposición. Los dos grupos fosfatos están unidos directamente al átomo de carbono desde el cual también se extienden las cadenas laterales R1 y R2. (fig.16) La cadena lateral R1 suele ser un grupo hidroxilo que se denomina "gancho óseo" y la cadena lateral R2 confiere potencia al medicamento, dicha potencia depende de la molécula a la que se une el radical (70).



Los BFS más antiguos como el etidronato y clodronato forman análogos de ATP acíclicos citotóxicos que se acumulan en los osteoclastos (después de la endocitosis de las superficies óseas), lo que produce apoptosis de osteoclastos (71).

Los BFS que contienen nitrógeno causan la inhibición del farnesil pirofosfato sintasa (FPPS), que es una enzima clave en la vía del mevalonato que genera lípidos isoprenoides necesarios para la modificación postraduccional de pequeñas proteínas de unión a GTP, esenciales para la función de los osteoclastos. Los diferentes tipos de bifosfonatos comparten propiedades

comunes, pero también difieren química, bioquímica y farmacológicamente. La inhibición del FPPS produce una apoptosis temprana de varios tipos de células, incluidos los osteoclastos (72,73).

La alteración de la función de los osteoclastos produce una cascada de eventos que desencadena la disminución de la reabsorción ósea, como se describe en la fig. 17.

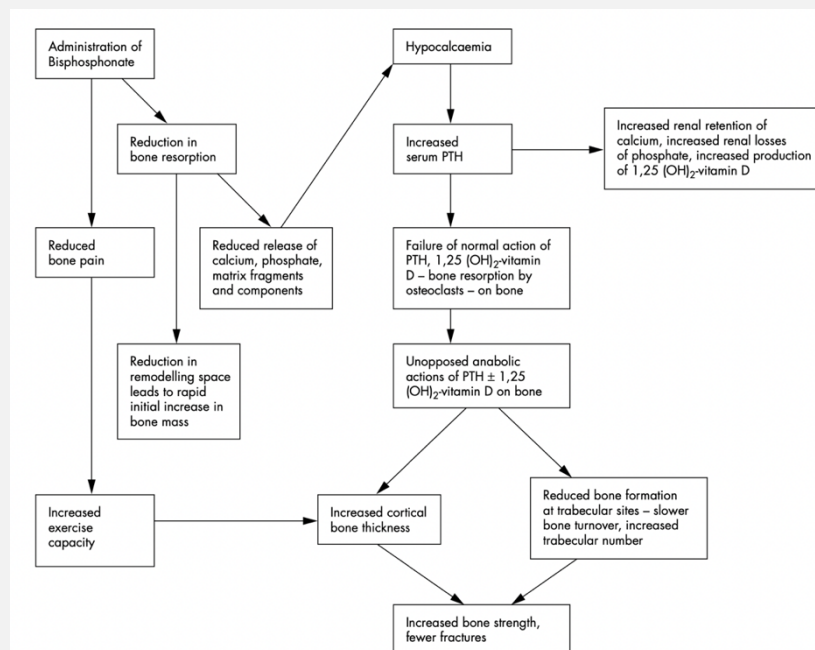


Fig. 17. Cascada de eventos producidos por la administración del bifosfonato (70).

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DEL BIFOSFONATO

Cada bifosfonato tiene un perfil único que puede ayudar a explicar las posibles diferencias clínicas entre ellos en términos de su velocidad, duración de acción y efectos en la reducción de fracturas.

Los bifosfonatos, como habíamos mencionado al principio, son análogos estables del pirofosfato inorgánico natural. La estabilidad la confiere un átomo de carbono que reemplaza al átomo de oxígeno que conecta los dos fosfatos. Esto hace que la molécula sea resistente a la degradación biológica. Todos los bifosfonatos tienen dos grupos fosfato que comparten un átomo de carbono común (P-C-P) (fig. 18) (74).

Nancollas y cols. utilizaron un método potencioestático de composición constante para demostrar las diferencias en la afinidad de unión cinética de varios bifosfonatos a la hidroxiapatita. Establecieron el siguiente orden: clodronato < etidronato < risedronato < ibandronato < alendronato < pamidronato < Zoledronato, descrito en la fig.19. Este mismo orden de clasificación se ha encontrado para la apatita carbonatada, que se parece más al hueso (75,76)

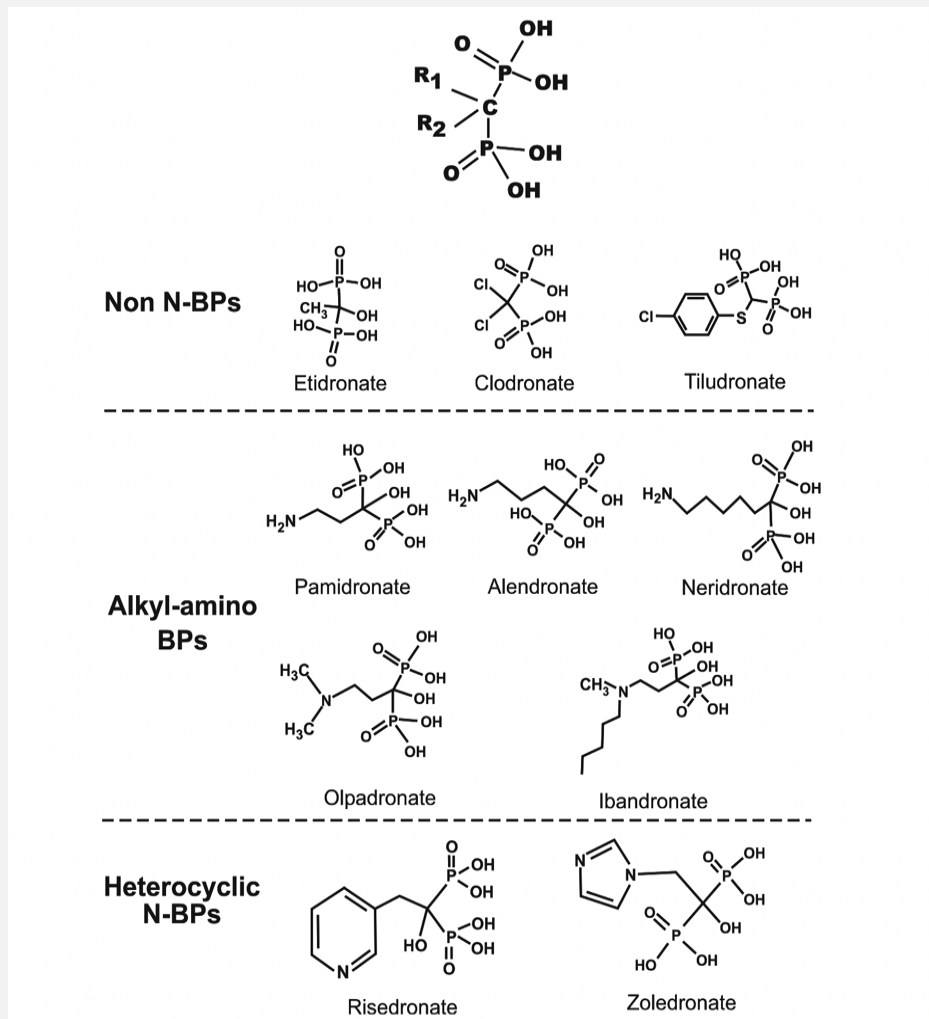


Fig. 18. Estructura química y clasificación del bifosfonato basado su mecanismo de acción. Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno (N-BP) actúan incorporándose al ATP, mientras que los alquil-amino BP actúan interfiriendo con la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS). Los N-BP heterocíclicos también inhiben la enzima FPPS y además estabilizan los cambios conformacionales que magnifican su potencia inhibitoria (74).

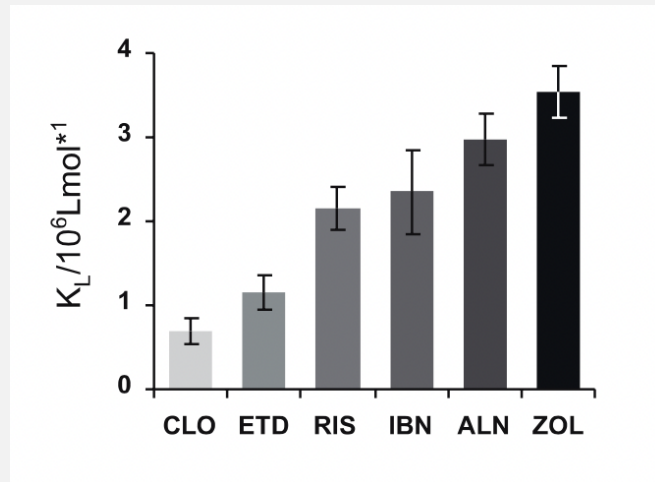


Fig. 19. Gráfico de las constantes de afinidad cinética. Afinidad cinética del clodronato (CLO), etidronato (ETD), risedronato (RIS), ibandronato (IBN), alendronato (ALN) y zoledronato (ZOL) (74).

Estos antirresortivos se clasifican en tres generaciones como se describe en la tabla 1.

First generation	
Etidronate [†]	
Second generation	
Pamidronate [†]	
Clodronate [†]	
Tiludronate [†]	
Third generation	
Zoledronate	
Ibandronate	
Risedronate	
Olpadronate [†]	
Alendronate [†]	
Neridronate	
Incadronate [‡]	
[¶] Drugs are displayed in decreasing order of potency within each generation. [†] Third-generation drugs are most potent; etidronate is least potent. [†] Bisphosphonates investigated in children. [‡] Relative potency is not available.	

Tabla 1. Bifosfonatos en ensayos clínicos en humanos. Clasificados en orden de la potencia en cada generación. La tercera generación son los BFs con más potencia antirresortiva (70).

El pamidronato, el olpadronato, el ibandronato, el alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico son bifosfonatos que contienen nitrógeno. Su potencia relativa se evaluó en ensayos in vitro para la inhibición de osteoclastos y el efecto sobre la formación de osteoclastos se muestran en la tabla 2. Se aprecia que el etidronato tiene una potencia relativa de 1 y el ácido zoledrónico tiene una potencia relativa de 10.000.

Bisphosphonate	Relative potency
Etidronate	1
Clodronate	10
Pamidronate	100
Olpadronate	200-500
Ibandronate	500-1000
Alendronate	1000-2000
Risedronate	2000
Zoledronate	10000

Tabla 2. Potencia relativa de los bifosfonatos (70).

Continúa el debate sobre la potencia relativa in vivo de los bifosfonatos que contienen nitrógeno y que son utilizados en ensayos clínicos en adultos con osteoporosis (77).

La masa ósea se mantiene en adultos incluso después de suspender la terapia con bifosfonatos. Esto introduce el concepto de “*tiempo de residencia*”. El ácido zoledrónico claramente tiene el tiempo de residencia más largo de cualquiera de los bifosfonatos y una sola dosis es suficiente para inhibir la reabsorción ósea hasta por 12 meses, hallazgo encontrado en estudios en adultos con osteoporosis (78).

MECANISMO DE ACCIÓN DEL BIFOSFONATO

Después de unirse el bifosfonato al hueso, se adhiere a los osteoclastos que reabsorben el hueso por endocitosis. Los bifosfonatos no nitrogenados se metabolizan en el citosol de los osteoclastos e inducen su muerte celular programada. Sin embargo, los bifosfonatos nitrogenados inhiben el FPPS, impidiendo la prenilación, proceso por el cual se añaden moléculas hidrófobas esenciales para la función y supervivencia de los osteoclastos (74).

La captación transitoria de los bifosfonatos nitrogenados por parte de los monocitos provoca la acumulación de pirofosfato de isopentenilo (IPP), que activa las células y desencadena la fase aguda (fig.20) (74).

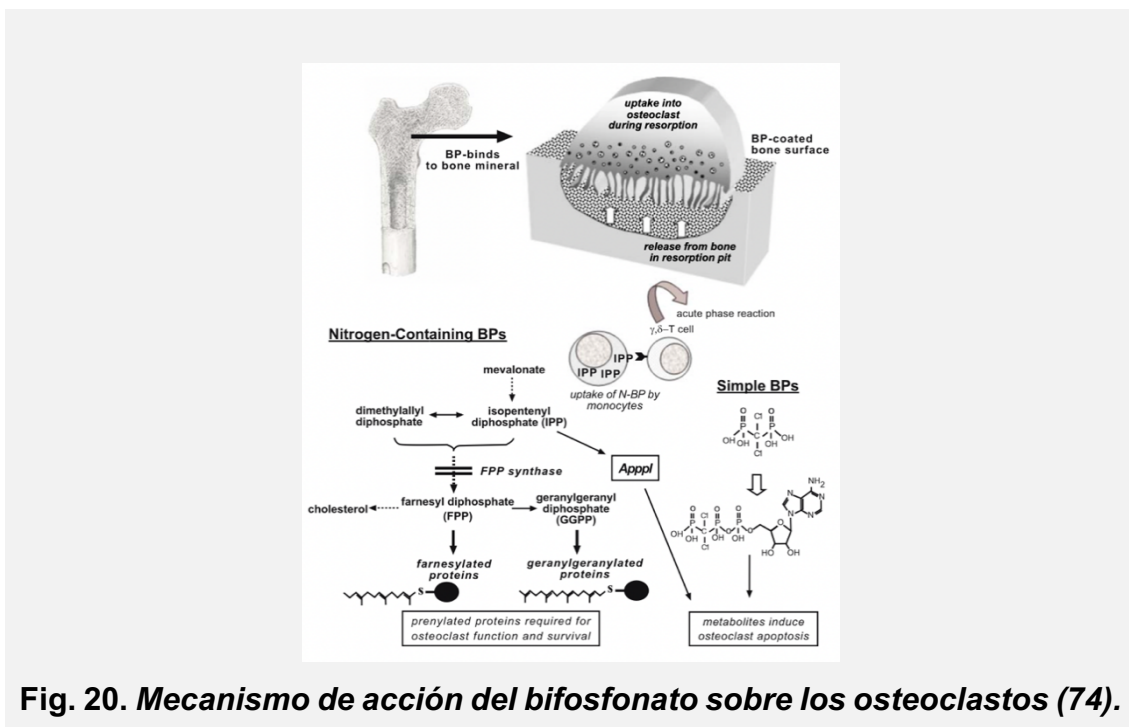


Fig. 20. Mecanismo de acción del bifosfonato sobre los osteoclastos (74).

Los bifosfonatos muestran diferencias en su afinidad en la adhesión a la superficie de la hidroxiapatita y en inhibir la FPPS. Esto se debe a la diversidad en la estructura de los grupos R1 y R2. Como resultado, cada bifosfonato tiene un perfil único de potencia bioquímica en FPPS y diferencias potenciales en la orientación y liberación de minerales (74).

El orden de las propiedades más críticas del bifosfonato sigue el siguiente orden:

- **Afinidad mineral:** clodronato < etidronato < risedronato < ibandronato < alendronato < pamidronato < Zoledronato (74).
- **Inhibición de la enzima FPPS:** etidronato = clodronato (inhibidores extremadamente débiles) <<<< pamidronato < alendronato < ibandronato < risedronato < Zoledronato (74).
- **Efecto de la unión del bifosfonato a HAP sobre la carga superficial (potencial zeta):** risedronato < clodronato < etidronato < zoledronato < ibandronato < alendronato (74).

Los bifosfonatos reducen el reclutamiento, la actividad y la vida media de los osteoclastos (78,79). También inhibe la actividad de los macrófagos, lo que puede contribuir en el tratamiento de la hipercalcemia (79,80).

Aunque la formación de hueso se inhibe una vez que se inicia la terapia, hay una ganancia rápida en la masa ósea que se estabiliza a una tasa de acumulación más pequeña después de 4 a 6 meses, mientras que la formación de hueso en los sitios de remodelación se inicia antes de que el tratamiento continúe hasta su finalización (74).

La mineralización del hueso mejora su densidad a los 6 meses y contribuye a mejorar la movilidad y a aliviar el dolor óseo contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes. En raras ocasiones, se ha observado un aumento en la tasa de fracturas con la terapia (80,81).

APLICACIONES CLÍNICAS DEL BIFOSFONATO

Los bifosfonatos orales e intravenosos son utilizados ampliamente para el tratamiento de la enfermedad de Paget y en oncología, así como para el tratamiento y prevención de la osteoporosis. Se indica su uso en diversas condiciones clínicas en las que la reabsorción ósea aumenta por diferentes procesos patológicos.

Su aplicación clínica se puede clasificar en tres categorías como se describe en la tabla 3; enfermedades asociadas con efectos patológicos en el esqueleto, es decir, osteopatías; asociadas con hipercalcemia; y asociadas con la calcificación de tejidos blandos, es decir, calcinosis (82,83).

Table II. Indications for bisphosphonate therapy in children

I. Hypercalcemia
Malignancy
Immobilization
Osteogenesis imperfecta
Neonatal subcutaneous fat necrosis
Familial hypocalciuric hypercalcemia
PTHrP-associated
Antenatal exposure to maternal hypercalcemia
Unknown cause
After transplantation
Bone marrow (osteopetrosis)
Kidney (oxalosis)
Liver (oxalosis, cirrhosis)
II. Osteopathy
Osteogenesis imperfecta
Juvenile osteoporosis
Neurogenic osteopenia (underuse)
Gaucher's disease
Fibrous dysplasia
Hyperphosphataemia
G-CSF therapy for congenital neutropenia
Juvenile chronic arthritis
Glucocorticoid-induced
III. Calcinosis
Myositis/fibrodysplasia ossificans
Infantile arterial calcification
Dermatomyositis
Scleroderma

Note: These disorders represent those for which at least one published citation to pediatric use exists. Complete bibliographic data are available on request.
PTHrP: Parathyroid hormone-related peptide; G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor.

Tabla 3. Aplicaciones clínicas del bifosfonato en niños/as (83).

EFFECTOS DEL BIFOSFONATO

EFFECTO EN LA CALIDAD Y FUERZA ÓSEA

La fortaleza ósea es la propiedad que le confiere resistencia a la fractura. Tanto los estudios experimentales como los estudios clínicos muestran que los bifosfonatos conservan la arquitectura y la fuerza ósea incluso meses después de su ingesta (84–86).

Existen controversias sobre la administración de altas dosis de bifosfonatos durante períodos prolongados. Varios estudios demuestran que dosis altas de BFs pueden aumentar el desarrollo de microfisuras (87). Sin embargo, otros estudios indican que los bifosfonatos mantienen la fortaleza ósea. En estudios en animales de experimentación no se ha asociado el desarrollo de fracturas con el uso prolongado de los BFs, a excepción del etidronato (88).

EFFECTO SOBRE LA DENSIDAD ÓSEA MINERAL (DMO)

El aumento de la DMO se produce por aumentos rápidos y lentos de la mineralización. Los aumentos rápidos se producen en los primeros meses, mientras que los aumentos más lentos se producen durante meses e incluso años. El lento aumento de la DMO es considerado como un efecto secundario de la supresión del recambio óseo (89).

EFFECTO EN EL RECAMBIO ÓSEO

La histomorfometría permite la valoración cuantitativa del tejido óseo mediante el recuento y medición de las variables microestructurales. De esta manera se puede obtener información acerca del recambio óseo, de la microarquitectura y de la actividad celular dinámica y estática (90).

Los resultados bioquímicos son coherentes y demuestran que el recambio óseo no se suprime por completo, pero parece estar dentro del rango inferior (en

niveles premenopáusicos) (91). La reducción del recambio óseo parece ser mayor para alendronato, ibandronato y zoledronato (92) que para risedronato o etidronato (84).

EFFECTOS EN LA REPARACIÓN DE FRACTURAS

Es de esperar que los bifosfonatos interfieran en la reparación de las fracturas, ya que reducen el remodelado óseo. Sin embargo, se describen estudios que demuestran que esto no se produce a menos que se administren dosis muy altas de bifosfonatos (93).

El tratamiento de la OI depende del grado de afectación y la severidad de cada paciente. Los fisioterapeutas, los cirujanos ortopédicos, los psicólogos, traumatólogos, pediatras y todos los profesionales sanitarios relacionados en el diagnóstico y tratamiento de la OI fomentan actividades físicas para prevenir fracturas y pérdida ósea inducida por la falta de movilidad. En muchos casos utilizan ortesis, dispositivo destinado a inmovilizar, sostener o corregir parcialmente el movimiento de una articulación. Incluso en la mayoría de los casos colocan hasta varillas intramedulares para enderezar el fémur y la tibia. No es hasta entonces cuando el paciente puede ponerse en pie y deambular (94–96).

Sin embargo, no previene la fragilidad ósea en muchos de los casos, por lo que muchos clínicos han buscado la forma de fortalecer el tejido óseo. Como hemos descrito en el apartado anterior, el bifosfonato es un potente antirresortivo cuya función es inhibir la acción del osteoclasto.

En 1998, Glorieux y cols. publicaron el efecto del bifosfonato en niños/as con OI, manifestando las bondades del pamidronato, principalmente en la disminución del dolor óseo (figs. 21 y 22). Desde entonces se generalizó el uso de BFs en el tratamiento de la OI, por lo que cada vez más niños/as con OI son medicados con BFs (97,98).



Fig. 21. Radiografía anteroposterior que muestra bandas escleróticas en la metáfisis del fémur distal en un niño de 8 años con *OI*. Este niño recibió siete ciclos de tratamiento. Las siete bandas espaciadas uniformemente demuestran que el crecimiento continuó de manera constante durante la farmacoterapia (98).

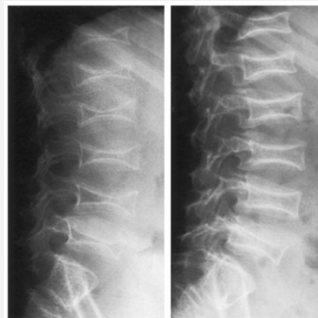


Fig. 22. Radiografías laterales de la columna vertebral de un niño de 6 años con *OI* antes (panel izquierdo) y después (panel derecho) de 18 meses de tratamiento con pamidronato. Los aumentos de la DMO de las vértebras son evidentes. La DMO antes del tratamiento fue de 0,205g/cm² y después de 18 meses de tratamiento fue de 0,371g/cm² (98).

El bifosfonato produce una disminución rápida del dolor crónico, una sensación de bienestar y un aumento rápido de la DMO (99).

Los estudios histomorfométricos óseos muestran el efecto del bifosfonato en el hueso, aumentando el espesor del hueso cortical, así como también aumentando el espesor del hueso trabecular como se muestra en la figs. 21-23 (100).

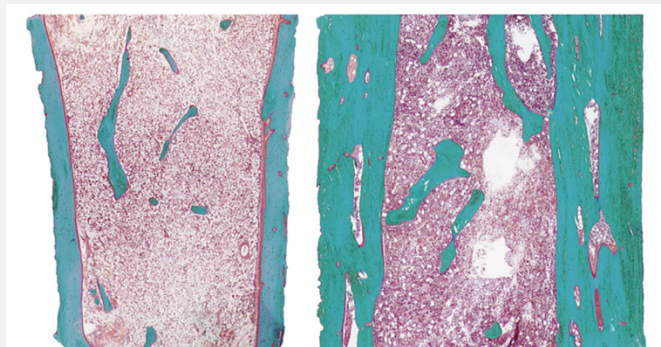


Figure 1. Iliac bone samples in a boy with Type I osteogenesis imperfecta. Left panel, sample obtained at the age of 2 years, at the time of the first pamidronate infusion. Right panel, after 3 years of pamidronate treatment. Cortical thickness more than tripled during the treatment interval.

Fig. 23. Muestras de hueso ilíaco en un niño con osteogénesis imperfecta tipo I. Panel izquierdo, muestra obtenida a la edad de 2 años, en el momento de la primera infusión de pamidronato. Panel derecho, el espesor del hueso cortical se triplicó después de 3 años de tratamiento, (48).

En los inicios existía una gran preocupación sobre los posibles efectos adversos del bifosfonato en los niños/as y su repercusión en el crecimiento y desarrollo. Afortunadamente, no se ha detectado ningún efecto adverso sobre el crecimiento hasta el momento (100,101).

Se ha planteado la posibilidad de que la osteonecrosis pueda ser una complicación de los BFs. Hasta la fecha, no se han descrito en la literatura casos de osteonecrosis en niños/as y adolescentes.

Los BFs orales exponen al hueso a bajas dosis, pero frecuentes, mientras que el BFs intravenoso actúan con menor frecuencia, pero a dosis más altas. En niños/as en crecimiento, esta diferencia lleva a características radiográficas específicas: el tratamiento oral causa una banda densa continua en las metafisis, mientras que el tratamiento intravenoso conduce a líneas metafisarias discretas (101).

El pamidronato produce aumentos en la DMO más evidente en niños/as que en adultos (102). En los niños/as, el aumento de la DMO puede atribuirse en gran medida a una reducción de la reabsorción ósea endóstica (103).

En la mayoría de los casos, la edad de inicio del tratamiento se da a los 4 años. Sin embargo, existen casos en donde se inicia el tratamiento a las 2 semanas de vida (104).

El tratamiento vía oral de los bifosfonatos tiene ventajas prácticas obvias en comparación a la administración endovenosa. Sin embargo, hay una serie de inconvenientes como la incertidumbre del cumplimiento de las tomas por parte del paciente, la biodisponibilidad baja y variable y la posibilidad de efectos secundarios gastrointestinales. Los bifosfonatos orales exponen al hueso a pequeñas dosis frecuentes de medicación, mientras que el tratamiento intravenoso actúa con menor frecuencia, pero a dosis más altas. En pacientes en crecimiento, esta diferencia lleva a características radiográficas específicas como hemos mencionado (fig. 21) (103). Actualmente se desconoce si otros efectos esqueléticos difieren entre la terapia con bifosfonatos por vía oral e intravenosa en pacientes con OI.

