

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Especialidades Clínicas Odontológicas



TESIS DOCTORAL

Defectos de esmalte en niños prematuros extremos nacidos en el hospital universitario La Paz de Madrid. Un estudio caso control

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Elena Rodríguez López

Directores

Joaquín de Nova García

Celia Díaz González

Luis Albajara Velasco

Madrid, 2019

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS
ODONTOLÓGICAS**



TESIS DOCTORAL

**DEFECTOS DE ESMALTE EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS
NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE
MADRID.
UN ESTUDIO CASO CONTROL.**

Elena Rodríguez López

DIRECTORES:

Dr. Joaquín De Nova García

Dra. Celia Díaz González

Dr. Luis Albajara Velasco

Madrid, 2018.

“El crecimiento intelectual debe comenzar en el nacimiento y solo cesar con la muerte”

Albert Einstein.

AGRADECIMIENTOS.

Esta tesis doctoral, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación no hubiese sido posible su realización sin la cooperación de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en los momentos más difíciles.

A mis padres:

Por darme la vida, por animarme, por ser mi ejemplo de constancia y dedicación. Todo lo que soy y he conseguido es gracias a vosotros, a vuestro amor incondicional y auténtico.

A Ismael:

Por ser mi alma gemela, por estar conmigo siempre, en las buenas y en las malas, por quererme tanto y sobre todo por alimentar mi ilusión por el futuro día a día.

A mis directores:

Mi más sincero agradecimiento a mis Directores por todo el tiempo que me han dado, por sus sugerencias e ideas de las que tanto provecho he sacado, por el respaldo y la amistad.

Al servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz:

A Susana y Manoli, por vuestra sonrisa y ayuda dispuesta, me habéis hecho sentir como en casa.

A Fran:

Por tu ayuda desinteresada.

A Sandra:

Por tu ayuda y compañía.

A mis amigos:

Por escucharme y creer en mí.



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS

D. M. JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral con el título: **“DEFECTOS DE ESMALTE EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID. UN ESTUDIO CASO CONTROL.”**, ha sido realizada bajo mi dirección, por **Dña Elena Rodríguez López**, y reúne, en mi criterio, los requisitos suficientes para optar al Grado de Doctor.

Madrid, catorce de mayo de dos mil dieciocho

Fdo: Prof. M Joaquín de Nova García



**Hospital Universitario
La Paz**
Hospital Carlos III
Hospital Cantoblanco

Dña CELIA DÍAZ GONZALEZ, MEDICO ADJUNTO DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA Y COORDINADORA DE LA CONSULTA DE SEGUIMIENTO DE NEONATOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PAZ (MADRID), DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGIA POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

CERTIFICA

Que el trabajo de Investigación "**DEFECTOS DE ESMALTE EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID. UN ESTUDIO CASO CONTROL**" presentado por Dña Elena Rodríguez López para optar al grado de Doctora en Odontología ha sido realizado bajo mi dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendido como Tesis Doctoral ante el tribunal de evaluación correspondiente

Fdo: Celia Díaz González



D. LUIS ADOLFO ALBAJARA VELASCO. DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA. ASESOR CIENTÍFICO DE LA FEDERACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS (FEDER).

DIRECTOR MÉDICO DE LA FUNDACIÓN ANA CAROLINA DÍEZ MAHOU

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral con el título: **“DEFECTOS DE ESMALTE EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS NACIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ DE MADRID. UN ESTUDIO CASO CONTROL.”**, ha sido realizada bajo mi dirección, por **Dña Elena Rodríguez López**, y reúne, en mi criterio, los requisitos suficientes para optar al Grado de Doctor.

Madrid, dieciocho de mayo de dos mil dieciocho

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'LAV', with a horizontal line underneath.

Fdo: Dr. Luis Adolfo Albajara Velasco

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	9
ABSTRACT	11
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	13
LISTA DE FIGURAS.....	14
LISTA DE CUADROS Y TABLAS.....	15
LISTA DE GRÁFICAS.....	19
LISTA DE ANEXOS.....	21
INTRODUCCIÓN.....	22
I. PREMATURIDAD EN NEONATOLOGÍA.....	23
I.1 CONCEPTO DE EMBRIOLOGÍA Y MECANISMOS GENERALES DEL DESARROLLO.....	24
I. 2 ETAPAS DEL DESARROLLO	25
I. 3 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DESARROLLO HUMANO (ETAPA PRENATAL)	27
I. 4 FUNCIONAMIENTO PLACENTARIO.....	29
I. 5 LA NEONATOLOGÍA COMO ESPECIALIDAD.....	31
I.6 EL NIÑO NORMAL.....	33
I. 7 PREMATURIDAD. Concepto y Clasificación.....	36
I.8 LA PREMATURIDAD COMO PROBLEMA. Prevalencia.....	37
I. 9 SUPERVIVENCIA DE LOS PREMATUROS MENORES DE 1500 G (OBJETO DE ESTUDIO)..	38
I. 10 ETIOPATOGENIA DE LA PREMATURIDAD.....	40
I. 11 CLÍNICA Y COMPLICACIONES.....	41
I.12 CÓMO CONSEGUIR EQUILIBRIO NUTRICIONAL Y METABÓLICO EN EL PREMATURO. .	48
II. DEFECTOS DE ESMALTE.....	52
II. 1 DESARROLLO DENTAL.....	53
II. 2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DESARROLLO DEL ESMALTE.....	54
3. PROTEINASAS DEL ESMALTE.....	59
II. 4 OTRAS PROTEINASAS DE MATRIZ DE ESMALTE.....	65
II. 5 PROTEÍNAS DE LA MATRIZ DEL ESMALTE.....	66
II. 6 CRECIMIENTO CRISTALINO.....	68
II. 7 INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN.....	69
II. 8. PROTEÍNA DELTA HOMOLOG 1.....	70
II. 9 CONDICIONES AMBIENTALES.....	71
II. 10 CRONOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DENTAL. 2017.....	72

II. 11 CRONOLOGÍA DE LA CALCIFICACIÓN DE LA DENTICIÓN TEMPORAL Y PERMANENTE (Logan and Kronfeld)	79
II. 12 RASGOS GENERALES DE LOS DEFECTOS DE ESMALTE.	80
II. 13 ETIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DE ESMALTE.....	82
II. 14 SISTEMA ESTANDARIZADO DE EXAMEN PARA LOS DEFECTOS DE ESMALTE.	87
2. ANTECEDENTES.....	93
3. JUSTIFICACIÓN.....	98
4. HIPÓTESIS.....	100
5. OBJETIVOS.....	102
6. MATERIAL Y MÉTODOS.	104
6.1 UNIVERSO DE ESTUDIO.	105
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	106
6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	106
6.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO.	106
6.5 METODOLOGÍA.....	107
6.6 DISEÑO.	108
6.7. VARIABLES INDEPENDIENTES.	108
6.7 VARIABLES DEPENDIENTES.	110
6.8 ANÁLISIS DE DATOS.	112
7. RESULTADOS.	114
8. DISCUSIÓN.....	164
9. CONCLUSIONES.....	171
10. ANEXOS.....	173
11. BIBLIOGRAFÍA.	179

RESUMEN

Título: Defectos de esmalte en niños prematuros extremos nacidos en el Hospital Universitario La Paz de Madrid. Un estudio caso control

Introducción: Se estima que 15 millones de bebés nacen prematuros cada año en todo el mundo (esto equivale a un 10% de los nacimientos totales) y, de estos, más del 80 % se clasifican como nacimientos prematuros (edad gestacional inferior a 37 semanas); el resto como nacimientos muy prematuros (edad gestacional inferior a 32 semanas) o extremadamente prematuros (edad gestacional inferior a 28 semanas). La privación del medio intrauterino los predispone a muchos problemas médicos graves durante el período neonatal que pueden afectar el desarrollo de los tejidos orales.

Objetivo: Conocer la prevalencia de los defectos del desarrollo del esmalte en dentición temporal en una muestra de niños prematuros extremos nacidos y seguidos en la consulta de Neonatología del Hospital Universitario La Paz y analizar variables relacionadas con la condición de nacimiento, complicaciones y terapéuticas que puedan estar implicadas en su etiología.

Diseño del estudio: *Estudio epidemiológico, observacional, analítico y retrospectivo (de casos-controles). La muestra total (n = 70) tuvo un peso al nacimiento $\leq 1.500g$ y una edad gestacional ≤ 32 semanas y edad comprendida en el momento de la investigación entre 3-5 años de edad. Se dividió en grupo control (n= 35) (no presencia de defectos de esmalte) y en grupo caso (presencia de defectos de esmalte) (n=35).*

Material y métodos: La muestra se seleccionó siguiendo un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La valoración completa de cada niño se realizó en dos etapas. En la primera etapa se recopiló la historia médica de cada paciente (sexo, edad, peso al nacer, edad gestacional, antecedentes médicos, análisis bioquímico a los dos meses de nacimiento y a los doce meses de nacimiento, tratamientos y procedimientos recibidos) y se trasladó a la tabla de recogida de datos (ANEXO 1). Posteriormente, se les sometió a una exploración oral con luz artificial, secado con gasa estéril y se recogieron las variables dependientes (defectos de esmalte) de acuerdo al DDEm FDI (1992) en la tabla de recogida de datos (ANEXO 1). Antes de comenzar la primera fase de cada valoración clínica, se solicitó el consentimiento a los padres (ANEXO 3) para permitir que sus hijos fueran incluidos en el estudio, considerando los aspectos éticos y legales de la investigación.

Resultados: La prevalencia de los DDE en la población estudiada es del 50%. En la muestra, el defecto de esmalte más padecido es la opacidad blanco/crema, presente en un 67% de la muestra con DDE, seguido de la opacidad amarillo/marrón (18%). Los defectos cuantitativos (hipoplasia) son los más infrecuentes, presentes en el 15% de la muestra con DDE. El grupo dental más afectado ha sido el molar, seguido del incisivo y del canino. La etiología de la opacidad amarillo/marrón en dentición temporal tiene

relación con procesos infecciosos en el período postnatal y con los niveles bajos de hierro y creatinina a los 12 meses tras el nacimiento. La etiología de la hipoplasia tiene relación con los niveles de fósforo sérico bajos a los dos meses tras el nacimiento y con los niveles bajos de bilirrubina a los 12 meses tras el nacimiento.

Conclusiones: La inmadurez extrema al nacimiento de la población estudiada, que ha podido condicionar los defectos observados, se ha visto esperanzadoramente limitada con unos protocolos de atención y control de tal calidad, que podrían acotar y restringir su presencia y la de los dientes permanentes aún en formación al nacimiento.

Palabras clave: defectos esmalte, prematuro extremo, muy bajo peso, hipoplasia, opacidad, etiología, amelogénesis.

ABSTRACT

Title: Enamel defects in extreme premature children born at the University Hospital La Paz in Madrid. A case control study

Introduction: It is estimated that 15 million babies are born premature every year worldwide (this is equivalent to 10% of total births) and, of these, more than 80% are classified as premature births (gestational age less than 37 weeks); the rest as very premature births (gestational age less than 32 weeks) or extremely premature (gestational age less than 28 weeks). The deprivation of the intrauterine environment predisposes them to serious medical problems during the neonatal period which may affect the development of oral tissues.

Objective: To determine the prevalence of enamel development defects in the primary dentition in a sample of extreme premature infants born and followed in the Neonatology Service of the La Paz University Hospital and to analyze variables related to the condition of birth, complications and therapeutics that can be involved in its etiology.

Study design: Epidemiological, observational, analytical and retrospective (case-control) study. The total sample (n = 70) had a birth weight $\leq 1,500$ g and a gestational age ≤ 32 weeks and age between 3-5 years of age at the time of the oral exploration. It was divided into a control group (n = 35) (no presence of enamel defects) and in a case group (presence of enamel defects) (n = 35).

Material and methods: The sample was selected following a non-probabilistic sampling of consecutive cases. The complete assessment of each child was carried out in two stages. In the first stage, the medical history of each patient (sex, age, birth weight, gestational age, medical history, biochemical analysis at two months of birth and twelve months after birth, treatments and procedures received) was collected and transferred to the data collection table (ANNEX 1). Subsequently, they underwent an oral examination with artificial light, drying with sterile gauze and the dependent variables (enamel defects) were collected according to the DDEm FDI (1992) in the data collection table (ANNEX 1). Before beginning the first phase of each clinical assessment, parental consent was requested (ANNEX 3) to allow their children to be included in the study, considering the ethical and legal aspects of the investigation.

Results: The prevalence of DDE in the studied population is 50%. In the sample, the most affected enamel defect is white / cream opacity, present in 67% of the sample with DDE, followed by yellow / brown opacity (18%). Hypoplasia defects are the most infrequent, present in 15% of the sample with DDE. The most affected dental group was the molar, followed by the incisor and the canine. The etiology of yellow / brown opacity in the primary dentition is related to infectious processes in the postnatal period and to low levels of iron and creatinine at 12 months after birth. The etiology of hypoplasia is

related to low serum phosphorus levels at two months after birth and with low bilirubin levels at 12 months after birth.

Conclusions: The extreme immaturity at the birth of the studied population, which has been able to condition the observed defects, has been hopefully limited with care and control protocols of such quality, which could limit and restrict their presence and that of permanent teeth still in formation at birth.

Key words: enamel defects, extreme prematurity, low weight, hypoplasia, opacity, etiology, enamel formation.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AI: Amelogénesis imperfecta.
AM: Ameloblasto
AMBN: Ameloblastina
AMELX: Amelogenina
ATB: Antibioterapia
BPN: Bajo peso al nacimiento
Ca: Calcio
CFT: Tiempo de formación de la corona
CIR: Crecimiento intrauterino restringido
Cl: Cloro
CMV: Citomegalovirus
DAP: Ductus arterioso persistente
DDE: Defectos de esmalte.
DDEm INDEX FDI: Índice defectos de esmalte modificado de la Federación Dental Internacional
DSR: Tasa de secreción diaria del esmalte.
EDJ: Unión amelodentinaria
ENAM: Enamelina
EER: Tasa de extensión del esmalte.
EG: Edad gestacional
EPN: Extremo bajo peso al nacimiento
G: Gramos
HAP: Hidroxiapatita
K: Potasio
L: Superficie lingual
LDH: Low Density Lipoprotein
MBPN: Muy bajo peso al nacimiento
Na: Sodio
NL: Línea neonatal
NP: Nutrición parenteral
O: Superficie oclusal
P: Fósforo
PE: Preeclampsia
RN: Recién nacido
RNPT: Recién nacido pretérmino
S: Semana
V: Superficie vestibular

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Células, tejidos y órganos. Amelogénesis.....	54
Figura2. Patrones varillas de esmalte.....	61
Figura 3. Tiempos de formación de la corona.....	75
Figura4. Esquema desarrollo dental en los nacidos a término vs los nacidos con prematuridad extrema.....	76
Figura5. Ilustración opacidad demarcada blanco/crema. Índice DDEm de la FDI.....	111
Figura6. Ilustración opacidad demarcada amarillo/marrón. Índice DDEm de la FDI.....	111
1	
Figura7. Ilustración hipoplasia con ausencia total de esmalte. Índice DDEm de la FDI..	111
Figura8. Ejemplo opacidad blanco/crema en nuestra muestra.....	128
Figura9. Ejemplo opacidad amarillo/marrón en nuestra muestra.....	128
Figura 10. Ejemplo hipoplasia en nuestra muestra.....	128
Figura 11. Opacidad amarillo/marrón en segundo molar inferior izquierdo temporal de la muestra.....	132
Figura 12. Opacidad blanca en primer molar inferior derecho temporal de la muestra.....	134
Figura 13. Hipoplasia en incisivo lateral superior derecho temporal de la muestra....	137
Figura 14. Ejemplo de sector anteroinferior temporal sano de la muestra.....	138

LISTA DE CUADROS Y TABLAS.

CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de los niños prematuros (OMS).....	36
Cuadro 2. Morbilidades sistémicas comunes del bebé prematuro.....	39
Cuadro 3. Relación electrolitos y equilibrio ácido-base.....	50
Cuadro 4. Clasificación defectos de esmalte. Índice DDEI Modificado. 1992.....	88
Cuadro 5. Índice DDE modificado para estudios de cribado simple.....	89
Cuadro 6. Índice DDE modificado para estudios epidemiológicos.....	89
Cuadro 7. Efectos adversos comunes en estructuras orales en pretérmino.....	92

TABLAS

Tabla 1 Tiempos de formación del esmalte en días, semanas y meses.....	76
Tabla 2. Comparativa de tiempos de mineralización.....	77
Tabla 3. Tiempos de finalización. Porcentaje grosor esmalte.	78
Tabla4. Proporción corona completada al nacer.....	78
Tabla 5. Cronología calcificación. Dentición temporal.....	79
Tabla 6. Cronología calcificación. Dentición permanente.....	79
Tabla 7. Descripción general de la muestra total del estudio.....	106
Tabla 8. Resultados variable género con variable defectos de esmalte.....	140
Tabla 9. Resultados variable perinatal edad gestacional con variable defectos de esmalte.....	141
Tabla 10. Resultados variable perinatal peso al nacimiento con variable defectos de esmalte.....	141
Tabla 11. Resultados variable perinatal CIR con variable defectos de esmalte.....	142
Tabla 12. Resultados variable perinatal Apgar 1 minuto con variable defectos de esmalte.....	142
Tabla 13. Resultados variable perinatal Apgar 5 minutos con variable defectos de esmalte.....	143

Tabla 14. Resultados variable postnatal médica respiratoria con variable defectos de esmalte.....	143
Tabla 15. Resultados variable postnatal médica cardiológica con variable defectos de esmalte.....	143
Tabla 16. Resultados variable postnatal médica renal con variable defectos de esmalte.....	144
Tabla 17. Resultados variable postnatal médica hematológica (anemia) con variable defectos de esmalte.....	144
Tabla 18. Resultados variable postnatal médica hematológica (hiperbilirrubinemia) con variable defectos de esmalte.....	144
Tabla 19. Resultados variable postnatal metabólica (acidosis metabólica) con variable defectos de esmalte.....	145
Tabla 20. Resultados variable postnatal metabólica (alteración metabolismo P-Ca) con variable defectos de esmalte.....	145
Tabla 21. Resultados variable postnatal metabólica (osteopenia) con variable defectos de esmalte.....	146
Tabla 22. Resultados variable postnatal sepsis con variable defectos de esmalte.....	146
Tabla 23. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses glucosa con variable defectos de esmalte.....	147
Tabla 24. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses glucosa con variable defectos de esmalte.....	147
Tabla 25. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses colesterol con variable defectos de esmalte.....	147
Tabla 26. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses colesterol con variable defectos de esmalte.....	148
Tabla 27. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses proteínas totales con variable defectos de esmalte.....	148
Tabla 28. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses proteínas totales con variable defectos de esmalte.....	149
Tabla 29. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses calcio total con variable defectos de esmalte.....	149
Tabla 30. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses calcio total con variable defectos de esmalte.....	150

Tabla 31. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses fosfato total con variable defectos de esmalte.....	150
Tabla 32. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses fosfato total con variable defectos de esmalte.....	151
Tabla 33. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses LDH con variable defectos de esmalte.....	151
Tabla 34. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses LDH con variable defectos de esmalte.....	152
Tabla 35. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses ASAT/GOT con variable defectos de esmalte.....	152
Tabla 36. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses ASAT/GOT con variable defectos de esmalte.....	153
Tabla37. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses ALAT/GPT con variable defectos de esmalte.....	154
Tabla 38. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses ALAT/GPT con variable defectos de esmalte.....	154
Tabla 39. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses creatinina con variable defectos de esmalte.....	154
Tabla 40. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses creatinina con variable defectos de esmalte.....	155
Tabla 41. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses fosfatasa alcalina con variable defectos de esmalte.....	155
Tabla 42. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses fosfatasa alcalina con variable defectos de esmalte.....	156
Tabla 43. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses urato con variable defectos de esmalte.....	156
Tabla 44. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses urato con variable defectos de esmalte.....	157
Tabla 45. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses bilirrubina total con variable defectos de esmalte.....	157
Tabla 46. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses bilirrubina total con variable defectos de esmalte.....	158
Tabla 47. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses hierro con variable defectos de esmalte.....	158

Tabla 48. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses hierro con variable defectos de esmalte.....	159
Tabla 49. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses sodio con variable defectos de esmalte.....	159
Tabla 50. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses sodio con variable defectos de esmalte.....	160
Tabla 51. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses potasio con variable defectos de esmalte.....	160
Tabla 52. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses potasio con variable defectos de esmalte.....	161
Tabla 53. Resultados variable postnatal bioquímica dos meses cloro con variable defectos de esmalte.....	161
Tabla 54. Resultados variable postnatal bioquímica doce meses cloro con variable defectos de esmalte.....	161
Tabla 55. Resultados variable postnatal tratamiento antibioterapia con variable defectos de esmalte.....	162
Tabla 56. Resultados variable postnatal procedimiento nutrición parenteral con variable defectos de esmalte.....	162
Tabla 57. Resultados variable postnatal procedimiento ventilación invasiva con variable defectos de esmalte.....	163
Tabla 58. Resultados variable postnatal procedimiento ventilación no invasiva con variable defectos de esmalte.....	163
Tabla 59. Comparativa estudios previos incluyendo el nuestro.....	170

LISTA DE GRÁFICAS.