El tratamiento de los casos de OI tipo moderado a grave no pueden extrapolarse a las formas leves de OI. Estos pacientes tienen menos que ganar con la farmacoterapia que los tipos OI grave, simplemente porque su estado funcional es mejor, incluso sin tratamiento (48).

En una enfermedad congénita como la osteogénesis imperfecta los clínicos indican el tratamiento lo antes posible. Los resultados clínicos son prometedores si se inicia el tratamiento con bifosfonatos en los primeros 2 años de vida (105). Los efectos de los bifosfonatos en el esqueleto dependen del crecimiento, (100) por lo tanto, los adolescentes y adultos no se benefician tanto del tratamiento como los niños/as.

El bifosfonato no cura la osteogénesis imperfecta como habíamos indicado al inicio, sino que es un complemento junto con la fisioterapia, la rehabilitación y la atención ortopédica. El tratamiento con bifosfonato mejora la calidad de vida de

los pacientes que padecen OI de moderada a grave, aunque no está exento de efectos adversos.

EFECTO DEL BIFOSFONATO EN EL PROCESO ERUPTIVO

Los bifosfonatos están indicados en los niños/as con osteogénesis imperfecta (OI). Su principal mecanismo de acción es inhibir la función del osteoclasto y la reabsorción ósea (104). La erupción dental se realiza a expensas de la reabsorción del hueso alveolar para los dientes que no tienen antecesoros y para los que si los tienen a expensas de la reabsorción radicular del diente temporal. El osteoclasto es responsable de la reabsorción en ambos procesos (106).

A continuación, se describen los estudios sobre los efectos del bifosfonato en la erupción dental en animales de experimentación (Tabla 4).

ESTUDIOS REALIZADOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

AÑO	RESULTADOS	PROCESO ERUPTIVO	BIFOSFONATOS	AUTORES
2019	Fallo	Sin raíz	Zoledronato	Isawa y cols. (107)
2019	Retraso	Sin reabsorción	Zoledronato	Vargas-Franco y cols. (108)
2017	Retraso	Raíz anómala	Pamidronato	Tuncer y cols. (109)
2014	Fallo	Hipercementosis y anquilosis	Zoledronato	Lézot y cols. (110)
2014	Retraso		Ibandronate	Venkataramana V y cols. (111)
2014	Retraso		Pamidronato	Venkataramana V y cols. (112)
2015	Fallo	No se estudio	Zoledronato + RANKL	Lézot y cols. (113)
2013	Retraso	No se forma la raíz	Alendronato	Bradaschia- Correa y cols. (114)
2013	Fallo	No se forma la raíz	Aledronato	Bradaschia- Correa y cols. (115)
2010	Retraso		Zoledronato	Higara y cols. (116)
2007	Retraso	Retraso	Alendronato	Bradaschia- Correa y cols. (117)
1998	Retraso		Pamidronato	Grier y Wise. (9)

Tabla 4. Tabla de elaboración propia de los estudios en animales de experimentación. Se describen los efectos de los BFs sobre la erupción dental.

La administración de bifosfonatos en los animales de experimentación repercute en la erupción dental y en el desarrollo dentario. (9,111–113,115–117). Entre las pocas investigaciones realizadas en humanos con OI se destaca el trabajo de Vuorimies y cols. en el que, tras estudiar el desarrollo dentario, la reabsorción del diente temporal y la erupción del diente permanente, sus resultados indican que los procesos se encuentran alterados (118).

Es importante destacar que es uno de los pocos estudios junto con el estudio de Malmgren y cols. (119) que analizan el proceso eruptivo en niños/as con OI medicados y no medicados, por la dificultad de conformar un grupo de estudio con OI sin medicación (118). También es importante destacar el reciente estudio longitudinal de Del Rio Cantero y cols. (120) que indican que existe un retraso en la erupción dental asociada a la dosis acumulada de bifosfonatos.

A continuación, se describen los estudios sobre los efectos del bifosfonato en el proceso eruptivo en niños/as con OI (Tabla 5).

ESTUDIOS REALIZADOS EN NIÑOS/AS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

AÑO	AUTORES	OBJETIVOS	METODOLOGÍA	MUESTRA	CONCLUSIONES
2024	Garcete-Delvalle y cols. (121)	Estudiaron el desarrollo dentario de los premolares y la reabsorción radicular de los molares temporales.	Estudio transversal Exploración radiográfica.	26 niños/as con OI 395 control	Los niños/as con OI medicados con BFs tienen retraso en el desarrollo dentario y en la reabsorción radicular de la dentición temporal.
2024	Del Río Cantero y cols. (120)	Determinaron si los pacientes tratados con bifosfonatos tienen retraso en la erupción	Estudio longitudinal. Exploración clínica y radiográfica.	37 niños/as con OI 100 control	Los niños/as con OI medicados con bifosfonatos tienen retraso en la erupción.
2021	Malmgren B. y cols. (122)	Estudiaron el efecto del BFs en el desarrollo dentario.	Estudio descriptivo Exploración clínica y radiográfica.	55 niños/as con OI 164 control	Iniciar el tratamiento en edades tempranas aumenta el riesgo de malformaciones dentarias.
2021	Tabi y cols. (123)	Calcularon la prevalencia de agenesias y alteraciones en la erupción.	Estudio transversal Exploración clínica y radiográfica.	144 niños/as con OI	La prevalencia de agenesias varía según las variantes del colágeno y el tipo de OI.
2020	Malmgren B. y cols. (119)	Evaluaron el efecto del BFs en el desarrollo dentario y la erupción.	Estudio retrospectivo. Exploración radiográfica.	45 niños/as con OI medicados 117 niños/as con OI sin tratamiento 121 control	El tratamiento con BFs en los niños/as con OI, retrasa el desarrollo, la maduración dentaria y la erupción.
2017	Vuorimies y cols. (118)	Estudiaron el desarrollo dentario, la reabsorción radicular de la dentición temporal y la erupción.	Estudio transversal Exploración radiográfica.	22 niños/as con OI medicados 47 niños/as con OI sin medicación 50 control	Retraso en la reabsorción radicular de la dentición temporal en niños/as con OI medicados con BFs. Sin embargo, el desarrollo dentario no se encuentra alterado.
2008	Kamoun-Goldrat y cols. (124)	Determinaron el efecto del BFs en la erupción dental Estudió la emergencia clínica del diente y el desarrollo dentario.	Estudio longitudinal. Método de Hurme	33 niños/as con OI	Retraso de 1,67 años en la erupción dental en niños/as con OI medicados con BFs
2002	Malmgren B. y cols. (125)	Describieron las alteraciones dentales de los pacientes con OI.	Estudio descriptivo Exploración clínica y radiográfica.	68 niños/as con OI	Alta prevalencia de aberraciones dentarias en niños/as con OI
1999	O'Connell y cols. (56)	Evaluaron la incidencia de anomalías craneofaciales y dentales de niños/as con OI	Exploración clínica y radiográfica.	40 niños/as con OI tipo III y IV	21% retraso en el desarrollo dentario en niños/as con OI Tipo III y 23% aceleración en el desarrollo dentario en los niños/as con OI tipo IV

Tabla 5. Tabla de elaboración propia de los estudios publicados en pacientes con OI y las manifestaciones orales.

La interfase entre el FD y el hueso alveolar está cubierta por osteoclastos responsables de la formación de la vía de erupción y que pueden afectar directa o indirectamente el desarrollo dental y la reabsorción radicular del diente temporal, fig. 24 (5,126).

El bifosfonato tiene un impacto negativo en la erupción y en el desarrollo dental. Se describen múltiples alteraciones del proceso eruptivo asociadas a la farmacoterapia (106,126).

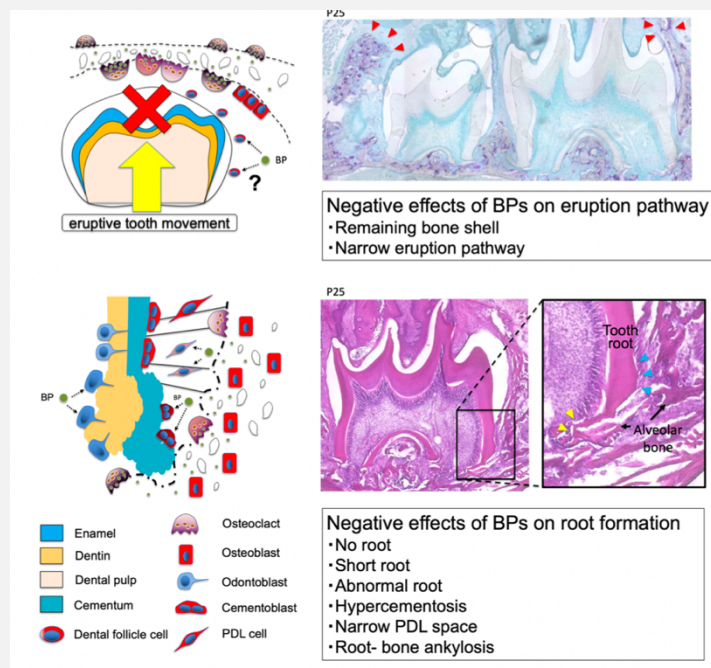


Fig. 24. Los bifosfonatos inactivan los osteoclastos, por consiguiente, inhiben la erupción dental y la formación radicular. Las imágenes histológicas corresponden al primer molar de rata tratado con zoledronato (3 mg/kg) una vez a la semana (5).

Estos hallazgos clínicos indican que el inicio de la terapia antirresortiva en niños/as con OI altera el proceso eruptivo (118,120,122)

II- ANTECEDENTES

Los bifosfonatos están indicados en los niños/as con osteogénesis imperfecta. Su principal mecanismo de acción es inhibir la función del osteoclasto y la reabsorción ósea (104). La erupción dental se realiza a expensas de la reabsorción del hueso alveolar para los dientes que no tienen antecesores y para los que si los tienen a expensas de la reabsorción radicular del diente temporal. El osteoclasto es responsable de la reabsorción de ambos procesos (106).

Los estudios en animales de experimentación demuestran que el bifosfonato retrasa la reabsorción del hueso alveolar y la reabsorción de la dentición temporal (9,117).

Autores como Vuorimies y cols., Malmgren y cols. y Del Rio Cantero y cols. indican que los procesos eruptivos se encuentran alterados (118–120).

III- JUSTIFICACIÓN

En la cavidad oral de los niños/as con osteogénesis imperfecta en periodo de crecimiento y desarrollo tienen lugar procesos fisiológicos que requieren de la acción de los osteoclastos.

Los procesos fisiológicos como la erupción dental se realizan a expensas de las células clásticas. La administración de bifosfonatos en el periodo de crecimiento y desarrollo podría alterar la exfoliación fisiológica de la dentición temporal, el desarrollo dentario y la erupción de la dentición permanente, alterándose así todo el proceso eruptivo.

Existe muy poca literatura científica que estudie el proceso eruptivo en niños/as con OI medicados con bifosfonatos, por esta razón hemos llevado a cabo la siguiente investigación.

VI- HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

En base a los ensayos clínicos en animales de experimentación se demuestra que los bifosfonatos alteran la acción del osteoclasto. El osteoclasto cumple un papel importante en el desarrollo del proceso eruptivo como indica la literatura, por lo que es de esperar que los procesos fisiológicos como el desarrollo dentario, la reabsorción radicular de la dentición temporal y la erupción dental se encuentren alterados en los niños/as con osteogénesis imperfecta medicados con bifosfonatos.

Los pocos estudios en niños/as con osteogénesis imperfecta han puesto de manifiesto que los bifosfonatos podrían alterar el proceso eruptivo, por lo que creemos que más investigación es necesaria para esclarecer dicha asociación.

HIPÓTESIS NULA

Hipótesis nula (H_0): No existen diferencias en el proceso eruptivo entre los niños/as con OI medicados con bifosfonatos y el grupo control, y si existen diferencias son debidas al azar.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Hipótesis alternativa (H_1): Existen diferencias en el proceso eruptivo entre los niños/as con OI medicados con bifosfonatos y el grupo control y estas diferencias no son debidas al azar.

V- OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Estudiar el **proceso eruptivo** (desarrollo dentario del diente permanente y reabsorción fisiológica del diente temporal) de los niños/as con osteogénesis imperfecta medicados con bifosfonatos y comparar los resultados con una muestra de grupo control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Estudiar el **desarrollo dentario** de los niños/as con osteogénesis imperfecta medicados con bifosfonatos.
- 2- Estudiar la **reabsorción radicular de la dentición temporal** de los niños/as con osteogénesis imperfecta medicados con bifosfonatos.
- 3- Estudiar la **erupción alveolar del primer molar permanente** de los niños/as con osteogénesis imperfecta medicados con bifosfonatos.
- 4- Comparar los resultados obtenidos con una muestra de grupo control con las mismas características de edad y género.

VI- MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se llevó a cabo en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) con el apoyo de la Fundación AHUCE Osteogénesis Imperfecta, concretamente con el amparo del convenio de colaboración entre la **Fundación AHUCE** y la **UCM** (2019) y dentro de la investigación relativa a la **“Contribución de las repercusiones orales y craneofaciales al diagnóstico actual de la Osteogénesis Imperfecta y a su modulación terapéutica”**, bajo la dirección del Dr. Manuel Joaquín de Nova García. (ANEXO 1)

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseña un estudio transversal, observacional y analítico de casos y controles. El grupo de estudio está conformado por los niños/as con OI medicados con bifosfonatos y el grupo control lo conforman los niños/as sin enfermedades sistémicas.

LOCALIZACIÓN, POBLACIÓN Y MUESTRA

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

La clínica odontológica del Máster de Odontopediatría de la Universidad Complutense de Madrid atiende pacientes de forma voluntaria para el tratamiento odontológico integral contando así con un grupo homogéneo de pacientes con osteogénesis imperfecta. Para el diagnóstico odontológico, de forma rutinaria se solicitaron datos de historia clínica y radiografías panorámicas.

GRUPO DE ESTUDIO

El grupo de estudio está conformado por niños/as de entre 6 y 11.9 años con diagnóstico confirmado de osteogénesis imperfecta medicados con BFs. La edad cronológica se calculó hasta con dos puntos decimales en cada niño al restar la fecha de nacimiento con la fecha de la radiografía después de la conversión de la edad con decimales.

El grupo de estudio está formado por 34 radiografías panorámicas. Al ser una enfermedad rara de incidencia de entre 6 a 20 casos por cada 100.000 nacidos vivos no se ha podido realizar un adecuado cálculo del tamaño muestral (47). Se ha tenido como referencia el estudio de Vuorimies y cols. el cual disponía una muestra de 25 niños/as con OI. (118)

La muestra se clasificó en grupos en función del género, severidad de la enfermedad y la edad. Según la severidad se agrupó en dos grupos, un primer grupo OI tipo I y el segundo grupo OI tipo II, III y IV.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN - GRUPO DE ESTUDIO

- Diagnóstico de osteogénesis imperfecta (OI)
- Edad comprendida entre 6 a 11,9 años
- Informe médico completo y actual, en el cual se incluya el tipo de OI, el tipo de antirresortivo, el peso y el periodo de administración.
- Periodo de administración del antirresortivo igual o mayor a 1 año.
- Disponibilidad de radiografía panorámica
- Consentimiento informado del tutor o representante legal
- En el caso de agenesias del 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 y 3.7 debían estar presentes los dientes contralaterales 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN - GRUPO DE ESTUDIO

- Ausencia de datos relativos a la fecha de toma de la radiografía
- Radiografías distorsionadas y/o no calibradas
- Tratamientos pulpares en 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 y 7.5
- Pacientes en tratamiento ortodóntico
- Agenesias bilaterales en el cuadrante III y IV.
- Historias clínicas incompletas.

Aplicados los criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente se muestra en la tabla 6 la distribución del grupo de estudio y del grupo control según el género y la edad.

De los 488 niños/as iniciales en el estudio, 87 se han excluido una vez aplicados los criterios de exclusión, por lo que contamos con 401 niños/as. Los 401 niños/as se distribuyen de la siguiente manera: 34 niños/as en el grupo de estudio y 367 niños/as en el grupo control. En el grupo de estudio (n34) contamos con 18 mujeres con una edad media de 8,43 y 16 varones con una edad media de 8,44; por otro lado, en el grupo control (n367) contamos con 169 mujeres con una edad media de 9,39 y 198 varones con una edad media de 9,02.

Grupos de edad	Grupo de Estudio (Mujeres) n (%)	Grupo de Estudio (Varones) n (%)	Grupo Control (Mujeres) n (%)	Grupo Control (Varones) n (%)	TOTAL n (%)
10-10.99	3 (16.7%)	-	31 (18.3%)	31 (15.7%)	65 (16.2%)
11-11.99	2 (11.1%)	3 (18.8%)	30 (17.8%)	35 (17.7%)	70 (17.5%)
6-6.99	5 (27.8%)	4 (25.0%)	5 (3.0%)	37 (18.7%)	51 (12.7%)
7-7.99	3 (16.7%)	4 (25.0%)	35 (20.7%)	30 (15.2%)	72 (18.0%)
8-8.99	3 (16.7%)	3 (18.8%)	32 (18.9%)	33 (16.7%)	71 (17.7%)
9-9.99	2 (11.1%)	2 (12.5%)	36 (21.3%)	32 (16.2%)	72 (18.0%)
Total	18 (4.5%)	16 (4.0%)	169 (42.1%)	198 (49.4%)	401 (100%)

Tabla 6. Distribución del grupo de estudio y del grupo control, según el género y la edad.

Se muestra en la tabla 7 y 8 la distribución del grupo de estudio según la severidad de la enfermedad y la dosis acumulada de BFs.

Tipo de OI	Grupo de Estudio (Mujeres) n (%)	Grupo de Estudio (Varones) n (%)	TOTAL n (%)
OI Tipo I	14 (77.8%)	12 (75.0%)	26 (76.5%)
OI Tipo III-IV	4 (22.2%)	4 (25.0%)	8 (23.5%)
TOTAL	18 (52.9%)	16 (47.1%)	34 (100%)

Tabla 7. Distribución del grupo de estudio según tipo de OI.

La mayoría de los pacientes del grupo de estudio (61.8%) han recibido una dosis de bifosfonatos ≥ 2.000 , mientras que el 38.20% restante han recibido una dosis acumulada de bifosfonatos < 2000 , como se describe en la tabla 8.

Grupo DAB	Grupo de Estudio (Mujeres) n (%)	Grupo de Estudio (Varones) n (%)	TOTAL n (%)
DAB < 2000	8 (44.4%)	5 (31.2%)	13 (38.2%)
DAB ≥ 2000	10 (55.6%)	11 (68.8%)	21 (61.8%)
TOTAL	18 (52.9%)	16 (47.1%)	34 (100%)

Tabla 8. Distribución del grupo de estudio según la dosis acumulada de bifosfonatos.

GRUPO CONTROL

La muestra del grupo control es lo más parecida al grupo de estudio en edad y género para que puedan ser comparables. Está conformada por niños/as de entre 6 y 11.9 años sin enfermedades sistémicas que reciben tratamiento odontológico integral en la Universidad Complutense de Madrid.

La edad cronológica se calculó hasta con dos puntos decimales en cada niño al restar la fecha de nacimiento con la fecha de la radiografía después de la conversión de la edad con decimales.

El grupo control está formado por 367 radiografías panorámicas que se agruparon según el género y la edad como se describe en la tabla 6.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN - GRUPO CONTROL

- Niños/as sanos sin enfermedades sistémicas
- Edad comprendida entre 6 a 11,9 años
- Disponibilidad de radiografía panorámica
- Consentimiento informado del tutor o representante legal
- En el caso de agenesias del 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 y 3.7 debían estar presentes los dientes contralaterales 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN - GRUPO CONTROL

- Ausencia de datos relativos a la fecha de toma de la radiografía
- Radiografías distorsionadas y/o no calibradas
- Tratamientos pulpares en 7.1, 7.2, 7.3, 7.4 y 7.5
- Pacientes en tratamiento ortodóntico
- Agenesias bilaterales en el cuadrante III y IV.
- Historias clínicas incompletas.

Aplicados los criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente se muestra en la tabla 9 la distribución de los grupos estudiados según las edades y el género.

GRUPO	GÉNERO (n)	EDAD		DISPERSIÓN		
		MEDIA	MEDIANA	Desv. Est	Mín	Máx
GRUPO DE ESTUDIO (mujeres)	18	8.43	8.10	1.70	6.00	11.48
GRUPO DE ESTUDIO (varones)	16	8.44	8.03	1.80	6.01	11.86
GRUPO CONTROL (mujeres)	169	9.39	9.47	1.45	6.11	11.99
GRUPO CONTROL (varones)	198	9.02	8.94	1.73	6.00	11.98

Tabla 9. Distribución del grupo de estudio según la edad y el género.

Los datos seleccionados se trataron de forma anónima siguiendo la ley de protección de datos vigente. Antes de iniciar la investigación el presente estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico San Carlos. (ANEXO 2) Todos los tutores firmaron el consentimiento informado en relación con la cesión de los datos de sus historias clínicas, permitiendo su uso para fines de investigación. (ANEXO 3)

Dos examinadores evaluaron las historias clínicas y las radiografías panorámicas de los pacientes del Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas de la UCM.

SECUENCIA DE INVESTIGACIÓN

PRIMER PASO

CALIBRACIÓN DE LAS RADIOGRAFÍAS

Todas las radiografías han sido calibradas mediante el programa *Pixel-stick*. A continuación, se explica la secuencia de calibración radiográfica (figs. 25, 26, 27 y 28).

Calibración de la radiografía:

- 124 píxeles son 20mm, $20\text{mm}/124 \text{ píxeles} = 0,1613\text{mm}$ cada píxel
- Colocamos la unidad mm
- Se nombra el número del caso ejemplo "control 1"
- El zoom tiene una escala de 0,1613 mm obtenido en el paso 1.



Fig. 25. Calibración radiográfica; primer paso: 124 píxeles son 20mm, como se aprecia en la imagen.



Fig. 26. Calibración radiográfica; segundo paso: 124 píxeles son 20mm, 20mm/124 píxeles indican que 0,1613mm corresponde a cada píxel. Se coloca la unidad en mm, como se indica en la imagen.



Fig. 27. Calibración radiográfica; tercer paso: se nombra el N° del caso ejemplo "control 1". Se Coloca la unidad en mm, como se indica en la imagen.

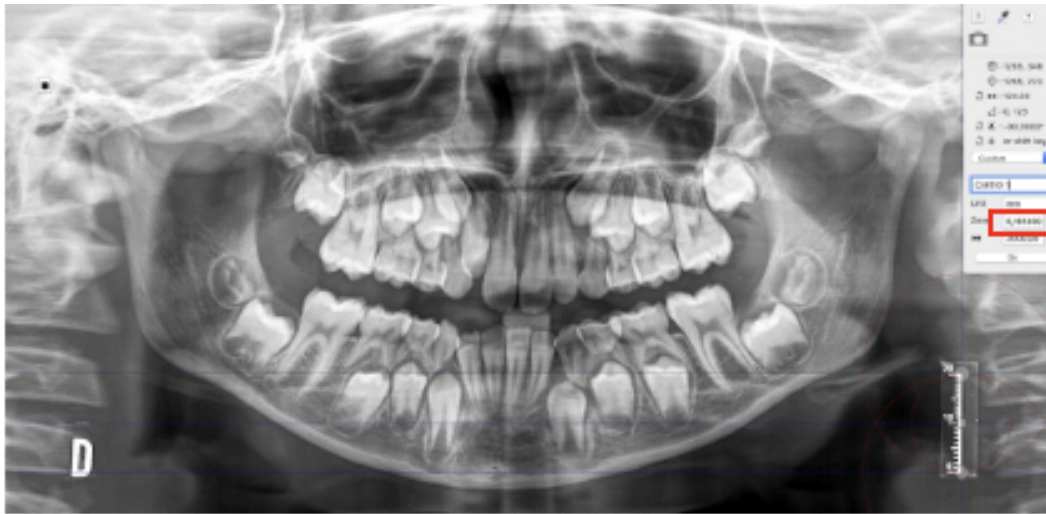


Fig. 28. Calibración radiográfica; cuarto paso: El zoom tiene una escala de 0,1613 mm obtenido en el paso 1, como se indica en la imagen.

SEGUNDO PASO

MÉTODO DE EVALUACIÓN DE LOS ESTADIOS DE DESARROLLO DENTARIO

Se estableció el desarrollo dentario del 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 y 3.7 mediante el método de Demirjian y cols. Este método se basa en la progresión de la mineralización de cada diente y la forma no depende de las estimaciones de longitud (127).

Se reconoce 8 estadios para los molares y los premolares (desde el estadio **A** hasta el estadio **H**) y se reconoce 6 estadios para los incisivos y caninos (desde el estadio **C** hasta el estadio **H**) (127). El estadio **A** corresponde a la mineralización de las cúspides en forma de uno o varios conos sin fusión y el estadio **H** corresponde a un diente totalmente desarrollado (fig. 29) (127).

Primeramente, se ha calculado los estadios de cada diente, que posteriormente se convirtieron en puntuaciones de maduración dental. Una vez calculada la maduración dental de los 7 dientes (3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 y 3.7) se ha calculado la suma de la maduración dental de los 7 dientes. Con este sumatorio se ha obtenido la edad dentaria de cada paciente mediante las estimaciones de Demirjian y cols. (127) y Feijóo y cols. (128).