Gráfica 1. Distribución de la muestra por variable demográfica.....	115
Gráfica 2. Distribución de la muestra por peso al nacimiento.....	116
Gráfica 3. Distribución de la muestra por edad gestacional.....	117
Gráfica 4. Distribución de la muestra por condición de CIR.....	118
Gráfica 5. Distribución de la muestra por puntaje Apgar al minuto.....	119
Gráfica 6. Distribución de la muestra por puntaje Apgar a los cinco minutos.....	119
Gráfica 7. Distribución de la muestra por afectaciones médicas postnatales.....	121
Gráfica 8. Distribución de la muestra por bioquímica a los 2 meses de nacimiento.....	122
Gráfica 9. Distribución de la muestra por bioquímica a los 12 meses de nacimiento.....	124
Gráfica 10. Distribución de la muestra por tratamientos y procedimientos recibidos...	126
Gráfica 11. Prevalencia defectos de esmalte de la muestra.....	127
Gráfica 12. Prevalencia de los diferentes defectos de esmalte hallados.....	128
Gráfica 13. Prevalencia de los defectos de esmalte por presentación única/múltiple...	129
Gráfica 14. Prevalencia de los defectos de esmalte por localización de la superficie dental.....	130
Gráfica 15. Prevalencia defectos de esmalte 2ºmolar superior izquierdo temporal.....	131
Gráfica 16. Prevalencia defectos de esmalte 2ºmolar superior derecho temporal.....	131
Gráfica 17. Prevalencia defectos de esmalte 2ºmolar inferior izquierdo temporal.....	132
Gráfica 18. Prevalencia defectos de esmalte 2ºmolar inferior derecho temporal.....	132
Gráfica 19. Prevalencia defectos de esmalte 1ºmolar superior izquierdo temporal.....	133
Gráfica 20. Prevalencia defectos de esmalte 1ºmolar superior derecho temporal.....	133
Gráfica 21. Prevalencia defectos de esmalte 1ºmolar inferior izquierdo temporal.....	134
Gráfica 22. Prevalencia defectos de esmalte 1ºmolar inferior derecho temporal.....	134
Gráfica 23. Prevalencia defectos de esmalte canino superior izquierdo temporal.....	135
Gráfica 24. Prevalencia defectos de esmalte canino superior derecho temporal.....	135
Gráfica 25. Prevalencia defectos de esmalte canino inferior izquierdo temporal.....	136
Gráfica 26. Prevalencia defectos de esmalte canino inferior derecho temporal.....	136

Gráfica 27. Prevalencia defectos de esmalte incisivo lateral superior izquierdo temporal.....	137
Gráfica 28. Prevalencia defectos de esmalte incisivo lateral superior derecho temporal.....	137
Gráfica 29. Prevalencia defectos de esmalte incisivo central superior izquierdo temporal.....	138
Gráfica 30. Prevalencia defectos de esmalte incisivo central superior derecho temporal.....	138
Gráfica 31. Prevalencia defectos de esmalte incisivos centrales y laterales inferiores temporales.....	138

LISTA DE ANEXOS.

Anexo 1. Tabla de recogida de datos.....	174
Anexo 2. Hoja de información al participante.....	175
Anexo 3. Consentimiento informado.....	176
Anexo 4. Aprobación Comité de Ética Hospital Universitario La Paz.....	177
Anexo 5. Aprobación Comité de Investigación Hospital Universitario La Paz.....	178

INTRODUCCIÓN.

I. PREMATURIDAD EN NEONATOLOGÍA

I.1 CONCEPTO DE EMBRIOLOGÍA Y MECANISMOS GENERALES DEL DESARROLLO.

Concepto:

La embriología general se ocupa de la investigación y del conocimiento de las primeras fases del desarrollo humano y de los principios y condicionamientos generales de ese desarrollo. En sentido amplio, la embriología estudia las etapas prenatales del desarrollo, aunque, en sentido estricto, podríamos definirla como la ciencia que estudia el período embrionario, es decir, las primeras ocho semanas del desarrollo.

Este período comprende desde la fecundación y la formación del cigoto (del griego *zygotos*= unido) hasta la aparición de los primeros esbozos de los órganos y los miembros.

Posteriormente, la denominada **embriología especial u organogénesis** estudiará el desarrollo y el crecimiento de los órganos y sistemas a partir de sus respectivos esbozos. En general, y con algunas excepciones, podríamos afirmar que el desarrollo fundamental del ser humano, con la formación de sus principales estructuras, órganos y miembros, ocurre durante el período embrionario, mientras que la maduración y el crecimiento de estas estructuras se llevan a cabo durante el período fetal, desde la novena semana al término de la gestación.

En algunas ocasiones se habla de *período pre-embrionario* para referirse a las dos primeras semanas del desarrollo, ya que es a partir de este momento cuando el embrión crece de forma significativa. Por otra parte, no debemos olvidar que el desarrollo es un proceso constante que se inicia con la fecundación y que no concluye hasta que el individuo alcanza la edad adulta.

El desarrollo involucra procesos de cambios morfológicos, estructurales y funcionales, mientras que el crecimiento se caracteriza por el aumento de tamaño de los órganos, aparatos y sistemas.

I. 2 ETAPAS DEL DESARROLLO

Para su estudio, podemos dividir el desarrollo en dos grandes etapas que tienen como punto de división el momento del nacimiento: la etapa prenatal y la etapa postnatal. (1)

a) **Etapa prenatal:** esta etapa abarca el período de tiempo que transcurre desde la fecundación del ovocito hasta el nacimiento, y comprende dos períodos:

- *Período embrionario:* tiene lugar desde la formación del cigoto hasta la octava semana del desarrollo, e implica morfogénesis y diferenciación celular. En este período se diferencian los tejidos principales del organismo y surgen los esbozos de los órganos, por lo que involucra los procesos de morfogénesis, histogénesis y comienzo de la organogénesis.
- *Período fetal:* se extiende desde la novena semana hasta el momento del nacimiento (alrededor de la semana 40 del desarrollo). En este período continúa el desarrollo de los aparatos y sistemas establecidos durante el período embrionario, continúa la diferenciación de los tejidos y prima el crecimiento. El aumento de tamaño corporal más significativo se produce sobre todo al quinto mes. El peso al finalizar el desarrollo prenatal (en el momento del nacimiento) es aproximadamente de 3.300-3.500 g, en el varón y de 2.500-3.000 g en la mujer.

b) **Etapa postnatal:** los cambios que ocurren en esta etapa pueden subdividirse en los siguientes períodos:

- *Período neonatal:* comprende las cuatro primeras semanas de vida del recién nacido.
- *Período de lactancia:* abarca el período de tiempo comprendido entre el primer mes de vida (período neonatal) hasta el primer año de vida (doce a catorce meses aproximadamente).
- *Período de la infancia:* se inicia tras el primer año de vida, concluyendo alrededor de los 13 años.
- *Período de la pubertad:* tiene lugar desde los 12 a los 14 años en el varón y de los 11 a los 14 años en la mujer.
- *Período de la adolescencia:* este período se extiende hasta tres o cuatro años después de la pubertad.
- *Período adulto:* se establece entre los 20 y los 35 años, según algunos autores, o entre los 18 y los 25 años, según otros.

Factores que regulan el desarrollo.

El desarrollo normal del individuo depende de dos grandes factores:

- a) *La regulación genética*: es la influencia del plan genético establecido en el genoma del individuo (su ADN) y contenido en los cromosomas.

- b) *La regulación epigenética*: es la influencia de los factores externos que inciden en el desarrollo, pero sin afectar a la secuencia de nucleótidos codificada en el ADN.

I. 3 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DESARROLLO HUMANO (ETAPA PRENATAL)

A continuación describiremos los hechos más significativos que acontecen en las cuatro primeras semanas del mismo, período durante el cual ocurren los procesos más importantes del desarrollo embrionario, como el inicio de la organogénesis. (1)

1. Primera semana del desarrollo

Los fenómenos más importantes que ocurren durante la primera semana del desarrollo embrionario humano son la fecundación (con la cual se inicia el desarrollo), la segmentación y compactación (que darán lugar a la formación de la mórula), la cavitación y eclosión (que inducirán a la formación del blastocisto) y el inicio de la implantación (mediante la cual el embrión se adhiere y se fija al epitelio uterino).

2. Segunda semana del desarrollo: embrión bilaminar.

Durante este período de tiempo el embrión crece poco. De algo más de 0.1mm que mide aproximadamente al final de la primera semana, alcanza sólo 0.2mm al final de la segunda. Se producen más cambios en los tejidos extraembrionarios que en el embrión propiamente dicho. Los hechos más relevantes que ocurren en esta etapa, ocurren muchos de ellos de forma sincrónica a lo largo de estos días, incluyendo la implantación completa (que fija el embrión completamente a la pared del útero), la formación del disco bilaminar (con la formación del epiblasto e hipoblasto), la formación de la cavidad amniótica (que recubrirá y protegerá en el futuro al embrión y al feto), la aparición del saco vitelino y de la cavidad coriónica (con la formación del celoma extraembrionario) y el establecimiento de la circulación útero-placentaria primitiva (la cual permitirá la nutrición del embrión y con posterioridad del feto).

3. Tercera semana del desarrollo: embrión trilaminar

La tercera semana del desarrollo se caracteriza por ser un período de desarrollo rápido que coincide con la primera falta del período menstrual de la embarazada. Un hecho fundamental es la configuración de las tres hojas o capas germinales embrionarias mediante un fenómeno denominado gastrulación.

4. Cuarta a octava semanas del desarrollo.

Este período se caracteriza por un rápido desarrollo del embrión, el cual experimentará una serie de cambios morfogénéticos que determinarán en gran medida su forma definitiva. En esta época, además, se formarán los esbozos de los principales órganos, aparatos y sistemas. Al inicio de la cuarta semana, el embrión, que mide menos de 4 mm

de longitud y muestra una hilera de somitos situados a lo largo y a ambos lados del tubo neural, experimentará una serie de plegamientos o encurvamientos.

Al final de la cuarta semana del desarrollo se originan, en las paredes laterales y pared ventral de la faringe, los arcos faríngeos o branquiales a expensas, fundamentalmente, del mesodermo.

Durante este período se produce también el plegamiento cardíaco, la segmentación del tubo nervioso en su porción cefálica, la aparición de las yemas de los miembros superiores e inferiores, la formación de las foveas óticas y placodas del cristalino, y se constituyen el sistema vascular embrionario (arcos circulatorios): el fetal, umbilical y vitelino.

Entre la cuarta y la octava semanas tiene lugar el proceso de histodiferenciación de los primeros órganos. *Alrededor de la sexta semana se produce la diferenciación de la lámina dental o primer signo del desarrollo de los órganos dentarios y odontogénesis. (En la octava semana, segundo mes del período embrionario tanto el maxilar superior como el inferior contienen los gérmenes dentarios en desarrollo, rodeados parcialmente de las criptas óseas en formación).*

5. Novena al nacimiento.

La etapa comprendida entre la novena semana y el nacimiento se denomina período fetal. En este período tiene lugar el crecimiento y la maduración de los órganos y los tejidos que comienzan a diferenciarse con anterioridad.

El ritmo de crecimiento en tamaño y peso corporal constituye la característica fundamental de este período.

El desarrollo de los órganos sexuales es fácil de evidenciar a partir de la duodécima semana. A las veinte semanas (cinco meses) se perciben claramente los movimientos fetales. Al séptimo mes el feto pesa alrededor de 1kg y el sistema nervioso puede ya controlar las funciones de respiración y deglución, además de la temperatura. Estos hechos facilitan la viabilidad del feto a partir de la semana 24 de gestación en España y en los países más desarrollados.

I. 4 FUNCIONAMIENTO PLACENTARIO.

Es importante comprender la importancia y funcionamiento en condiciones generales de la placenta, ya que los sujetos de nuestro estudio se ven privados de su abastecimiento y para que sobrevivan se tiene que simular de forma artificial.

La placenta representa un órgano clave para el crecimiento fetal, ya que actúa como una interfaz entre la madre y el feto que regula el intercambio materno fetal de nutrientes, gases, agua, iones y productos de desecho, además, es capaz de funciones metabólicas, inmunológicas y endocrinas. (2)

En los humanos, la placenta hemocorial está compuesta por el sincitiotrofoblasto (una superficie continua, ininterrumpida y multinucleada que cubre el árbol veloso), el citotrofoblasto (una segunda capa de trofoblastos mononucleados que se vuelven discontinuos a medida que progresa el embarazo), el tejido conectivo del árbol veloso y el endotelio de los capilares fetales. Durante el embarazo, la placenta crece en volumen, peso y en términos de desarrollo y maduración lo hacen las vellosidades, para permitir el intercambio fetal-materno óptimo (3).

Las vellosidades terminales son las ramificaciones finales del árbol veloso, caracterizadas por una capa sincitiotrofoblástica muy fina que mira hacia los capilares fetales con la menor distancia materno-fetal. El sincitiotrofoblasto, por lo tanto, es la estructura clave para regular el intercambio transplacentario de la madre al feto.

Durante el embarazo, los aminoácidos representan uno de los principales nutrientes para la vida fetal; son precursores importantes para el desarrollo y crecimiento del feto, para la biosíntesis de proteínas, nucleótidos (purina y pirimidina), neurotransmisores y otros. El transporte de aminoácidos a través de la placenta es un proceso complejo mediado por transportadores ubicados en la MVM (Membrana plasmática microvello) y la BM (Membrana basal) del sincitiotrofoblasto.

El crecimiento fetal intrauterino está determinado por un equilibrio entre el potencial de crecimiento genéticamente determinado por el feto y el suministro de nutrientes materno-placentarios (4).

Algunos de los factores que influyen en la nutrición fetal son: nutrición y metabolismo materno, flujo sanguíneo uteroplacentario, tamaño de la placenta y la capacidad de transferencia placentaria (5).

Aquellos aminoácidos con un flujo bidireccional relativamente grande a través de la placenta, como la leucina y la fenilalanina, no presentan grandes aumentos en la concentración fetal; por el contrario, otros aminoácidos, con muy poco flujo bidireccional, como la alanina y la treonina, quedan atrapados en la circulación fetal lo que provoca un gran aumento en sus concentraciones (6)

Programación fetal.

La evidencia sugiere que la vida fetal intrauterina es el espejo de la salud que se tendrá en la vida adulta (7). Es decir, el crecimiento fetal intrauterino anormal (en exceso o defecto) se asocia con el desarrollo del síndrome metabólico en la vida adulta (7).

La placenta equivale a un sensor de nutrientes (8). Es decir, que si detecta un ambiente con bajos niveles de nutrientes (déficit de suministro materno, desnutrición materna, alteración en el sustrato o en el nivel de oxígeno de la sangre materna, alteración de la placenta, alteración del flujo sanguíneo), aumenta su actividad de transporte para permitir el crecimiento normal del feto. Para ello, aumenta el paso de nutrientes de la circulación materna a la fetal; por otro lado, si hay un suministro insuficiente de nutrientes en el lado materno, la placenta también puede optar por disminuir su capacidad de transporte, adaptando así el crecimiento fetal a un nivel inferior, para reducir de esta forma la demanda fetal (y postnatal) (9).

Además, la placenta puede modular su actividad de transporte incluso cuando percibe un ambiente con un alto contenido nutricional, como en los embarazos diabéticos gestacionales. En estos casos, se observó una regulación al alza de los transportadores de glucosa y aminoácidos (9).

I. 5 LA NEONATOLOGÍA COMO ESPECIALIDAD.

La neonatología es el área o disciplina de la pediatría encargada del conocimiento del recién nacido (de 0 a 28 días de vida); tiene como misión el prevenir, diagnosticar, tratar, rehabilitar e investigar las enfermedades en el recién nacido.

Las tasas de mortalidad infantil eran bastante altas en la antigüedad, hasta finales del 1800, y la opinión pública no era muy favorable a los desarrollos en esta área y en especial los referentes al recién nacido prematuro.

Basta citar lo publicado por William Blackstone, referente a los prematuros a quienes considera en su libro "Commentaries on the Laws of England": "monstruos, mitad humanos y mitad bestias, sin derechos a heredar a sus padres".

Sin duda es la escuela francesa de obstetricia a la que debemos los primeros grandes avances de una incipiente neonatología y es en la cátedra del profesor Stephane Tarnier en Paris de donde emergen los grandes avances que sientan la base de la especialidad.

Jean Louis Denucé en 1857 hace la primera descripción publicada de una incubadora rudimentaria en el "Journal de Medicine de Bordeaux" y en 1880 se patenta la primera incubadora cerrada en Paris. El modelo se denomina "Tarnier-Martin"; seguida tres años después por la incubadora "Tarnier-Auvarde".

La neonatología moderna nace con Jullius Hess en Chicago en 1914, quien tuvo el mérito de inaugurar la primera unidad dedicada al cuidado del recién nacido prematuro en el Hospital Michael Reese.

En 1952 la *Dra. Virginia Apgar*, anesthesióloga, describe el *score de Apgar* en la atención inmediata del neonato. Durante las décadas del 60 al 90 un continuo avance de la especialidad fue desarrollado en base a múltiples esfuerzos e investigadores notables.

Estos avances implicaron un desarrollo y difusión acelerado de las técnicas de reanimación cardiopulmonar y del concepto de monitorización continua del neonato enfermo incluyendo la oximetría de pulso.

La neonatología actual nace con la introducción a inicios de los 90 del surfactante exógeno que va acompañado de una serie de avances que permiten entender el notable incremento de la sobrevida y reducción de la morbilidad asociada al prematuro.

Se desarrollan los centros de seguimiento de prematuros a cargo de médicos neonatólogos y con la participación activa de otros especialistas, incluidos neurólogos, neumólogos, oftalmólogos y otros. Se controla de forma eficiente la retinopatía del prematuro con la introducción de técnicas de láser para evitar su progresión.

Se desarrolla una línea de nutrición especial para el crecimiento del prematuro extremo con nutrición parenteral segura y adecuada a los requerimientos del paciente. Los accesos vasculares evolucionan hacia vías percutáneas garantizando menores complicaciones asociadas.

Se llega así a nuestros días, en pleno siglo XXI, la neonatología se caracteriza por una alta tasa de sobrevivencia; cada vez salen adelante niños más inmaduros aunque las secuelas siguen siendo altas.

Los esfuerzos, por todo ello, están centrados en la atención del prematuro extremo y del niño con malformaciones congénitas en quienes se ha desarrollado toda una terapia anticipatoria para minimizar secuelas que afecten su calidad de vida.

En esta era los equipos médicos son cada vez más sofisticados y diseñados especialmente para neonatos. La farmacología disponible cuenta con estudios realizados en recién nacidos y ya no son una extrapolación de los niños mayores.

La cirugía neonatal avanza hacia un concepto de mínima invasión con mejores resultados y recuperaciones casi milagrosas.

I.6 EL NIÑO NORMAL

Niño normal, según la definición del diccionario de la RAE, sería “el que se halla en su natural estado y se ajusta a la norma” en todos y cada uno de los parámetros. Mientras que *niño sano* sería, según el mismo diccionario, “aquel en el que su organismo ejerce normalmente todas sus funciones”.

Conceptos, por tanto, no enteramente coincidentes, ya que cabe admitir como sano a un ser portador de una anomalía, deformidad o desviación orgánica alejada de la norma, y, asimismo, un niño dentro de una funcionalidad normalmente ejercida puede estar sometido a un alto riesgo y no podrá ser considerado como sano. (1)

NORMALIDAD EN EL RECIÉN NACIDO:

Un embarazo a término, transcurrido con un adecuado control obstétrico y ecográfico después de una gestación entre la 37 y 42 semanas en cuyo momento no se aprecia desproporción pelvifetal y que ha tenido lugar en una mujer joven, entre 19 y 35 años, sin antecedentes patológicos de importancia, hace esperar un *parto normal*.