ESTADIOS DE DESARROLLO DENTARIO DESCRITAS POR DEMIRJIAN

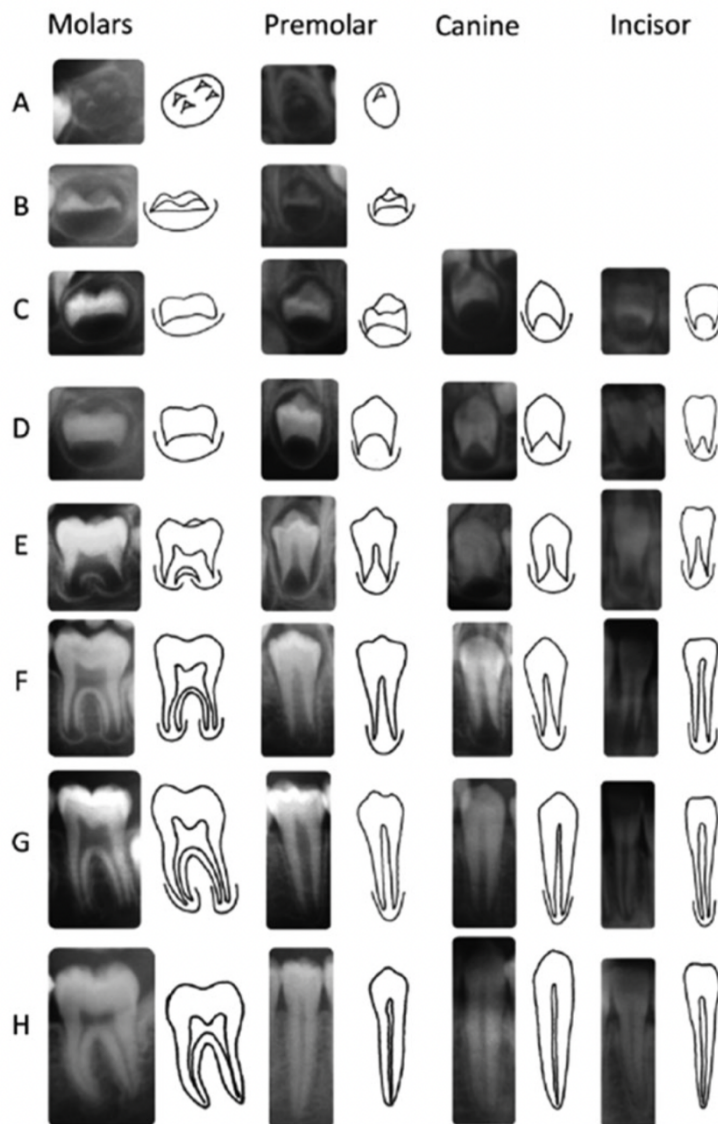


Figura 29. *Estadios del desarrollo dentario descritas por Demirjian y cols. (127).*

TERCER PASO

MÉTODO PARA VALORAR LA REABSORCIÓN RADICULAR

La reabsorción radicular de la dentición temporal del tercer cuadrante se estudió mediante dos métodos: el método de Haavikko y cols. (129) modificado por Vuorimies y cols. (118) y mediante un software que mide los píxeles señalados en la imagen previa calibración de la radiografía.

MÉTODO CUALITATIVO

El método simplificado de Haavikko y cols. (129) establece cuatro estadios de reabsorción radicular según la longitud radicular (fig. 30). Este método ha sido ampliamente utilizado en la literatura científica para medir la reabsorción radicular de la dentición temporal.

La longitud radicular se determinó desde el vértice hasta la línea amelocementaria (LAC). Las raíces de los molares tanto mesial como distal se estudiaron por separado.

A continuación, se describe gráficamente los diferentes estadios de reabsorción radicular.

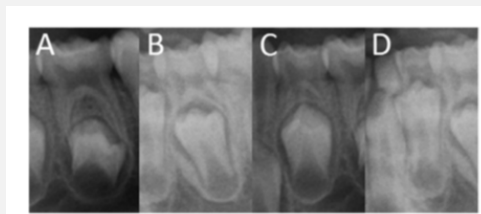


Fig. 30. Estadio de reabsorción radicular de Haavikko (129) modificado por Vuorimies cols. en 2017 (118).

A cada diente se le asignó la siguiente clasificación: 1: sin reabsorción radicular; 2: $\frac{1}{4}$ parte de la raíz está reabsorbida; 3: la mitad de la raíz está reabsorbida; 4: $\frac{3}{4}$ partes de la raíz está reabsorbida o exfoliación.

En los dientes unirradiculares como en el 7.1, 7.2 y 7.3 se asignó un valor a cada diente según el estadio. En los dientes birradiculares, como en el 7.4 y el 7.5, se asignó un estadio por cada raíz (mesial y distal) por lo que el valor máximo de puntuación es de 28 puntos. Como las raíces de los dientes birradiculares no se reabsorben de manera simétrica se estudiaron las raíces por separado (130).

MÉTODO CUANTITATIVO

Para objetivar la medición de la reabsorción radicular de los molares temporales hemos utilizado un programa informático que mide los píxeles señalados en la imagen. Previamente se ha realizado la calibración radiográfica descrita en el primer paso. Para obtener la medida en mm ha sido necesario obtener la relación entre el tamaño de píxel y mm.

Primeramente, se localizó la línea amelocementaria (LAC) (fig.31).



Fig. 31. Localización de la unión amelocementaria del primer molar temporal izquierdo señalada en rojo.

La línea amelocementaria es la zona donde termina la convexidad de la corona y deja de observarse la radio-opacidad del esmalte. Seguida de la localización de la línea amelocementaria, se localizó el plano oclusal como se observa en el siguiente gráfico (fig.32).

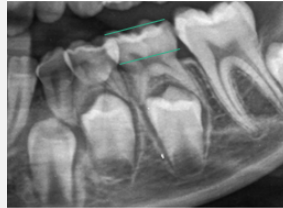


Fig. 32. La corona anatómica forma la parte más oclusal hasta la línea amelocementaria.

Una vez localizada la línea amelocementaria y el plano oclusal hemos utilizado el software “*PixelStick*” que mide los píxeles señalados en la imagen. Para obtener la medida en mm ha sido necesario obtener la relación entre el tamaño de píxel y mm.

En las siguientes figs. se describe la secuencia metodológica utilizada para la obtención de la longitud radicular mesial y distal del 7.4 y del 7.5 (figs.33, 34 y 35).



Fig. 33. Comprobación de la calibración de la radiografía. Colocando el cursor en la calibración, estos deben coincidir para pasar al siguiente paso (20mm).

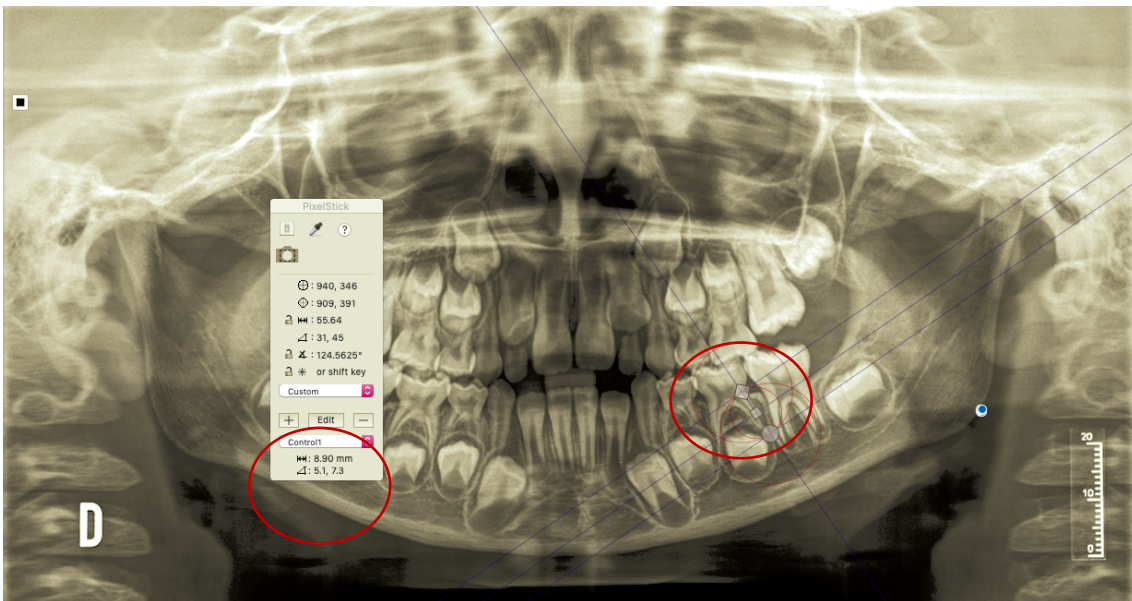


Fig. 34. Estimación de la longitud radicular distal del 7.5. En el presente caso mide 8,9mm.

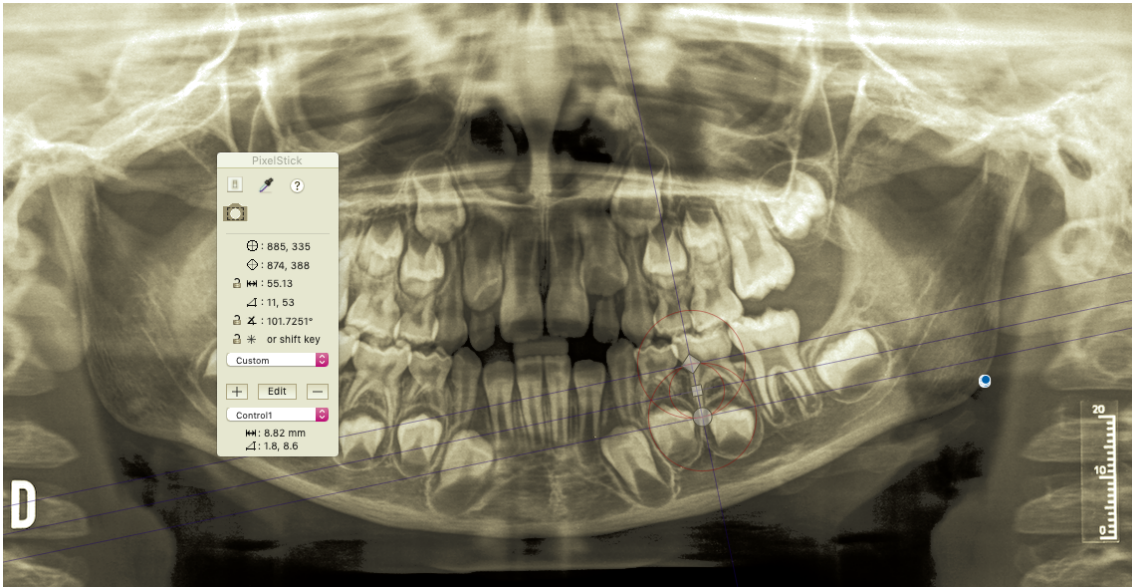


Fig.35. Estimación de la longitud radicular mesial del 7.5. En el presente caso mide 8,82mm.

CUARTO PASO

ERUPCIÓN ALVEOLAR DE LOS MOLARES PERMANENTES

Se estudió radiográficamente la erupción dentoalveolar del primer molar inferior. Se consideró la erupción alveolar del molar cuando este perfora el hueso cortical, independientemente o no de si hubiera perforado la mucosa oral, como lo han estudiado otros autores (118). Como valores de referencia hemos tomado las normas publicadas para el momento de la erupción dental de los niños/as finlandeses sanos al no haber información al respecto disponible en nuestra población. El momento de la erupción dental se consideró alterado si estaba fuera del percentil 5 o 95 (131).

QUINTO PASO

MÉTODO PARA OBTENER LA DOSIS ACUMULADA DEL BIFOSFONATO

Los pacientes han recibido BFs durante un periodo igual o mayor a 1 año. El pamidronato y el zoledronato son los dos tipos de BFs que ha recibido el grupo de estudio. Estos BFs tienen diferentes potencias antirresortivas.

Se establecieron potencias relativas de los diferentes BFs, 100 para el pamidronato y 10,000 para el zoledronato (70).

La dosis acumulada del BF se obtuvo mediante el cálculo de la dosis total recibida (mg)/peso (kg) y la multiplicación por la potencia relativa de la medicación.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES

CUALITATIVAS DICOTÓMICAS

Sexo M y V. Toma valores 0 y 1

Presencia o ausencia de osteogénesis imperfecta. Toma valores 0 y 1

CUANTITATIVAS CONTINUAS

Edad. Toma valores de 6 a 11,9

Dosis Acumulada del BFs.

Peso en kilogramos

VARIABLES DEPENDIENTES

CUANTITATIVAS CONTINUAS (ESCALA)

Longitud radicular medial (LRM)

Longitud radicular distal (LRD)

CUALITATIVAS ORDINALES

Patrón de reabsorción radicular (RR)

Sin reabsorción radicular valor 1 raíz completa, $\frac{1}{4}$ RR, $\frac{1}{2}$ RR, $\frac{3}{4}$ RR y o exfoliación. Toma valores 1, 2, 3 y 4.

Estadio de maduración dentaria, A, B, C, D, F, G y H. Toma valores 1,2,3,4,5,6,7 y 8.

Todas estas variables se han recogido en la ficha de recogida de datos. (ANEXO 4)

El análisis estadístico se ha efectuado mediante la aplicación informática: IBM-SPSS Statistics versión 25 (referencia: IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics v 25.0 for Windows; Armonk. NY. USA).

Algunas figs. han sido obtenidas mediante la programación Python. La tabulación, ordenación y limpieza de la base de datos se realizó con el programa Microsoft Excel (referencia: Microsoft Excel. (2023). Windows. Microsoft.).

TÉCNICAS Y TEST ESTADÍSTICOS EMPLEADOS

- a. Las variables cualitativas han sido descritas con tablas de frecuencias y porcentajes.
- b. Las variables cuantitativas han sido descritas mediante las herramientas habituales de centralidad (media y mediana) y de variabilidad (rango observado, desviación estándar y amplitud intercuartil).
- c. Las variables de tipo cuantitativo han sido calculadas con el objetivo principal de verificar su ajuste, o no, a la campana de Gauss. Para esta exploración se han empleado: gráficos Q-Q normal, índices de asimetría, curtosis y el test de Kolmogorov-Smirnov.
- d. Para la significación de las diferencias en medidas repetidas se ha utilizado el test Anova acompañado de la estimación del tamaño del efecto en escala R^2 .
- e. Se emplearon diagramas de dispersión y coeficientes de Pearson o Spearman (según el caso) para estudiar la relación entre parejas de variables cuantitativas.
- f. Se utilizó el test Chi-cuadrado de independencia para el cruce de variables categorías. En estos casos, el tamaño del efecto R^2 se estimó a partir del valor de la V de Cramer.
- g. Se empleó la metodología de las curvas ROC para determinar puntos de corte adecuados en función de los valores de sensibilidad, valor predictivo positivo e índice de Yuoden.

- h. El test de la T de Student (paramétrica) en caso de comparar dos muestras independientes bajo el supuesto de normalidad.
- i. El test de U de Mann-Whitney (no paramétrica) en caso de comparar dos muestras independientes bajo el supuesto de no normalidad.
- j. El test de Wilcoxon (no paramétrica) en el caso de comparar dos conjuntos de medidas pareadas (o medidas repetidas) bajo el supuesto de no normalidad.
- k. El test de Kruskal-Wallis (no paramétrica) en el caso de comparar más de dos grupos considerando independencia en las muestras bajo el supuesto de no normalidad. Junto con el test de Dunn con corrección p-valores de Holm para determinar en qué grupos se dan las diferencias.

En todos los casos se ha calculado el valor del tamaño del efecto (en escala R^2) como una forma de valorar la magnitud de las diferencias.

En todas estas pruebas estadísticas inferenciales se consideró significación cuando $p < ,05$ y alta significación cuando $p < ,01$.

FIABILIDAD INTRA E INTEROBSERVADOR

Del total de la muestra del grupo de estudio (n 34) se ha seleccionado aleatoriamente 20 casos (un 58,8%) para obtener de un N mínimo suficiente solidez estadística. Se ha optado por un criterio proporcional de una ratio 2:1 de sujetos del grupo control con respecto a los sujetos del grupo de estudio, por lo que se ha seleccionado, de nuevo aleatoriamente, a 40 sujetos de entre los 367 participantes del grupo control (un 10.9%).

Estos 60 sujetos (20 del grupo de estudio y 40 del grupo control) se han seleccionado mediante la función de muestreo aleatorio que tiene implementado SPSS-Statistics dentro de sus menús. Esta sub-muestra (N=60) ha sido estudiada en dos momentos distintos por el mismo evaluador (fiabilidad intra-observador) y por 2 evaluadores diferentes (fiabilidad inter-observador).

FIABILIDAD INTRA-OBSERVADOR

Para este estudio se ha procedido a verificar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los dos momentos temporales. Este análisis que se ha realizado con cada uno de los resultados obtenidos por el mismo observador por separado. Para ello se ha utilizado el test Anova de medidas repetidas. Además, se ha calculado el valor del tamaño del efecto como un indicador de la magnitud de las diferencias.

FIABILIDAD INTER-OBSERVADOR

Se realizan los análisis para verificar la fiabilidad (como precisión o exactitud) de las mediciones de los dos observadores. Para ello se ha comparado los valores medios del observador A con los valores medios del observador B, esperando la ausencia de diferencias significativas entre ellos. Se ha utilizado el test de la T de Student para muestras dependientes y se ha acompañado del cálculo del coeficiente de correlación entre variables, como un estimador de la magnitud de esta fiabilidad.

Se observa que en ninguna de las variables de promedio existen diferencias que alcancen la significación estadística ($p > .05$); es decir que no hay diferencias entre las mediciones realizadas por el observador B con respecto a las del observador A. Además, los coeficientes de correlación (que se pueden considerar como coeficientes de fiabilidad) que se han obtenido son tan altos que rozan la perfección ($r=1$; máxima fiabilidad). Por tanto, existen evidencias estadísticas muy sólidas para aceptar que existe un alto grado de fiabilidad inter-observador y que, por ello, los valores registrados son independientes de quien realiza las mediciones.

Por lo tanto, los resultados que se han obtenido demuestran estadísticamente de manera sólida la existencia de un alto grado de fiabilidad inter e intra observador.

VII- RESULTADOS

DESARROLLO DENTARIO, EDAD DENTARIA Y EDAD CRONOLÓGICA

1. Grupo de estudio: niños/as con osteogénesis imperfecta

1.1. Descripción del desarrollo dentario, edad dentaria y la edad cronológica del grupo de estudio.

La edad cronológica de los 34 niños/as con OI medicados con bifosfonatos analizados en este estudio fue de 8,43 ($\pm 1,77$) y la edad dentaria según las estimaciones de Demirjian y cols. ha sido de 8,77 ($\pm 1,66$) y según Feijóo y cols. ha sido de 8,35 ($\pm 1,75$). Las diferencias entre la edad dentaria y la edad cronológica indican un adelantamiento de la edad dentaria de 0,34 años según las estimaciones de Demirjian y cols. y un retraso de 0,08 años de la edad dentaria según las estimaciones de Feijóo y cols. (Tabla 10) El desarrollo dentario ha alcanzado una puntuación media de 76,63 y una mediana de 80 ($\pm 16,52$).

Grupo de Estudio	(n)	Edad		Desarrollo Dentario		Edad Dentaria	
		Media	DS	Media	DS	Edad según Demirjian y cols.	Edad según Feijóo y cols.
	34	8,43	$\pm 1,77$	76,63	16,52	8,77	8,35

Tabla 10: Edad cronológica, desarrollo dentario y edad dentaria del grupo de estudio.

Las estimaciones de Feijóo y cols. se han acercado más a la edad cronológica de los niños/as con OI en comparación con las estimaciones de Demirjian y cols.

1.2. Desarrollo dentario del grupo de estudio según el sexo.

La edad cronológica de las 18 mujeres con OI medicados con bifosfonatos analizados en este estudio fue de 8,43 ($\pm 1,75$) y la edad media de los 16 varones con OI fue de 8,44 ($\pm 1,86$), estos datos indican que tanto los varones como las mujeres que conforman el grupo de estudio tienen la misma edad.

El desarrollo dentario de los 16 varones con OI fue de 70,06 ($\pm 19,19$) y de las 18 mujeres con OI fue de 82,47 ($\pm 11,30$). Se describe un retraso de 12,41 puntos en el desarrollo dentario en los varones o un adelantamiento en las mujeres, pero sin llegar a alcanzar significación estadística ($p:0,879$). Se ha utilizado el test de Bonferroni para ajustar el nivel de significación y así evitar el error tipo I.

1.3. Desarrollo dentario del grupo de estudio según el tipo de OI

Las edades de los 26 niños/as con OI tipo I fue de 8,54 ($\pm 1,75$) y de los 8 niños/as con OI tipo III-IV fue de 8,11 ($\pm 1,92$) como se describe en la tabla 11.

		N	Media (Edad)	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
EDAD	OI Tipo I	26	8,54	$\pm 1,75$	8,30	7,08	9,70
	OI Tipo III-IV	8	8,11	$\pm 1,92$	8,10	6,39	9,37
	Total	34	8,43	$\pm 1,77$	8,10	6,88	9,70

Tabla 11: Edades de los niños/as con OI en función del tipo de OI.

Los 26 niños/as con OI tipo I han alcanzado un desarrollo dentario de 77,59 ($\pm 15,02$) y los 8 niños/as con OI tipo III-IV han alcanzado un desarrollo dentario de 73,5 ($\pm 21,58$) como se describe en la tabla 12 y fig. 36. Se describe un retraso de 4,09 puntos en el desarrollo dentario en niños/as con OI tipo III-IV al compararlos con el grupo OI tipo I, pero sin llegar a alcanzar significación estadística.

		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Desarrollo Dentario	OI Tipo I	26	77,59	$\pm 15,02$	80,00	73,20	89,50
	OI Tipo III-IV	8	73,50	$\pm 21,58$	79,25	51,80	93,40
	Total	34	76,63	$\pm 16,52$	80,00	59,90	90,40

Tabla 12: Desarrollo dentario de los niños/as con OI en función del tipo de OI.

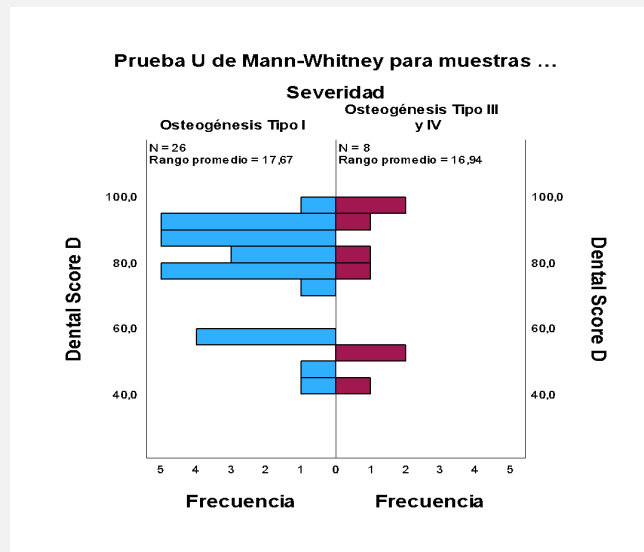


Fig. 36: Análisis comparativo del desarrollo dentario y los tipos de OI.

En cuanto a la edad dentaria y la edad cronológica, se han controlado los sesgos posibles introducidos en el diseño del estudio, ya que la edad varía entre los grupos estudiados. No se observan grandes diferencias entre los grupos. Se describe un adelantamiento de la edad dentaria de 0,23 años en el grupo de OI tipo I y de 0,67 años en el grupo de OI tipo III-IV, según las estimaciones de Demirjian y cols. En las estimaciones de Feijóo y cols. se describe un retraso de 0,13 años en el grupo de OI tipo I y de 0,07 años en el grupo de OI tipo III-IV, como se describe en la tabla 13 y 14.

Los resultados indican que pese a que existan diferencias entre los subgrupos estudiados no se describen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de OI tipo I y OI tipo III-IV.

Edad dentaria		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Estimación de la edad según Demirjian y cols.	OI Tipo I	26	8,77	±1,67	8,25	7,60	9,70
	OI Tipo III-IV	8	8,78	±1,76	8,35	7,30	10,15
	Total	34	8,77	±1,66	8,35	7,50	9,80

Tabla 13: Edad dentaria subgrupo tipo de OI, según las estimaciones de Demirjian y cols.

Edad dentaria		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Estimación de la edad según Feijóo y cols.	OI Tipo I	26	8,41	±1,68	8,15	7,50	9,50
	OI Tipo III-IV	8	8,18	±2,09	8,15	6,20	9,85
	Total	34	8,35	±1,75	8,15	6,80	9,60

Tabla 14: Edad dentaria subgrupo tipo de OI, según las estimaciones de Feijóo y cols.

1.4. Desarrollo dentario según la dosis acumulada de bifosfonato (DAB)

Se agrupa en dos subgrupos a los niños/as con OI en función de la dosis acumulada de bifosfonatos. Un grupo conformado por 13 (38,2%) niños/as que han recibido < 2.000 dosis acumulada de bifosfonatos y otro grupo con 21 (61,8%) niños/as que han recibido \geq 2.000 dosis acumulada de bifosfonatos.

No parecen existir diferencias entre el desarrollo dentario, la edad dentaria y la edad cronológica en función de la dosis acumulada de bifosfonatos de cada niño/a con OI. En cuanto a las diferencias entre la edad cronológica y la edad dentaria, según Demirjian y cols. existe un adelantamiento de la edad dentaria de 0,30 años en los niños con <2.000 DAB y 0,36 años en los niños con \geq 2.000 DAB. Sin embargo, con las estimaciones de Feijóo y cols. se describe un retraso

de 0,01 años en los niños/as con <2.000 DAB y un retraso de 0,13 años en los niños/as con ≥ 2.000 DAB.

Los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Por lo tanto, se concluye que la dosis recibida de bifosfonatos de cada niño/a con OI medicado con BFs no guarda relación con la diferencia entre la edad dentaria y la edad cronológica, independientemente de que sea calculada en base a las estimaciones de Demirjian y cols. o Feijóo y cols.

2. Grupo control: niños/as sanos

2.1. Descripción del desarrollo dentario, edad dentaria y la edad cronológica del grupo control.

La edad cronológica de los 367 niños/as sanos fue de 9,19 ($\pm 1,62$) y la edad dentaria según las estimaciones de Demirjian y cols. fue de 9,74 ($\pm 1,63$) y según Feijóo y cols. fue de 9,36 ($\pm 1,62$). Las diferencias entre la edad dentaria y la edad cronológica indican un adelantamiento de la edad dentaria de 0,55 años según las estimaciones de Demirjian y cols. y de 0,17 años según las estimaciones de Feijóo y cols.

El desarrollo dentario de los 367 niñas/as del grupo control ha alcanzado una puntuación media de 84,48; mediana de 88 y una desviación estándar de 12,84 como se indican en la tabla 15.

Control	(n)	Edad		Desarrollo Dentario		Edad Dentaria	
		Media	DS	Media	DS	Edad según Demirjian y cols.	Edad según Feijóo y cols.
	367	9,19	$\pm 1,62$	84,48	$\pm 12,84$	9,74	9,36

Tabla 15: Edad cronológica, desarrollo dentario y edad dentaria del grupo control.

2.2. Desarrollo dentario del grupo control según el sexo.

La edad cronológica de las 169 mujeres del grupo control analizados en este estudio fue de 9,39 ($\pm 1,45$) y la edad media de los 198 varones del grupo control fue de 9,02 ($\pm 1,74$). Estos datos indican que las mujeres tienen 0,37 años más que los varones.

El desarrollo dentario de los 198 varones fue de 80,72 ($\pm 15,18$) y de las 169 mujeres fue de 88,88 ($\pm 7,28$). Se describe un retraso de 8,16 ($p:0,00$) en el desarrollo dentario en los varones o un adelantamiento en las mujeres y estas

diferencias son estadísticamente significativas. Se ha utilizado el test de Bonferroni para ajustar el nivel de significación y así evitar el error tipo I.

3. Análisis comparativo

3.1 Niños/as con OI y el niños/as sanos

Las edades de los 34 niños/as con OI fue de 8,43 ($\pm 1,77$) y de los 367 niños/as del grupo control fue de 9,19 ($\pm 1,62$). Los niños/as del grupo control tienen 0,76 años más que los niños/as del grupo de estudio, como se describe en la tabla 16.

	(n)	Media (Edad)	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Edad	Grupo Control	367	9,19	$\pm 1,62$	9,33	7,83	10,39
	Grupo de Estudio	34	8,43	$\pm 1,77$	8,10	6,88	9,70
	Total	401	9,13	$\pm 1,65$	9,24	7,78	10,35

Tabla 16: Edades del grupo de estudio y del grupo control

El desarrollo dentario de los 34 niños/as del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 76,63 ($\pm 16,52$), mientras que el desarrollo dentario de los 367 niñas/as del grupo control ha alcanzado una puntuación media de 84,48 ($\pm 12,84$). Se encuentra una diferencia de 7,85 puntos. Al igualar la diferencia de edades entre los grupos, se describe una diferencia en el desarrollo dentario de 0,95 puntos, lo que indica un retraso de 0,95 puntos en el desarrollo dentario en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos. La diferencia es pequeña, pero es estadísticamente significativa ($p:0,003$) (Tabla 17 y fig. 37).

		(n)	Media (Edad)	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Desarrollo Dentario	Grupo Control	367	84,48	±12,84	88,20	81,20	93,70
	Grupo de Estudio	34	76,63	±16,52	80,00	59,90	90,40
	Total	401	83,81	±13,35	88,20	80,20	93,50

Tabla 17: Desarrollo dentario del grupo de estudio y del grupo.

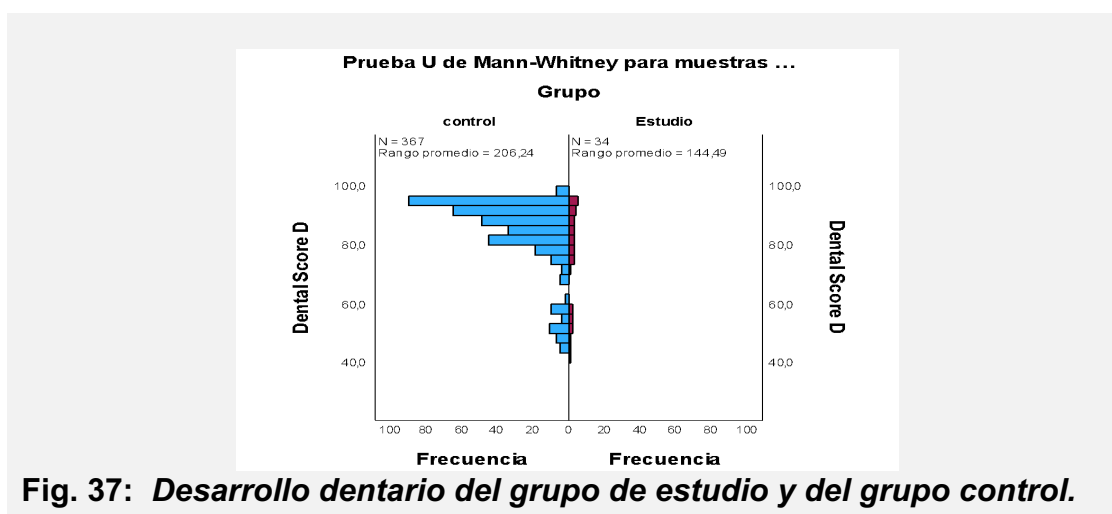


Fig. 37: Desarrollo dentario del grupo de estudio y del grupo control.

Al analizar globalmente la edad dentaria estimada en base a las tablas de Demirjian y cols. y la edad cronológica, se describe un adelantamiento de la edad dentaria de 0,34 años en el grupo de estudio y 0,55 años en el grupo control. Pero analizando por subgrupos de edades, estos valores varían, encontrando siempre un adelantamiento de la edad dentaria en el grupo control y retraso/adelantamiento de la edad dentaria en el grupo de estudio, manifestándose una mayor variabilidad en el grupo de estudio.

Del mismo modo se ha analizado la edad dentaria estimada en base a las tablas de Feijóo y cols. y la edad cronológica. En este caso se aproxima la edad dentaria a la edad cronológica, tan solo se observa un ligero adelantamiento de **0,008** años en el grupo de estudio y **0,17** años en el grupo control.

Los valores presentados en las tablas 18 y 19 corresponden a las estimaciones de la edad dentaria y la fig. 38 muestra la relación positiva entre la edad cronológica y la edad dentaria en las estimaciones de Demirjian y cols. y Feijóo y cols. en todos los subgrupos estudiados.

		N	Media (Edad)	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Estimación de la edad según Demirjian y cols.	Grupo Control	367	9,74	±1,63	9,70	8,40	10,90
	Grupo Estudio	34	8,77	±1,66	8,35	7,50	9,80
	Total	401	9,66	±1,66	9,50	8,30	10,90

Tabla 18: Edad dentaria del grupo de estudio y del grupo control según las estimaciones de Demirjian y cols.

		N	Media (Edad)	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Estimación de la edad según Feijóo y cols.	Grupo Control	367	9,36	±1,62	9,60	8,30	10,60
	Grupo Estudio	34	8,35	±1,75	8,15	6,80	9,60
	Total	401	9,28	±1,65	9,40	8,20	10,50

Tabla 19: Edad dentaria del grupo de estudio y del grupo control según las estimaciones de Feijóo y cols.

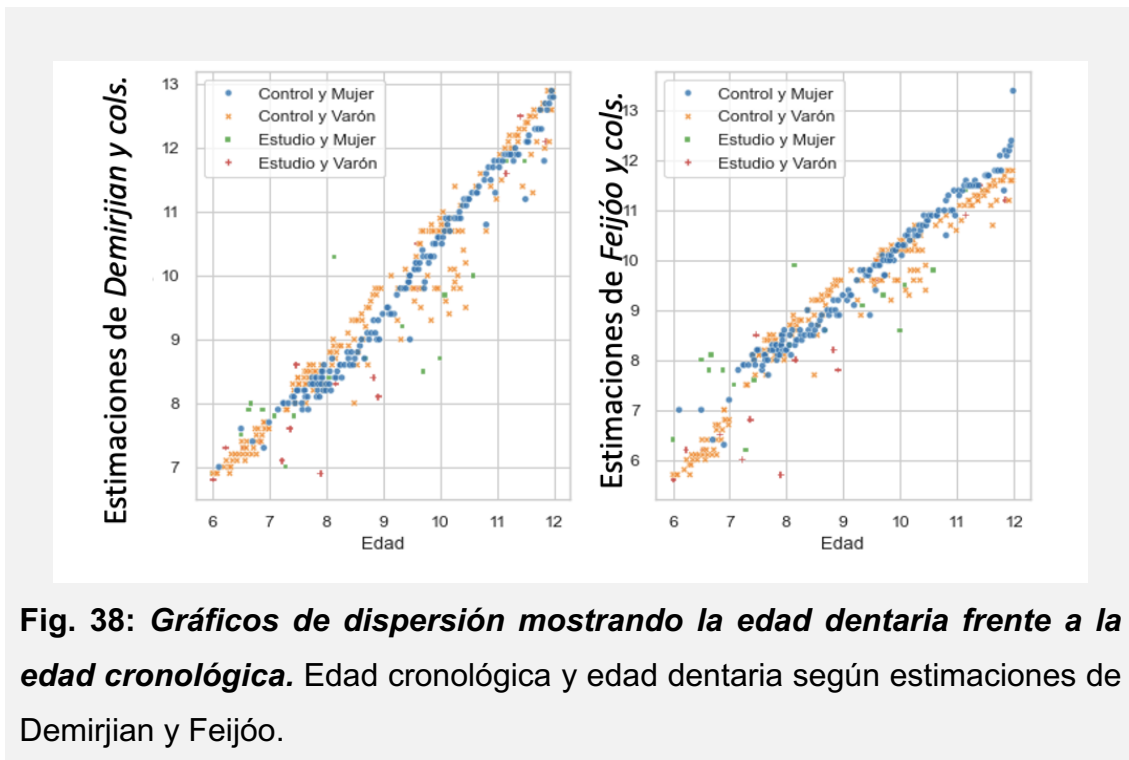


Fig. 38: Gráficos de dispersión mostrando la edad dentaria frente a la edad cronológica. Edad cronológica y edad dentaria según estimaciones de Demirjian y Feijóo.

3.2 Desarrollo dentario subgrupo niños/as con OI y niños/as sanos en función de sexo

3.2.1 Subgrupo por sexo: mujeres del grupo de estudio y mujeres del grupo control

El desarrollo dentario de las 18 mujeres del grupo de estudio con edad media 8,43 ($\pm 1,75$) ha alcanzado una puntuación media de 82,47 ($\pm 11,30$), mientras que el desarrollo dentario de las 169 mujeres del grupo control con edad media 9,39 ($\pm 1,45$) ha alcanzado una puntuación media de 88,88 ($\pm 7,28$), como se describe en la tabla 20 y la fig. 39. Se encuentra un retraso en el desarrollo dentario de 6,41 puntos en las mujeres del grupo de estudio, pero una vez igualadas las edades, se encuentra un retraso en el desarrollo dentario de 1,72 puntos en las mujeres con OI y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p: 0,010$).

MUJERES		N	Media (Edad)	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Desarrollo Dentario	Grupo control	169	88,88	±7,28	91,40	83,40	95,00
	Grupo de Estudio	18	82,47	±11,30	84,60	77,20	90,40
	Total	187	88,27	±7,95	91,10	83,10	94,90

Tabla 20: Desarrollo dentario de las mujeres del grupo de estudio y del grupo control.

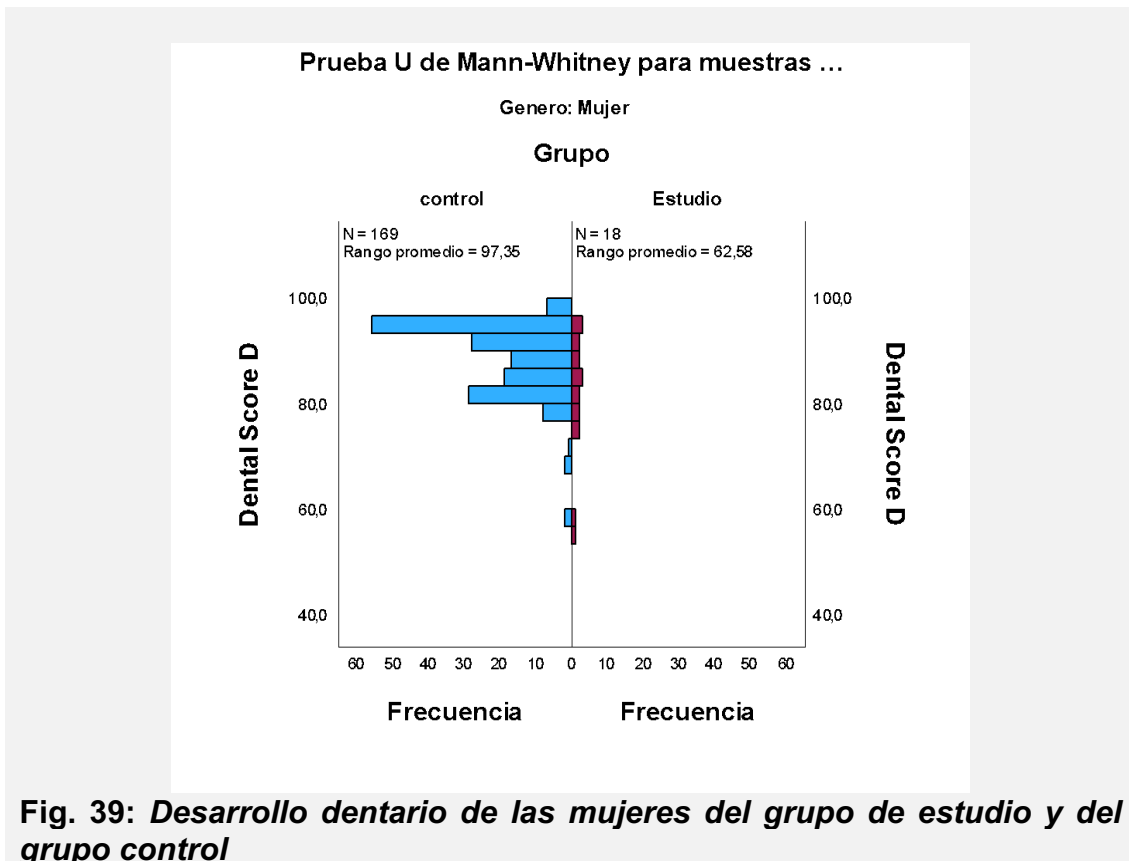


Fig. 39: Desarrollo dentario de las mujeres del grupo de estudio y del grupo control

3.2.2 Subgrupo por sexo: varones del grupo de estudio y varones del grupo control

El desarrollo dentario de los 16 varones del grupo de estudio con edad media de 8,44 ($\pm 1,86$), ha alcanzado una puntuación media de 70,06 ($\pm 19,19$), mientras que el desarrollo dentario de los 198 varones del grupo control con edad media 9,02 ($\pm 1,74$) ha alcanzado una puntuación media de 80,72 ($\pm 15,18$), como se muestra en la tabla 21 y la fig. 40. Se encuentra una diferencia de 10,66 puntos, pero una vez igualadas las edades, se encuentra un retraso en el desarrollo dentario de 5,8 puntos en los varones con OI medicados con bifosfonatos y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p:0,31$).

VARONES		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Desarrollo dentario	Grupo control	198	80,72	$\pm 15,18$	87,20	76,40	91,60
	Grupo de Estudio	16	70,06	$\pm 19,19$	74,50	51,80	89,20
	Total	214	79,92	$\pm 15,71$	86,70	75,10	91,60

Tabla 21: Desarrollo dentario de los varones del grupo de estudio y del grupo control.

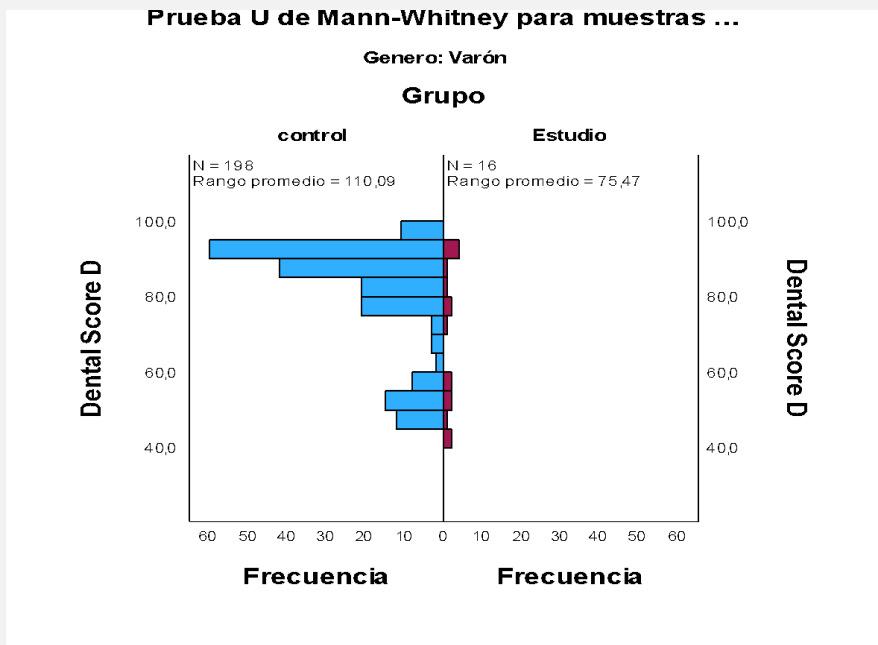


Fig. 40: Desarrollo dentario de los varones del grupo de estudio y del grupo control.

En la tabla 22 y en la fig. 41 se muestran la edad cronológica y el desarrollo dentario de los diferentes subgrupos analizados.

	N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Edad	Grupo Control (mujeres)	169	9,39	±1,45	9,47	8,06	10,51
	Grupo Control (varones)	198	9,02	±1,74	8,94	7,63	10,26
	Grupo OI (mujeres)	18	8,43	±1,75	8,10	6,88	10,00
	Grupo OI (varones)	16	8,44	±1,86	8,03	7,03	9,60
	Total	401	9,13	±1,65	9,24	7,78	10,35
Desarrollo dentario (DD)	Grupo Control (mujeres)	169	88,88	±7,28	91,40	83,40	95,00
	Grupo Control (varones)	198	80,72	±15,18	87,20	76,40	91,60
	Grupo OI (mujeres)	18	82,47	±11,30	84,60	77,20	90,40
	Grupo OI (varones)	16	70,06	±19,19	74,50	51,80	89,20
	Total	401	83,81	±13,35	88,20	80,20	93,50

Tabla 22: Desarrollo dentario del grupo de estudio y del grupo control agrupados por sexo.

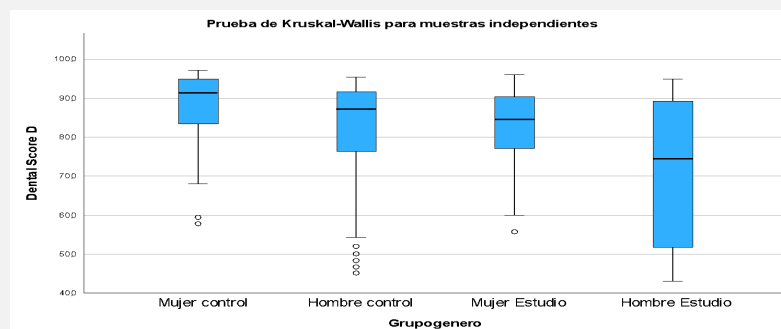


Fig. 41: Desarrollo dentario del grupo de estudio y grupo control agrupados por sexo

A continuación, se presenta la tabla 23 y 24 que resume las principales diferencias encontradas entre los grupos. Se describe un retraso en el desarrollo dentario muy leve en los niños/as con OI, imperceptible clínicamente, y aunque esta diferencia es muy pequeña es estadísticamente significativa.

Desarrollo Dentario Grupo de Estudio y Grupo Control	Grupo Control	Grupo de Estudio	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	Retraso o adelantamiento	(p)
	84,48	76,63	7,85	0,95	Retraso del DD en los niños/as con OI	0,003
Desarrollo Dentario Grupo de Estudio (mujeres) y Grupo Control (mujeres)	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	Retraso o adelantamiento	(p)
	88,88	82,47	6,41	1,72	Retraso del DD en las mujeres con OI	0,010
Desarrollo Dentario Grupo de Estudio (varones) y Grupo Control (varones)	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	Retraso o adelantamiento	(p)
	80,72	70,06	10,66	5,8	Retraso del DD en los varones con OI	0,31
Desarrollo Dentario Grupo OI tipo I y OI tipo III-IV	OI tipo I	OI tipo III-IV	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	Retraso o adelantamiento	(p)
	77,59	73,5	4,09		Retraso del DD en los niños/as con OI tipo III-IV	> 0,05

Tabla 23: Síntesis comparativa del desarrollo dentario de los grupos y de los subgrupos

En cuanto a las diferencias entre la edad cronológica y la edad dentaria, estas diferencias son inferiores a $\pm 0,55$ años en todos los grupos analizados por lo que se concluye que la edad dentaria está muy cerca a la edad cronológica y que tanto las estimaciones de Demirjian y cols. como las estimaciones de Feijóo y cols. se aproximan a la edad cronológica como se describe en la tabla 24.

		Edad Cronológica	Edad Denaria	Diferencia	Retraso o adelantamiento de la edad dentaria
Estimación de la edad según Demirjian y cols.	Grupo Control	9,19	9,74	0,55	Adelantamiento de 0,55 años de la edad dentaria en el grupo control.
	Grupo de Estudio	8,43	8,77	0,34	Adelantamiento de 0,34 años de la edad dentaria en el grupo de estudio.
Estimación de la edad según Feijóo y cols.	Grupo Control	9,19	9,36	0,17	Adelantamiento de 0,17 años de la edad dentaria en el grupo control.
	Grupo de Estudio	8,43	8,35	0,008	Retraso de 0,008 años de la edad dentaria en el grupo de estudio.

Tabla 24: Síntesis comparativa de la edad cronológica y la edad dentaria entre los grupos.

REABSORCIÓN RADICULAR DE LA DENTICIÓN TEMPORAL

1. Grupo de estudio: niños/as con osteogénesis imperfecta

1.1. Estudio de la reabsorción radicular de la dentición temporal con el método cualitativo

1.1.1 Dentición temporal completa

La reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de los 34 niños/as con OI medicados con BFs ha alcanzado 16,53 puntos ($\pm 5,85$).

La exfoliación de los 5 dientes temporales de los niños/as con OI medicados con BFs se produce a los 11,16 años, dato obtenido mediante la curva ROC y la edad cronológica.

1.1.2 Dientes unirradiculares

La reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares de los 34 niños/as con OI medicados con BFs ha alcanzado 9,09 puntos ($\pm 2,30$). En 8 casos se ha producido la exfoliación de los 3 dientes unirradiculares, como se describe en las figs. 42-49.

La exfoliación de los 3 dientes unirradiculares de los niños/as con OI medicados con BFs se produce a los 10,58 años, dato obtenido mediante la curva ROC y utilizando distintos puntos de corte de la edad cronológica.



Fig. 42: (Caso 1) Exfoliación completa de la dentición temporal grupo de estudio. Paciente varón de 11, 16 años con DAB 3500.

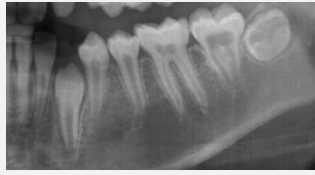


Fig. 43: (Caso 2) Exfoliación completa de la dentición temporal grupo de estudio. Paciente varón 11, 41 años con DAB 82,19.

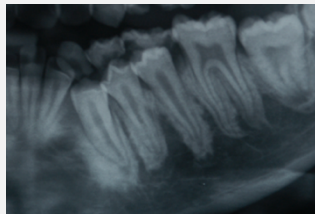


Fig. 44: (Caso 3) Exfoliación completa de la dentición temporal grupo de estudio. Paciente varón de 11, 86 años con DAB 7,295.

En el caso presentado en la fig. 45 se observa que pese a obtener la puntuación máxima que indica la reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares, el 7.3 persiste pese a encontrarse el diente sucesor (3.3) en un desarrollo dentario muy avanzado. En el caso presentado en la fig. 46 sucede lo mismo que en el caso descrito anteriormente.

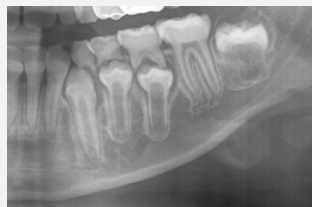


Fig. 45: Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares. Grupo de estudio. Paciente mujer de 8,14 años con DAB 264.

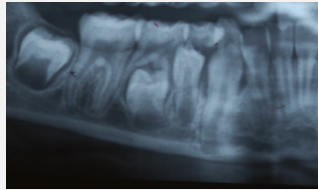


Fig. 46: *Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares.* Grupo de estudio. Paciente mujer de 9,34 años con DAB 12.818.

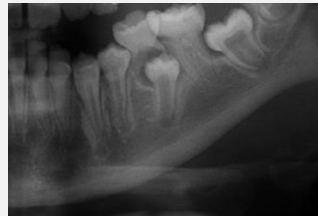


Fig. 47: *Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares.* Grupo de estudio. Paciente mujer de 10,58 años con DAB 723,68.



Fig. 48: *Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares.* Grupo de estudio. Paciente mujer de 11,16 años con DAB 1.050,44.



Fig. 49: Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares. Grupo de estudio. Paciente mujer de 11,48 años con DAB 7.358.

1.1.3 Dientes birradiculares

La reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares de los 34 niños/as con OI medicados con BFs ha alcanzado 7,44 puntos ($\pm 3,89$). Se han estudiado las raíces mesial y distal del primer y segundo molar temporal por separado. En 3 niños/as con OI se ha producido la reabsorción radicular completa del 7.4 y 7.5. Estos casos se describen en las figs. 42 (caso 1), 43 (caso 2) y 44 (caso 3).