Ello se confirma si a la 37 a 42 semana de gestación se inicia una adecuada dinámica uterina y, tras un período de dilatación de 2 a 12 horas, se continúa una rotura espontánea de membranas y un período de expulsión que, sin interrupción aparente ni intervención instrumental, da lugar al nacimiento de un niño a través del canal del parto y un alumbramiento de la placenta íntegra, con una duración máxima desde el inicio del trabajo de parto entre 24 y 36 horas. A ello se agrega la aparición de un recién nacido, varón o mujer, con un peso medio de 3100g para los niños y de 3000g para las niñas.

En los momentos inmediatos a la salida del canal del parto el RN emite un primer “vagido o grito respiratorio” que se continúa con movimientos rápidos de respiración superficial, unos 40 a 60 por minuto, y que permiten una oxigenación adecuada de todo el organismo que se traduce por un color progresivamente sonrosado de sus tegumentos y un tono muscular de su tronco y extremidades firme, que a clínicos avezados les permite considerar como de “tono normal”. Todo ello va acompañado de unos latidos cardíacos rápidos, “taquicardia normal” de unos 100 a 200 por minuto.

Poco tiempo después de ocurrido el parto y colocado el recién nacido al lado de su madre, busca el pezón y ejerce, a través de él una succión intermitente. En pocos minutos caerá en un estado de somnolencia que se alternará con cortos momentos de vigilia para volver a la búsqueda del pecho materno. El ritmo de la alternancia de los estados de vigilia/sueño se va haciendo progresivamente más regular y firme hasta alcanzar una lactancia materna suficiente para una progresión adecuada del estado de nutrición del recién nacido. Si todas estas circunstancias ocurren en el seno de una familia constituida por una pareja estable que ha deseado el acontecimiento descrito,

con un nivel socioeconómico fuera de nivel de pobreza e integrada en una comunidad de una sociedad libre, se habrá completado la descripción del promedio de normalidad del recién nacido.

CARACTERÍSTICAS DEL RECIÉN NACIDO NORMAL.

Cuanto más cerca esté el momento del nacimiento, más acusadas serán las diferencias anatómicas, fisiológicas y especial manera de reaccionar del recién nacido (RN) frente a las noxas patógenas.

La fisiología peculiar de este período condiciona, en buena medida, que las enfermedades comunes al resto de la infancia presenten características muy especiales en su etiopatogenia, expresión clínica, modalidades evolutivas y posibilidades terapéuticas, junto a la existencia de procesos patológicos propios de esta primera fase de la vida extrauterina.

En general, la patología del RN sorprende por su gravedad, ya que el 50% de la mortalidad infantil ocurre durante este período, por el carácter atípico de sus manifestaciones clínicas y por la necesidad de una terapéutica inmediata.

Asimismo, hay que tener presente la elevada morbilidad durante el primer mes de vida, las posibles secuelas que deja esta patología, ante todo en el sistema nervioso.

ESTADOS NEONATALES.

El estado del RN viene definido por su edad gestacional, peso y patología, teniendo más del 80% de ellos un estado neonatal normal.

- **Edad gestacional.** De forma convencional es el tiempo transcurrido desde el primer día de la última regla hasta el nacimiento, y se consideran siempre semanas completas; de forma convencional se establece que la gestación a término son 40 semanas. A efectos clínicos el RN *a término* tiene entre 37 y 42 semanas de gestación. Si menos de 37 semanas se trata de un pretérmino y si tiene 42 o más semanas, de un posttérmino o postmaduro.
- **Peso.** Debe valorarse en relación con la edad gestacional y es adecuado cuando está entre los percentiles 10 y 90. Estos valores representan aproximadamente para un niño a término cifras entre 2500 y 4000. Cuando es inferior al percentil 10 se trata de un RN a término de bajo peso para su edad gestacional; por el contrario, un peso superior al percentil 90 es elevado para la edad de gestación. Puede llamarse RN a Término de *bajo peso* al que tiene menos de 2500g y

macrosoma al que pesa más de 4000g, que son los valores correspondientes aproximadamente al p10 y p90 del RN a término.

- **Patología.** El RN normal no presenta trastornos patológicos. El niño con patología tiene alteraciones de diversa etiología (hipoxemia, traumas, signos de infección, hemorragias, ictericia, etc). El manifestar enfermedad, puede estar en relación, ante todo, con la madurez y edad gestacional o bien con una serie de factores preconcepcionales, gestacionales, maternos, fetales, obstétricos y neonatales, que hacen que se considere al RN de alto riesgo, necesitando una mayor vigilancia.
- **Valoración del estado neonatal.** Debe efectuarse a través de: a) anamnesis que incluya datos maternos, obstétricos y perinatales; b) exploración clínica completa del RN, como método básico y común a toda edad, así como puntuaciones diversas, como el test de Apgar o el de Silverman; c) determinación de edad gestacional; d) valoración del peso.

El estado neonatal normal es el niño a término, de peso adecuado y sin trastornos patológicos. Es muy conveniente conocer bien las características anatómicas y fisiológicas, ya que algunas pueden parecer anormales, cuando en realidad son propias de esta edad, a veces raciales y ciertos trastornos del RN son desviaciones extremas de estas mismas peculiaridades fisiológicas.

I. 7 PREMATURIDAD. Concepto y Clasificación.

El término prematuro es definido por la OMS como el recién nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación o menos de 259 días contando desde el primer día después de la última regla.

Hay subcategorías de partos prematuros, basados en la edad gestacional y el peso al nacimiento (10):

Cuadro 1.- Clasificación prematuros

CLASIFICACIÓN DE LOS NIÑOS PREMATUROS DE ACUERDO A LA EDAD GESTACIONAL Y EL PESO EN EL NACIMIENTO.	
EDAD GESTACIONAL:	
<28 semanas	Prematuro extremo.
28-32semanas	Muy prematuro.
32- <37semanas	Prematuro
PESO NACIMIENTO:	
< 2.500 gr	Bajo peso.
< 1.500 gr	Muy bajo peso.
< 1.000 gr	Extremo bajo peso.

Datos de la OMS. Informe de acción global sobre el nacimiento prematuro. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud; 2012.

I.8 LA PREMATURIDAD COMO PROBLEMA. Prevalencia.

Se estima que 15 millones de bebés nacen prematuros cada año en todo el mundo (esto equivale a un 10% de los nacimientos totales) y, de estos, más del 80 % se clasifican como nacimientos prematuros; el resto como nacimientos muy prematuros o extremadamente prematuros. (11)

Además, aproximadamente 1 millón de niños mueren cada año debido a complicaciones del parto prematuro (12).

Más bebés hombres nacen prematuros (13, 14, 15,). Además, los hombres nacidos pretérmino tienen mayor mortalidad y morbilidad que las mujeres prematuras (14,15).

Muchos de estos supervivientes deben enfrentarse a una discapacidad de por vida, que incluye problemas de aprendizaje, problemas visuales, auditivos, de conducta, motores y otros.

A nivel mundial, la prematuridad es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años; Y en casi todos los países con datos confiables, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando.

Más del 60% de los nacimientos prematuros ocurren en África y el sur de Asia, aunque el nacimiento prematuro es realmente un problema mundial.

De 65 países con datos fiables, todos menos tres muestran un aumento en las tasas de nacimientos prematuros en los últimos 20 años.

Existe una diferencia escandalosa entre la supervivencia de los bebés prematuros según el lugar donde nacen.

Por ejemplo, más del 90% de los bebés prematuros extremos (menos de 28 semanas) que nacen en países de bajos ingresos mueren dentro de los primeros días de vida; sin embargo, menos del 10% de los bebés prematuros extremos mueren en entornos de altos ingresos. (10)

I. 9 SUPERVIVENCIA DE LOS PREMATUROS MENORES DE 1500 G (OBJETO DE ESTUDIO).

La sobrevivencia de los recién nacidos prematuros ha aumentado considerablemente en las últimas décadas con el desarrollo de los cuidados intensivos neonatales y los avances tecnológicos.

Hay evidencias que demuestran que los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (MBPN), tienen mayor sobrevivencia si son atendidos en unidades neonatales de mayor nivel y con mayor volumen de pacientes (16).

Las tasas de morbilidad y mortalidad de los partos prematuros aumentan con la disminución de la edad gestacional (17). A partir de las 26 semanas de edad gestacional, la sobrevivencia mejora considerablemente.

Los bebés muy prematuros o extremadamente prematuros y con bajo, muy bajo o extremadamente bajo peso al nacer tienen mayores riesgos de mortalidad y morbilidad que los bebés que nacen pequeños para su edad gestacional o los que nacen a término (18).



Foto Tomada del Blog "Il bambino naturale"

Las morbilidades a corto y largo plazo que ocurren entre los bebés prematuros varían enormemente (Cuadro 2).

Cuadro 2.- Morbilidades sistémicas comunes del bebé prematuro

MORBILIDADES SISTÉMICAS COMUNES DEL BEBÉ PREMATURO.
<u>Neurológico y neurodesarrollo:</u>
- Parálisis cerebral
- Deterioro cognitivo
- Epilepsia
- Hemorragia intraventricular
- Déficits motores
<u>Cardiovascular y respiratorio:</u>
- Apneas
- Enfermedad pulmonar crónica
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Conducto arterioso permeable
- Síndrome de dificultad respiratoria
<u>Gastrointestinal y endocrinológico:</u>
- Reflujo gastroesofágico
- Hiperbilirrubinemia
- Hipocalcemia
- Hipoglucemia
- Malabsorción
- Enterocolitis necrotizante
<u>Hematológico e inmunológico:</u>
- Anemia
- Infecciones
<u>Sensorial (vista y oído):</u>
- La discapacidad auditiva
- Retinopatía
<u>Otros:</u>
- Hipotermia

Datos tomados de (19-26)

Ahora la enfermedad pulmonar crónica es una de las mayores secuelas en este grupo de pacientes sin llegar a ser causa de muerte gracias a las mejoras en la prevención (corticoides prenatales) y en el tratamiento (surfactante).

La sepsis, que era una causa poco frecuente de mortalidad, se ha convertido en el motivo más frecuente en los últimos años (de un 0 a un 60%), debido a que los niños sobreviven más tiempo y, por lo tanto, están en mayor riesgo de infectarse (27,28).

I. 10 ETIOPATOGENIA DE LA PREMATURIDAD.

El parto prematuro ocurre por una variedad de razones. La mayoría de los partos prematuros suceden de manera espontánea, pero algunos se deben a la inducción precoz de parto o cesárea, ya sea por razones médicas o no médicas.

Como causas conocidas de prematuridad destacan:

- a) *Enfermedades maternas generales* como infecciones graves, nefropatías, cardiopatías, hepatopatías, anemias, endocrinopatías.
- b) *Preeclampsia*: Es una enfermedad endotelial inducida por el embarazo que se caracteriza por hipertensión y albuminuria. La disfunción endotelial durante un embarazo complicado con preeclampsia (PE) también afecta la función renal. La disfunción renal, se refleja por la albuminuria o la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida. (29)
- c) *Afecciones obstétricas y ginecológicas*: multiparidad, infertilidad previa, incompetencia cervical uterina, mioma uterino, hidramnios, traumatismos durante el embarazo, rotura prematura de membranas, corioamnionitis, placenta previa, desprendimiento precoz de la placenta y otras alteraciones placentarias; edad materna inferior a 16 años o superior a 40.
- d) *Causas sociales*: bajo nivel social, trabajo corporal intenso, toxicomanías, tabaquismo, alcoholismo, traumas psíquicos y alimentación deficiente.
- e) *Causas fetales*: gemelaridad (responsable de un 20% de los casos de prematuridad), malformaciones congénitas, cromosomopatías.
- f) *Otras causas*: inducción precoz del parto o cesáreas electivas por enfermedades maternas generales (diabetes, toxemia), por mala apreciación de la edad gestacional (sospecha de postmadurez) o por problemas fetales (eritroblastosis, sufrimiento fetal grave).
- g) *Causas desconocidas*

Los distintos factores citados actúan principalmente acortando la duración del embarazo, pero pueden también dificultar la nutrición, el crecimiento celular y lesionar directamente al feto. Éste podrá sufrir, además, agresiones secundarias a su mayor vulnerabilidad durante el parto y en los primeros días de vida, sobre todo si la asistencia no es correcta.

La consecuencia final es una inmadurez de todos los órganos y funciones, lo que condiciona una peculiar expresión clínica y complicaciones inmediatas o tardías, con posibles secuelas posteriores.

I. 11 CLÍNICA Y COMPLICACIONES.

Las alteraciones que presenta un prematuro dependen fundamentalmente de la edad de gestación, si bien el momento de aparición de las mismas suele ser bastante constante.

Los trastornos precoces que ponen en peligro la vida del prematuro, en especial si la asistencia es incorrecta, son:

- 1) Control deficiente de la termorregulación con tendencia frecuente a la *hipotermia*.
- 2) *Trastornos respiratorios*, tanto de tipo central (hipoxemia, pausas de apnea), como periféricos (enfermedad de la membrana hialina).
- 3) *Trastornos cardiocirculatorios*, con tendencia a la hipotensión arterial precoz y posibilidad de persistencia del ductus arterioso.
- 4) Riesgo neurológico, relacionadas con hipoxemia, predisposición hemorrágica, el trauma de parto o una hiperbilirrubinemia, destacando por su frecuencia y gravedad la hemorragia peri-intraventricular.
- 5) *Trastornos digestivos* que pueden motivar cuadros de malnutrición y otras alteraciones gastrointestinales (íleo paralítico, tapón meconial, enterocolitis necrotizante).
- 6) *Alteraciones metabólicas*: hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiponatremia, hiperamoniemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, etc.
- 7) *Riesgos de infección* precoz y tardía.

Características funcionales.

Destacan por su trascendencia inmediata las referentes a los aparatos respiratorio, digestivo, urinario y circulatorio, así como a los sistema nervioso, endocrino-metabólico, hemático e inmunitario.

- **Aparato respiratorio.** Los movimientos respiratorios son rápidos, superficiales e irregulares, motivando en ocasiones tiraje intercostal.

Con frecuencia aparece en el prematuro la llamada “respiración periódica”, caracterizada por breves períodos de apnea con una duración de 5 a 10 segundos, que alternan con otros de ventilación de 10 a 15 segundos.

Durante las fases de apnea no se comprueban cambios en la frecuencia cardíaca ni en el color (al contrario que en las “pausas de apnea”); sólo se han encontrado pequeñas alteraciones en los gases sanguíneos. Se presentan en el 30 al 40% de los RN prematuros. Su etiología no está todavía aclarada. Las pausas de apnea, de más de 20 segundos de duración, con bradicardia y cianosis, pueden ser desencadenadas por múltiples motivos.

- **Aparato digestivo.** Las grandes necesidades alimenticias en relación con su intenso crecimiento contrastan con un aparato digestivo deficitario en alguna de sus funciones y con una inmadurez anatómica. Los reflejos de succión y deglución están abolidos o muy debilitados; la coordinación de la succión y deglución no aparece hasta las 32-34 semanas. Dada la escasa fuerza de la musculatura de la boca a menudo es incapaz de succionar.

El estómago es de capacidad muy reducida (oscila entre 5-30m L) con forma de tubo, que apenas destaca del intestino que sigue. Presenta además un cardias poco desarrollado que favorece el reflujo gastroesofágico, así como una ectasia transitoria del píloro, que también afecta al duodeno y explica las retenciones gástricas biliosas de los primeros días, que luego ceden espontáneamente.

El desarrollo neuromuscular también es deficitario, por lo que la motilidad gástrica es insuficiente.

Las secreciones son escasas. En el intestino los quilíferos están poco desarrollados y hay alteraciones de la secreción y de la motilidad. La delgadez de la musculatura y la debilidad de los movimientos peristálticos explican la facilidad para la distensión por gases (meteorismo) y la tendencia al estreñimiento, incluso la posibilidad de obstruirse.

El déficit enzimático es el que más rápidamente se corrige, tanto a nivel del estómago como del intestino, de modo que a las 28-30 semanas de gestación el

prematureo tiene igual capacidad digestiva, sobre todo en relación con los hidratos de carbono (lactasa presente a las 28 semanas) que el RN normal.

Este aspecto sigue una ley general para la aparición de funciones fermentativas, que dependen más del tiempo de maduración intrauterina que del contacto con los nutrientes a partir del nacimiento. La digestión de las proteínas (tripsina) y grasas (lipasa pancreática) se normaliza alrededor de las 30 semanas de gestación.

Es reconocida la insuficiente absorción, sobre todo de grasas y vitaminas liposolubles que condiciona una esteatorrea. Se absorben mejor las grasas poliinsaturadas y los triglicéridos de cadena media.

Las mencionadas alteraciones conducen con facilidad a dos situaciones opuestas: si la alimentación es escasa aparece una intensa caída de peso, hipoglucemia, acidosis, hipoproteinemia y desnutrición en general, así como una tendencia a la deshidratación; si es excesiva, sobre todo al principio, es fácil que el prematuro reaccione con vómitos y diarrea o que presente incluso un grave cuadro de dilatación gástrica, aunque actualmente el cuadro clínico más temible es la *enterocolitis necrotizante*.

El hígado participa también en la inmadurez general, más marcada que en el RN a término, siendo causa de hipoglucemia, hipoproteinemia, hipoprotrombinemia, hipoconvertinemia e ictericia acentuada, acompañada incluso de encefalopatía bilirrubínica, a su vez favorecida por la hipoproteinemia relativa, la acidosis y la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

- **Termorregulación.** El metabolismo basal del prematuro es bajo. Una característica constante es la hipotermia, que se explica por la poca producción de calor corporal y poca cantidad de grasa que condiciona su pérdida, acentuada aún más por el deficiente control vasomotor. Con la inmadurez del centro termorregulador y el escaso desarrollo de la grasa parda se completan los factores causantes de la hipotermia del prematuro. Existe asimismo tendencia a la hipertermia, por la alteración del centro termorregulador, la deficiente regulación vasomotora y la escasa sudoración.
- **Metabolismo hidrosalino.** Hay que señalar las grandes necesidades acuosas y la facilidad con que el prematuro sufre deshidratación y edemas. Éstos, no sólo afectan a la piel, sino también a los órganos internos.

Además, los prematuros muy inmaduros pueden presentar *hipernatremia* en los 3 primeros días de vida (estado hiperosmolar), generalmente debida a deshidratación, y posteriormente hiponatremia difícil de tratar, por elevadas pérdidas urinarias de sodio. En los primeros días de vida es habitual hallar *hiperpotasemia*, incluso con una diuresis correcta.

- **Metabolismo mineral.** Puede presentarse hipocalcemia. Es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes en el período neonatal.

El calcio sérico total se encuentra en tres fracciones: el 50% como calcio iónico, el 40% unido a proteínas totales (principalmente albúmina) y el 10% restante unido a otros aniones (fosfato, citrato), aunque esta proporción varía en función del pH sanguíneo.

No puede establecerse el diagnóstico de hipocalcemia con la determinación aislada de calcio total, ya que las cifras de calcio iónico estarán influenciadas por la cantidad de albúmina y el pH sanguíneo; así niveles de calcio total pueden no tener traducción clínica si se asocian con *hipoproteinemia* (como sucede frecuentemente en neonatos). También es posible la *hipofosforemia*, sobre todo en los prematuros extremos en que se asocia un crecimiento intrauterino restringido.

- **Enfermedad metabólica ósea del recién nacido.** Es un déficit de la mineralización ósea propia del recién nacido pretérmino, que tiene entre sus principales causas un aporte insuficiente y/o desequilibrado de calcio y fósforo.

Normalmente asintomática. A largo plazo puede afectar al crecimiento (talla), aumentar la incidencia de miopía (aplanamiento craneal) y afectar a la dentición.

- **Equilibrio ácido-base.** Muestra una tendencia a la acidosis, que es en parte causa de la somnolencia del prematuro y de su apatía por el alimento. En los prematuros de más de 30 semanas desaparece espontáneamente.

Se sospechará en todo neonato que presente una pérdida o aumento inadecuado de peso recibiendo un aporte calórico correcto, deposiciones líquidas, letargia, crisis apnéicas o palidez grisácea no debida a anemia ni hipoxemia.

El diagnóstico quedará confirmado al encontrar un pH menor de 7.20 y un exceso de base inferior a -7. Siempre que esto ocurra se tratará adecuadamente.

- **Metabolismo de las grasas e hidratos de carbono.** El prematuro extremo puede manifestar igualmente hiperglucemia ante aportes excesivos o en situaciones de estrés debido a su pobre capacidad de regulación por la insulina, y el muy extremo incluso ante aportes normales de glucosa, lo que obliga a administrarle insulina en bomba de infusión continua.

- **Metabolismo proteico.** Se encuentra alterado por la inmadurez. Hay que vigilar el amonio y la hiper/hipoamoniemia así como el equilibrio ácido-base.

Otros trastornos metabólicos de menor importancia son la elevación del nitrógeno ureico (inmadurez renal) y el aumento de fosfatasa alcalina (gran velocidad de crecimiento).

- **Sistema nervioso.** Como todos los demás órganos está inmaduro. El prematuro manifiesta una somnolencia más exagerada que el RN a término, lo que dificulta su alimentación. A la luz reacciona intensamente (reflejo óculo-cervical, muy característico del prematuro) y la inmadurez del sistema nervioso vegetativo es en parte responsable del insuficiente control vasomotor periférico.

Los movimientos son más lentos o perezosos que en el RN a término, su fuerza muscular es mínima, tiene hipotonía y los reflejos propios del RN están abolidos o disminuidos. El SNC es muy sensible para sufrir agresiones incluso por el trauma fisiológico del parto, así como la anoxia neonatal, que puede favorecer la aparición de hemorragia intracraneal, en especial la subependimaria (periventricular) o intraventricular que suele presentarse a las 24-48 horas del insulto hipóxico.

Otra complicación frecuente es la leucomalacia periventricular o la encefalopatía difusa de la sustancia blanca, ambas relacionadas con la isquemia.

La barrera hematoencefálica es insuficiente y los lípidos de los centros nerviosos tienen gran apetencia por la bilirrubina que se fija sobre todo en los núcleos de la base, originando la encefalopatía bilirrubínica transitoria, la cual en casos graves puede evolucionar a “ictericia nuclear” o “kernicterus”.

- **Órganos de los sentidos.** El más afectado es el ojo. El iris está poco pigmentado, la cámara anterior es poco profunda, la córnea es de espesor aumentado, los movimientos oculares son muy incoordinados y a veces existen restos de la membrana pupilar.

Tiene gran interés la *retinopatía del prematuro*, cuya expresión de máxima gravedad es la fibroplasia retrolental, causa de amaurosis.

Clínicamente el niño con *fibroplasia retrolental* muestra nistagmus, dificultad para fijar la vista, seguir los objetos y, más tarde el signo dígito-ocular (tapa la cara con las manos, frota y comprime los globos oculares) y el reflejo blanco en la pupila.

El diagnóstico precoz de las formas menos graves de la retinopatía del prematuro se realiza por oftalmoscopia indirecta, obligada a partir del mes de vida en los menores de 1.500 g o que hayan recibido oxigenoterapia. En las formas avanzadas se intentará el tratamiento quirúrgico. El uso de antibióticos y diuréticos implica un riesgo de sinergismo tóxico para el oído originando *sordera*.

Su existencia puede descartarse cuando el reflejo cocleopalpebral está presente (al dar una palmada a unos 30cm del oído, cierra los párpados); de ahí la importancia en el seguimiento de estos niños de efectuar potenciales evocados auditivos y otros métodos de screening auditivo.

- **Aparato circulatorio.** En el sistema cardiovascular destaca la existencia de taquicardia variable, que alcanza hasta las 200 pulsaciones por minuto, siendo inversamente proporcional al peso del niño, si bien es posible apreciar bradicardia de hasta 70 latidos por minuto, que no constituye un signo de sufrimiento del músculo cardíaco. Son frecuentes los soplos funcionales y transitorios. La radiografía y ecografía confirman la cardiomegalia fisiológica, con una silueta cardíaca más alta y de diámetro transversal más ancho que en el RN a término. En la circulación periférica se comprueba aumento de la permeabilidad y una disminución de la resistencia de los capilares. Estos trastornos circulatorios centrales y periféricos contribuyen a explicar la tendencia del prematuro a la hipotensión, así como la cianosis, la hipotermia y la facilidad para presentar hemorragias y edemas. La hipotensión arterial precoz es paralela a la disminución de peso, siendo la presión arterial sistólica media de los pretérminos, determinada por método oscilométrico, de unos 50mmHg. El pretérmino extremo tiene tendencia a presentar hipotensión grave en las primeras horas de vida (presión arterial media en mmHg inferior a su edad gestacional en semanas), en especial si existió hipoxia, acidosis e hipercapnia. Las *cardiopatías congénitas*, si existen, no siempre son la sintomatología típica. En cambio, un cuadro característico de esta edad es la persistencia del ductus arterioso, principalmente en pretérminos extremos que se recuperan de la enfermedad de la membrana hialina y en los hiperhidratados, debido posiblemente a que, al descender la presión pulmonar, se establece una derivación izquierda-derecha, que da lugar a insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar. Su tratamiento es médico y/o quirúrgico
- **Aparato urinario.** Está acentuada la conocida inmadurez en la edad neonatal, interesándose todas sus funciones con manifiesto déficit de concentración y filtración glomerular. Como consecuencia hay albuminuria, glucosuria y hematuria discreta, frecuente acidosis hiperclorémica, somnolencia y anormal excreción de fosfatos, de interés en la patogenia de la osteopatía de los prematuros.
- **Órganos hematopoyéticos:**
 - *Serie roja.* La poliglobulia fisiológica desaparece rápidamente, por lo que la hiperbilirrubinemia también será mayor.

Inicialmente se comprueba mayor número de eritroblastos que en el RN a término, con una cifra inversamente proporcional a la edad gestacional. Pronto se instaura *la anemia del prematuro*. Durante los primeros 10-15 días es sobre todo iatrogénica, por las repetidas extracciones analíticas. Después es normocrómica e hiporregenerativa, y suelen precisar transfusiones.

A partir de los tres meses se inicia espontáneamente una respuesta reticulocitaria, que se hará paulatinamente mayor, hasta alcanzar una clara mejoría analítica y clínica. En este período se transforma generalmente en una

anemia ferropénica, si no se ha prevenido este cuadro administrando las dosis profilácticas de hierro.

- *Leucocitos.* Hay tendencia a la leucopenia con disminución de los polinucleares y eosinófilos y elevación proporcional de los mononucleares. A partir de 2-3 semanas y coincidiendo con la recuperación ponderal suele observarse eosinofilia.
- *Plaquetas.* Tendencia a trombopenia en bajo peso para edad gestacional y en infecciones.
- *Factores plasmáticos de la coagulación.* De forma más acentuada que en el RN a término se constatará hipoprotrombinemia, hipoconvertinemia y disminución de las globulinas antihemofílicas, con aumento del tiempo de coagulación.
- **Inmunidad y facilidad para las infecciones.** Se encuentran acentuadas todas las condiciones que facilitan la frecuente aparición y gravedad de las infecciones en el período neonatal, en especial la anemia y neutropenia, baja tasa de IgG recibida de la madre y carencia de IgA e IgM, ya que el sistema inmunitario es inmaduro.

La fagocitosis y la capacidad bactericida de los leucocitos y la respuesta inflamatoria están disminuidas. La protección de las barreras epidérmicas y mucosas no es satisfactoria. De ahí la necesidad de tratar las infecciones perinatales y nosocomiales lo más precozmente posible pues incluso las debidas a virus y hongos fácilmente abocan a la sepsis.

Además, muchos partos prematuros están precedidos por rotura precoz de membranas de varios días, factor que también favorece las infecciones del pretérmino.

- **Sistema endocrino.** Las alteraciones se refieren fundamentalmente a las suprarrenales que son grandes, en proporción 20 veces mayores que las del adulto, y que funcionalmente presentan una serie de anomalías (discorticismo) que predisponen al prematuro a la deshidratación, edema y acidosis.

El *tiroides* muestra generalmente signos de *hiperfunción*, en cuya etiología interviene el intento del organismo de superar la hipotermia propia de estos niños, aunque los prematuros gravemente enfermos suelen manifestar hipotiroxinemias transitorias. La secreción del lóbulo anterior de la hipófisis se diferencia de la del RN a término fundamentalmente por una disminución en la producción de ACTH.

I.12 CÓMO CONSEGUIR EQUILIBRIO NUTRICIONAL Y METABÓLICO EN EL PREMATURO.

A) REQUERIMIENTOS DE CALCIO, FÓSFORO Y VITAMINA D

La mineralización ósea requiere de aportes adecuados de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D. (30)

Para prevenir que se desarrolle osteopenia de la prematuridad se inicia nutrición enteral precoz, asegurando un aporte proteico adecuado, fortificando, si es preciso, la leche materna o recurriendo al uso de fórmulas para prematuros y suplementación con vitamina D.

También se debe revisar el tratamiento con diuréticos, corticoides y cafeína, ya que estos aumentan las pérdidas urinarias de calcio.

En caso de que la osteopenia ya se haya diagnosticado y se haya confirmado el diagnóstico radiológico se procede al siguiente protocolo:

1º) Se optimizan los aportes de calcio y fósforo con productos preparados. (Mediante leche materna y fórmulas)

2º) Se lleva a cabo suplementación directa; para lo que hay que tener en cuenta que no se pueden mezclar en la misma toma suplementos de calcio y fósforo (precipitación):

3º) Monitorización. Control analítico y urinario.

La vitamina D actúa aumentando la absorción de calcio intestinal (la de fósforo es independiente). En el recién nacido pretérmino (RNPT) con evidencia radiológica de osteopenia hay que considerar aumentar su utilización; así como también en los RNPT con factores de riesgo (colestasis, enfermedad renal, malabsorción) y déficit de vitamina D. El tratamiento con vitamina D está contraindicado en caso de hipercalcemia, hipercalcemia/litiasis, hipervitaminosis D, hipersensibilidad a la vitamina D y osteodistrofia renal con hiperfosfatemia. Hay que tener precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Además puede tener efectos adversos: Acidosis, hipertensión arterial, arritmias, poliuria, nefrocalcinosis.

El uso simultáneo con anticonvulsivos puede acelerar el metabolismo de la vitamina D, reduciendo su eficacia.

B) NUTRICIÓN PARENTERAL.

Está indicada en el RNPT (< 1250g), en ellos la nutrición es una urgencia por las escasas reservas energéticas acumuladas. El momento de la retirada se decidirá individualmente según el estado nutricional del paciente y su patología. (30)

A continuación explicamos su monitorización:

Siguiendo la norma general de restringir los aportes de líquido, estos deben monitorizarse de forma estrecha durante la primera semana de vida mediante:

- Un balance hídrico cada 12 horas durante los primeros días que tiene como objetivo ajustar los líquidos según las pérdidas. Se debe limitar la pérdida de peso durante los primeros 3-5 días a un 2-3% diario y evitar la pérdida de peso inicial en el RN con crecimiento intrauterino restringido (CIR).
- Control de niveles de electrolitos y osmolaridad plasmática.
- Mantenimiento de diuresis mínima. Se debe considerar que en los recién nacidos prematuros la diuresis puede no disminuir en caso de deshidratación (debido a inmadurez renal/menor capacidad de concentración).

Para mantener un crecimiento similar al fetal se necesita en torno a 100 Kcal/kg/día en parenteral.

En los recién nacidos de menor peso, los recién nacidos con retraso del crecimiento intrauterino (que tienen una tasa de crecimiento mayor) y en aquellos en situación de enfermedad grave las necesidades energéticas pueden ser más elevadas.

REQUIRIMIENTOS ESENCIALES INCLUIDOS EN LA NUTRICIÓN PARENTERAL:

B1) AMINOÁCIDOS

El objetivo es conseguir un balance nitrogenado positivo que haga posible el crecimiento neonatal con tasas cercanas al crecimiento fetal, en el caso de los recién nacidos prematuros.

B2) HIDRATOS DE CARBONO

Su función es evitar la hipoglucemia neonatal precoz (mantener la glucemia > 60 mg/dL) y proveer energía suficiente para garantizar el crecimiento (anabolismo proteico y desarrollo de masa magra). Además es el principal sustrato energético en general y particularmente para el cerebro.

B3) LÍPIDOS

Si no se administran de forma precoz las reservas del recién nacido pretérmino se agotan con el consiguiente déficit de ácidos grasos esenciales.

B4) ELECTRÓLITOS

SODIO: Se ajusta de forma diaria según los niveles séricos. No se debe iniciar su administración hasta que comience la recuperación del peso (curva ascendente, normalmente alrededor del 3er día).

POTASIO: En el recién nacido prematuro hay que considerar el riesgo de hiperpotasemia en ausencia de oligoanuria debido a la inmadurez tubular (retención de potasio).

CLORO: El déficit de cloro se asocia a hipopotasemia, alcalosis e hipocrecimiento.

ACETATO: Es un anión que ayuda al tratamiento de la acidosis metabólica. Es posible pautar aniones en forma de acetato si es preciso. No hay requerimientos mínimos “obligatorios”.

Cuadro 3.- Relación electrolitos y equilibrio ácido-base

RELACIÓN ELECTRÓLITOS Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE	
Potasio	Alcalosis → hipopotasemia (aumenta paso de potasio al interior de la célula) Acidosis → hiperpotasemia
Cloro	Hipercloremia → acidosis Hipocloremia → alcalosis
Calcio	Alcalosis → hipocalcemia (aumenta la afinidad de la albúmina por el calcio) Acidosis → hipercalcemia.

Datos tomados de Sáenz de Pipaón Miguel Ángel, Zozaya Carlos. Protocolos Hospital Universitario La Paz. 2018.

B5) OLIOELEMENTOS, VITAMINAS Y MINERALES

CALCIO/FÓSFORO/MAGNESIO: Su aporte intravenoso está limitado por el riesgo de precipitación al formar cristales fosfocálcicos. El calcio se administra de forma temprana para evitar la hipocalcemia precoz.

OLIOELEMENTOS: Sirven para garantizar el correcto funcionamiento de los sistemas enzimáticos. Es necesario su aporte: Cobre, cromo, zinc, manganeso y selenio. Los oligoelementos suelen administrarse en forma de preparados multicomponente. El cinc se puede administrar de forma individual (oligocinc).

CARNITINA: La carnitina es una amina, sintetizada a partir de la metionina y la tirosina en el hígado y el riñón. Tiene como misión facilitar la entrada de ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria, lo que acelera su oxidación para producir energía. El recién nacido prematuro tiene reservas escasas de carnitina

y su síntesis es menor. Se considera que si tiene nutrición enteral el aporte externo es suficiente. En los recién nacidos con nutrición parenteral total tampoco se ha demostrado que su administración rutinaria sea beneficiosa.

C) NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral debe establecerse de forma precoz si el contexto clínico lo permite. La fase de transición entre la nutrición enteral y parenteral es una fase de riesgo al ser frecuente aportar macronutrientes por debajo de los requerimientos recomendados. (30)

Los requerimientos energéticos del recién nacido con nutrición enteral son mayores que los de la nutrición parenteral (debido a, entre otras causas, que aumenta la termogénesis por la digestión y las pérdidas por heces).

Por ello, cuando la nutrición enteral es exclusiva, se debe comprobar el aporte calórico real para ajustar los requerimientos energéticos, especialmente si el RN padece mala ganancia ponderal.

Por consiguiente, los requerimientos proteicos por vía enteral total son mayores que por vía parenteral. (Permiten un crecimiento similar al fetal).

De la composición de la nutrición enteral, los hidratos de carbono son la principal fuente de energía. De hecho, ya se conoce que la glucosa circulante es el principal sustrato energético del cerebro.

Para llevar a cabo la nutrición enteral, en la actualidad, existe un protocolo de actuación y una clasificación según el tipo de leche:

1. La leche materna exclusiva durante los 6 primeros meses de vida y junto con la alimentación complementaria hasta los 12-24 meses es el alimento de elección del neonato, también para el recién nacido pretérmino.
2. Leche de banco. En recién nacidos < 1000 gramos de peso, que no tengan disponible leche materna en cantidad suficiente para cubrir todas sus necesidades se utilizará leche de banco, hasta que alcancen 1500 g y en < 1500 gramos durante los 21-28 días de vida, previo consentimiento informado. El objetivo es disminuir la incidencia de enterocolitis necrotizante.
3. Fórmula artificial. En caso, de no poder utilizar leche materna se elegirá una de fórmula según peso, edad gestacional, postmenstrual y patología del paciente

II. DEFECTOS DE ESMALTE.

II. 1 DESARROLLO DENTAL.

El desarrollo de los dientes es un proceso minucioso que da comienzo con la colocación de éstos de manera individual y con formas y tamaños específicos en el interior de los maxilares. (31).

Para que cada diente inicie y continúe su proceso evolutivo se requieren vías de señalización precisas hacia y desde las células epiteliales y mesenquimales. (32,33).

El estudio del desarrollo dental nos ha enseñado cómo los genes y tejidos interactúan para formar estructuras dentales complejas que ocupan un lugar preseleccionado dentro de los maxilares y también nos ha enseñado lo que puede salir mal en estos procesos tan complejos.

Los dientes están compuestos por tres tejidos diferentes mineralizados: cemento, dentina y esmalte.

Nos vamos a centrar en el esmalte, que es el objetivo de nuestro estudio.

El esmalte cubre la corona del diente y es único, ya que se trata de un tejido calcificado que deriva del epitelio epitelial en los vertebrados, y es la sustancia más dura del cuerpo. Su dureza se encuentra entre la del hierro y el acero, pero también cuenta con una elevada elasticidad (35).

La dureza del esmalte es el resultado de su alto contenido mineral. A diferencia del hueso y la dentina (20-30% de materia orgánica en peso), el esmalte completamente formado contiene muy poca proteína (menos del 1% de materia orgánica) (34,35).

Por ende, dentro del cuerpo, los dientes son los que más resisten el deterioro y ello nos ha permitido obtener importantes pistas antropológicas sobre cómo evolucionaron los humanos.

Aunque el análisis de ADN nos ha enseñado mucho sobre los patrones de migración de nuestros ancestros, los dientes quizás han sido más importantes para identificar las preferencias alimentarias y los estilos de vida de nuestros antepasados.

La forma de los mismos, los patrones de desgaste y las composiciones de monóxido de carbono son indicadores únicos de nuestros comportamientos previos (36).

II. 2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DESARROLLO DEL ESMALTE.

Desde 1999 hasta ahora se han realizado descubrimientos que nos permiten comprender mejor el proceso de desarrollo del esmalte.

Comenzaremos recordando que la amelogénesis (desarrollo del esmalte) se puede dividir en cuatro etapas bien definidas:

1. Presecretora.
2. Secretora.
3. Transición.
4. Maduración.

Estas etapas se definen por la morfología y la función de los ameloblastos.

(Los ameloblastos son un conjunto de células individuales responsables del desarrollo y la composición del esmalte. A su vez, forman parte del órgano del esmalte, el cual está conformado por: la capa epitelial externa, el retículo estrellado, el estrato intermedio y el epitelio del esmalte interno (capa de ameloblastos). El extremo basal (proximal) del preameloblasto se une mediante desmosomas al estrato intermedio, y el extremo apical (distal) está unido por hemidesmosomas a la membrana basal (lámina basal), ubicada en la futura unión amelodontinaria).

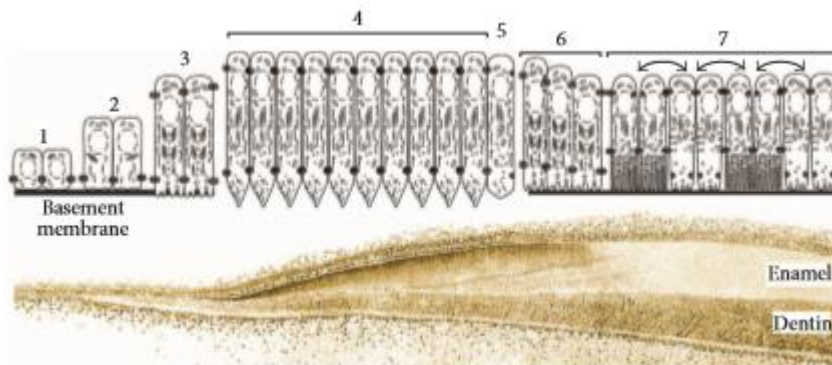


Figura 1. Hu et al., Cells Tissues Organs 186: 78-85, 2007. DOI: 10.1159 / 000102683.

Durante la formación del esmalte los ameloblastos van cambiando. Las células epiteliales del epitelio del esmalte interno (Figura 1: 1) descansan sobre una membrana base que contiene laminina. Estas células aumentan de longitud y se convierten en ameloblastos diferenciadores por encima de la matriz de predentina (Figura 1: 2) Los ameloblastos presecretorios envían procesos a través de la membrana basal a la superficie vellosa de mineralización de la dentina (Figura 1: 3).

Después de establecer la unión del esmalte dental y mineralizar una delgada capa de esmalte prismático, los ameloblastos secretorios ejercen su actividad secretora (proceso de Tomes). A lo largo del proceso de Tomes, los ameloblastos secretorios segregan proteínas a una faz de mineralización donde los cristales de esmalte crecen en longitud (Figura 1: 4).