La exfoliación de los 2 dientes birradiculares de los niños/as con OI medicados con BFs se produce a los 11,16 años, dato obtenido mediante la curva ROC y utilizando distintos puntos de corte de la edad cronológica.

1.2 Estudio de la reabsorción radicular de la dentición temporal con el método cuantitativo

1.2.1 Longitud radicular del primer molar temporal inferior

La longitud radicular media de la raíz mesial fue de 3,36mm ($\pm 1,92$) y la longitud radicular media de la raíz distal fue de 3,46mm ($\pm 1,83$). Se muestran los valores de las longitudes radiculares en la tabla 25 estratificados por grupo de edades.

Variable	Grupos de Edad	Grupo de Estudio	
		Mujer (mm)	Varón (mm)
LRD 7.4	6-6.99	3.82 (± 1.07)	3.93 (± 0.95)
	7-7.99	5.20 (± 2.01)	4.96 (± 1.24)
	8-8.99	3.31 (± 1.31)	5.05 (± 0.72)
	9-9.99	2.30 (± 0.96)	3.61 (± 0.23)
	10-10.99	2.20 (± 2.06)	-
	11-11.99	1.49 (± 2.11)	0.34 (± 0.59)
LRM 7.4	6-6.99	4.30 (± 1.19)	4.58 (± 1.12)
	7-7.99	4.82 (± 1.53)	5.16 (± 1.52)
	8-8.99	3.02 (± 1.60)	3.85 (± 1.48)
	9-9.99	2.18 (± 1.03)	3.22 (± 1.10)
	10-10.99	1.78 (± 1.59)	-
	11-11.99	0.97 (± 1.37)	0.27 (± 0.47)

Tabla 25: Longitud de las raíces mesial y distal del primer molar temporal inferior de los niños/as con OI medicados con BFs.

1.2.2 Longitud radicular del segundo molar temporal inferior

Las medias disminuyen a medida que los niños/as tienen más edad, pero pese a llegar a edades más avanzadas se describen valores altos. La longitud radicular media de la raíz mesial fue de 4,28mm ($\pm 1,81$) y la longitud radicular media de la raíz distal fue de 5,20mm ($\pm 2,03$). La variabilidad en las medidas, como lo demuestran las desviaciones estándares en la tabla 26, subraya las diferencias individuales en la longitud radicular del segundo molar inferior.

Variable	Grupos de Edad	Grupo de Estudio	
		Mujer (mm)	Varón (mm)
LRD 7.5	6-6.99	5.49 (± 1.12)	5.14 (± 1.07)
	7-7.99	6.53 (± 2.10)	5.62 (± 2.08)
	8-8.99	5.61 (± 2.13)	6.64 (± 1.48)
	9-9.99	5.44 (± 0.21)	6.13 (± 0.36)
	10-10.99	5.38 (± 1.71)	-
	11-11.99	4.71 (± 0.83)	0.38 (± 0.66)
LRM 7.5	6-6.99	5.68 (± 1.19)	4.65 (± 0.97)
	7-7.99	5.55 (± 1.82)	5.26 (± 1.35)
	8-8.99	4.99 (± 2.12)	5.23 (± 1.00)
	9-9.99	6.66 (± 0.27)	4.39 (± 0.65)
	10-10.99	4.65 (± 1.03)	-
	11-11.99	6.15 (± 0.06)	0.56 (± 0.98)

Tabla 26: Longitud de las raíces mesial y distal del segundo molar temporal inferior de los niños/as con OI medicados con BFs.

1.3 Reabsorción radicular de la dentición temporal de los niños/as con OI según el sexo.

Como ya se describió en el apartado anterior, la edad cronológica de las 18 mujeres con OI medicados con bifosfonatos analizados en este estudio fue de 8,43 ($\pm 1,75$) y la edad media de los 16 varones con OI fue de 8,44 ($\pm 1,86$). Estos datos indican que tanto los varones como las mujeres que conforman el grupo de estudio tienen la misma edad.

1.3.1 Método de estudio cualitativo

1.3.1.1 Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales

La reabsorción radicular de los 5 dientes temporales en las mujeres con OI ha alcanzado una puntuación de 16,39 ($\pm 5,79$) y en los varones con OI ha alcanzado valores de 16,69 ($\pm 6,11$). Se encuentra un retraso de 0,30 puntos en las mujeres ($p > 0,05$) sin llegar a alcanzar significación estadística.

1.3.1.2 Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares

La reabsorción radicular de los 3 dientes temporales unirradiculares en las mujeres con OI ha sido de 9,28 puntos ($\pm 2,44$) y en los varones con OI ha sido de 8,88 ($\pm 2,19$). Se encuentra un retraso de 0,40 puntos en los varones ($p > 0,05$) sin llegar a alcanzar significación estadística.

1.3.1.3 Reabsorción radicular de los dientes birradiculares

La reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares en las mujeres con OI ha alcanzado una puntuación de 7,11 ($\pm 3,61$) y en los varones con OI ha alcanzado valores de 7,81 ($\pm 4,28$). Se encuentra un retraso de 0,70 puntos en las mujeres ($p > 0,05$) sin llegar a alcanzar significación estadística.

1.3.2 Método de estudio cuantitativo

La longitud radicular media de la raíz mesial del 7.4 fue de 3,15mm ($\pm 1,81$) y de la raíz distal fue de 3,27mm ($\pm 1,79$) en las mujeres con OI y en los varones con OI los valores promedios de la raíz mesial fue de 3,61mm ($\pm 2,07$) y la raíz distal fue de 3,68mm ($\pm 1,91$).

Los valores de las raíces del 7.5 fueron más altos. Se encuentra una longitud radicular media de la raíz mesial de 5,53mm ($\pm 1,33$) y de la raíz distal de 5,57mm ($\pm 1,41$) en las mujeres con OI y en los varones con OI los valores promedios han sido para la raíz mesial 4,11mm ($\pm 2,01$) y para la raíz distal 4,77mm ($\pm 2,55$).

En cuatro casos la longitud radicular del 7.4 fue de 0mm, en dos mujeres de 10,58 y 11,16 años y en dos varones de 11,16 y 11,46 años. Sin embargo, solo en dos casos la longitud radicular del 7.5 fue de 0mm y corresponden a dos varones de 11,16 y 11,46 años.

Se describe un retraso en la reabsorción radicular de 0,41mm en la raíz mesial ($p: 0,489$) y de 0,46mm en la raíz distal ($p: 0,368$) del primer molar temporal en los varones, pero sin alcanzar significación estadística. En cuanto a la reabsorción radicular del segundo molar temporal, se describe un retraso de 0,8mm en la raíz

mesial (p:0,064) y de 1,42mm en la raíz distal (p:0,569) en los varones, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas.

A continuación, se presentan las tablas 27 y 28 que resumen las principales diferencias encontradas entre los grupos en función del sexo.

	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales	16,39 puntos	16,69 puntos	0,30 puntos	>0,05	No se describen diferencias en la RR de los 5 dientes temporales en las mujeres y los varones del grupo de estudio.
	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
Reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares	9,28 puntos	8,88 puntos	0,40 puntos	>0,05	No se describen diferencias en la RR de los 3 dientes unirradiculares en las mujeres y los varones del grupo de estudio.
	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
Reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares	7,11 puntos	7,81 puntos	0,70 puntos	>0,05	No se describen diferencias en la RR de los 2 dientes birradiculares en las mujeres y los varones del grupo de estudio.

Tabla 27: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular del grupo de estudio en función del sexo con el método cualitativo.

	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
LRM 7.4	3,15mm	3,61mm	0,41mm	>0,05	No se describen diferencias en la RR de la raíz mesial del 7.4 en las mujeres y los varones del grupo de estudio.
	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
LRD 7.4	3,27mm	3,68mm	0,46mm	>0,05	No se describen diferencias en la RR de la raíz distal del 7.4 en las mujeres y los varones del grupo de estudio.
	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
LRM 7.5	5,53mm	4,11mm	0,8mm	>0,05	No se describen diferencias en la RR de la raíz mesial del 7.5 en las mujeres y los varones del grupo de estudio.
	Grupo de Estudio (mujeres)	Grupo de Estudio (Varones)	Diferencia	(p)	Retraso o adelantamiento
LRD 7.5	5,57mm	4,77mm	1,42mm	>0,05	No se describen diferencias en la RR de la raíz distal del 7.5 en las mujeres y los varones del grupo de estudio.

Tabla 28: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular del grupo de estudio en función del sexo con el método cuantitativo.

No se describen diferencias con el método cualitativo ni con el método cuantitativo en la reabsorción radicular de la dentición temporal en las mujeres y los varones del grupo de estudio.

1.4 Reabsorción radicular de la dentición temporal de los niños/as con OI según el tipo de OI

La dosis acumulada de bifosfonato que ha recibido los 26 niños/as con OI tipo I fue de 6.849,76 y los 8 niños/as con OI tipo III-IV fue de 3.643,85. En la fig. 50 se describen los rangos promedios de los diferentes tipos de OI.

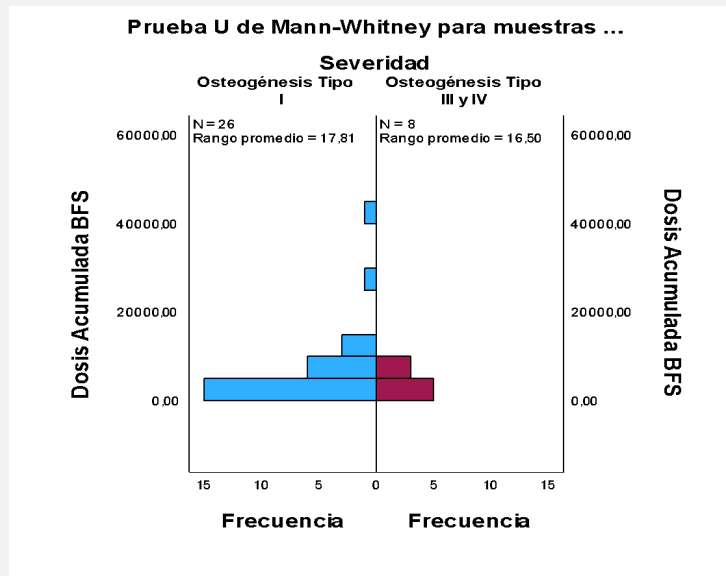


Fig. 50: Dosis acumulada de bifosfonato en los diferentes grupos de OI.

1.4.1 Método de estudio cualitativo

No se ha encontrado grandes diferencias entre los grupos, o al menos estas diferencias no son grandes en comparación a la variabilidad de la muestra. Por ejemplo, en la reabsorción radicular de los cinco dientes temporales observamos una diferencia de medias entre la OI tipo I (16,04 ($\pm 6,04$)) y la OI tipo III-IV I (18,13 ($\pm 5,25$)) de 2 puntos, mientras que la desviación estándar es de 5-6 puntos. En la tabla 29 y la fig. 51 se ilustra el rango promedio de los tipos de OI analizados.

Variable	Severidad	N	Centralidad			Dispersión		
			Media	Mediana	Desv. Est.	Mín	Máx	IQR
RRTOTAL	Osteogénesis Tipo I	26	16.04	14.00	±5.92	8.00	28.00	6.75
	Osteogénesis Tipo III-IV	8	18.12	15.00	±4.91	13.00	26.00	8.50
UNIRRADICULAR	Osteogénesis Tipo I	26	8.96	9.00	±2.31	4.00	12.00	3.75
	Osteogénesis Tipo III-IV	8	9.50	9.00	±2.06	7.00	12.00	4.25
BIRRADICULAR	Osteogénesis Tipo I	26	7.08	6.00	±3.99	4.00	16.00	4.00
	Osteogénesis Tipo III-IV	8	8.62	7.00	±3.00	6.00	14.00	5.25

Tabla 29: Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares, birradiculares y de los 5 dientes temporales agrupados en función del tipo de OI.

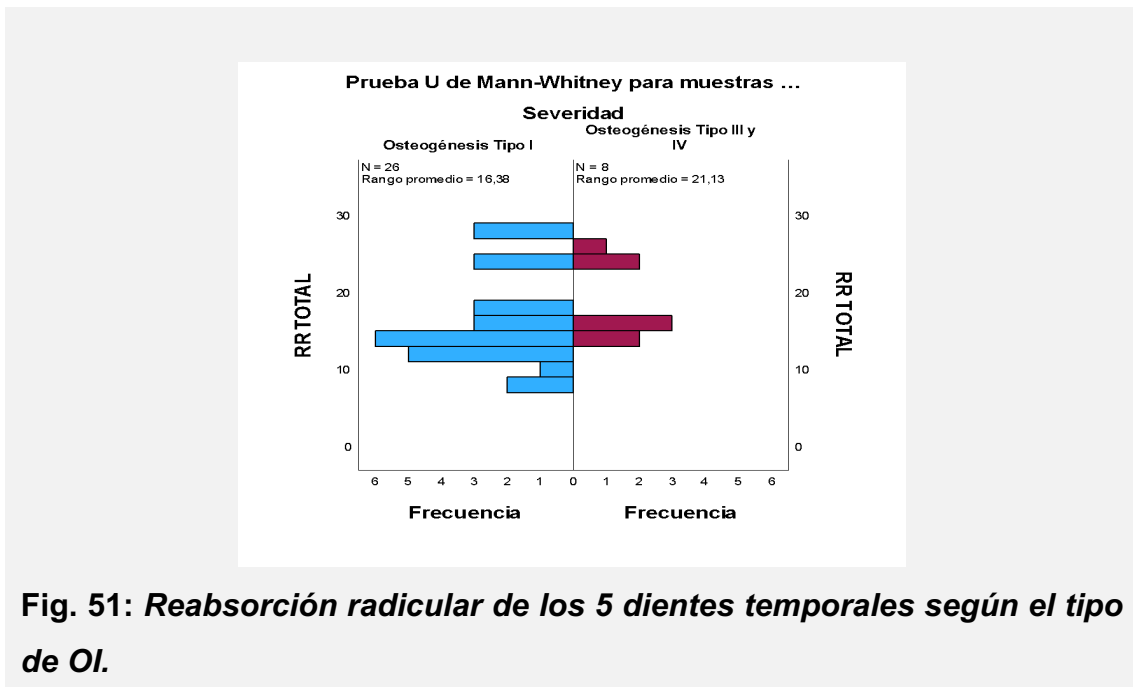


Fig. 51: Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales según el tipo de OI.

1.4.2 Método de estudio cuantitativo

La longitud radicular media de la raíz mesial del 7.4 fue de 3,54mm ($\pm 1,88$) y de la raíz distal fue de 3,64mm ($\pm 1,77$) en los niños/as con OI tipo I y en los niños/as con OI tipo III-IV los valores promedios de la raíz mesial fueron de 2,78mm ($\pm 2,06$) y para la raíz distal de 2,88mm ($\pm 2,04$).

En cuanto a la reabsorción radicular del 7.5, se encuentra una longitud radicular media de la raíz mesial de 4,82 mm ($\pm 1,94$) y de la raíz distal de 5,15mm ($\pm 2,16$) en los niños/as con OI tipo I y en los niños/as con OI tipo III-IV los valores promedios de la raíz mesial fueron de 4,99mm ($\pm 1,38$) y para la raíz distal de 5,34mm ($\pm 1,68$).

Las longitudes medias de las raíces mesial y distal de los niños/as con OI tipo I y III-IV son bastante similares, como se describe en la tabla 30.

Variable	Severidad	N	Centralidad		Dispersión			
			Media (mm)	Mediana	Desv. Est.	Mín	Máx	IQR
LRM74	Osteogénesis Tipo I	26	3.54	3.38	± 1.84	0.00	7.43	2.55
	Osteogénesis Tipo III y IV	8	2.78	3.26	± 1.92	0.00	5.20	3.33
LRD74	Osteogénesis Tipo I	26	3.64	3.79	± 1.73	0.00	6.70	1.85
	Osteogénesis Tipo III y IV	8	2.88	3.52	± 1.91	0.00	4.72	2.98
LRM75	Osteogénesis Tipo I	26	4.82	5.08	± 1.91	0.00	7.59	1.94
	Osteogénesis Tipo III y IV	8	4.99	4.69	± 1.29	3.56	7.41	1.81
LRD75	Osteogénesis Tipo I	26	5.15	5.37	± 2.12	0.00	8.64	1.83
	Osteogénesis Tipo III y IV	8	5.34	4.45	± 1.57	3.65	8.07	2.57

Tabla 30 Longitud radicular mesial y distal del primer y segundo molar temporal inferior.

Tanto con el método cualitativo como con el método cuantitativo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la reabsorción radicular de la dentición temporal en función del tipo de OI.

1.5 **Reabsorción radicular de la dentición temporal de los niños/as con OI según la DAB**

13 niños/as con OI han recibido dosis acumulada < 2.000 de bifosfonato y 21 han recibido dosis ≥ 2.000.

1.5.1 **Método de estudio cualitativo**

A mayor puntuación mayor reabsorción radicular. Se encuentra mayor reabsorción radicular en los niños/as con OI con dosis acumulada de BFs < 2.000 en comparación a los niños/as con dosis acumulada de BFs ≥ 2.000 como se describe en la tabla 31, pese a que se describa un retraso en la reabsorción radicular en los niños/as con mayor dosis de bifosfonatos acumulada no se describen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Variable	Grupo DAB	N	Norm. p-valor	Centralidad			Dispersión		
				Media	Mediana	Desv. Est.	Min	Máx	IQR
RRTOTAL	Dosis < 2000	13	.294 ^{NS}	18.23	18.00	±5.71	10.00	28.00	10.00
	Dosis ≥ 2000	21	.013*	15.48	14.00	±5.54	8.00	28.00	5.00
UNIRRADICULAR	Dosis < 2000	13	.125 ^{NS}	9.77	10.00	±2.01	6.00	12.00	4.00
	Dosis ≥ 2000	21	.080 ^{NS}	8.67	9.00	±2.32	4.00	12.00	3.00
BIRRADICULAR	Dosis < 2000	13	.121 ^{NS}	8.46	7.00	±3.91	4.00	16.00	6.00
	Dosis ≥ 2000	21	.000*	6.81	6.00	±3.65	4.00	16.00	3.00

Tabla 31: Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares, birradiculares y de los 5 dientes temporales de los niños/as con OI agrupados en función de la dosis de bifosfonato acumulada.

1.5.2 Método de estudio cuantitativo

Observamos que existen ciertas diferencias en función de la dosis administrada de bifosfonatos en la reabsorción radicular de la raíz mesial y distal del 7.4 y 7.5. Se describe un retraso de 1,1mm en la LRM del 7.4; 0,74mm en la LRD del 7.4, 0,54mm en la LRM del 7.5 y 0,56mm de retraso en la LRD del 7.5 en los niños/as que han recibido ≥ 2.000 dosis acumulada de bifosfonatos, como se muestra en la tabla 32, pero sin llegar a la significación estadística ($p > 0,05$).

Variable	Grupo DAB	N	Norm. p-valor	Centralidad			Dispersión		
				Media	Mediana	Desv. Est.	Mín	Máx	IQR
LRM7.4	Dosis < 2000	13	.311 ^{NS}	2.69	2.90	±1.83	0.00	5.49	2.7
	Dosis \geq 2000	21	.997 ^{NS}	3.79	4.00	±1.80	0.00	7.43	2.44
LRD7.4	Dosis < 2000	13	.089 ^{NS}	3.01	3.10	±1.92	0.00	5.88	2.38
	Dosis \geq 2000	21	.864 ^{NS}	3.75	3.80	±1.67	0.00	6.70	1.95
LRM7.5	Dosis < 2000	13	.148 ^{NS}	4.91	5.39	±1.85	0.00	7.59	1.84
	Dosis \geq 2000	21	.165 ^{NS}	4.84	4.85	±1.74	0.00	7.41	1.99
LRD7.5	Dosis < 2000	13	.121 ^{NS}	4.85	4.96	±1.81	0.00	7.74	1.58
	Dosis \geq 2000	21	.153 ^{NS}	5.41	5.52	±2.08	0.00	8.64	2.14

Tabla 32: Longitud de las raíces mesial y distal del primer y segundo molar temporal inferior de los niños/as con OI medicados con BFs en función de la dosis de bifosfonato acumulada.

Se encuentra un retraso en la reabsorción radicular en los niños/as que mayor medicación han recibido tanto con el método cualitativo como con el método cuantitativo pero esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

2. Grupo control: niños/as sanos

2.1. Estudio de la reabsorción radicular de la dentición temporal con el método cualitativo

2.1.1. Dentición temporal completa

La reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de los 367 niños/as del grupo control fue de 21,53 puntos ($\pm 5,83$).

La exfoliación de los 5 dientes temporales de los niños/as sanos se produce entre los 9,5 y los 9,85 años, este valor se ha obtenido mediante el cálculo de la curva ROC utilizando distintos puntos de corte de la edad cronológica.

2.1.2. Dientes unirradiculares

La reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares de los 367 niños/as del grupo control fue de 11 puntos ($\pm 1,54$).

Entre los 8,82 y los 9,24 años se produce la exfoliación de los 3 dientes unirradiculares en los niños/as sanos.

2.1.3. Dientes birradiculares

La reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares de los 367 niños/as sanos fue de 11,00 puntos ($\pm 4,49$). Se han estudiado las raíces mesial y distal del primer y segundo molar temporal por separado. Los resultados indican que entre los 9,5 a 9,7 años se produce la exfoliación de los molares temporales en los niños/as sanos.

2.2. Estudio de la reabsorción radicular de la dentición temporal con el método cuantitativo

2.2.1 Longitud radicular del primer molar temporal inferior

La longitud radicular media de la raíz mesial fue de 2,05mm ($\pm 1,89$) y la longitud radicular media de la raíz distal fue de 2,19mm ($\pm 1,92$). Se describen los valores de las longitudes radiculares en la tabla 33 estratificados por grupo de edades y SEXO.

Grupo Control			
Variable	Grupos de Edad	Mujer (mm)	Varón (mm)
LRD 7.4	6-6.99	4.80 (± 0.92)	4.55 (± 0.90)
	7-7.99	3.37 (± 1.01)	3.67 (± 0.93)
	8-8.99	2.44 (± 1.35)	3.57 (± 1.03)
	9-9.99	1.15 (± 1.17)	1.95 (± 1.83)
	10-10.99	0.47 (± 1.17)	1.30 (± 1.67)
	11-11.99	0.00 (± 0.00)	0.09 (± 0.56)
LRM 7.4	6-6.99	5.02 (± 0.88)	4.58 (± 0.97)
	7-7.99	3.07 (± 1.12)	3.59 (± 1.12)
	8-8.99	2.41 (± 1.32)	3.46 (± 1.16)
	9-9.99	1.13 (± 1.31)	1.81 (± 1.57)
	10-10.99	0.38 (± 0.94)	1.22 (± 1.45)
	11-11.99	0.00 (± 0.00)	0.08 (± 0.49)

Tabla 33: Longitud de las raíces mesial y distal del primer molar temporal inferior de los niños/as sanos.

2.2.2 Longitud radicular del segundo molar temporal inferior

La variabilidad en las medidas, como lo demuestran las desviaciones estándares en la tabla 34, subraya las diferencias individuales en la longitud radicular del segundo molar inferior. La longitud radicular media de la raíz mesial fue de 3,23mm ($\pm 2,27$) y la longitud radicular media de la raíz distal fue de 3,95mm ($\pm 2,66$). Se describen los valores de las longitudes radiculares en la tabla 34 estratificados por grupo de edades y sexo.

Grupo Control			
Variable	Grupos de Edad	Mujer (mm)	Varón (mm)
LRD 7.5	6-6.99	7.75 (±0.18)	6.26 (±0.82)
	7-7.99	5.56 (±1.35)	5.81 (±1.14)
	8-8.99	4.59 (±1.57)	5.74 (±1.38)
	9-9.99	3.54 (±2.53)	5.11 (±1.66)
	10-10.99	1.50 (±2.06)	3.47 (±2.30)
	11-11.99	0.03 (±0.18)	0.83 (±1.82)
LRM 7.5	6-6.99	6.92 (±1.76)	5.42 (±0.96)
	7-7.99	4.53 (±1.05)	4.79 (±1.04)
	8-8.99	3.84 (±1.24)	4.76 (±1.29)
	9-9.99	2.60 (±1.99)	3.71 (±1.52)
	10-10.99	1.43 (±1.93)	2.94 (±2.19)
	11-11.99	0.03 (±0.18)	0.57 (±1.32)

Tabla 34: Longitud de las raíces mesial y distal del segundo molar temporal inferior de los niños/as sanos.

2.3. Reabsorción radicular de la dentición temporal de los niños/as sanos según el sexo.

Se describe una edad media de 9,39 (±1,45) años en las mujeres y 9,02 (±1,74) en los varones del grupo control, indicando que las mujeres tienen 0,37 años más que los varones.

2.3.1 Método de estudio cualitativo

2.3.1.1 Dentición temporal completa

La reabsorción radicular de los 5 dientes temporales fue de 22,75 puntos (±5,25) en las mujeres y en los varones fue de 20,53 puntos (±6,10), por lo que se describe 2,22 puntos menos en los varones, pero una vez igualadas las edades, se describe un retraso en el desarrollo dentario de 1,33 puntos en los varones y esta diferencia es estadísticamente significativa (p:0,001).

2.3.1.2 Dientes Unirradiculares

La reabsorción radicular de los 3 dientes temporales fue de 11 puntos ($\pm 1,22$) en las mujeres y en los varones fue de 10,18 puntos ($\pm 1,69$). Se describe 0,82 puntos menos en los varones, pero una vez igualadas las edades, se describe un retraso en el desarrollo dentario de 0,40 puntos en los varones y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p:0,00$).