Cada varilla de esmalte sigue su propio proceso de Tomes llevado a cabo por un único ameloblasto. Al finalizar la etapa de secreción, los ameloblastos concluyen su proceso de Tomes y producen una capa delgada de esmalte aprismático (Figura 1: 5). En este punto, el esmalte ha alcanzado su espesor final. Durante la etapa de transición, los ameloblastos se someten a una importante reestructuración y como consecuencia disminuyen su actividad secretora y los tipos de proteínas secretadas cambian (Figura 1: 6). Al secretarse KLK4, la matriz proteica acumulada se degrada. Durante la etapa de maduración, los ameloblastos alternan entre las fases rugosas y las lisas (Figura 1: 7). Estas actividades endurecen la capa de esmalte. (31)

2.1. Organización del Órgano Esmalte.

El epitelio externo del esmalte está compuesto por una única capa de células. Esta capa cubre al órgano del esmalte y es contigua al asa cervical junto con los ameloblastos (epitelio interno del esmalte) localizados inicialmente en la futura DEJ (Unión amelodentinaria).

Las células del retículo estrellado están intercaladas entre el epitelio dental externo y el estrato intermedio y secretan glicosaminoglicanos hidrófilos al compartimento extracelular. Esto hace que el agua se difunda en el órgano del esmalte y a su vez fuerza a estas células a separarse. Dado que todas estas células están interconectadas por desmosomas, se estiran en forma de estrella y por eso se denomina retículo estrellado (34). El estrato intermedio forma un límite entre el retículo estrellado y el epitelio interno del esmalte y puede ser importante para el transporte de iones hacia y desde los ameloblastos (37). Los ameloblastos son responsables de secretar proteínas y proteinasas de la matriz del esmalte, induciendo la formación de cintas minerales, y organizando los patrones minerales típicos para cada especie de vertebrado.

2.2. Etapa Presecretora.

Uno de los primeros eventos que ocurren durante la etapa presecretora, justo antes de la formación de minerales, es la deposición de preentina por los odontoblastos en la futura DEJ (unión amelodentinaria) (38).

Esta deposición comienza en los extremos de las cúspides y continúa hasta llegar a las regiones cervicales del diente. La preentina está compuesta principalmente de colágeno pero también contiene proteínas no colágenas. La preentina es la primera en mineralizar (39) de forma muy ligera y lo hace por debajo de lo que se convertirá en la DEJ (unión amelodentinaria).

La dentina se va volviendo más gruesa a medida que el proceso de mineralización avanza más allá de la DEJ en dirección a la futura cámara pulpar.

A medida que avanza la mineralización el tamaño de la cámara pulpar disminuye.

Por otro lado, casi inmediatamente después de la mineralización dentinaria inicial, los preameloblastos de diferenciación extienden proyecciones citoplásmicas a través de la membrana basal removiéndola hasta destruirla, y; a continuación, los ameloblastos comienzan a secretar proteínas de la matriz del esmalte iniciando así rápidamente su mineralización (34).

2.3. Etapa secretora.

En esta etapa los preameloblastos se transforman en ameloblastos, alargándose en forma de células columnares altas y llevando a cabo procesos de Tomes en sus extremos apicales más cercanos al esmalte en formación.

Los primeros cristales de esmalte formados (cintas) crecen entre los cristales de dentina (proteínas de la dentina, como el colágeno mineralizadas). Estas cintas de cristal se alargan en la faz de mineralización donde se secretan las proteínas del esmalte (40).

El esmalte en etapa de secreción es rico en proteínas y tiene una consistencia parecida al queso suave. Los ameloblastos comienzan a secretar grandes cantidades de proteínas de la matriz del esmalte a medida que se alejan de la superficie de la dentina para que la capa de esmalte naciente pueda espesarse.

En asociación con las proteínas secretadas recientemente, las cintas minerales largas y delgadas se unen rápidamente de forma normal a la superficie secretora de los ameloblastos.

Las cintas paralelas de cristales, aproximadamente en grupos de 10,000 a 40,000 (41), eventualmente formarán una varilla (prisma). Cada ameloblasto es responsable de crear

un prisma de esmalte, todos ellos formarán colectivamente una estructura 3D altamente ordenada.

Poco después de la formación inicial de cintas cristalinas, los ameloblastos desarrollan sus procesos apicales de Tomes. Esto establece un sistema de dos compartimentos donde las proteínas destinadas a formar esmalte tienden a salir cerca de la "base" del proceso, mientras que las involucradas en la formación de varillas tienden a salir de la "punta" (cara secretora) del proceso.

Durante este tiempo, los productos obtenidos de la división de las proteínas son reabsorbidos por los ameloblastos o pueden acumularse en las varillas y espacios intervarillas. Los cristallitos minerales que forman parte de cada varilla crecerán progresivamente paralelos entre sí a medida que los ameloblastos se alejan de la superficie de la dentina.

Los cristallitos minerales que se desarrollan entre las varillas pueden tener longitudes más limitadas, pero siempre se colocan espacialmente enredados en comparación con los cristallitos de las varillas (34).

Durante la etapa de secreción, los ameloblastos no solo se alejan de la dentina a medida que el esmalte se espesa, sino que también se mueven en grupos que se deslizan entre sí, y este movimiento culmina en el característico patrón de prisma de esmalte decusado observado en los incisivos de roedores (42) o patrón de prisma retorcido entrelazado visto en molares humanos (43). Cuando esto ocurre, los ameloblastos secretan proteínas diferentes en la matriz de esmalte.

Las proteínas estructurales son la amelogenina (AMELX), la ameloblastina (AMBN) y la enamulina (ENAM).

La amelogenina comprende aproximadamente el 80-90% de la materia orgánica dentro de la matriz del esmalte de la etapa secretora, y la ameloblastina y la enamulina comprenden aproximadamente el 5% y el 3-5%, respectivamente (44).

2.4 Etapas de transición y maduración.

El comienzo de la etapa de transición es diferente para cada diente en desarrollo.

Antes de que la capa de esmalte alcance su espesor total, los ameloblastos ya no se mueven entre sí. Se retraen los procesos de Tomes, y se alisa la superficie del esmalte con una capa final de esmalte prismático. La etapa de transición es la más corta.

Las células de la etapa de maduración son más gruesas, y, vuelven a formar una nueva lámina basal (45).

Es durante la etapa de maduración cuando los ameloblastos secretan activamente peptidasa-4 relacionada con calicreína (KLK4) que sirve para ayudar a eliminar la masa de proteínas de la matriz previamente secretada y parcialmente hidrolizada de la capa de esmalte para que los cristallitos tanto de las varillas como de los espacios intervarillas puedan expandirse en volumen para ocupar tanto espacio como sea posible dentro de la capa de esmalte.

El mineral resultante que conforma el esmalte es muy similar a la hidroxiapatita [$\text{Ca}_5\text{OH}(\text{PO}_4)_6$] (46) pero también contiene porcentajes bajos de carbonato, sodio y magnesio.

Las cintas de esmalte iniciales están formadas sólo por unas pocas células que tienen un espesor de aproximadamente 10 nm y una anchura de aproximadamente 30 nm. (47,48) además, una longitud que puede extenderse a través del grosor total de la capa de esmalte. Después de que se formaron las varillas de esmalte, existe un área, en algunas especies, que se encuentra en el espacio intervarillas que contiene una matriz orgánica delgada sin cristales (49,50). Esta estructura a menudo se llama "espacio de brezo" y es prominente en los seres humanos (51).

3. PROTEINASAS DEL ESMALTE.

Hace aproximadamente 50 años, se demostró que el esmalte en desarrollo tenía un alto contenido de proteínas, mientras que el esmalte maduro no (52,53).

Se descubrió que las proteínas de la matriz del esmalte eran eliminadas durante la etapa de maduración de la amelogénesis (54). Los estudios sobre el desarrollo del esmalte bovino demostraron que el porcentaje de proteína en peso disminuyó del 30% durante la etapa de secreción al 2% durante la etapa de maduración temprana (55).

En el incisivo de rata, una disminución similar se asoció con un cambio significativo en la composición de aminoácidos de las proteínas totales de la matriz del esmalte (56).

Por lo tanto, se descubrió un papel para las proteinasas en la degradación y el rendimiento de las proteínas del esmalte.

Aproximadamente hace 25 años, varias investigaciones sugirieron que a medida que el esmalte en formación pasa a través de la etapa de secreción a la etapa de maduración del desarrollo, las proteínas del esmalte experimentan un cambio en el perfil.

Este cambio fue identificado por primera vez por Overall y Limeback (57) que utilizaron inhibidores enzimáticos para demostrar que las metaloproteinasas estaban presentes durante el desarrollo temprano del esmalte y que las serina proteinasas estuvieron presentes durante las últimas etapas. Aunque hubo cierta superposición, este cambio en el perfil de las enzimas fue confirmado por otros investigadores (58-59).

Por todo esto, antes de la identificación de cualquier proteasa específica dentro del esmalte dental en desarrollo, la evidencia sugería que al menos había dos clases de enzimas presentes. La proteólisis de la metaloproteinasa fue durante la etapa de secreción, y una proteinasa de la clase de la serina estuvo presente durante la etapa de maduración del desarrollo del esmalte. La proteinasa expresada durante la etapa de secreción a la maduración temprana es MMP20 (60) y la proteinasa expresada desde la transición a través de las etapas de maduración es KLK4 (61). Hasta el momento, se trata de las dos únicas proteinasas secretadas en la matriz del esmalte. Ambas proteinasas están presentes en cantidades mínimas durante el desarrollo del esmalte.

1. MMP20

1.1 Activación MMP20.

Cómo se activa MMP20 sigue siendo un enigma.

MMP14 se identificó en la superficie celular de ameloblastos y odontoblastos del diente en desarrollo (62), y el MMP14 activa el zimógeno MMP20 (63). Por lo tanto, éste es su posible medio de activación.

1.2 Especificidad del sustrato MMP20.

MMP20 se ha caracterizado por su capacidad para escindir la proteína de la matriz del esmalte más abundante, la amelogenina (64-69).

Se sugirió, además, que la expresión de MMP20 puede restringirse a los tejidos dentales debido a su amplia especificidad de sustrato que de otro modo podría causar destrucción tisular si se expresara en otra parte (70).

Por lo tanto, la primera evidencia que sugiere que MMP20 desempeña un papel crítico en el desarrollo del esmalte fue con el primer informe que demuestra que todos los productos de escisión de amelogenina observados in vivo son productos de escisión de MMP20 [67].

Además de las proteínas del esmalte y la dentina, también se demostró que MMP20 escindía E-cadherina (71), caseína y / o gelatina (64, 72, 73), agregano y proteína oligomérica de cartílago (47), colágeno tipo V (74), tipo XVIII colágeno (75), fibronectina, tipo IV collagen, tenascina-C, and laminina-1 y 5 (72).

Estos informes confirman la amplia especificidad de sustrato de MMP20 y dan credibilidad a la teoría de que MMP20 tiene un patrón de expresión altamente restringido porque su expresión en otra parte podría causar daño tisular (76).

1.3 Características de MMP20.

Se demostró que cuando Mmp20 era “nulo” (modificado de tal forma que fuera catalíticamente inactivo) no procesaba la amelogenina correctamente. Este hecho suponía tener una proteína del esmalte alterada y, por ende, un patrón de vara de esmalte alterado, dando como resultado un esmalte hipoplásico (Figura 2).

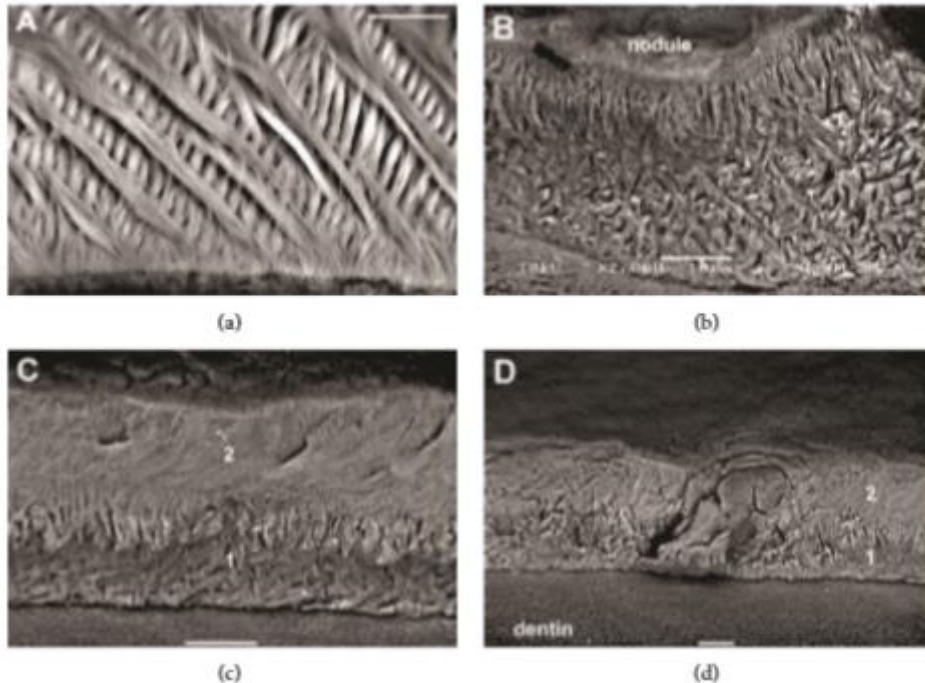


Figura 2: Patrones de varillas de esmalte de incisivos mandibulares de ratones silvestres y ratones con Mmp20 nulo. El esmalte de tipo salvaje tenía filas entrecruzadas (a). El esmalte nulo de Mmp20 muestra tres posibles patrones: un patrón de varillas mal organizado (b), ningún patrón de varillas con una capa de varillas organizada por debajo (c) o prácticamente ningún patrón (d). 1y2 designan las dos capas de esmalte diferentes. (Bartlettetal.Eur.J.OralSci.119 (Suppl1): 199-205,2011).

Este esmalte consecuente se desprendía de la dentina y presentaba un deterioro en su morfología, así como en la del órgano del esmalte, a medida que progresaba el proceso de desarrollo (77).

Los informes recientes que examinan MMP20 han sugerido que hace algo más además de dividir las proteínas de la matriz del esmalte.

Además, el esmalte resultante de MMP20 nulo totalmente desarrollado aparece histológicamente como dos capas distintas, y la superficie se ve afectada por nódulos calcificados que varían mucho en sus dimensiones (80, 81, 82).

Ninguna capa se asemeja al esmalte de tipo salvaje ni ninguna capa tiene la organización característica. La capa interna se cierra hasta que la dentina parece homogénea, no está bien mineralizada y no varía mucho en grosor. Sin embargo, la capa externa más cercana a los ameloblastos muestra grandes variaciones en el espesor, y se pueden observar grandes nódulos que sobresalen de esta capa. No se sabe por qué el esmalte cuando Mmp20 es nulo se forma de esta manera. Se propuso que durante la etapa de secreción,

se deposita una capa mineral defectuosa de 25-30 μm sobre la unión del esmalte dental que contiene abundantes proteínas del esmalte sin dividir y que durante la etapa de maduración, los iones que normalmente contribuyen a la maduración de los cristalitos no pueden penetrar la capa interna de esmalte y en su lugar se precipita como una segunda capa sobre la primera (82). Las razones por las que se forman los nódulos calcificados son igualmente desconcertantes.

1.4 Mutaciones MMP20 humanas.

Los defectos hereditarios del esmalte que ocurren en ausencia de un síndrome generalizado se denominan colectivamente como amelogénesis imperfecta (AI). La AI se puede heredar por modos de transmisión autosómica dominante (ADAI) y autosómica recesiva (ARAI). La clasificación de AI se puede dividir en catorce subtipos distintos basados en el fenotipo clínico y el modo de herencia (83).

Sin embargo, se puede reducir a tres tipos principales. Estos son: hipoplasia, hipomaduración e hipocalcificación. El esmalte hipoplásico es delgado y se asocia con una síntesis defectuosa de la matriz que ocurre a medida que el esmalte aumenta de grosor. El esmalte de hipomaduración es blando y está teñido, pero tiene un grosor normal y no elimina las proteínas de la matriz del esmalte. El esmalte hipocalcificado es el más severo y parece representar una alteración más fundamental que afecta al desarrollo del esmalte tanto a edad temprana como a última. El esmalte hipocalcificado es típicamente blando, áspero y se pierde rápidamente por atrición (84). Se sabe que siete mutaciones diferentes de MMP20 humana causan hipomaduración autosómica recesiva o hipomaduración hipoplásica (AI).

Cinco de estas mutaciones causan hipomaduración pigmentada AI (85-88), y resultaron en AI de hipomaduración hipoplásica (89, 90). En los siete casos, los dientes tienen un tamaño normal, pero la capa de esmalte no contrasta bien con la dentina en las radiografías, y el esmalte tiende a desprenderse de la dentina subyacente. Uno de los fenotipos de hipomaduración hipoplásica tiene esmalte con superficie rugosa y pigmentación de color marrón amarillento que está presente durante la erupción del diente, lo que sugiere que la tinción es intrínseca y no adquirida (89).

2. KLK4

Esta proteasa se expresó durante la etapa de maduración temprana cuando las proteínas del esmalte se reabsorben del esmalte endurecido (57).

KLK4 se convirtió en la segunda proteinasa identificada que se secreta en la matriz del esmalte en desarrollo. Como con MMP20, se realizaron varios estudios para esclarecer en qué tejidos aparte del dental es partícipe KLK4 y los resultados demostraron que la expresión de KLK4 por ameloblastos en la etapa de maduración era mucho más fuerte que la de cualquier tejido probado. Además, no se observaron anomalías morfológicas obvias en ninguno de los tejidos no dentales examinados lo que sugiere que su desarrollo normal no depende de KLK4 (91).

Todo apunta a que la única función esencial, no solapada de KLK4 es en el desarrollo del esmalte.

2.1 Activación de KLK4.

KLK4 no puede activarse a sí mismo pero puede ser activado por MMP20 y termolisina in vitro (92).

Sin embargo, KLK4 está activo cuando MMP20 es nulo (93), por lo que MMP20 no puede ser el único activador de KLK4. Aunque no se ha demostrado directamente, quizás el mejor candidato para la activación de KLK4 in vivo es dipeptidil peptidasa I (Catepsina C, CTSC).

En el órgano del esmalte, CTSC se expresa en niveles progresivamente crecientes a medida que el desarrollo avanza hasta la etapa de maduración temprana cuando KLK4 comienza su expresión. Además, en un estudio se demostró que el esmalte de ratones CTSC nulos era significativamente más débil que el esmalte de controles (94) Por lo tanto, sigue existiendo la posibilidad de que esta cisteína aminopeptidasa sea la enzima primaria que activa KLK4.

2.2 Especificidad del sustrato KLK4.

KLK4 escinde todas las proteínas estructurales de la matriz del esmalte que se sabe secretan en la matriz del esmalte, y las evidencias recientes sugieren que KLK4 también puede hidrolizar MMP20. La especificidad del sustrato de KLK4 es de poca importancia a menos que esos sustratos estén presentes durante la transición a la etapa de maduración del desarrollo del esmalte cuando se expresa normalmente KLK4.

2.3 KLK4 Nulo.

Los ratones con ablación Klk4 fueron normales. Los dientes eran normales, el esmalte alcanzó grosor normal y no se observaron anomalías hasta que el esmalte alcanzó la transición a la etapa de maduración temprana del desarrollo

Las teorías convencionales postulan que las amelogeninas inhiben el crecimiento en el espesor de cristales y que este crecimiento no ocurrirá hasta que se eliminen amelogeninas durante la etapa de maduración del desarrollo del esmalte. En los ratones con ablación de Klk4, las amelogeninas no se eliminaron adecuadamente del esmalte en la etapa de maduración y a pesar de esto, las cintas de cristalitos crecieron en hebras lo suficientemente gruesas para definir una varilla de esmalte y estaban casi listas para enclavarse con hebras adyacentes. Por lo tanto, las amelogeninas no inhibieron la cristalización.

Un estudio más reciente de Klk4 nulo demuestra que la capa externa de esmalte (formada más recientemente) es mucho más dura y que hay menos mineralización a medida que se avanza en profundidad (81,82). Las razones de esto no están claras. Se postuló que la actividad continua de MMP20 y la endocitosis por los ameloblastos se combinan para eliminar las proteínas del esmalte de la superficie, pero que KLK4 puede ser necesario para romper los agregados de productos de escisión de proteína del esmalte acumulados en las regiones más profundas de las capas de esmalte o que pueden regresar al ameloblasto para endocitosis (82).

2.4 Mutaciones humanas KLK4.

El gen KLK4 humano se encuentra en el cromosoma 19 del telómero 19 en un grupo de genes que incluye la familia KLK de serina proteasas.

Dos mutaciones KLK4 humanas diferentes causan la AI autosómica recesiva. En una de ellas, el esmalte tenía un grosor normal, pero radiográficamente solo mostraba un aumento de la opacidad sobre el de la dentina subyacente, lo que indica una disminución en el contenido mineral del esmalte. Este esmalte blando se fracturaba en las superficies oclusales de los molares primarios (95). Ningún otro fenotipo resultó de esta mutación sin sentido en KLK4.

La segunda mutación KLK4 humana se descubrió recientemente. El esmalte que cubre este caso muestra una forma normal, pero se decoloró de color marrón amarillento y se astilló en varios dientes. No se observó ningún otro fenotipo debido a la delección de nucleótidos en KLK4. Por lo tanto, tanto humanos como ratones nos han demostrado que KLK4 es esencial para que el esmalte consiga su forma endurecida final y que, al

igual que para MMP20, la única función no superpuesta de KLK4 es en el desarrollo del esmalte dental.

II. 4 OTRAS PROTEINASAS DE MATRIZ DE ESMALTE.

Las mutaciones humanas y de ratón tanto en MMP20 como en KLK4 demuestran que no existe otra proteinasa que posea una función de solapado con alguna de ellas.

Ya que si esa situación se diera, no se expresarían fenotipos de esmalte dañado solo porque la actividad de MMP20 o KLK4 se viera comprometida tras la mutación.

Si alguna proteinasa distinta de MMP20 y KLK4 funciona en la matriz del esmalte, es probable que tengan funciones de superposición con al menos otra proteinasa que impida un fenotipo del esmalte con pérdida de función.

II. 5 PROTEÍNAS DE LA MATRIZ DEL ESMALTE.

Ubicación y Función.

Las tres principales proteínas "estructurales" en la matriz del esmalte de los dientes en desarrollo son la amelogenina, la enamelinina y la ameloblastina (96).

Las mutaciones en el gen de la amelogenina del cromosoma X (AMELX) y las mutaciones en el gen de la enamelinina (ENAM) causan malformaciones del esmalte no sindrómicas (AI). Aunque aún no se han observado mutaciones que causen enfermedades en el gen de la ameloblastina humana (AMBN), la manipulación de este gen da como resultado la ausencia casi completa de formación de esmalte (97,98).

Hay dos puntos importantes que vale la pena destacar sobre estas proteínas de la matriz del esmalte.

En primer lugar, son necesarias para una correcta formación del esmalte. Sin embargo, posteriormente son reabsorbidas por los ameloblastos que originalmente las secretaron en la matriz. Entonces estas proteínas son necesarias para la formación del esmalte, pero no son parte del producto maduro final. En el esmalte maduro solo quedan pequeñas cantidades de proteína.

En segundo lugar, los genes que codifican estas proteínas de la matriz del esmalte se han degenerado en pseudogenes en especies que carecen de esmalte. Por lo que su papel exclusivo es en la formación del esmalte.

a. Amelogenina.

La amelogenina es la proteína de la matriz del esmalte más abundante y es esencial para la formación del esmalte (99-101). Los seres humanos tienen dos genes de amelogenina cada uno en los cromosomas X e Y.

Cuando la amelogenina es nula da como resultado un esmalte que posee un 10-20% del grosor habitual del esmalte natural.

Por las características de la amelogenina es más fácil realizar estudios sobre ella que sobre la ameloblastina o la enamelinina. Por los resultados de estos estudios se deduce que la amelogenina no es necesaria para la formación de los cristallitos del esmalte, pero es necesaria para que los cristallitos continúen creciendo en longitud de una manera organizada.

b. Ameloblastina.

La ameloblastina es la segunda proteína más abundante de la matriz del esmalte. El gen AMBN se localiza en el cromosoma 4q21 y tiene 13 exones (102, 103).

Los experimentos inmunohistoquímicos mostraron que esta proteína se localiza entre las varillas del esmalte en un área denominada envoltura (104).

Las proteínas que se localizan en el espacio de la envoltura son productos de escisión de ameloblastina.

En contraste, la ameloblastina intacta, en el esmalte externo más reciente, se acumula en las varillas del esmalte y no en el espacio de la vaina como lo hacen los productos de escisión (105, 106). Por todo lo anterior, se sugirió que la ameloblastina de longitud completa realizaría una función en el frente de mineralización y una función diferente una vez que se acumulaba en el espacio de envoltura (107).

Pero tras varios exámenes y resultados no concluyentes o contradictorios se ha llegado a la conclusión de que tanto la ameloblastina como la enamulina probablemente desempeñan un papel más central en la formación cristalina y elongación posterior de los cristalitos.

c. Enamelina.

La función de la enamulina solo se requiere en los mamíferos que tienen esmalte en los dientes. En los mamíferos sin esmalte o sin dientes, la enamulina puede convertirse en un pseudogen (108).

Tras los resultados de diversos estudios, se cree que la enamulina es un componente crítico del frente de mineralización que promueve o cataliza la extensión de los cristalitos del esmalte (109). Tanto la enamulina como la ameloblastina parecen tener funciones similares con respecto a la iniciación y elongación de los cristalitos, donde la amelogenina parece crear un marco que permite el alargamiento continuo de los cristalitos ya iniciados (110)

Las mutaciones en la enamulina causan AI.

II. 6 CRECIMIENTO CRISTALINO.

Adicionalmente, en los últimos años, dos importantes teorías sobre el crecimiento cristalino han recibido una considerable atención, en parte, a través de investigaciones detalladas sobre los mecanismos del crecimiento de biominerales.

En primer lugar, expondremos la teoría de crecimiento cristalino clásico; la cual defiende que el crecimiento mineral progresa por la acumulación sucesiva de iones minerales para formar un solo cristal.

Y en último lugar se encuentra la teoría de crecimiento cristalino no clásico; cuyo argumento dice que el crecimiento de cristales está mediado por nanopartículas formadas inicialmente que posteriormente se ensamblan de manera organizada para formar lo que parecen ser cristales individuales (los denominados mesocrystals*)

Aunque es difícil distinguir entre estos dos mecanismos, los primeros estudios han sugerido que, durante la amelogénesis, los cristales de esmalte se forman mediante el ensamblaje de pequeñas partículas minerales amorfas, aunque la naturaleza amorfa de estas partículas no se comprobó experimentalmente.

El estudio de Uskakovic et al (2011) (117) llevó a cabo un experimento para comprender las condiciones fisicoquímicas y bioquímicas que tienen lugar para la síntesis de cristales de apatita bajo el control de una matriz recombinante de amelogenina humana de longitud completa en combinación con un sistema programable y en sus resultados obtuvieron que el crecimiento de los sustratos de apatita se inició a partir de soluciones sobresaturadas de fosfato de calcio en presencia de conjuntos de amelogenina dispersados. El estudio confirmó los hallazgos previos de que la unión de amelogenina a la superficie de apatita presenta el primer paso que conduce al crecimiento de cristales específicos del sustrato. Se ha demostrado que la nucleación y el crecimiento mejorados resultan de las condiciones en las que amelogenina y apatita tienen cargas opuestas y se favorece la adsorción de la proteína en las semillas de apatita. Los experimentos con un pH por debajo del punto isoeléctrico de la amelogenina mostraron un aumento de la adsorción de proteínas sobre las semillas de apatita y a bajas relaciones molares de Ca / P dio como resultado un cambio en la morfología cristalina de tipo placa fibrosa y en forma de varilla. Las concentraciones de iones calcio y fosfato en el sobrenadante no mostraron disminuciones drásticas durante todo el período, lo que indica precipitación controlada a partir de la suspensión de proteína metaestable con respecto al fosfato de calcio. Se argumenta que los ameloblastos en el esmalte en desarrollo pueden variar la densidad de la matriz proteica a nanoescala variando el pH local, y así controlar la interacción entre las fases mineral y proteica.

II. 7 INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN.

Con respecto a la formación del esmalte dental, los eventos de mineralización desencadenados por la proteólisis y / o desfosforilación de amelogenina nativa de longitud completa durante la etapa secretora de la amelogénesis pueden desempeñar un papel esencial en la regulación de la formación de minerales del esmalte y su estructura jerárquica, mientras que, por otro lado, los productos, como P148, resultantes de la degradación de la amelogenina, sirven para evitar la formación incontrolada de minerales. Durante la maduración, la inhibición residual se frena mediante un procesamiento de matriz adicional, lo que permite que los cristales de esmalte iniciales se expandan para formar la capa de mineral de esmalte altamente densa. (112).

II. 8. PROTEÍNA DELTA HOMOLOG 1.

Entre los hallazgos más recientes en relación con el desarrollo del esmalte, se encuentra el descubrimiento del papel que desempeña DLK1.

DLK1, es un regulador de Notch y, por lo tanto, es capaz de activar la señalización de Notch, que cumple funciones importantes en la diferenciación de odontoblastos y osteoblastos, calcificación de tejidos, formación de patrones de cúspides y generación de dientes.

Por todo esto, se formuló la hipótesis de que DLK1 podría estar involucrado en el desarrollo del esmalte. Tras realizar el estudio, la expresión de DLK1 fue detectada durante todo el proceso de desarrollo dental. Los resultados sugieren que DLK1 puede inhibir la diferenciación ameloblástica para así prevenir la formación excesiva de esmalte. De la misma manera que, la sobreexpresión de DLK1 dio como resultado una mayor capacidad de proliferación de los ameloblastos (AM) y regulaba la expresión de genes y proteínas asociados a la mineralización del esmalte. (113).

II. 9 CONDICIONES AMBIENTALES.

Es importante añadir, para comprender aún más el proceso del desarrollo del esmalte, los hallazgos recientes obtenidos al estudiar cómo pueden influir las condiciones ambientales en el proceso. (114).

Durante la formación del esmalte, las condiciones ambientales cambian significativamente. Éstas son la fuerza iónica, el pH, el tipo de superficie y la concentración de proteínas.

El “estado de fosforilación” de la proteína también puede cambiar durante la formación del esmalte. El papel de cada variable no está claro, pero pueden dar como resultado una estructura de proteína modificada o alterar la interfaz proteína-mineral, controlando así el mecanismo del desarrollo del esmalte. Para examinar esta posibilidad, tres de estas variables, la fuerza iónica, el estado de fosforilación y el pH, se investigaron para evaluar su impacto en la estructura secundaria, la orientación y la dinámica del extremo N de la proteína amelogenina (LRAP) unido a hidroxapatita (HAP).

Se concluyó que el extremo N de la proteína amelogenina, LRAP, tiene una interacción interfacial razonablemente estable con hidroxapatita en función de los cambios en la fuerza iónica y el pH de la solución de unión.

También se constató que la fosforilación modula tanto la estructura como la interacción del extremo N con HAP. Esta observación podría ser relevante para la función de proteínas in vivo, donde la desfosforilación o los cambios en la fuerza iónica pueden desencadenar un cambio estructural para iniciar una fase de crecimiento diferente de HAP. Los estudios que investigan otras condiciones que varían en el esmalte, así como la investigación de la región altamente cargada en el C-terminal de LRAP, deberían proporcionar información adicional sobre la interfaz amelogenina-HAP y cómo cambia durante el desarrollo del esmalte.

II. 10 CRONOLOGÍA DE LA FORMACIÓN DENTAL. 2017.

Los dientes humanos son “archivos biológicos” que conceden un registro permanente del historial de crecimiento evolutivo de un individuo. Varios artículos clásicos han descrito la naturaleza incremental del crecimiento del esmalte y también sugirieron una posible “naturaleza circadiana” de los marcadores del esmalte y del ritmo regular de las marcas incrementales asociadas con las periquimatas del esmalte superficial (118-126).

El primer uso de estas marcas incrementales del esmalte en la odontología clínica para proponer una cronología de la formación de la corona del diente fueron de Schour y Massler (127), Kajiyama (128) y Takiguchi (129). Sin embargo, Schour (130) fue el primero en describir completamente la línea neonatal en dientes deciduos como marcador de nacimiento y Boyde (131) fue el primero en utilizar las marcas incrementales del esmalte para establecer una edad al morir en restos arqueológicos.

La historia de estos primeros estudios ha sido revisada por Boyde (131), Dean (132), FitzGerald (133), Smith (134), y más recientemente por Hillson (135). Además, la evidencia de la naturaleza incremental diaria de las estriaciones cruzadas del esmalte se ha fortalecido con nuevas evidencias del papel desempeñado por los genes que operan durante la amelogénesis (136-139).

El esmalte dental no se somete a remodelación y preserva su estructura original sin cambios a lo largo de la vida (140). Por lo tanto, la caracterización histomorfométrica de los incrementos del crecimiento del esmalte mineralizado preservado permite la recuperación de información sobre lo siguiente:

- El Tiempo de Formación de la Corona (CFT (141-145));
- La tasa de secreción diaria del esmalte (DSR, la velocidad a la que los ameloblastos se mueven hacia la superficie externa del diente (141-147).
- La tasa de extensión del esmalte (EER, es decir, según Shellis (148)).
- La tasa de diferenciación de ameloblastos secretores, o la velocidad a la que se reclutan ameloblastos en el frente secretor a lo largo de la unión esmalte-dentina (EDJ) entre el cuerno de dentina en la cúspide hacia el cuello del esmalte (145,148-150)
- El estado de salud en los individuos que todavía están en proceso de formación de esmalte.
- La edad de la muerte (en los individuos infantiles que sigan formando esmalte en el momento del fallecimiento) (131, 146, 151-157).

El crecimiento rítmico del esmalte se expresa en humanos de dos maneras diferentes:

- Una escala circadiana que produce las estriaciones cruzadas.
- Una escala de período más prolongada (casi semanal en humanos) que da lugar a las líneas (regulares) de Retzius (158).

Las tensiones fisiológicas que exceden un cierto umbral dejan marcas permanentes en el frente ameloblástico secretor, dejando como resultado líneas acentuadas (bandas Wilson (127,158, 159) que se superponen a las marcas fisiológicas de crecimiento regulares.

Por otra parte, el momento del nacimiento queda registrado en el esmalte de los individuos que sobreviven a la etapa perinatal, dejando una marca conocida como línea neonatal (NL) (160, 161).

La NL separa el esmalte o la dentina formada prenatalmente de la que crece después del nacimiento y constituye un punto de referencia (edad cero) con el que calibrar una escala de tiempo diaria del esmalte dental en formación.

En las personas que sobrevivieron al menos 10-15 días después del nacimiento (155, 160), o incluso menos (162), la NL está presente en todas las coronas que comenzaron a formarse intraútero, es decir, todas las coronas de temporales y también en el germen de los primeros molares mandibulares permanentes.

En lo que concierne a nuestra investigación, los estudios que han utilizado el crecimiento incremental del esmalte específicamente para analizar los tiempos de formación de la corona temporal son menores que los de los dientes permanentes. Dean (163) y Macchiarelli (145) describieron una trayectoria global más rápida de crecimiento del esmalte oclusal en muelas temporales que en molares permanentes y Mahoney (143), Birch (164), Birch y Dean (144,165) utilizaron incrementos diarios de esmalte en dientes deciduos para estimar los tiempos de formación de la corona.

Los estudios sobre DSR de deciduos (Tasa de secreción diaria del esmalte) informan una variación topográfica de las tasas en diferentes partes de la corona dental: la velocidad a la que se mueven los ameloblastos y secretan matriz de esmalte es más baja cerca del EDJ, pero acelera hacia la superficie externa del esmalte y se ralentiza hacia el final del formación de esmalte (165).

Mahoney (143), en una serie de dientes medievales y contemporáneos, observó que: "Los incisivos temporales combinaron crecimiento rápido e iniciación temprana en el segundo trimestre del embarazo para producir una mayor proporción de su corona antes del nacimiento que cualquier otro tipo de diente".

Skinner y Dupras (166) investigaron la ubicación de la NL en dientes temporales mostrando que difiere significativamente entre los nacimientos pretérmino, a término y postérmino.

La literatura actual (144) sugiere que la corona del incisivo central temporal comienza a mineralizarse entre la 13 y 20 semanas gestacionales (91 y 140 días respectivamente). Suponiendo que la duración promedio de un embarazo sea equivalente a 39 semanas (273 días), la mineralización inicial de los incisivos deciduos centrales en individuos a término oscilará entre 182 y 133 días antes del nacimiento. Por lo tanto, es razonable considerar como individuos pretérmino aquellos que tienen un CFT (Tiempo de formación de la corona) en los incisivos centrales de menos de 133 días. Por lo tanto, todos los individuos que tienen un CFT igual o inferior a 120 días pueden ser diagnosticados como nacidos antes de término.

El estudio de las coronas temporales que se forman prenatalmente son de primordial importancia para comprender el momento y la modalidad del desarrollo del esmalte fetal porque refleja los parámetros del ciclo vital, como la duración del embarazo y la etapa de desarrollo en el momento del nacimiento.

Su conocimiento nos proporciona saber más sobre el estado de salud de la madre durante las últimas fases del embarazo y también sobre cualquier diferencia en la incidencia de eventos de estrés fetal (135, 167).

Los estudios previos que intentaron establecer una cronología de formación de la corona temporal han luchado para definir la edad prenatal inicial de mineralización de los dientes temporales, el momento del nacimiento y el cese de la formación del esmalte en las mismas personas o fetos. (144).

Además, diferentes técnicas y métodos han sido utilizados por diferentes autores que utilizan material de una variedad de fuentes para tratar de identificar el momento de estos eventos. Desafortunadamente, esto ha llevado a un grado de confusión en la literatura. La identificación de la mineralización inicial depende de la técnica utilizada para observarlo. (169,170).

Hasta ahora, todos los estudios que han intentado establecer con exactitud los momentos de formación del esmalte de los dientes deciduos han sido inexactos, bien por muestras muy pequeñas o por fallos en la ejecución de los procedimientos; por todo ello, hay gran confusión en la literatura.

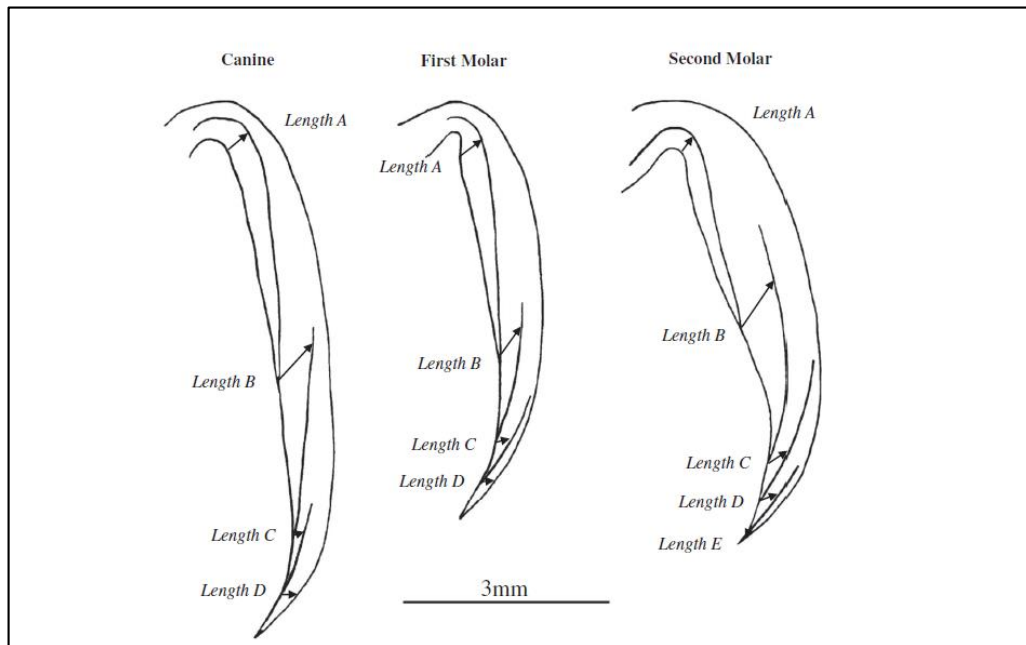


Figura 3.- Muestra los tiempos de formación de la corona, antes del nacimiento (longitud A) y después del nacimiento (longitudes B-E) La suma de los tiempos de formación de esmalte pre y posnatal es igual al tiempo total de formación de esmalte.

Figura tomada de: Nava A, Bondioli L, Coppa A, Dean C, Rossi PF, Zanolli C (2017) New regression formula to estimate the prenatal crown formation time of human deciduous central incisors derived from a Roman Imperial sample (Velia, Salerno, Italy, I-II cent. CE). PLoS ONE 12(7): e0180104.

Estas observaciones sugieren que los tiempos cambian entre los tipos de dientes.

Una línea neonatal clara es visible, lo que permite estimar el tiempo total de formación junto con las proporciones de esmalte formado antes y después del nacimiento.