2.3.1.3 Dientes Birradiculares

La reabsorción radicular de los 2 dientes temporales birradiculares fue de 11,75 puntos ($\pm 4,18$) en las mujeres y en los varones fue de 10,35 puntos ($\pm 4,65$). Se describe 1,4 puntos menos en los varones, pero una vez igualadas las edades, se describe un retraso en el desarrollo dentario de 0,94 puntos en los varones y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p:0,007$).

2.3.2 Método de estudio cuantitativo

2.3.2.1 Primer molar temporal inferior

La longitud radicular media de la raíz mesial del 7.4 fue de 1,55mm ($\pm 1,68$) y de la raíz distal fue de 1,63mm ($\pm 1,71$) en las mujeres y en los varones los valores promedios de la raíz mesial fueron de 2,47mm ($\pm 1,96$) y en la raíz distal fue de 2,54mm ($\pm 1,99$). Esto indica un retraso en la reabsorción radicular de la raíz mesial de 0,92mm ($p:0,001$) y de 0,91mm en la reabsorción radicular de la raíz distal ($p:0,001$). Una vez igualadas las edades se describe un retraso en la reabsorción radicular de 0,84mm tanto en la raíz mesial y distal en los varones y estas diferencias son estadísticamente significativas.

2.3.2.2 Segundo molar temporal interior

Los valores de las raíces del 7.5 fueron más altos, la longitud radicular media de la raíz mesial fue de 2,69mm ($\pm 2,26$) y de la raíz distal fue de 3,28mm ($\pm 2,72$) en las mujeres y en los varones los valores promedios fueron para la raíz mesial 3,69mm ($\pm 2,18$) y para la raíz distal 4,52mm ($\pm 2,48$). Esto indica un retraso en la reabsorción radicular de la raíz mesial de 1mm ($p:0,001$) y de 1,24mm en la reabsorción radicular de la raíz distal ($p:0,001$). Una vez igualadas las edades se

describe un retraso en la reabsorción radicular de 0,89mm en la raíz mesial y 1,12mm en la raíz distal en los varones y estas diferencias son estadísticamente significativas.

A continuación, se presentan las tablas 35 y 36 que resumen las principales diferencias encontradas entre los subgrupos en función del sexo.

Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	22,75 puntos	20,53 puntos	2,22 puntos	1,33 puntos	0,001	Retraso de 1,33 puntos en la RR de los 5 dientes temporales en los varones
Reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	11 puntos	10,18 puntos	0,82 puntos	0,40 puntos	0,000	Retraso de 0,40 puntos en la RR de los 3 dientes unirradiculares en los varones
Reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	11,75 puntos	10,35 puntos	1,4 puntos	0,94 puntos	0,007	Retraso de 0,94 puntos en la RR de los 2 dientes birradiculares en los varones

Tabla 35: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular del grupo control en función del sexo con el método cualitativo.

LRM 7.4	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	1,55mm	2,47mm	0,92mm	0,84mm	0,001	Retraso en la RR de 0,84mm en la raíz mesial del 7.4 en los varones.
LRD 7.4	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	1,63mm	2,54mm	0,91mm	0,84mm	0,001	Retraso en la RR de 0,84mm en la raíz distal del 7.4 en los varones.
LRM 7.5	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	2,69mm	3,69mm	1mm	0,89mm	0,001	Retraso en la RR de 0,89mm en la raíz mesial del 7.5 en los varones.
LRD 7.5	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Control (Varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	3,28mm	4,52mm	1,24mm	1,12mm	0,001	Retraso en la RR de 1,12mm en la raíz distal del 7.5 en los varones.

Tabla 36: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular del grupo control en función del sexo con el método cuantitativo.

Se encuentra un retraso en la reabsorción radicular en los varones tanto con el método cualitativo como con el método cuantitativo y estas diferencias son estadísticamente significativas.

3. Análisis comparativo

3.1. Exfoliación de la dentición temporal según la curva ROC

Se describe mayor reabsorción radicular a medida que aumenta la edad como se muestra en la fig. 52. Sin embargo, en los niños/as con OI medicados con BFs, se describen valores ligeramente más bajos y dispersos comparados con los subgrupos del grupo control en algunas edades, sugiriendo que la enfermedad o la medicación podría estar influenciando la reabsorción radicular.

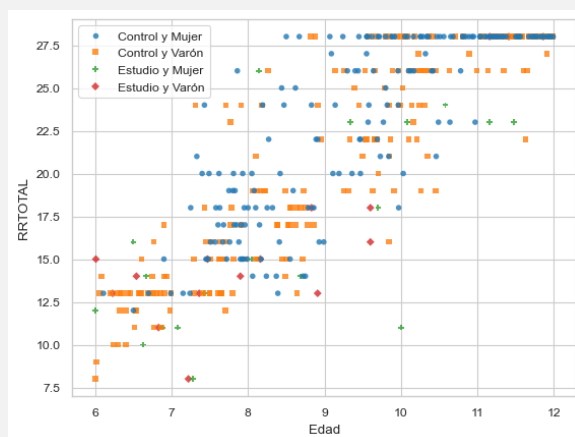


Fig. 52: Exfoliación de la dentición temporal y edad cronológica de los diferentes subgrupos estudiados.

La exfoliación de los 5 dientes temporales en los niños/as con OI medicados con BFs se produce a los 11,16 años y en los niños/as sanos a los 9.5-9,85 años, describiéndose un retraso en la exfoliación de la dentición temporal de 1,31 a 1,66 años como se muestra en la tabla 37. 10,58 años es la edad en la que se exfolian los 3 dientes unirradiculares en los niños/as con OI. Sin embargo, en el grupo control se produce la exfoliación de los dientes unirradiculares entre los 8,88 y los 9,24 años como se muestra en la tabla 37. Estos valores se han obtenido mediante el cálculo de la curva ROC utilizando distintos puntos de corte de la edad cronológica con un índice de Youden cercano a 1.

EXFOLIACIÓN	GRUPO DE ESTUDIO	GRUPO CONTROL	DIFERENCIA
DENTICIÓN TEMPORAL COMPLETA	11,16 (años)	9,50 - 9,85 (años)	1,31 - 1,66 (años)
DIENTES UNIRRADICULARES (7.1, 7.2 Y 7.3)	10,58 (años)	8,82 - 9,24 (años)	1,34 - 1,76 (años)
DIENTES BIRRADICULARES (7.4 Y 7.5)	11,16 (años)	9,5 - 9,7 (años)	1,46 - 1,66 (años)

Tabla 37: Edades en las que se produce la exfoliación de los dientes unirradiculares y birradiculares en los niños/as con OI y en los niños/as sanos.

3.2. Reabsorción radicular de la dentición temporal con el método cualitativo

En cuanto a la puntuación alcanzada por los diferentes grupos, se describe menor reabsorción radicular en los niños/as con OI, 5 puntos menos en la reabsorción radicular de los 5 dientes temporales ($p:0,001$); 1,47 puntos menos en la reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares ($p:0,001$) y 3,56 puntos menos en la reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares ($p:0,001$).

Una vez igualadas las edades se describe un retraso de 3,32 puntos (11,8%) en la reabsorción radicular de los 5 dientes temporales, 0,9 puntos (5,6%) en la reabsorción radicular de los dientes unirradiculares y 2,8 puntos (23,3%) en la reabsorción radicular de los dientes birradiculares en los niños/as con OI y estas diferencias son estadísticamente significativas, como se describe en la tabla 38 y en las figs. 53-55.

	Grupo Control	Grupo de Estudio	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales	21,53 puntos	16,53 puntos	5 puntos	3,32 puntos	0,001	Retraso de 3,32puntos (11,8%) en la RR de los 5 dientes temporales en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.
Reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares	10,56 puntos	9,09 puntos	1,47 puntos	0,9 puntos	0,001	Retraso de 0,9 puntos (5,6%) en la RR de los 3 dientes unirradiculares en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.
Reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares	11 puntos	7,44 puntos	3,56 puntos	2,8 puntos	0,001	Retraso de 2,8 puntos (23,3%) en la RR de los 2 dientes birradiculares en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.

Tabla 38: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular del grupo de estudio y del grupo con el método cualitativo.

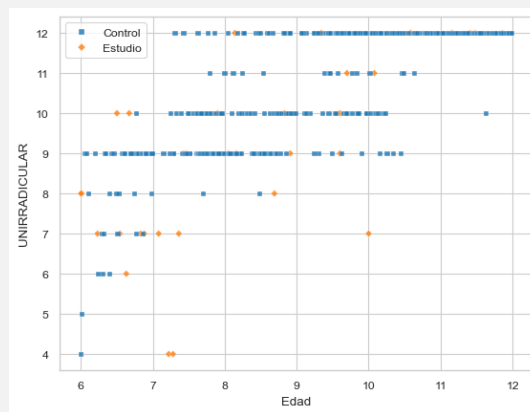


Fig. 53: Exfoliación de los dientes unirradiculares en los niños/as con OI medicados con BFs y de los niños/as sanos.

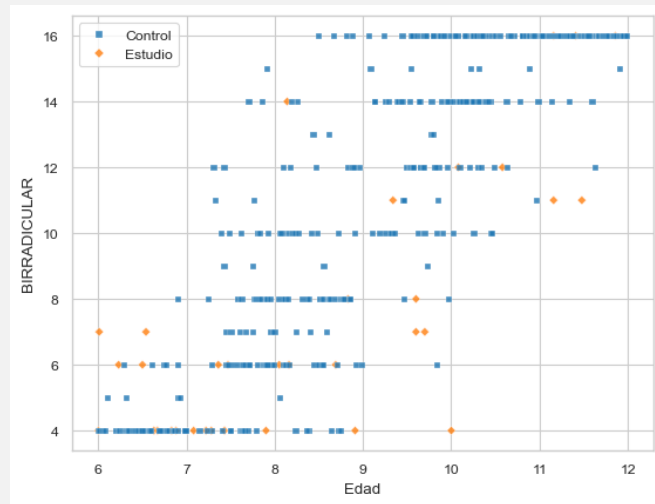


Fig. 54: Exfoliación de los dientes birradiculares en los niños/as con OI medicados con BFs y de los niños/as sanos.

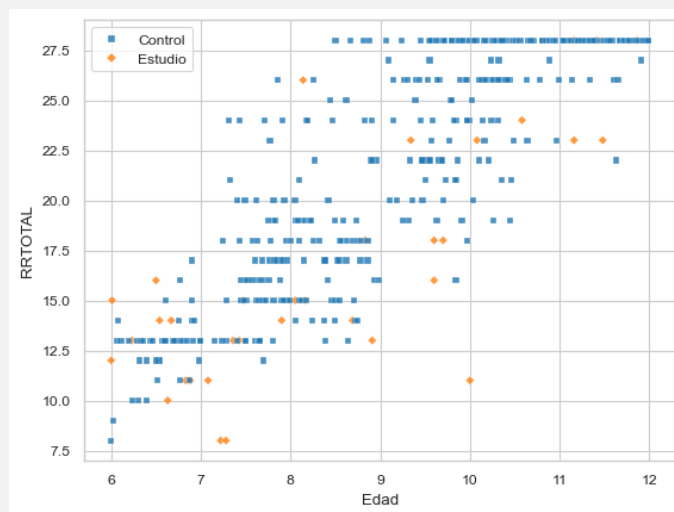


Fig. 55: Exfoliación de toda la dentición temporal en los niños/as con OI medicados con BFs y de los niños/as sanos.

3.3. Reabsorción radicular de la dentición temporal con el método cuantitativo

Se describe un retraso de 1,31mm en la reabsorción radicular de la raíz mesial del 7.4 (p:0,001) y 1,34mm en la raíz distal del 7.4 en los niños/as con OI(p:0,001). Se describe también un retraso de 1,63mm en la reabsorción radicular de la raíz mesial (p:0,001) y 1,25 mm en la raíz distal del 7.5 (p:0,041) en los niños/as con OI y estas diferencias son estadísticamente significativas.

3.3.1 Longitud radicular del primer molar temporal inferior

Las medias en las longitudes radiculares mesial y distal del 7.4 tienden a disminuir en los niños/as sanos según aumentan las edades. Sin embargo, en los niños/as con OI, hay variaciones notables en las longitudes radiculares. Esta discrepancia podría indicar una alteración en el proceso de reabsorción radicular en los niños/as con osteogénesis imperfecta como se muestran en la tabla 39.

Se describe un retraso de 1,31mm en la reabsorción radicular de la raíz mesial del 7.4 y 1,34mm en la reabsorción radicular de la raíz distal del 7.4 en los niños/as. Una vez igualadas las edades en ambos grupos se encuentra un retraso en la reabsorción radicular de la raíz mesial de 1,01mm (p<0,001) y un retraso en la raíz distal de 1,02mm (p<0,001) del 7.4 en los niños/as con OI medicados con BFs, con significación estadística.

Variable	Grupos de Edad	Grupo Control		Grupo de Estudio	
		Mujer (mm)	Varón (mm)	Mujer (mm)	Varón (mm)
LRD 7.4	6-6.99	4.80 (±0.92)	4.55 (±0.90)	3.82 (±1.07)	3.93 (±0.95)
	7-7.99	3.37 (±1.01)	3.67 (±0.93)	5.20 (±2.01)	4.96 (±1.24)
	8-8.99	2.44 (±1.35)	3.57 (±1.03)	3.31 (±1.31)	5.05 (±0.72)
	9-9.99	1.15 (±1.17)	1.95 (±1.83)	2.30 (±0.96)	3.61 (±0.23)
	10-10.99	0.47 (±1.17)	1.30 (±1.67)	2.20 (±2.06)	-
	11-11.99	0.00 (±0.00)	0.09 (±0.56)	1.49 (±2.11)	0.34 (±0.59)
LRM 7.4	6-6.99	5.02 (±0.88)	4.58 (±0.97)	4.30 (±1.19)	4.58 (±1.12)
	7-7.99	3.07 (±1.12)	3.59 (±1.12)	4.82 (±1.53)	5.16 (±1.52)
	8-8.99	2.41 (±1.32)	3.46 (±1.16)	3.02 (±1.60)	3.85 (±1.48)
	9-9.99	1.13 (±1.31)	1.81 (±1.57)	2.18 (±1.03)	3.22 (±1.10)
	10-10.99	0.38 (±0.94)	1.22 (±1.45)	1.78 (±1.59)	-
	11-11.99	0.00 (±0.00)	0.08 (±0.49)	0.97 (±1.37)	0.27 (±0.47)

Tabla 39: Longitud radicular media de las raíces mesial y distal del 7.4 en los niños/as con OI y en los niños/as sanos.

3.3.2 Longitud radicular del segundo molar temporal inferior

Se describe una disminución general con la edad de la longitud radicular mesial del segundo molar inferior izquierdo (LRM.5) y de la longitud radicular distal del segundo molar temporal inferior izquierdo (LRD7.5) en ambos grupos. Sin embargo, en los niños/as con OI se describen valores más elevados como se muestran en la tabla 40. Analizando las diferencias se describe un retraso de 1,63mm en la raíz mesial y 1,25 mm en la raíz distal. Una vez igualadas las edades en ambos grupos se describe un retraso en la reabsorción radicular de la raíz mesial de 1,25mm ($p < 0,001$) y en la raíz distal de 0,79mm ($p: 0,041$) del 7.5 en los niños/as con OI medicados con BFs.

La variabilidad en las medidas, como lo demuestran las desviaciones estándares, subraya las diferencias individuales en la longitud radicular del segundo molar temporal. Las medias disminuyen a medida que los niños/as tienen más edad, proceso que ocurre en los niños/as sanos, pero en los niños/as con OI se describen valores más altos en edades avanzadas.

Variable	Grupos de Edad	Grupo Control		Grupo de Estudio	
		Mujer (mm)	Varón (mm)	Mujer (mm)	Varón (mm)
LRD 7.5	6-6.99	7.75 (±0.18)	6.26 (±0.82)	5.49 (±1.12)	5.14 (±1.07)
	7-7.99	5.56 (±1.35)	5.81 (±1.14)	6.53 (±2.10)	5.62 (±2.08)
	8-8.99	4.59 (±1.57)	5.74 (±1.38)	5.61 (±2.13)	6.64 (±1.48)
	9-9.99	3.54 (±2.53)	5.11 (±1.66)	5.44 (±0.21)	6.13 (±0.36)
	10-10.99	1.50 (±2.06)	3.47 (±2.30)	5.38 (±1.71)	-
	11-11.99	0.03 (±0.18)	0.83 (±1.82)	4.71 (±0.83)	0.38 (±0.66)
LRM 7.5	6-6.99	6.92 (±1.76)	5.42 (±0.96)	5.68 (±1.19)	4.65 (±0.97)
	7-7.99	4.53 (±1.05)	4.79 (±1.04)	5.55 (±1.82)	5.26 (±1.35)
	8-8.99	3.84 (±1.24)	4.76 (±1.29)	4.99 (±2.12)	5.23 (±1.00)
	9-9.99	2.60 (±1.99)	3.71 (±1.52)	6.66 (±0.27)	4.39 (±0.65)
	10-10.99	1.43 (±1.93)	2.94 (±2.19)	4.65 (±1.03)	-
	11-11.99	0.03 (±0.18)	0.57 (±1.32)	6.15 (±0.06)	0.56 (±0.98)

Tabla 40: Longitud radicular media de las raíces mesial y distal del 7.5 en los niños/as con OI y en los niños/as sanos.

Se presenta en la tabla 41 una síntesis comparativa de la reabsorción radicular de las raíces mesial y distal del 7.4 y 7.5 entre los grupos con el método cuantitativo.

	Grupo Control	Grupo de Estudio	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
LRM 7.4	2,05mm	3,36mm	1,31mm	1,01mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,01mm en la raíz mesial del 7.4 en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.
LRD 7.4	2,12mm	3,46mm	1,34mm	1,02mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,02mm en la raíz distal del 7.4 en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.
LRM 7.5	3,23mm	4,86mm	1,63mm	1,25mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,25mm en la raíz mesial del 7.5 en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.
LRD 7.5	3,95mm	5,20mm	1,25mm	0,79mm	<0,05	Retraso en la RR de 0,79mm en la raíz distal del 7.5 en los niños/as con OI medicados con bifosfonatos.

Tabla 41: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular de las raíces mesial y distal del 7.4 y 7.5 entre los grupos con el método cuantitativo.

Se encuentra un retraso en la reabsorción radicular en los niños/as con OI medicados con BFs, tanto con el método cualitativo como con el método cuantitativo y estas diferencias son estadísticamente significativas.

3.4. Reabsorción radicular de la dentición temporal, subgrupo niños/as con OI y niños/as sanos en función del sexo

3.4.1 Subgrupo por sexo: mujeres del grupo de estudio y mujeres del grupo control

La edad media de las mujeres del grupo de estudio fue de 8,43 ($\pm 1,75$) y de las mujeres del grupo control fue de 9,39 ($\pm 1,45$), por lo que las mujeres del grupo control tienen 0,96 años más que las mujeres del grupo de estudio.

3.4.1.1 Método de estudio cualitativo

3.4.1.1.1 Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales

La reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de las 18 mujeres del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 16,39 ($\pm 5,79$), mientras que el desarrollo dentario de las 169 mujeres del grupo control han alcanzado una puntuación media de 22,75 ($\pm 5,25$) como se describe en la tabla 42 y la fig. 56. Se encuentra una diferencia de 6,36 puntos en las mujeres con OI. Una vez igualadas las edades se describe un retraso de 4,58 puntos en la reabsorción radicular de los 5 dientes temporales en las mujeres del grupo de estudio y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p: 0,001$).

MUJERES		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
RR TOTAL	Control	169	22,75	$\pm 5,25$	24,00	18,00	28,00
	Estudio	18	16,39	$\pm 5,79$	14,50	11,00	23,00
	Total	187	22,14	$\pm 5,62$	23,00	17,00	28,00

Tabla 42: Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de las mujeres del grupo de estudio y del grupo control.

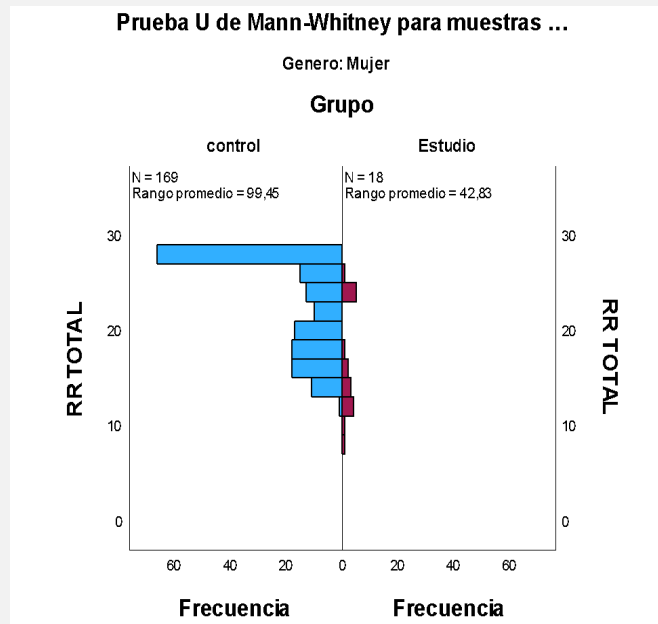


Fig. 56: Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de las mujeres del grupo de estudio y del grupo control.

3.4.1.1.2 Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares

La reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares de las 18 mujeres del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 9,28 ($\pm 2,44$), mientras que el desarrollo dentario de las 169 mujeres del grupo control han alcanzado una puntuación media de 11,00 ($\pm 1,22$). Se encuentra una diferencia de 1,72 puntos menos en las mujeres con OI. Una vez igualadas las edades se encuentra un retraso de 0,6 puntos en la reabsorción radicular de los dientes unirradiculares en las mujeres del grupo de estudio y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p: 0,004$).

3.4.1.1.3 Reabsorción radicular de los dientes birradiculares

La reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares de las 18 mujeres del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 7,11 ($\pm 3,61$), mientras que en las 169 mujeres del grupo control ha alcanzado una puntuación media de 11,75 ($\pm 4,18$). Se encuentra una diferencia de 4,64 puntos menos en las mujeres con OI. Una vez igualadas las edades se encuentra un retraso de 3,44 puntos en la reabsorción radicular de los dientes birradiculares en las mujeres del grupo de estudio y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p: 0,000$).

Se presenta en la tabla 43 una síntesis comparativa de la reabsorción radicular entre los subgrupos con el método cualitativo.

Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	22,75 puntos	16,39 puntos	6,36 puntos	4,58 puntos	<0,05	Retraso de 4,58 puntos en la RR de los 5 dientes temporales en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
Reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	11 puntos	9,28 puntos	1,72 puntos	0,6 puntos	<0,05	Retraso de 0,6 puntos en la RR de los 3 dientes unirradiculares en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
Reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	11,75 puntos	7,11 puntos	4,64 puntos	3,44 puntos	<0,05	Retraso de 3,44 puntos en la RR de los 2 dientes birradiculares en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.

Tabla 43: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular de las mujeres del grupo de estudio y de las mujeres del grupo control con el método cualitativo.

3.4.1.2 Método de estudio cuantitativo

Dentro del subgrupo de las mujeres, una vez igualadas las edades, se describen valores mas altos en la longitud radicular de las raíces mesial y distal en las mujeres del grupo de estudio, indicando un retraso de 1,23 mm en la reabsorción radicular de las raíces del 7.4 tanto en la mesial (p:0,001) como en la raíz distal(p:0,002). También se describe un retraso en la reabsorción radicular del 7.5 de 2,36mm en la raíz mesial (p <0,001); y 1,7mm en la raíz distal (p:0,004) y estas diferencias son estadísticamente significativas.

Se presenta en la tabla 44 una síntesis comparativa de la reabsorción radicular entre los subgrupos con el método cuantitativo.

LRM 7.4	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	1,55mm	3,15mm	1,6mm	1,23mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,23mm en la raíz mesial del 7.4 en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
LRD 7.4	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	1,63mm	3,27mm	1,6mm	1,23mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,23mm en la raíz distal del 7.4 en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
LRM 7.5	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	2,69mm	5,53mm	2,84mm	2,36mm	<0,05	Retraso en la RR de 2,36mm en la raíz mesial del 7.5 en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
LRD 7.5	Grupo Control (mujeres)	Grupo de Estudio (mujeres)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	3,28mm	5,57mm	2,29mm	1,7mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,7mm en la raíz distal del 7.5 en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.

Tabla 44: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular de las mujeres del grupo de estudio y de las mujeres del grupo control con el método cuantitativo.

Se describe retraso en la reabsorción radicular en las mujeres con OI medicadas con BFs, tanto con el método cualitativo como con el método cuantitativo y estas diferencias son estadísticamente significativas.

3.4.2 Subgrupo por sexo: varones del grupo de estudio y varones del grupo control

La edad media de los varones del grupo de estudio fue de 8,44 (± 186) y de los varones del grupo control fue de 9,02 ($\pm 1,74$), por lo que los varones del grupo control tienen 0,58 años más que los varones del grupo de estudio.

3.4.2.1 Método de estudio cualitativo

3.4.2.1.1 Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales

La reabsorción radicular de los 16 varones del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 16,69 ($\pm 6,11$), mientras que la reabsorción radicular de los 198 varones del grupo control han alcanzado una puntuación media de 20,53 ($\pm 6,10$) como se describe en las tablas 45, 46 y la fig. 57. Se describe un retraso de 3,84 puntos en los varones con OI. Una vez igualadas las edades, se describe un retraso de 2,67 puntos en la reabsorción radicular de la dentición temporal en los varones con OI medicados con BFs y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p: 0,034$).

VARONES		N	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
RR TOTAL	Control	198	20,53	$\pm 6,10$	21,00	15,00	26,00
	Estudio	16	16,69	$\pm 6,11$	15,00	13,00	18,00
	Total	214	20,24	$\pm 6,17$	19,00	15,00	26,00

Tabla 45: Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de los varones del grupo de estudio y del grupo control.