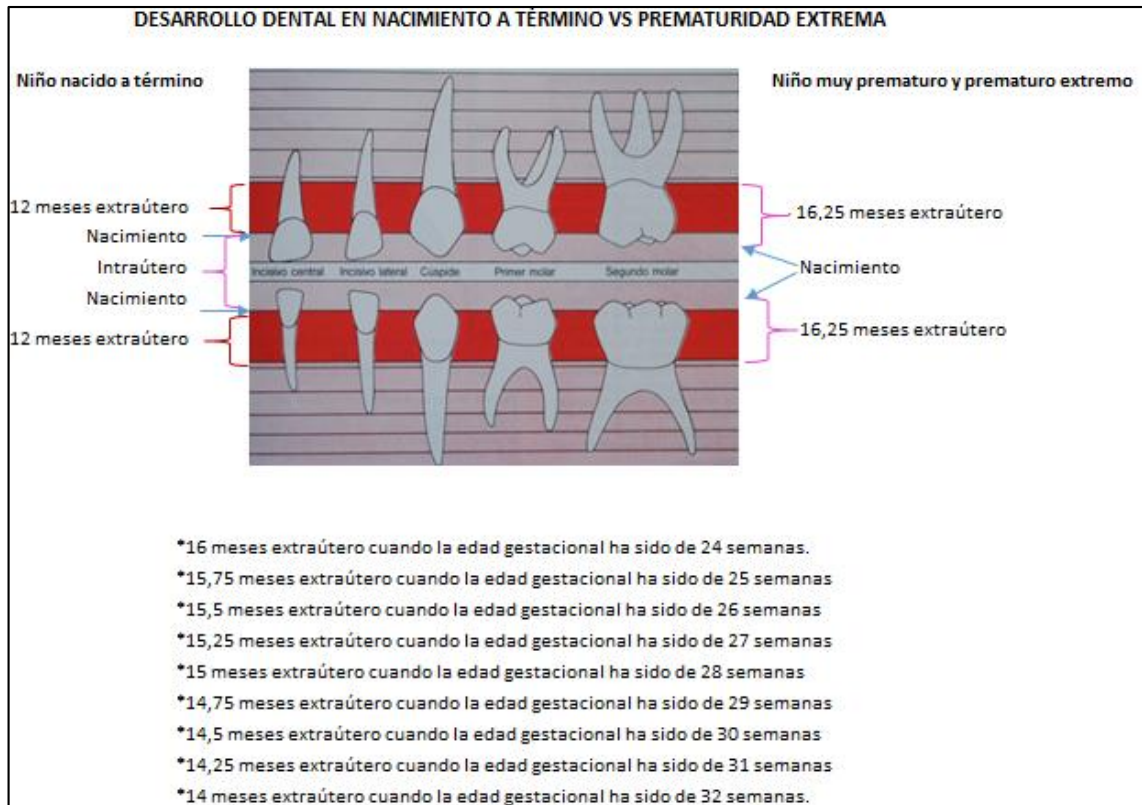


Figura 4.- Esquema desarrollo dental en los nacidos a término vs los nacidos con prematuridad extrema.

Tabla 1.- Tiempos de formación del esmalte en días, semanas y meses

		Mean (days)	% Crown Completion	Confidence limits		Range (days)	Weeks (mean day/7)	Months (mean day/30.44)
				95% Lower (days)	95% Upper (days)			
Central incisor	Crown formation time before birth	144	59.99%	137	152	15	20.6	4.74
	Crown formation time after birth	96	40.01%	89	103	15	13.7	3.16
	Total crown formation time	240	100%	226	255	30	34.4	7.90
Lateral incisors	Crown formation time before birth	136	54.81%	131	142	11	19.5	4.48
	Crown formation time after birth	113	45.19%	107	119	12	16.1	3.70
	Total crown formation time	249	100%	238	260	22	35.6	8.18
Canines	Crown formation time before birth	128	29.87%	121	135	14	18.4	4.22
	Crown formation time after birth	302	70.13%	280	322	42	43.1	9.91
	Total crown formation time	430	100%	401	458	56	61.4	14.13
First molars	Crown formation time before birth	140	43.01%	135	146	11	20.0	4.61
	Crown formation time after birth	186	56.99%	175	197	21	26.5	6.10
	Total crown formation time	326	100%	310	342	33	46.6	10.71
Second molars	Crown formation time before birth	118	23.23%	113	122	8	16.8	3.86
	Crown formation time after birth	389	76.77%	373	403	30	55.5	12.77
	Total crown formation time	506	100%	487	524	38	72.3	16.64

Muestra los tiempos de formación del esmalte expresados en días, semanas y meses, indicando el margen de error en días (redondeado al más cercano en decimales) y la proporción porcentual del esmalte formado pre y postnatal para cada tipo de diente. 95% de confianza para las estimaciones dadas en días.

Tabla tomada de Birch W, Dean MC. A method of calculating human deciduous crown formation times and of estimating the chronological ages of stressful events occurring during deciduous enamel formation. J Forensic Leg Med. 2014; 22: 127±144.

Tabla 2.- Comparativa de tiempos de mineralización

Author	Date of publication	Central incisor		Lateral incisor		Canine		First molar		Second molar	
		Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular
Robin & Magitot	1860-63	-	11.43-12.14 (80-85 days)	-	13.43-14.14 (94-99 days)	-	17.14-17.86 (120-125 days)	-	12.43-13.14 (87-92 days)	-	15.43-16.28 (108-114 days)
Peirce	1877	17		17		17		18		18	
Legros & Magitot	1880	16	16	16	16	16 in text, 17 in table.	16	17	17	17	17
Peirce	1884	17		17		17		18 in chart, 19 in text.		18 in chart, 19 in text.	
Tomes	1889	17		17		17		18		18	
Broomell & Fischelis	1913	16 (4 mths)	16 (4 mths)	16 (4 mths)	16 (4 mths)	20 (5 mths)	20 (5 mths)	20 (5 mths)	20 (5 mths)	20-24 (5-6 mths)	20-24 (5-6 mths)
Tomes	1914	20		20		24		24		24	
Mummery	1924	20		20		24		24		24	
Brady	1924	17		17		17		20		20	
Churchill	1932	18 (4.5 mths)		18 (4.5 mths)		22 (5.5 mths)		20 (5 mths)		22 (5.5 mths)	
Wolfe	1935	17 in text, 20 in chart.		17 in text, 20 in chart.		24		24		24	
Meyer	1935	20 (5 mths)		20 (5 mths)		24 (6 mths)		20 (5 mths)		32 (8 mths)	
Kronfeld	1935 & 1937	20 (5 mths)		20 (5 mths)		24 (6 mths)		20 (5 mths)		24 (6 mths)	
Schour & Kronfeld	1938	16 (4 mths)	18 (4.5 mths)	18 (4.5 mths)		20 (5 mths)		20 (5 mths)		22 (5.5 mths)	
Kronfeld & Schour	1939	16 (4 mths)	18 (4.5 mths)	18 (4.5 mths)		20 (5 mths)		20 (5 mths)		24 (6 mths)	
Schour & Miesler	1940	16 (4 mths)	18 (4.5 mths)	18 (4.5 mths)		20 (5 mths)		20 (5 mths)		24 (6 mths)	
Kraus	1959	12-16		-		-		-		14-22	
Turner	1963	-		-		-		18		19-20	
Noimata	1964	17	17.66 (17 ² / ₃)	19.66 (19 ² / ₃)	17.66 (17 ² / ₃)	21.33 (21 ¹ / ₃)	19.66 (19 ² / ₃)	19.33 (19 ¹ / ₃)	19.66 (19 ² / ₃)	21.33 (21 ¹ / ₃)	23.66 (23 ² / ₃)
Kraus & Jordan	1965	14		16		17		15.5		19	18
Lunt & Law (average)	1974	14		16		17		15.5 (15½)		19	18
Lunt & Law (range)	1974	13-16		14.66-16.5 (14 ² / ₃ -16½)	14.66 (14 ² / ₃)	15-18	16	14.5 (14½)-17		16-23.5 (23½)	17-19.5 (19½)
Sunderland et al	1987	15-19		16-21		19-22		16-19		20-22	
Mahoney	2011	-		-		-		-	19-26	-	25-31
Birch (average) ^b	2011	-	18	-	20	-	21	-	19	-	22
Birch (range) ^c	2011	-	17-19	-	19-20	-	20-22	-	18-20	-	22-23

^a Original data are given in parentheses and were converted to weeks for comparison. Where information was available mandibular and maxillary teeth are presented separately.
^b 273 days (39 weeks) - mean CFT before birth (days)/7.
^c 273 days (39 weeks) - 95% confidence limits (days)/7.

Muestra mineralización inicial que muestra datos recopilados de la literatura en orden cronológico expresado en semanas gestacionales (169-174, 175, 176, 177, 178, 179-182, 183-193) Los datos de mineralización de la tabla 1 se han agregado para comparación.

Tabla tomada de Birch W, Dean MC. A method of calculating human deciduous crown formation times and of estimating the chronological ages of stressful events occurring during deciduous enamel formation. J Forensic Leg Med. 2014; 22: 127±144.

Tabla 3.- Tiempos de finalización

Author	Date of publication	Form of original data	Type of conversion	Central incisor		Lateral incisor		Canine		First molar		Second molar	
				Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular
Broomell & Fischelis	1913	Months	Months × 4	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)	8 (2 mths)
Meyer	1935	Months	Months × 4	12 (3 mths)	12 (3 mths)	12 (3 mths)	12 (3 mths)	48 (1 year)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)
Kronfeld	1935 & 1937	Months	Months × 4	16 (4 mths)	20 (5 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	24 (6 mths)	24 (6 mths)	24 (6 mths)	24 (6 mths)	40-48 (10-12 mths)	40-48 (10-12 mths)
Kronfeld & Schour	1939	Months	Months × 4	6 (1.5 mths)	10 (2.5 mths)	10 (2.5 mths)	12 (3 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	24 (6 mths)	22 (5.5 mths)	44 (11 mths)	40 (10 mths)
Schour & Massler	1940	Months	Months × 4	6 (1.5 mths)	10 (2.5 mths)	10 (2.5 mths)	12 (3 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	24 (6 mths)	22 (5.5 mths)	44 (11 mths)	40 (10 mths)
Lunt & Law	1974	Months	Months × 4	6 (1.5 mths)	10 (2.5 mths)	10 (2.5 mths)	12 (3 mths)	36 (9 mths)	36 (9 mths)	24 (6 mths)	22 (5.5 mths)	44 (11 mths)	40 (10 mths)
Mahoney	2011	Days	Days/7	-	-	-	-	-	-	39	-	-	56
Birch (average)	2011	Days	Mean days/7	-	13	-	16	-	43	-	26	-	55
Birch (range)	2011	Days	Mean days/7	-	12-15	-	15-17	-	40-46	-	25-28	-	53-58

^a Original data are given in parentheses and were converted to weeks for comparison. Where information was available mandibular and maxillary teeth are presented separately.

Muestra los tiempos de finalización, así como la proporción de grosor del esmalte presente en el nacimiento. Están recopilados de la literatura en orden cronológico, expresados en semanas después del nacimiento.

Tabla tomada de Birch W, Dean MC. A method of calculating human deciduous crown formation times and of estimating the chronological ages of stressful events occurring during deciduous enamel formation. J Forensic Leg Med. 2014; 22: 127±144.

Tabla 4.- Proporción corona completada al nacer

Author	Date of publication	Central incisor		Lateral incisor		Canine		First molar		Second molar	
		Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular	Maxillary	Mandibular
Peirce	1884	'Quite complete'		'Quite complete'		66.66% (2/3)		66.66% (2/3)		50% (1/2)	
Mummery	1924	'Crowns calcified'		'Crowns calcified'		'Tips calcified'		'Cusps united'		'Cusps united'	
Churchill	1932	50% (1/2)		40% (2/5)		25% (1/4)		'Cusps united'		20% (1/5)	
Hess ⁴³ et al.	1932	66.66% (2/3)		66.66% (2/3)		25% (1/4)		'Little more than the occlusal surface'		'Base of the cusps incompletely calcified'	
Meyer	1935	'Almost complete'		'Half complete'		-		-		'Crown tips have coalesced'	
Kronfeld & Schour	1939	83.33% (5/6)	60% (3/5)	66.66% (2/3)	60% (3/5)	33.33% (1/3)		'Cusps united'		'Cusp tips still isolated'	
Schour & Massler	1940	83.33% (5/6)	60% (3/5)	66.66% (2/3)	60% (3/5)	33.33% (1/3)		'Cusps united'		'Cusp tips still isolated'	
Lunt & Law	1974	83.33% (5/6)	60% (3/5)	66.66% (2/3)	60% (3/5)	33.33% (1/3)		'Cusps united; occlusal completely calcified plus half to three fourths crown height'	'Cusps united; occlusal completely calcified'	'Cusps united; occlusal incompletely calcified; calcified tissue covers a fifth to a fourth crown height'	'Cusps united; occlusal incompletely calcified'
Mahoney	2011	-	-	-	-	-	-	-	29%	-	16%
Birch	2011	-	59.99%	-	54.81%	-	29.87%	-	43.01%	-	23.23%

Original data are given in parentheses and where information was available mandibular and maxillary teeth are presented separately.

Muestra la proporción de corona completada al nacer. Los datos derivados de la revisión de la literatura se presentan en orden cronológico expresados como un porcentaje de la formación total del esmalte.

Tabla tomada de Birch W, Dean MC. A method of calculating human deciduous crown formation times and of estimating the chronological ages of stressful events occurring during deciduous enamel formation. J Forensic Leg Med. 2014; 22: 127±144.

Algunos eventos que los padres o los observadores clínicos pueden pensar que son significativos pueden no dejar marcas pero otros que no reconocen o ignoran pueden en realidad causar una alteración en el desarrollo del esmalte.

II. 11 CRONOLOGÍA DE LA CALCIFICACIÓN DE LA DENTICIÓN TEMPORAL Y PERMANENTE (Logan and Kronfeld)

En las siguientes tablas se reflejan los datos referentes al desarrollo dentario en la dentición temporal y permanente. Existen diferencias según el individuo, habiendo mayor variabilidad en la dentición definitiva que en la temporal. (116)

Tabla 5.- Cronología calcificación. Dentición temporal.

DIENTES TEMPORALES	Comienzo formación tejido duro (semanas intraútero)	Terminación calcificación (meses extraútero)
Incisivo central superior	14 (13-16)	1 ½
Incisivo lateral superior	16 (14½ - 16 ½)	2 ½
Canino superior	17 (15-18)	9
1 molar superior	15 (14 ½ - 17)	6
2 molar superior	19 (16- 23 ½)	11
Incisivo central inferior	14 (13-16)	2 ½
Incisivo lateral inferior	16 (14 ½ - 17)	3
Canino inferior	17	9
1 molar inferior	15 ½ (14 ½ - 17)	5 ½
2 molar inferior	18 (17- 19 ½)	10

Tomado de Logan and Kronfeld (116)

Tabla 6.- Cronología calcificación. Dentición permanente.

DIENTES PERMANENTES	Comienzo formación tejido duro (meses/años)	Terminación calcificación (años)
Incisivo central superior	3-4 meses	4-5
Incisivo lateral superior	10-12 meses	4-5
Canino superior	4-5 meses	6-7
1 premolar superior	1 ½ - 1 ¾ años	5-6
2 premolar superior	2 - 2 ¼ años	6-7
1 molar superior	Nacimiento	2 ½- 3
2 molar superior	2 ½ - 3 años	7-8
Incisivo central inferior	3-4 meses	4-5
Incisivo lateral inferior	3-4 meses	4-5
Canino inferior	4-5 meses	6-7
1 premolar inferior	1 ¾- 2 años	5-6
2 premolar inferior	2 ¼- 2 ½ años	6-7
1 molar inferior	Nacimiento	2 ½- 3
2 molar inferior	2 ½- 3 años	7-8

Tomado de Logan and Kronfeld (116)

II. 12 RASGOS GENERALES DE LOS DEFECTOS DE ESMALTE.

El esmalte dental es el tejido más mineralizado de los vertebrados y contiene 96% de materia inorgánica, 3% de agua y solo 1% de materia orgánica. El contenido inorgánico del esmalte se compone principalmente de fosfatos de calcio (90%) que consisten en hidroxiapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$) y pequeñas partes de fluorapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$); (194, 195, 196).

Elementos como CO_3 , β , Na, Mg, K, Cl, N y Fe están presentes en montones de plantas, que pueden reemplazar parcialmente los iones calcio o hidroxilo de la hidroxiapatita durante la formación del esmalte (331).

La amelogenesis está genéticamente controlada, pero es sensible a varios factores ambientales y genéticos. Si estos factores actúan durante periodos críticos de la amelogenesis, pueden producirse alteraciones en el desarrollo de los tejidos dentales mineralizados (esmalte, dentina y cemento) (197-199)

Los defectos del desarrollo del esmalte (DDE) se encuentran comúnmente en la práctica clínica, y se pueden definir como aberraciones en la calidad y cantidad del esmalte dental que son causadas por la alteración y / o daño del órgano del esmalte. (202,203)

Estos defectos se clasifican como cuantitativos (hipoplasia de esmalte) y cualitativos (opacidades del esmalte), según su aspecto clínico. (202, 203,205)

La hipoplasia de esmalte se asocia con una reducción del espesor del esmalte en un área localizada o más extendida. Puede manifestarse clínicamente en forma de hoyos y surcos, o bien en una falta parcial/total de esmalte superficial. Tiene más implicaciones clínicas y estéticas, síntomas implicados, susceptibilidad a la caries, y también a la dificultad del tratamiento en muchos casos. La hipoplasia se produce si la formación de la matriz se ve afectada durante la etapa secretora (200)

Por su parte, las opacidades de esmalte, presentan un grosor normal, pero las piezas no logran mineralizar adecuadamente, dejando regiones con un contenido mineral deficiente. Las opacidades de esmalte, según su aspecto clínico pueden ser color blanco/crema o amarillo/marrón y pueden presentarse de forma difusa o demarcada. Alteran levemente la estética y no suelen conllevar un aumento en la incidencia de caries (206). La hipomineralización ocurre si la etapa de maduración no se completa o si existe una alteración durante la calcificación inicial (199, 201)

Las opacidades difusas (fluorosis dental), se relacionan con la ingesta crónica e incrementada de fluoruros. La severidad de este defecto va a depender de la dosis, la ingesta total de todas las fuentes y la duración de la exposición al fluoruro (207).

Para las opacidades demarcadas y para las hipoplasias, disminuye la certeza en la relación causa-efecto.

La presentación y la gravedad del defecto suele depender de la etapa de desarrollo durante la cual se produce el problema, así como de la extensión y duración del problema (204)

Actualmente, se sigue pensando que la etiología de ambos defectos del esmalte dental puede ser hereditaria, sistémica, local o idiopática (208)

Son muchas las causas que se han asociado con las irregularidades del esmalte. Pero aún no están claras.

A lo largo de décadas se han estudiado en dentición temporal y permanente (MIH). La hipomineralización incisivo molar (MIH) es un defecto cualitativo del esmalte idiopático que puede afectar de uno a cuatro de los primeros molares permanentes y se asocia frecuentemente con los incisivos. Se puede diagnosticar tan pronto como erupcionen los primeros molares (209). La MIH se caracteriza por una calidad defectuosa del esmalte y se cree que es causada por la alteración de las dos etapas finales de la amelogénesis: las etapas de transición y maduración (200).

Dado que la formación del esmalte de los primeros molares permanentes y los incisivos se produce en momentos similares a los segundos molares primarios, la presencia de defectos del esmalte en los molares primarios debe indicar la necesidad de un mayor seguimiento, ya que el riesgo de hipoplasia en los incisivos y molares permanentes es mayor (210).

En 1977 se creó un sistema de clasificación de los defectos de esmalte que se llamó (Índice Epidemiológico Internacional de los defectos de desarrollo del esmalte (DDE) (211). Existen otros índices, como el índice de Hipoplasia Simplificado (SHI), descrito por Silberman (212) o el DDE modificado (1992), que a menudo se usa de forma simplificada y es uno de los más utilizados (213).

II. 13 ETIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DE ESMALTE

En la bibliografía revisada se encuentra que aunque los DDE se reconocen cada vez más como factor de riesgo importante para la caries dental y el desgaste dental, la afección no está bien diagnosticada y la etiología no está clara a día de hoy.

Numerosas condiciones adquiridas sistémicas o locales que ocurren durante los períodos de desarrollo prenatal, perinatal o postnatal pueden causar daño al desarrollo del esmalte y dar como resultado un DDE en la dentición primaria.