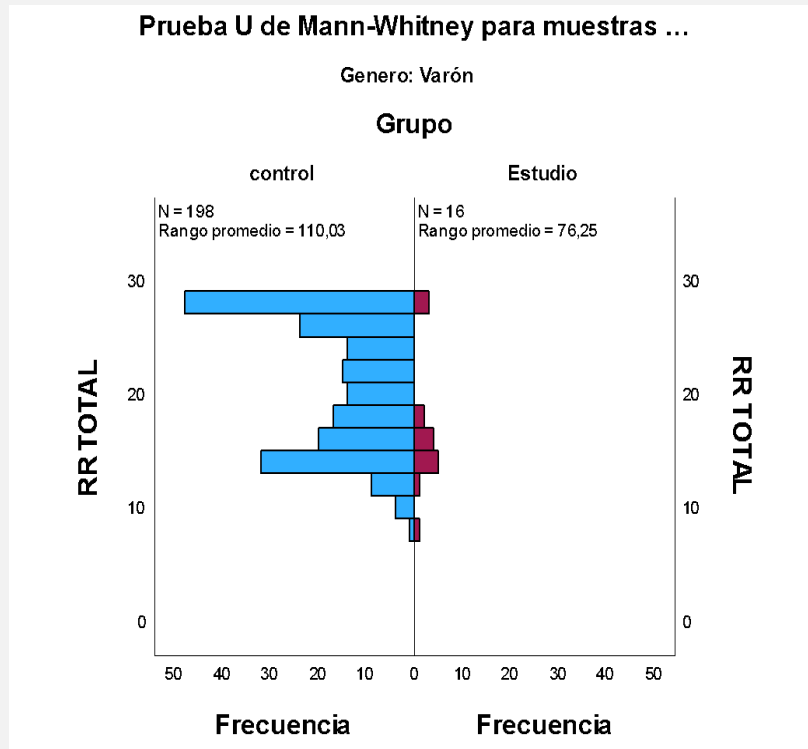


Fig. 57: Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales de los varones del grupo de estudio y del grupo control.

3.4.2.1.2 Reabsorción radicular de los dientes unirradiculares

La reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares de los 16 varones del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 8,88 ($\pm 2,19$), mientras que en los 198 varones del grupo control han alcanzado una puntuación media de 10,18 ($\pm 1,69$). Se describe un retraso de 1,3 puntos en los varones con OI. Una vez igualadas las edades, se describe un retraso de 0,69 puntos en la reabsorción radicular de los dientes unirradiculares en los varones con OI medicados con BFs y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p: 0,016$).

3.4.2.1.3 Reabsorción radicular de los dientes birradiculares

La reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares de los 16 varones del grupo de estudio ha alcanzado una puntuación media de 7,81 ($\pm 4,28$), mientras que en los 198 varones del grupo control han alcanzado una puntuación media de 10,35 ($\pm 4,65$). Se describe un retraso de 2,54 puntos en los varones con OI. Una vez igualadas las edades, se encuentra un retraso de 2 puntos en la reabsorción radicular de los dientes birradiculares en los varones con OI medicados con BFs, pero sin llegar a alcanzar significación estadística ($p: 0,82$).

A continuación, se presenta la tabla 46 y la fig. 58 como síntesis comparativa.

Reabsorción radicular de los 5 dientes temporales	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	20,53 puntos	16,69 puntos	3,84 puntos	2,67 puntos	<0,05	Retraso de 2,64 puntos en la RR de los 5 dientes temporales en los varones con OI medicados con bifosfonatos.
Reabsorción radicular de los 3 dientes unirradiculares	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	10,18 puntos	8,88 puntos	1,3 puntos	0,69 puntos	<0,05	Retraso de 0,69 puntos en la RR de los 3 dientes unirradiculares en los varones con OI medicados con bifosfonatos.
Reabsorción radicular de los 2 dientes birradiculares	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
	10,35 puntos	7,81 puntos	2,54 puntos	2 puntos	>0,05	No se describe diferencia en la RR de los 2 dientes birradiculares en los varones con OI medicados con bifosfonatos.

Tabla 46: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular de los varones del grupo de estudio y de los varones del grupo control con el método cualitativo.

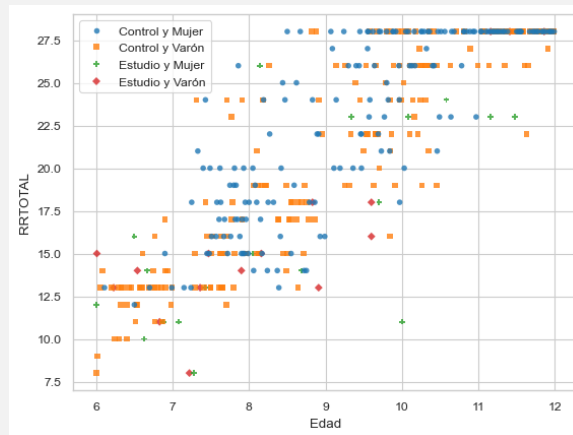


Fig. 58: Exfoliación de los 5 dientes de la dentición temporal en los niños/as con OI y en los niños/as sanos analizados en función del genero.

3.4.2.2 Método de estudio cuantitativo

Se describen valores más altos en la longitud radicular de las raíces mesial y distal en los varones del grupo de estudio indicando un retraso en la reabsorción radicular de 1,14mm en la raíz mesial ($p:0,027$); y 1,14mm en la raíz distal del 7.4 ($p:0,015$); así como también un retraso en la reabsorción radicular del 7.5 de 0,42mm en la raíz mesial ($p:0,526$) y 0,25mm en la raíz distal ($p:0,896$). Una vez igualadas las edades se describen 0,89mm de retraso en la reabsorción radicular de las raíces del 7.4 en los varones con OI con significación estadística, así como también se describe un retraso de 0,2mm en la reabsorción de la raíz mesial y un adelantamiento en la reabsorción radicular de 0,07 en la raíz distal del 7.5 sin llegar a alcanzar significación estadística.

Se describe retraso en la reabsorción radicular en los varones con OI medicados con BFs, tanto con el método cualitativo como con el método cuantitativo, pero en la reabsorción radicular de los dientes birradiculares y en la reabsorción

radicular de la raíz mesial y distal del 7.5 no se han encontrado diferencias como se muestra en la tabla 47.

	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
LRM 7.4	2,47mm	3,61mm	1,14mm	0,89mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,23mm en la raíz mesial del 7.4 en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
LRD 7.4	2,54mm	3,68mm	1,14mm	0,89mm	<0,05	Retraso en la RR de 1,23mm en la raíz distal del 7.4 en las mujeres con OI medicados con bifosfonatos.
	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
LRM 7.5	3,69mm	4,11mm	0,42mm	0,2mm	>0,05	No se describe diferencia en la RR de la raíz mesial del 7.5 en los varones con OI medicados con bifosfonatos.
	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento
LRD 7.5	4,52mm	4,77mm	0,25mm	0,07mm	>0,05	No se describe diferencia en la RR de la raíz distal del 7.5 en los varones con OI medicados con bifosfonatos.
	Grupo Control (varones)	Grupo de Estudio (varones)	Diferencia	Diferencia una vez igualadas las edades	(p)	Retraso o adelantamiento

Tabla 47: Síntesis comparativa de la reabsorción radicular de los varones del grupo de estudio y de los varones del grupo control con el método cuantitativo.

ERUPCIÓN ALVEOLAR DEL PRIMER MOLAR PERMANENTE

De los 401 niños/as estudiados se ha producido la erupción del primer molar inferior en 395 niños/as.

1. Grupo de estudio: niños/as con osteogénesis imperfecta

1.1. Erupción alveolar del primer molar permanente en niños/as con OI

La erupción alveolar del primer molar permanente inferior en los niños/as con OI se produce a los 6,63 años. Esta estimación se ha obtenido mediante la curva ROC de los 34 niños/as con OI que conforman el grupo de estudio. En 32 niños/as se ha producido la erupción alveolar del 3.6.

1.2. Desarrollo dentario del primer molar permanente en niños/as con OI

Cuando el primer molar permanente alcanza el estadio de desarrollo G, se ha producido su erupción. En este estadio de desarrollo las paredes del conducto radicular se presentan paralelas y la extremidad apical del conducto esta parcialmente abierta.

1.3. Erupción alveolar en los niños/as con OI según tipo de OI

Se describe un alto porcentaje de erupción alveolar del primer molar permanente en todos los tipos de OI, el 96,2% de los casos con OI tipo I y el 87,5% de los casos con OI tipo III-IV. Sólo en dos casos no se ha producido la erupción alveolar del 3.6, como se describe en la tabla 48.

En los diferentes tipos de OI la erupción del primer molar se produce cuando se encuentra en el estadio G.

	Osteogénesis Tipo I N (%)	Osteogénesis Tipo III-IV N (%)	TOTAL N (%)
No erupcionado	1 (3.8%)	1 (12.5%)	2 (5.9%)
Erupcionado	25 (96.2%)	7 (87.5%)	32 (94.1%)
TOTAL	26 (100%)	8 (100%)	34 (100%)

Tabla 48: Erupción alveolar del primer molar permanente inferior según el tipo de OI.

1.4. Erupción alveolar en los niños/as con OI según DAB

La erupción alveolar de los niños/as con OI con <2.000 DAB se produce a los 6,23 años y en los niños/as con OI ≥ 2.000 DAB se produce a los 6,67 años. Se describe un retraso de 0,44 años en la erupción alveolar del 3.6 en los niños/as que más bifosfonatos han recibido. No se puede calcular la significación estadística ya que los resultados son una estimación de la curva ROC, como se describe en la tabla 49.

Niños/as con OI medicados con bifosfonatos	DAB ≥ 2.000	DAB <2.000
Desarrollo dentario (DD) del 3.6	DD 7 y 8	DD 7 y 8
Edad de la erupción alveolar del 3.6	6,67 años	6,23 años

Tabla 49: Edades de la erupción alveolar del 3.6 y desarrollo dentario del 3.6 en función de la dosis acumulada de bifosfonatos.

2. Grupo control: niños/as sanos

2.1. Erupción alveolar del primer molar permanente en niños/as sanos

La erupción alveolar del primer molar permanente inferior en los niños/as del grupo control se produce a los 6,32 años. Esta estimación se ha obtenido mediante la curva ROC, teniendo en cuenta los datos clínicos de los 367 niños/as del grupo control. Sólo en 4 niños/as no se ha producido la erupción alveolar del 3.6.

2.2. Desarrollo dentario del primer molar permanente en niños/as sanos

Cuando el primer molar permanente alcanza el estadio de desarrollo G, se ha producido su erupción en los niños/as del grupo control. En este estadio de desarrollo las paredes del conducto radicular se presentan paralelas y la extremidad apical del conducto esta parcialmente abierta.

3. Análisis Comparativo

3.1. Erupción alveolar del primer molar permanente en niños/as con OI y niños/as sanos

La erupción alveolar del 3.6 en los niños/as con OI se produce a los 6,63 años y en los niños/as del grupo control a los 6,32 años, describiéndose así un retraso de 0,31 años en los niños/as con OI. No se puede calcular la significación estadística ya que los resultados son una estimación de la curva ROC con un índice de Youden de casi 1.

3.2. Desarrollo dentario del primer molar permanente en niños/as con OI y en niños/as sanos

Analizando el desarrollo dentario del 3.6 en ambos grupos se observa que se produce la erupción alveolar cuando este alcanza el estadio de desarrollo G, por lo que no se describen diferencias entre ambos grupos como se muestra en la tabla 50.

	Niños/as con OI	Niños/as sanos
Desarrollo dentario (DD) del 3.6	DD 7	DD 7
Edad de la erupción alveolar del 3.6	6,63 años	6,32

Tabla 50: *Edades de la erupción alveolar y desarrollo dentario del 3.6 en el grupo OI y grupo control.*

VIII- DISCUSIÓN

La radiografía panorámica es una prueba complementaria ampliamente utilizada en odontología y es importante para establecer un diagnóstico y un plan de tratamiento certero (132). En la literatura científica se han comparado las radiografías periapicales y las radiografías panorámicas como métodos diagnósticos y se ha encontrado una gran concordancia entre ambos tipos de radiografías, aunque los autores indican que las radiografías panorámicas son más fiables para estudiar el proceso eruptivo (133). Hemos analizado un total de 401 radiografías panorámicas, 34 radiografías pertenecientes a niños/as con OI y 367 radiografías pertenecientes a niños/as sin enfermedades sistémicas.

Taqi y cols. describieron una mayor prevalencia de agenesias en pacientes con OI que en la población general. Este hallazgo clínico se asoció con la administración temprana de BFs, que parece aumentar el riesgo de desarrollar alteraciones dentarias. En este estudio se han excluido los niños/as con agenesias bilaterales en la arcada inferior por lo que no se ha podido calcular la prevalencia de las alteraciones en número y tamaño de los dientes en los grupos estudiados. La agenesia dental y las aberraciones morfológicas de la dentición descritas en los pacientes con OI, así como los defectos del esmalte, se asocian con el inicio temprano de la administración de BFs, en concreto antes de los 2 años de vida (122).

Encontramos un retraso de 0,95 puntos en el *desarrollo dentario*. Es importante tener en cuenta que esta diferencia se encuentra dentro del percentil 25 y 75 de los niños/as sanos analizados en este estudio. Vuorimies y cols. (118) indican que la medicación antirresortiva iguala el desarrollo dentario de los niños/as con OI a los niños/as sanos. Estos autores indican que el desarrollo dentario se encuentra adelantado en los niños/as con OI sin medicación y que la terapia antirresortiva iguala el desarrollo dentario de los niños/as con OI, haciéndolo indiferenciable al desarrollo dentario de los niños/as sanos (118). Sin embargo, Malmgren y cols. (119) indican que existe retraso en el desarrollo dentario de los niños/as con OI medicados con BFs. La diferencia encontrada en este estudio es prácticamente imperceptible clínicamente.

Analizando el tipo de OI y la dosis acumulada de BFs, hemos encontrado un retraso en el desarrollo dentario en los niños/as con OI tipo III-IV y en los niños/as

que más medicación han recibido, pero no se ha encontrado significación estadística. Malmgren y cols. han encontrado diferencias entre los diferentes tipos de OI, indicando que el desarrollo dentario de los niños/as con OI tipo III y IV se encuentra retrasado comparado con sus grupos controles (119).

Con respecto a la edad cronológica y a la edad dentaria calculada en base a las estimaciones de Demirjian y cols. (127) hemos encontrado un adelantamiento de la edad dentaria de 0,34 años en el grupo de estudio y 0,55 años en el grupo control, concordando con los resultados de Moca y cols. que indican que el método de Demirjian sobreestima la edad dentaria (128,134). Pero si analizamos por subgrupos de edades, en el grupo de estudio se observa un patrón disperso, pero en general se describe un adelantamiento de la edad dentaria. Numerosos autores indican que el método de Demirjian y cols. (127) tiende a sobreestimar la edad dentaria y por ese motivo han adaptado las tablas de Demirjian y cols. a las poblaciones estudiadas. Es importante destacar que el método de Demirjian y cols. (127) se ha calculado en base a la población francesa-canadiense, diferente a la española que es la población objeto de este estudio. No es el único método para determinar la edad dentaria, existen otros métodos como los descritos por Nolla y cols. (135), Cameriere y cols. (136) y Willems y cols. (137) pero el método de Demirjian y cols. es el más utilizados en la literatura científica. (127) Los autores describen una sobreestimación de la edad dentaria con este método de entre 0,46 a 1,73 años en las mujeres y 0,15 a 2,02 años en los varones (134).

Feijóo y cols. (128) han adaptado las estimaciones de Demirjian y cols. (127) a la población española, por ese motivo hemos calculado también la edad dentaria con este método, siendo este el primer estudio que ha calculado la edad dentaria de los niños/as con OI. Al analizar la edad dentaria según las estimaciones de este autor (128), hemos encontrado en los niños/as con OI un adelantamiento de la edad dentaria de 0,008 años y en los niños/as sanos un adelantamiento de la edad dentaria de 0,17 años. Estos resultados no concuerdan con los resultados obtenidos por autores como Malmgren y cols. (119) que indican que la medicación antirresortiva retrasa la edad dentaria de los niños/as con OI. Otros autores como Vuorimies y cols. (118) han considerado un retraso o un adelantamiento de la edad dentaria sólo si esta diferencia excede los ± 12 meses.

Si consideramos este criterio en este estudio no se describirían diferencias entre la edad dentaria y la edad cronológica, ya que las diferencias se encuentran dentro del rango ± 12 meses. Malmgren y cols. (119) no consideró este criterio o al menos no lo describió en su metodología. Quizás este sea el motivo por el cual ambos autores difieren en sus resultados. Aunque Malmgren y cols. (119) indican que la diferencia de sus resultados con los de Vuorimies y cols. (118) radica en que la mayoría de los niños/as con OI de su estudio han recibido la medicación antirresortiva antes de los 2 años de vida.

Peretz y cols. (130) indican que entre el 41 % y el 56% de la *reabsorción radicular* de las raíces mesial y distal de los molares temporales es simétrica, por lo que ambas raíces no se reabsorben con un patrón simétrico en todos los casos. Autores como Haavikko y cols. (129) han estudiado ampliamente la reabsorción radicular de la dentición temporal, pero estudiando en conjunto la raíz mesial y distal, por lo que no han podido describir patrones asimétricos en la reabsorción radicular de los molares temporales. Los autores que han estudiado la raíz mesial y distal por separado indican que en el 36% de los casos se produce una reabsorción radicular asimétrica de los molares temporales (138). Para evitar confusiones en este estudio hemos estudiado la raíz mesial y distal de los molares temporales por separado, utilizando el método de Haavikko y cols. (129) modificado por Vuorimies y cols. (118).

Hemos encontrado un retraso en la exfoliación de la dentición temporal de entre 1,31 y 1,66 años en los niños/as con OI medicados con BFs, estimación obtenida mediante la curva ROC. Estos resultados respaldan los resultados encontrados por Kamoun-Goldrat y cols. (124) que describen un retraso de 1,67 años en la erupción. Otros autores como Malmgren y cols. (119) indican un retraso en la erupción dental en los niños/as con OI, y Del Rio Cantero y cols. (120) encontraron un retraso en la erupción de la dentición mixta primera fase en niños/as con OI, relacionándolo directamente con la dosis acumulada de BFs. Vuorimies y cols. encontraron un retraso en la reabsorción radicular de la dentición temporal en niños/as con OI que guarda relación con la medicación antirresortiva (118).

Con el método de estudio cualitativo hemos encontrado un retraso en la

reabsorción radicular de los 5 dientes temporales, de los dientes unirradiculares y de los dientes birradiculares en los niños/as con OI medicados con BFs. Este hallazgo clínico concuerda con los encontrados por otros autores (118,119). No se dispone de un grupo de niños/as con OI sin tratamiento antirresortivo. Sin embargo, se ha analizado la reabsorción radicular en función de la dosis acumulada BFs y se ha encontrado mayor retraso en la reabsorción radicular en los niños/as con mayor dosis acumulada de bifosfonatos, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística.

Estudiando la reabsorción radicular de los varones y las mujeres dentro del mismo grupo hemos encontrado que los varones del grupo control tienen retraso en comparación con las mujeres. Sin embargo, en el grupo de estudio no hemos encontrado diferencias entre las mujeres y los varones. Esto podría deberse a que la enfermedad o la medicación podría tener un efecto homogeneizador en la reabsorción radicular en las mujeres y en los varones con OI.

Analizando la reabsorción radicular por subgrupos en función del sexo hemos encontrado un retraso tanto en las mujeres como en los varones con OI. Estos resultados concuerdan con los resultados de Malmgren y cols. (119) y con un reciente estudio publicado por nuestro equipo de investigación (121). Sin embargo, en la reabsorción radicular de los dientes birradiculares, en concreto del 7.5, no hemos encontrado diferencia en los varones. En la última década se describe un adelantamiento de la pubertad en mujeres y varones. Las causas de este cambio son desconocidas, aunque podría deberse al medio ambiente o a factores sociales. En el proceso eruptivo también podrían influir factores epigenéticos, nutricionales, genéticos, hormonales y ambientales (139).

Hemos encontrado entre 1 mm a 1,25 mm de retraso en la reabsorción de las raíces de los molares temporales en los niños/as con OI. Estos resultados concuerdan con un estudio (pendiente de revisión) en el que se describe un retraso de 1 a 2 mm en la reabsorción de las raíces de los molares temporales en los niños/as con OI.

Altas dosis acumuladas de bifosfonatos afectan el proceso eruptivo de manera severa e irreversible según los estudios en animales de experimentación (107,108) y según los estudios en niños/as con OI (120). Las alteraciones en el

proceso eruptivo dependen directamente de la dosis administrada y es particularmente dañina en los dientes que se están desarrollando en el momento de la administración del medicamento. Se describen agenesias dentarias si la administración se inicia antes de los 2 años de vida (122). En este estudio hemos encontrado mayor retraso en la reabsorción radicular en los niños/as que más medicación han recibido, pero sin llegar a alcanzar significación estadística. Esto podría deberse a la escasa muestra con la que contamos.

Alteraciones del desarrollo dentario como dentinogénesis imperfecta, displasia dentinaria, o alteraciones endocrinas podrían afectar la reabsorción radicular de la dentición temporal (140). Estos hallazgos clínicos concuerdan con un estudio (pendiente de revisión), en el que hemos encontrado un retraso en la reabsorción radicular de los niños/as con OI y dentinogénesis imperfecta.

La *erupción de la dentición permanente* requiere la reabsorción radicular de la dentición temporal y por consiguiente su exfoliación. Los BFs actúan bloqueando la acción de los osteoclastos y, por lo tanto, disminuyendo la reabsorción ósea. (1) En estudios *in vitro* se ha demostrado una asociación directa entre los bifosfonatos y la reducción de la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos (9). En el presente estudio hemos encontrado un retraso de 0,31 años en la erupción alveolar del primer molar permanente en los niños/as con OI medicados con BFs y un retraso de 0,44 años en los niños/as que mayor mediación han recibido (≥ 2.000 DAB).

Los valores de la erupción alveolar del 3.6 que hemos encontrado en este estudio se encuentran dentro del percentil 5 y 95 para el momento de la erupción dental de los niños/as finlandeses sanos (131). Hemos encontrado un retraso en la reabsorción radicular y en la erupción alveolar del 3.6 en los niños/as con OI tipo III-IV al compararlos con los niños/as con OI tipo I, pero sin llegar a alcanzar significación estadística. Estos resultados podrían estar sesgados por el escaso número de la muestra. Otra posible explicación podría deberse a que existen casos en los que los pacientes con OI tipo III-IV son considerados OI tipo I por el efecto positivo de la medicación, por lo que analizar hoy en día por el tipo de OI es complicado y podría crear confusiones. Gracias a la medicación formas graves de OI pasan a formas leves.

Se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa, es decir, existen diferencias en el proceso eruptivo en el grupo de estudio y en el grupo control y estas diferencias no son debidas al azar.

Con el fin de evitar estas alteraciones en el proceso eruptivo de los niños/as con OI se requiere un seguimiento clínico-radiográfico del paciente y una formación continuada por parte del odontólogo que atiende a este colectivo.

IX- LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño del estudio es transversal y sólo se puede establecer asociación. No disponemos de un grupo control de niños/as con OI sin medicación ya que los pacientes con OI en España, por protocolo médico, reciben ciclos de bifosfonatos en edades muy tempranas en la mayoría de los casos, por lo que no podemos afirmar si las alteraciones en el proceso eruptivo descritas en este estudio son producidas por la terapia antirresortiva o por la enfermedad.

El efecto de la medicación en el proceso eruptivo deja una puerta abierta a futuras investigaciones, ya que, aunque hemos observado mayor alteración en los niños/as que mayor medicación antirresortiva han recibido, no se llegó a alcanzar significación estadística. Al ser una enfermedad rara el grupo de estudio es reducido, motivo por el cual la fiabilidad de estos resultados podría estar comprometida.

Estos hallazgos clínicos justifican el control clínico y radiográfico de la cronología de erupción y desarrollo oclusal de los niños/as con OI medicados con bifosfonatos, con el fin de evitar retenciones dentarias y disminuir así las complicaciones bucofaciales que estos niños/as ya padecen.

X- CONCLUSIONES

1. Encontramos un retraso en el desarrollo dentario (de un estadio de maduración) en el grupo de estudio y un adelantamiento de la edad dentaria ($\leq 0,55$ años) en el grupo de estudio y en el grupo control.
2. Encontramos un retraso en la exfoliación de la dentición temporal (de 1,31 a 1,66 años), un retraso en la reabsorción radicular de la dentición temporal (del 11,8%) y un retraso (de 1 mm a 1,25mm) en la reabsorción de las raíces de los molares temporales en el grupo de estudio.
3. Aunque el desarrollo dentario del primer molar permanente es similar en ambos grupos, encontramos un retraso (de 0,31 años) en la erupción alveolar en el grupo de estudio y un mayor retraso (de 0,44 años) en los niños/as ≥ 2.000 dosis acumuladas de bifosfonatos.

XI- BIBLIOGRAFÍA

1. Wise G. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *Orthod Craniofac Res.* 2009;12(2):67-73.
2. Marks SC, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption--models for developmental biologists. *Int J Dev Biol.* 1995;39(1):223-30.
3. Shiyang H, Nanquan R, Shuhao X, Xiaobing L. [Research progress on the cellular and molecular mechanisms of tooth eruption]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2016;34(3):317-21.
4. Wise GE, Frazier-Bowers S, D'Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(4):323-34.
5. Arai Y, English JD, Ono N, Ono W. Effects of antiresorptive medications on tooth root formation and tooth eruption in paediatric patients. *Orthod Craniofac Res.* 2023;26 Suppl 1(Suppl 1):29-38. doi:10.1111/ocr.12637
6. Nagata M, Ono N, Ono W. Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *J Dent Res.* 2020;99(2):133-42.
7. Cahill DR. The histology and rate of tooth eruption with and without temporary impaction in the dog. *Anat Rec.* 1970;166(2):225-37.
8. Marks SC. Pathogenesis of osteopetrosis in the rat: Reduced bone resorption due to reduced osteoclast function. *American Journal of Anatomy.* 1973;138(2):165-89.
9. Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res.* 1998;77(1):8-15.
10. Zeng L, He H, Sun M, Gong X, Zhou M, Hong Y, et al. Runx2 and Nell-1 in dental follicle progenitor cells regulate bone remodeling and tooth eruption. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):486.
11. Marks SC, Cahill DR. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Arch Oral Biol.* 1984;29(4):311-22.
12. Sandler HJ, Nersasian RR, Cataldo E, Pochebit S, Dayal Y. Multiple dental follicles with odontogenic fibroma-like changes (WHO type). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(1):78-84.
13. Gomez RS, Silva EC, Silva-Filho EC, Castro WH. Multiple calcifying hyperplastic dental follicles. *J Oral Pathol Med.* 1998;27(7):333-4.
14. Wise GE, Fan W. Changes in the tartrate-resistant acid phosphatase cell population in dental follicles and bony crypts of rat molars during tooth eruption. *J Dent Res.* 1989;68(2):150-6.
15. Marks SC, Cahill DR, Wise GE. The cytology of the dental follicle and adjacent alveolar bone during tooth eruption in the dog. *American Journal of Anatomy.* 1983;168(3):277-89.

16. Volejnikova S, Laskari M, Marks SC, Graves DT. Monocyte recruitment and expression of monocyte chemoattractant protein-1 are developmentally regulated in remodeling bone in the mouse. *Am J Pathol.* 1997;150(5):1711-21.
17. Marks SC, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec.* 1996;245(2):374-93.
18. Balic A, Thesleff I. Tissue Interactions Regulating Tooth Development and Renewal. *Curr Top Dev Biol.* 2015; 115:157-86.
19. Wang J, Feng JQ. Signaling Pathways Critical for Tooth Root Formation. *J Dent Res.* 2017;96(11):1221-8.
20. Takahashi A, Nagata M, Gupta A, Matsushita Y, Yamaguchi T, Mizuhashi K, et al. Autocrine regulation of mesenchymal progenitor cell fates orchestrates tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(2):575-80.
21. Tam JP. Physiological effects of transforming growth factor in the newborn mouse. *Science.* 1985;229(4714):673-5.
22. Wang JM, Griffin JD, Rambaldi A, Chen ZG, Mantovani A. Induction of monocyte migration by recombinant macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol.* 1988;141(2):575-9.
23. Cielinski MJ, Jolie M, Wise GE, Marks SC. The contrasting effects of colony-stimulating factor-1 and epidermal growth factor on tooth eruption in the rat. *Connect Tissue Res.* 1995;32(1-4):165-9.
24. Felix R, Cecchini MG, Hofstetter W, Elford PR, Stutzer A, Fleisch H. Impairment of macrophage colony-stimulating factor production and lack of resident bone marrow macrophages in the osteopetrotic op/op mouse. *J Bone Miner Res.* 1990;5(7):781-9.
25. Grigoriadis AE, Wang ZQ, Cecchini MG, Hofstetter W, Felix R, Fleisch HA, et al. c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science.* 1994;266(5184):443-8.
26. Huang H, Wise GE. Delay of tooth eruption in null mice devoid of the type I IL-1R gene. *Eur J Oral Sci.* 2000;108(4):297-302.
27. Wise GE, Lin F, Fan W. Culture and characterization of dental follicle cells from rat molars. *Cell Tissue Res.* 1992;267(3):483-92.
28. Wise GE, Marks SC, Zhao L. Effect of CSF-1 on in vivo expression of c-fos in the dental follicle during tooth eruption. *Eur J Oral Sci.* 1998;106 Suppl 1:397-400.
29. Wise GE, Lin F, Zhao L. Immunolocalization of interleukin-1 alpha in rat mandibular molars and its enhancement after in vivo injection of epidermal growth factor. *Cell Tissue Res.* 1995;280(1):21-6.
30. Wise GE, Zhao L, Grier RL. Localization and expression of CSF-1 receptor in rat dental follicle cells. *J Dent Res.* 1997;76(6):1244-9.
31. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol.* 1980;9(4):189-200.

32. Wise GE, Marks SC, Cahill DR. Ultrastructural features of the dental follicle associated with formation of the tooth eruption pathway in the dog. *J Oral Pathol.* 1985;14(1):15-26.
33. Wise GE, Lin F, Zhao L. Transcription and translation of CSF-1 in the dental follicle. *J Dent Res.* 1995;74(9):1551-7.
34. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, Pawlowski S, Diebold RJ, Yin M, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature.* 1992;359(6397):693-9.
35. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H, Zhang Q. Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. *J Dent Res.* 2000;79(12):1937-42.
36. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology.* 1998;139(3):1329-37.
37. Wong BR, Rho J, Arron J, Robinson E, Orlinick J, Chao M, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem.* 1997;272(40):25190-4.
38. Enomoto H, Shiojiri S, Hoshi K, Furuichi T, Fukuyama R, Yoshida CA, et al. Induction of osteoclast differentiation by Runx2 through receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) and osteoprotegerin regulation and partial rescue of osteoclastogenesis in Runx2^{-/-} mice by RANKL transgene. *J Biol Chem.* 2003;278(26):23971-7.
39. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell.* 1997 ;89(5):747-54.
40. Li B, Zhang Y, Wang Q, Dong Z, Shang L, Wu L, et al. Periodontal ligament stem cells modulate root resorption of human primary teeth via Runx2 regulating RANKL/OPG system. *Stem Cells Dev.* 2014;23(20):2524-34.
41. Harokopakis-Hajishengallis E. Physiologic root resorption in primary teeth: molecular and histological events. *J Oral Sci.* 2007;49(1):1-12.
42. Sasaki T, Motegi N, Suzuki H, Watanabe C, Tadokoro K, Yanagisawa T, et al. Dentin resorption mediated by odontoclasts in physiological root resorption of human deciduous teeth. *Am J Anat.* 1988;183(4):303-15.
43. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309-19.
44. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* 1990;46(5):975-82.
45. Körkkö J, Ala-Kokko L, De Paepe A, Nuytinck L, Earley J, Prockop DJ. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):98-110.

46. Marlowe A, Pepin MG, Byers PH. Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *J Med Genet.* 2002;39(6):382-6.
47. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004;363(9418):1377-85.
48. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):85-100.
49. Kuurila K, Kaitila I, Johansson R, Grénman R. Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(10):939-46.
50. Thuesen KJ, Gjørup H, Hald JD, Schmidt M, Harsløf T, Langdahl B, et al. The dental perspective on osteogenesis imperfecta in a Danish adult population. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):175.
51. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol.* 1973;18(4):543-53.
52. Saeves R, Lande Wekre L, Ambjørnsen E, Axelsson S, Nordgarden H, Storhaug K. Oral findings in adults with osteogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist.* 2009 ;29(2):102-8.
53. Nguyen HTT, Vu DC, Nguyen DM, Dang QD, Tran VK, Le H, et al. Dentinogenesis Imperfecta and Caries in Osteogenesis Imperfecta among Vietnamese Children. *Dent J (Basel).* 2021;9(5):49.
54. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Åström E, et al. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta - A retrospective cohort study. *PLoS ONE.* 2017;12(5): e0176466.
55. Petersen K, Wetzel WE. Recent findings in classification of osteogenesis imperfecta by means of existing dental symptoms. *ASDC J Dent Child.* 1998;65(5):305-9, 354.
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(2):189-96.
57. Andersson K, Malmgren B, Åström E, Nordgren A, Taylan F, Dahllöf G. Mutations in COL1A1/A2 and CREB3L1 are associated with oligodontia in osteogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):80.
58. Huber MA. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(3):314-20.
59. Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *Am J Med Genet A.* 2005;133A (2):142-50.
60. Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod.* 2007;29(3):232-7.
61. Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfect. *Lancet.* 1978;1(8072):1041-2.

62. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16(2):101-16.
63. Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone.* 2002;31(1):12-8.
64. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000;15(9):1650-8.
65. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res.* 2002;17(1):30-8.
66. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe AD, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17052.
67. Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone.* 2019; 126:11-7.
68. Paterson CR, Ogston SA, Henry RM. Life expectancy in osteogenesis imperfecta. *BMJ.* 10 1996;312(7027):351.
69. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol.* 1996;49(8):627-30.
70. Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child.* 2005;90(5):494-9.
71. Rogers MJ, Ji X, Russell RG, Blackburn GM, Williamson MP, Bayless AV, et al. Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*. *Biochem J.* 1994;303-11.
72. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone.* 2001;28(5):465-73.
73. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):581-9.
74. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-59.
75. Henneman ZJ, Nancollas GH, Ebetino FH, Russell RGG, Phipps RJ. Bisphosphonate binding affinity as assessed by inhibition of carbonated apatite dissolution in vitro. *J Biomed Mater Res A.* 2008;85(4):993-1000.
76. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006;38(5):617-27.
77. Hosking D, Adami S, Felsenberg D, Andia JC, Välimäki M, Benhamou L, et al. Comparison of change in bone resorption and bone mineral density with once-weekly alendronate and

- daily risedronate: a randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2003;19(5):383-94.
78. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002;346(9):653-61.
 79. Licata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci.* 1997;313(1):17-22.
 80. Cecchini MG, Felix R, Fleisch H, Cooper PH. Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *J Bone Miner Res.* 1987;2(2):135-42.
 81. Rogers JG, Dorst JP, Geho WB. Use and complications of high-dose disodium etidronate therapy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Pediatr.* 1977;91(6):1011-4.
 82. Baroncelli GI, Bertelloni S. The Use of Bisphosphonates in Pediatrics. *Hormone Research in Paediatrics.* 2014;82(5):290-302.
 83. Shoemaker LR. Expanding role of bisphosphonate therapy in children. *J Pediatr.* 1999;134(3):264-7.
 84. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2002;31(5):620-5.
 85. Borah B, Ritman EL, Dufresne TE, Jorgensen SM, Liu S, Sacha J, et al. The effect of risedronate on bone mineralization as measured by micro-computed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover. *Bone.* 2005;37(1):1-9.
 86. Allen MR, Burr DB. Changes in vertebral strength-density and energy absorption-density relationships following bisphosphonate treatment in beagle dogs. *Osteoporos Int.* 2008;19(1):95-9.
 87. Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, et al. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab.* 2005;23 Suppl:36-42.
 88. Flora L, Hassing GS, Cloyd GG, Bevan JA, Parfitt AM, Villanueva AR. The long-term skeletal effects of EHDP in dogs. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1981;3(4-5):289-300.
 89. Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone.* 2004;34(4):599-604.
 90. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 1997;100(6):1475-80.

91. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res.* 2004;19(10):1628-33.
92. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007;41(1):122-8.
93. Bauss F, Schenk RK, Hört S, Müller-Beckmann B, Sponer G. New model for simulation of fracture repair in full-grown beagle dogs: model characterization and results from a long-term study with ibandronate. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2004;50(1):25-34.
94. Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ. Surgical stabilisation of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the Sheffield Telescopic Intramedullary Rod System. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(6):999-1004.
95. Gerber LH, Binder H, Berry R, Siegel KL, Kim H, Weintrob J, et al. Effects of withdrawal of bracing in matched pairs of children with osteogenesis imperfecta. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79(1):46-51.
96. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B.* 2003;12(2):77-87.
97. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J.* 2014;59(1):9-19.
98. 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(14):947-52.
99. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2003;18(4):610-4.
100. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002;110(9):1293-9.
101. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2002;86(5):356-64.
102. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;139C(1):31-7.
103. Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. Sclerotic metaphyseal lines in a child treated with pamidronate: histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1191-3.
104. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD005088.
105. Munns CFJ, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1235-43.

106. Soares AP, do Espírito Santo RF, Line SRP, Pinto M das GF, Santos P de M, Toralles MBP, et al. Bisphosphonates: Pharmacokinetics, bioavailability, mechanisms of action, clinical applications in children, and effects on tooth development. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016; 42:212-7.
107. Isawa M, Karakawa A, Sakai N, Nishina S, Kuritani M, Chatani M, et al. Biological Effects of Anti-RANKL Antibody and Zoledronic Acid on Growth and Tooth Eruption in Growing Mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):19895.
108. Vargas-Franco JW, Castaneda B, Gama A, Mueller CG, Heymann D, Rédini F, et al. Genetically-achieved disturbances to the expression levels of TNFSF11 receptors modulate the effects of zoledronic acid on growing mouse skeletons. *Biochem Pharmacol*. 2019; 168:133-48.
109. Tuncer I, Delilbasi C, Deniz E, Soluk Tekkesin M, Olgac V, Sencift K. Effects of pamidronate administration on tooth eruption and mandibular growth in new born rats. *J Istanbul Univ Fac Dent*. 2017;51(1):8-14.
110. Lézot F, Chesneau J, Battaglia S, Brion R, Castaneda B, Farges JC, et al. Preclinical evidence of potential craniofacial adverse effect of zoledronic acid in pediatric patients with bone malignancies. *Bone*. 2014; 68:146-52.
111. Venkataramana V, Kumar SS, Reddy BV, Cherukuri AS, Sigamani KR, Chandrasekhar G. Administration of bisphosphonate (ibandronate) impedes molar tooth movement in rabbits: A radiographic assessment. *J Pharm Bioallied Sci*. 2014;6(Suppl 1):S165-170.
112. Venkataramana V, Chidambaram S, Reddy BV, Goud EVSS, Arafath M, Krishnan S. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count: An Animal Study. *J Int Oral Health*. 2014;6(2):1-8.
113. Lézot F, Chesneau J, Navet B, Gobin B, Amiaud J, Choi Y, et al. Skeletal consequences of RANKL-blocking antibody (IK22-5) injections during growth: mouse strain disparities and synergic effect with zoledronic acid. *Bone*. 2015; 73:51-9.
114. Bradaschia-Correa V, Moreira MM, Arana-Chavez VE. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats. *Cell and Tissue Research*. 2013;353(1):79-86.
115. Bradaschia-Correa V, Casado-Gomez I, Moreira MM, Ferreira LB, Arana-Chavez VE. Immunolocalization of Smad-4 in developing molar roots of alendronate-treated rats. *Arch Oral Biol*. 2013;58(11):1744-50.
116. 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. j* 2010;86(6):502-10.
117. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res*. 2007;330(3):475-85.
118. Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*. 2017; 94:29-33.

119. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani ZHA, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2020;107(2):143-50.
120. Del Rio Cantero N, Mourelle Martínez MR, Sagastizabal Cardelús B, De Nova García JM. Influence of zoledronic acid and pamidronate on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2024 ;182 :117069.
121. Garcete Delvalle CS, De Nova García MJ, Mourelle Martínez MR. Root resorption of primary molars and dental development of premolars in children with Osteogenesis Imperfecta medicated with bisphosphonates, grouped according to age and gender. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):857.
122. Malmgren B, Thesleff I, Dahllöf G, Åström E, Tsilingaridis G. Abnormalities in Tooth Formation after Early Bisphosphonate Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2021;109(2):121-131.
123. Taqi D, Moussa H, Schwinghamer T, Vieira AR, Dagdeviren D, Retrouvey JM, et al. Missing and unerupted teeth in osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2021; 150:116011.
124. 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(3):195-8.
125. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand.* 2002;60(2):65-71.
126. Hernandez M, Phulpin B, Mansuy L, Droz D. Use of new targeted cancer therapies in children: effects on dental development and risk of jaw osteonecrosis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(5):321-6.
127. Demirjian A, Goldstein H, Tanner JM. A new system of dental age assessment. *Hum Biol.* 1973;45(2):211-27.
128. Feijóo G, Barbería E, De Nova J, Prieto JL. Dental age estimation in Spanish children. *Forensic Sci Int.* 2012;223(1-3): 371.e1-5.
129. Haavikko K. The physiological resorption of the roots of deciduous teeth in Helsinki children. *Proc Finn Dent Soc.* 1973;69(3):93-8.
130. Peretz B, Nisan S, Herteanu L, Blumer S. Root resorption patterns of primary mandibular molars and location of the premolar successors: a radiographic evaluation. *Pediatr Dent.* 2013;35(5):426-9.
131. Nyström M, Kleemola-Kujala E, Evälahti M, Peck L, Kataja M. Emergence of permanent teeth and dental age in a series of Finns. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(2):49-56.
132. Izzetti R, Nisi M, Aringhieri G, Crocetti L, Graziani F, Nardi C. Basic Knowledge and New Advances in Panoramic Radiography Imaging Techniques: A Narrative Review on What Dentists and Radiologists Should Know. *Applied Sciences.* 2021;11(17):7858.
133. Haavikko K, Mattila K. The reliability of orthopantomograms in determining the stage of resorption of deciduous teeth. *Proc Finn Dent Soc.* 1973;69(3):88-92.

134. Moca AE, Ciavoi G, Todor BI, Negruțiu BM, Cuc EA, Dima R, et al. Validity of the Demirjian Method for Dental Age Estimation in Romanian Children. 2022;9(4):567.
135. Nolla CM. The Development of the Permanent Teeth. *J Dent Child* 1960; 27:254-266
136. Cameriere R, Ferrante L, Cingolani M. Variations in pulp/tooth area ratio as an indicator of age: a preliminary study. *J Forensic Sci.* 2004;49(2):317-9.
137. Willems G, Van Olmen A, Spiessens B, Carels C. Dental age estimation in Belgian children: Demirjian's technique revisited. *J Forensic Sci.* 2001;46(4):893-5.
138. Prove SA, Symons AL, Meyers IA. Physiological root resorption of primary molars. *J Clin Pediatr Dent.* 1992;16(3):202-6.
139. Brix N, Ernst A, Lauridsen LLB, Parner E, Støvring H, Olsen J, et al. Timing of puberty in boys and girls: A population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(1):70-8.
140. Peretz B, Gleicher H, Gazit D, Eidelman E. Early root resorption of maxillary primary first molars in a child with severe congenital heart disease. *J Clin Pediatr Dent.* 1997;21(2):163-6.

XII- ANEXOS

ANEXO 1 “CONVENIO FUNDACIÓN AHUCE – UCM”



CONVENIO DE COLABORACIÓN

entre la

FUNDACIÓN AHUCE

y la

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

En Madrid, a 1 de diciembre de 2017.

ANEXO 2 “APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO”



Dictamen Protocolo Favorable Estudio observacional

C.I. 21/418-O_M_OD
28 de mayo de 2021

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

- Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 26/05/2021, acta 5.2/21, ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional con medicamentos:

Título: **“ALTERACIONES DEL PROCESO ERUPTIVO EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA MEDICADOS CON BIFOSFONATOS”**

Código Interno: **21/418-O_M_OD**

Investigador	
MANUEL JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA	DIRECTOR TESIS
CLARA SANDIBEL GARCETE DELVALLE	DOCTORANDO

Tipo Documento	Versión
Protocolo	Versión Nº 1 - Abril 2021
Hoja Información de Paciente	Versión Nº 1 - Abril 2021

- 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.
 - El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
 - Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano.
- Que este Comité ha decidido emitir un **DICTAMEN FAVORABLE**.

- Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm Hospital Clínico San Carlos es la indicada en el **anexo I**, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el proyecto o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor.

Lo que firmo en Madrid, a 28 de mayo de 2021.

GARCIA ARENILLAS
MARIA DEL MAR -
05250249Q

Firmado digitalmente por
GARCIA ARENILLAS MARIA
DEL MAR - 05250249Q
Fecha: 2021.05.28
10:22:47 +02'00'

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

ANEXO I

Composición del CEIm

El CEIm Hospital Clínico San Carlos actualmente está compuesto por:

Presidenta	Dra. M. García Arenillas	Esp. Farmacología Clínica
Vicepresidente	Dr. A. Marcos Dolado	Esp. Neurología
Secretaria	Dra. L. Cabrera García	Esp. Farmacología Clínica
Vocales	Dr. F.J. Martín Sánchez	Esp. Urgencias
	D. A. Cerón Sánchez	Otras No Sanitarias
	D^º. M. Sáenz de Tejada López	Farmacia
	D. I. Pinedo García	Ldo. Derecho
	Dr. L. Nombela Franco	Esp. Cirugía Cardiovascular
	D^a S. Gil Useros	Enfermería
	Dr. M.E. Fuentes Ferrer	Esp. Medicina Preventiva y Salud Pública
	Dr. J.A. García Sáenz	Esp. Oncología Médica
	D^a J.M. Ramón García	Atención Primaria
	Dr. A.M. Molino González	Esp. Medicina Interna
	Dr. C. Verdejo Bravo	Esp. Geriatría

ANEXO 3 “CONSENTIMIENTO INFORMADO”

CONSENTIMIENTO INFORMADO/ASENTIMIENTO DEL MENOR

CÓDIGO.....

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:
.....(*), y formar parte del estudio **“Alteraciones dentarias del proceso eruptivo en niños con Osteogénesis Imperfecta medicados con bifosfonatos”** cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que se lleva a cabo en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe y otros centros.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por la odontóloga Clara Sandibel Garcete Delvalle estudiante del Doctorado en Ciencias Odontológicas de la Universidad Complutense de Madrid.

La exploración clínica consiste en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica diagnóstica que, en niños mayores de 6 años, consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones del desarrollo dental no visibles al examen clínico. Todo ello sin riesgo ni molestias añadidas y con el único beneficio de conocer problemas dentales y anticipar orientaciones de tratamiento y/o control.

En el supuesto de niños/as mayores de 11 años recibirán una explicación adecuada a su edad, informándoles de las alteraciones dentales observadas y la necesidad de su tratamiento y/o control. Atendiendo a las aclaraciones a que hubiere lugar.

Los datos del paciente se van a pseudonimizar. Se separará la información clínica con la que permita asociar a la persona concreta del participante. En la tabla de resultados se asignará un número diferente y de forma consecutiva según se vayan incluyendo los participantes al estudio. De tal manera que en los resultados del estudio solo se mostraran la edad, el sexo y las variables del estudio.

Autorizo a que los datos obtenidos de estas exploraciones diagnósticas puedan ser estudiados con fines de investigación, así como a su difusión con las garantías de confidencialidad que contemple la legislación vigente.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. En particular en lo referente a los derechos del paciente: de acceso, de rectificación, de supresión y de portabilidad.

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

Madrid, a de..... de 2021

Nombre del firmante:

DNI:

Firma:

Nombre del firmante (menor de edad):

Firma:

Nombre del investigador: Clara Sandibel Garcete Delvalle

DNI 72296182 Y

Número de Colegiado: 28014225

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 4 “FICHA DE TRABAJO”

PARTICIPANTE N°

EDAD:

FECHA DE NACIMIENTO:

GÉNERO:

ANTECEDENTES MÉDICOS:

TIPO DE OI. ...

- TIPO DE BIFOSFONATO
- CICLOS DE BIFOSFONATO

PESO....

ESTUDIO RADIOGRÁFICO

FECHA DE LA OPG:

(OPG)

⇒ **Erupción alveolar del primer molar permanente:** ...

⇒ **Desarrollo Dentario:**

	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	Totales
Desarrollo Dentario								

→ Edad dentaria según las estimaciones de Demirjian y cols. ...

→ Edad dentaria según las estimaciones de Feijóo y cols. ...

⇒ **Reabsorción Radicular de los 5 dientes temporales con el método de estudio cualitativo:**

	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	Totales
Reabsorción Radicular						

⇒ **Longitud Radicular del 7.4 y 7.5 con método de estudio cuantitativo:**

	7.4		7.5	
Longitud radicular	Raíz mesial	Raíz distal	Raíz mesial	Raíz distal
mm				

⇒ **Dosis Acumulada del BFs.**

DA BFs= Dosis total recibida (mg)/peso(kg) x potencia relativa

RESEARCH

Open Access



Root resorption of primary molars and dental development of premolars in children with Osteogenesis Imperfecta medicated with bisphosphonates, grouped according to age and gender

Clara Sandibel Garcete Delvalle^{1*}, M. Joaquín De Nova García¹ and María Rosa Mourelle Martínez¹

Abstract

Background Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited disorder characterized by bone fragility and skeletal alterations. The administration of bisphosphonates (BPs) to patients with OI reduces pain, thereby improving their quality of life. The main mechanism of action of BPs is the inhibition of osteoclast action. In the oral cavity of children with OI during growth and development, physiological processes that require the function of osteoclasts occur. The aim of this investigation was to study the dental development of premolars and the root resorption of primary molars in children with OI medicated with BPs according to age and sex.

Methods An observational and analytical study was designed. The study sample consisted of 26 6- to 12-year-old children with a confirmed diagnosis of OI treated with BPs with available panoramic radiographs. The control group consisted of 395 children with available panoramic radiographs. Both groups were divided into subgroups according to sex and age. The third quadrant was studied, focusing on the first left temporary molar (7.4), the second left temporary molar (7.5), the first left permanent premolar (3.4) and the second left permanent premolar (3.5). The *Demirjian* method was used to study the *dental development* of 3.4 and 3.5, and the *Haavikko* method was used to study the *root resorption* of 7.4 and 7.5. The Mann–Whitney U test was used for comparisons, and $p < 0.05$ indicated statistical significance.

Results The mean chronological age of the 421 patients was 9.21 years (95% CI 9.05–9.37). The sample was reasonably balanced by sex, with 52.5% (221 patients) boys versus 47.5% (200 patients) girls. Delayed exfoliation and tooth development were described in children with OI ($p = 0.05$). According to sex, the root resorption of primary molars and tooth development were significantly lower in boys in both groups and in girls in the OI group, but the differences between the age groups were not significant.

*Correspondence:
Clara Sandibel Garcete Delvalle
cgarcete@ucm.es

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.