Las afecciones prenatales suelen dar como resultado un DDE que se encuentra en las partes del esmalte formadas antes del nacimiento, mientras que los defectos causados por las interrupciones posnatales se encuentran en las partes formadas después del nacimiento. Un área común para el DDE en la dentición primaria son las partes del esmalte que marcan la transición de la vida intrauterina a la extrauterina y separan el esmalte formado prenatalmente del que se desarrolla postnatalmente (256). Esta región, también conocida como línea neonatal, está presente en las coronas de todos los dientes primarios que comienzan la mineralización prenatal (257). La presentación de la línea neonatal varía desde un ligero cambio en la dirección de las varillas del esmalte hasta un defecto macroscópico grave que se extiende hacia la dentina, dependiendo del grado de disrupción experimentado por el bebé durante los períodos perinatal y neonatal (257). Los estudios de microscopía electrónica de barrido de la línea neonatal han demostrado que generalmente muestra una alineación del prisma del esmalte menos organizada, y tiene más material orgánico y menos contenido de minerales en comparación con el esmalte normal circundante (258)

Por lo tanto, las interrupciones sistémicas que ocurren alrededor del momento del nacimiento a menudo resultan en líneas neonatales exageradas que son clínicamente visibles como hipoplasia del esmalte en dentición primaria (258).

2.5.1 PRENATALES.

A nivel prenatal dichas afecciones pueden asociarse con deficiencia de vitamina D materna durante el embarazo y tetania neonatal (259).

Otros factores prenatales que se ha demostrado que contribuyen a la hipoplasia del esmalte incluyen el tabaquismo materno durante el embarazo, el aumento de peso materno durante el embarazo y el fracaso para acceder a la atención prenatal (260, 261) así como el consumo de alcohol durante el embarazo (262)

Los partos múltiples también son un factor de riesgo para DDE debido a la mayor tasa de complicaciones neonatales experimentadas por estos niños (263)

También se ha atribuido la etiología de los DDE a las siguientes condiciones prenatales: presencia de estrés intrauterino, restricción de crecimiento extrauterino, enfermedades sistémicas maternas, medicamentos durante el embarazo. Todos ellos pueden provocar la alteración del proceso de amelogénesis y de la formación de la matriz del esmalte y mineralización (265-270)

En relación con el consumo de medicamentos, se ha asociado con el consumo de Anti-Epilépticos por parte de la madre durante el embarazo (Jacobsen et al 2013) y obtuvieron en sus resultados que los niños expuestos prenatalmente a fármacos antiepilépticos distintos de lamotrigina o lamotrigina en combinación con otros fármacos antiepilépticos tienen un mayor riesgo de desarrollar opacidades blancas múltiples tanto en sus dientes primarios como permanentes. También sacaron la conclusión de que los niños expuestos a lamotrigina tienen mayor riesgo de desarrollar hipoplasia dental en sus dientes primarios. (264)

2.5.2 PERINATALES:

Se ha asociado el bajo peso al nacimiento, la corta edad gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino con un aumento en el riesgo de presentar DDE. (242,276)

El test de Apgar también se ha considerado un factor de riesgo, Nirmala et al (2015) investigaron y concluyeron que un resultado inferior a 6 aumentaba la vulnerabilidad frente a los DDE.

2.5.3 POSTNATALES:

Las complicaciones neonatales, tales como, desnutrición, trauma local, fiebre, infecciones, condiciones médicas y uso de medicamentos aumentan los riesgos de padecer defectos de desarrollo del esmalte en dentición primaria y permanente (210, 226).

A) Médicos.

Los problemas médicos en el período postnatal se relacionaron con la aparición de hipoplasia en dentición temporal, pero aún no se identificaron determinantes específicos (274)

Los DDE encontrados en niños de bajo peso y prematuros se pueden atribuir a muchas condiciones sistémicas adversas asociadas con el nacimiento prematuro, incluyendo *enfermedades respiratorias, defectos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, problemas hematológicos, deficiencias inmunes, hemorragia intracraneal, anemia, hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal* (219, 275, 276)

La *enfermedad celíaca* es otra afección en la que la malabsorción y las deficiencias minerales derivadas de la enteropatía intestinal causada por la intolerancia al gluten pueden causar DDE. Los defectos del esmalte se encuentran comúnmente en la enfermedad celíaca en la medida en que se han propuesto como un posible signo diagnóstico de enfermedad celíaca "silenciosa" en niños (277, 278). El análisis por microscopía electrónica de barrido de dientes hipoplásicos de niños con enfermedad celíaca ha proporcionado evidencia de que el esmalte es menos mineralizado y más irregular en su organización (279)

Las *enfermedades renales y hepáticas* también se asocian a menudo con hipoplasia del esmalte, probablemente como resultado de la alteración de las vías de mineralización en muchos tipos de enfermedades renales y hepáticas en niños (280-282).

Las *anomalías asociadas con las vías de mineralización como hipocalcemia, osteopenia, raquitismo* han sido directamente implicadas en la etiología del DDE en la dentición primaria (258, 265, 270).

Metabolismo deficiente de vitamina D, niveles de minerales inadecuados y la incapacidad del tracto gastrointestinal para absorber minerales son importantes contribuyentes a la formación defectuosa de esmalte dental en niños prematuros debido a la inmadurez de los sistemas metabólicos y de mineralización.(265, 269)

Probablemente, también tengan relación con el *desequilibrio homeostático del calcio* durante los períodos prenatal y postnatal, lo que podría provocar alteraciones en la formación y mineralización de la matriz del esmalte (296).

Los bebés con muy bajo peso al nacer se pierden el período de mayor acumulación de minerales que ocurre durante el último trimestre del embarazo y tienen un mayor riesgo

de defectos de esmalte. Merheb et al (252) agregaron que la hipoplasia del esmalte estaba significativamente más presente entre los recién nacidos de muy bajo peso al nacer que poseían los *niveles de fósforo sérico* más disminuidos.

En conclusión, un conocimiento adecuado de las enfermedades que involucran factores dentales y médicos es indispensable para hacer el diagnóstico correcto y garantizar un tratamiento integral.

Tratamiento farmacológico.

Además de asociarse con nacimientos prematuros o traumáticos, también se ha asociado con afecciones infecciosas o exposición ambiental a productos químicos y tóxicos. (287)

Las enfermedades infecciosas causadas por bacterias y virus como infecciones del tracto urinario, otitis y enfermedades respiratorias superiores se han asociado con DDE (261)

Aunque es poco común en los países desarrollados, la sífilis congénita adquirida a partir de infecciones maternas de *Treponema pallidum* puede causar hipoplasia del esmalte o "muecas" de los dientes incisivos (288) y las infecciones virales como la varicela, la rubéola, el sarampión, las paperas, e influenza se asociaron con DDE tanto en denticiones primarias como permanentes (292). De hecho, se informó que el citomegalovirus (CMV) causa hipoplasia o hipocalcificación del esmalte en aproximadamente un tercio de los lactantes afectados (289). La hipoplasia del esmalte también se presenta comúnmente en niños con daño cerebral causado por anoxia fetal (275,276,).

Muchos químicos y drogas tienen el potencial de dañar los ameloblastos y causar DDE. Aunque hay pocos informes sobre la dentición primaria, los niveles de flúor superiores a 1 ppm en el agua se han correlacionado con niveles más altos de DDE en la dentición permanente en comparación con los niveles de fluoruro de menos de 1 ppm (293)

Niños con altos niveles de plomo y de la exposición ambiental y sometidos a tratamiento con tetraciclinas han presentado hipoplasia del esmalte (294).

Aunque también se ha informado que las amoxicilinas son una causa de hipoplasia del esmalte, a menudo es difícil descontar los efectos de las fiebres e infecciones que requirieron el uso de antibióticos (295).

Recientemente, la implicación de la amoxicilina ha sido descartada como causa de DDE en el estudio de Muñoz et al (2018) (208), en el que se indagó sobre la etiología de los defectos de esmalte por causa farmacológica. En este estudio se investigaron los efectos resultantes de la administración durante el período de formación del órgano del esmalte de: Amoxicilina; Amoxicilina/Clavulánico; Eritromicina; Ibuprofeno; Paracetamol; Celecoxib (inhibidor selectivo de COX 2). Como resultado sólo encontraron reducción de Ca Y P en los ratones a los que se les administró paracetamol y celecoxib (medicamento utilizado únicamente en adultos, pero que al disminuir la actividad de COX2 afectaba directamente a la disminución de Ca y P). La amoxicilina; la amoxicilina/Clavulánico; la

eritromicina y el ibuprofeno no dejaron consecuencias en el órgano del esmalte de los ratones de este último estudio.

Nutrición.

Aunque no se encuentran comúnmente en los países desarrollados, las deficiencias nutricionales en el lactante, particularmente las asociadas con insuficiencias el suministro y la absorción de las vitaminas A, C y D y el calcio son factores de riesgo para la hipoplasia del esmalte en las comunidades indígenas y de prematuros (300).

Además, la nutrición subóptima derivada de la extensión la lactancia materna sin suplementos sólidos también se ha sugerido como causa de DDE en los dientes temporales (301).

Procedimientos.

Se ha expuesto que los defectos del esmalte tienen relación con traumatismos locales como los resultantes de la *intubación*, Oliveira et al (2014) encontraron que la prevalencia de DDE es mayor entre los bebés prematuros intubados (85%) en comparación con los no intubados (27%).

En el pasado, los defectos del esmalte entre los recién nacidos prematuros se atribuían específicamente a un trauma localizado asociado al uso de: laringoscopio, intubación endotraqueal y sonda oral o nasogástrica. (210, 219, 226, 248 302-306)

En referencia a lo anterior hay que comentar que, en la actualidad, la intubación oral, ahora se reemplaza con frecuencia, lo que ha dado como resultado una reducción en la aparición de defectos del esmalte por esta etiología (210, 307, 308)

II. 14 SISTEMA ESTANDARIZADO DE EXAMEN PARA LOS DEFECTOS DE ESMALTE.

El FDI DDE INDEX (1982) proporciona una clasificación descriptiva basada únicamente en la apariencia clínica. Para estudios etiológicos, proporciona la información necesaria en detalle porque el sistema de registro también permite recopilar información sobre la historia médica y dental.

FDI DDE INDEX (1982) (115) lo describimos a continuación,

(1) Tipo de defecto

- Normal.
- Opacidad: blanca/crema; amarillo/marrón.
- Hipoplasia: fosas, muescas horizontales, verticales o falta de esmalte. Esmalte decolorado no asociado a opacidad.
- Otros defectos.
- Combinación de defectos.

(2) Número y delimitación de los defectos

- Única.
- Doble.
- Difusa: delgadas líneas blancas o manchas.

Una serie de estudios que utilizaron el índice de DDE FDI informaron sobre su reproducibilidad. Clarkson y O`Mullane (1989) obtuvieron un porcentaje de reproducibilidad sobre la base de la superficie del diente del 85%, mientras que Dummer et al (1986) informaron de un 89%. El coeficiente de fiabilidad intraoperador varió de 0,95 a 0,99 en el estudio de Clarkson y O`Mullane (1989).

Estos resultados de reproducibilidad demostraron que, después de la calibración, los examinadores pueden producir resultados consistentes utilizando este índice.

Más adelante, se propusieron varias modificaciones del índice para llevar a cabo diferentes objetivos (FDI 1992).

Estas modificaciones permiten tener dos versiones simplificadas del índice, es decir, aquellas adecuadas para las encuestas de selección y las encuestas epidemiológicas de propósito general. Además, las otras variantes del índice pueden desarrollarse para otros fines.

La ventaja de este último enfoque (1992) es, que dado que las terminologías y los criterios básicos siguen siendo los mismos, cualquiera que sea la versión del índice que se utilice como la más apropiada para el propósito inmediato, los resultados de

diferentes estudios aún se pueden comparar, aunque, por supuesto, siempre con una interpretación cuidadosa.

Es conveniente que para dichas comparaciones se aclararen siempre varios puntos: la versión del Índice de DDE de FDI que se utiliza; la derivación de la muestra; las condiciones de examen, particularmente la iluminación; los métodos de examen, particularmente el secado de los dientes; y el entrenamiento y calibración del examinador.

El ÍNDICE DDEI FDI MODIFICADO (1992) se expone a continuación en el cuadro 4:

Clasificación de los defectos del desarrollo del esmalte. Índice DDEI.

Cuadro4. - Índice DDEI Modificado.

1. TIPO DE DEFECTO	D. PERMANENTE.	D. TEMPORAL
Normal	0	A
Opacidad (blanco/crema)	1	B
Opacidad (amarillo/marrón)	2	C
Hipoplasia (punteado)	3	D
Hipoplasia (surcos horizontales)	4	E
Hipoplasia (surcos verticales)	5	F
Hipoplasia(esmalte ausente)	6	G
Esmalte decolorado (sin opacidad)	7	H
Otros defectos	8	J
Combinación		

2. Nº Y DEMARCACIÓN DEFECTOS	D. PERMANENTE.	D. TEMPORAL.
Única	1	A
Múltiple	2	B
Difusa, líneas blancas finas	3	C
Difusa, manchas	4	D

3. LOCALIZACIÓN DEFECTOS	D. PERMANENTE/ TEMPORAL
Mitad gingival.	1
Mitad incisal.	2
Ambas.	3
Oclusal.	4
Cúspide.	5
Superficie oclusal.	6

DDE MODIFICADO PARA ESTUDIOS DE CRIBADO SIMPLE.**Cuadro 5.-** Índice DDE Modificado para estudios de cribado simple

Normal	0
Opacidad demarcada	1
Opacidad difusa	2
Hipoplasia	3
Otros defectos	4

Combinaciones	
Demarcada y difusa	5
Demarcada e hipoplasia	6
Difusa e hipoplasia	7
Los tres defectos	8

Extensión del defecto	
Normal	0
Menos de 1/3	1
Entre 1/3 – 2/3	2
Al menos 2/3	3

DDE MODIFICADO PARA ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.**Cuadro 6.-** Índice DDE Modificado para estudios epidemiológicos

Normal	0
Opacidades demarcadas:	
blanco/crema	1
amarillo/marrón	2
Opacidades difusas:	
- líneas difusas.	3
- manchas difusas.	4
- confluentes.	5
- confluentes/manchas +tinción + pérdida E	6
Hipoplasia:	
- Punteado.	7
- Esmalte ausente.	8
- Otros defectos.	9
<u>Combinaciones</u>	
Demarcada y difusa	A
Demarcada e hipoplasia	B
Difusa e hipoplasia	C
Los tres defectos	D

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

Opacidad demarcada: Un defecto que incluye una alteración en la translucidez del esmalte de grado variable. El esmalte defectuoso es de espesor normal y con una superficie lisa. Tiene un límite claro con el esmalte vecino normal y puede ser de color blanco, crema, amarillo o marrón. Algunos mantienen una superficie brillante pero otros están sin brillo.

Opacidad difusa: También un defecto que incluye una alteración en la translucidez del esmalte de grado variable. El esmalte defectuoso es de espesor normal y tras la erupción tiene una superficie relativamente lisa y de color blanco. Puede tener una distribución lineal, en mancha (desigual) o confluyente, pero no hay un límite claro con el esmalte adyacente normal.

Lineas: líneas blancas de distinta opacidad que siguen las líneas de desarrollo. Puede haber confluencia de líneas adyacentes.

Mancha (parche, desigual): áreas irregulares, “en nube” de opacidad carentes de márgenes bien definidos.

Confluyente: manchas difusas fusionadas en un área blanca “tiza” que se extiende desde los márgenes M a D que pueden cubrir la superficie entera o confinarse a un área localizada de la superficie del diente.

Confluyente/parche más ambos tinción y/o pérdida del esmalte: cambio posteruptivo de color y/o pérdida del esmalte relacionada sólo con la zona hipomineralizada ej. Apariencia en sacabocado o puntos o áreas amplias de esmalte ausente rodeado por esmalte teñido o blanco.

Hipoplasia: Defecto que afecta la superficie del esmalte y se asocia con un espesor reducido y localizado del esmalte. Puede ocurrir en forma de:

(a) puntos –único o múltiple, superficial o profunda, dispersos o en hileras dispuestas horizontalmente en la superficie del diente;

(b) surcos –único o múltiple, estrecho o amplio (máximo 2mm), o ausencia parcial o completa de esmalte sobre un área considerable de dentina. El esmalte de espesor reducido puede ser translúcido u opaco.

Examen clínico:

Inspección visual y con sonda. Movimiento del examinador para tener distintas líneas de visión. El sujeto puede ser examinado de frente o detrás, con luz natural o artificial.

Registro de los datos:

En dientes anteriores se consideran las superficies V y L. En dientes posteriores superficies V, L y O.

Si hay presente una anomalía debe registrarse el tipo y extensión. El tipo puede ser cualquiera bien opacidad o un defecto hipoplásico, según su código correspondiente. Si se registran dientes primarios y permanentes, deben ser identificados antes de evaluar el defecto. Si aparecen más de un tipo de lesiones en una misma superficie, se aconseja que para evitar 2 columnas de puntuación, se empleen letras. Al no ser muy frecuente proponen que sólo se registren defectos principales (Índice de Cribado).

Los códigos recomendados para varias combinaciones usando el Índice Principal son:

Opacidad demarcada y difusa	A
Opacidad demarcada e hipoplasia	B
Opacidad difusa e hipoplasia	C
Los tres defectos	D

II. 15 RASGOS GENERALES DENTALES DEL NIÑO PREMATURO.

En rasgos generales, la dentición se ha estudiado en los niños nacidos bajo condiciones de prematuridad.

Las estructuras orales se ven afectadas en los niños prematuros extremos. (214-218)

Los efectos que tiene el nacimiento prematuro en las estructuras orales varía de unos individuos a otros por varios factores: edad gestacional, peso al nacer, complicaciones médicas postnatales e intervenciones y complicaciones de crecimiento y desarrollo (11).

Los riesgos de padecer ciertas manifestaciones orales son mayores entre los bebés prematuros que en los nacidos a término (219-221) (Cuadro7)

Cuadro 7.- Efectos adversos comunes en estructuras orales en pretérmino

EFFECTOS ADVERSOS COMUNES EN LAS ESTRUCTURAS ORALES EN NIÑOS NACIDOS PRETÉRMINO.
Retraso en la erupción de la dentición primaria. Retraso en el desarrollo de los dientes permanentes Deformidades del arco dental Defectos en el desarrollo del esmalte Colonización temprana por bacterias cariogénicas Maloclusión Deformidades palatinas Anomalías de la corona del diente Anomalías en el número de dientes Anomalías del tamaño del diente

Datos tomados de Annetta Kit Lam Tsang. The Special Needs of Preterm Children- An Oral Health Perspective. Dent Clin N Am 60 (2016) 737-756

Así mismo, estos efectos adversos han sido evaluados. Siendo los más abundantes los que se centran en la maloclusión, caries, defectos del esmalte y la erupción. (215, 217, 219,222-228)

Por otra parte, los menos estudiados son el riesgo de caries, el pH salival, las lesiones orales y aspectos periodontales (224, 229-232)

Con respecto a los que han estudiado defectos de estructura en el esmalte dental en niños muy prematuros nos hemos encontrado también que son más abundantes los que investigaban en dentición permanente que en dentición temporal

2.ANTECEDENTES

2.1 DEFECTOS DE ESMALTE EN DENTICIÓN TEMPORAL EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS.

Siguiendo un orden cronológico, describiremos los apartados más importantes de los estudios que han investigado los defectos de esmalte en dentición temporal en poblaciones de niños muy prematuros y prematuros extremos y con muy bajo peso al nacer.

- Lai et al (1997). El *objetivo* de esta investigación fue estudiar longitudinalmente una cohorte de niños con muy bajo peso al nacimiento y un grupo control de niños nacidos a término para determinar si la hipoplasia del esmalte observada en niños con MBPN los predispone, además, a un aumento en el riesgo de caries dental.

Estudio caso control longitudinal.

La *muestra* estaba dividida en dos grupos, el grupo prematuro (n= 24) con peso ≤ 1.500 g y edad gestacional ≤ 31 semanas; y el grupo control (n = 20) nacidos bajo condiciones de normalidad.

El *método* consistió en una exploración oral de la dentición temporal presente, previo secado con gasa estéril y clasificación de los DDE en base al *FDI DDE INDEX Modificado (1992)*. Además, recogieron la historia médica, socio-económica y cuestionario de hábitos y dieta. El examen dental se realizó en tres ocasiones diferentes: a los 30 meses de edad, a los 44 meses de edad y a los 52 meses de edad.

Los *resultados* de la dentición temporal en el grupo prematuro en el último examen (52 meses de edad) fue: prevalencia opacidad (79%), prevalencia hipoplasia (67%). (242)

- Aine et al (2000). Su *objetivo* fue determinar la prevalencia de defectos del esmalte en dentición primaria y permanente en los mismos niños que nacieron prematuros. Un objetivo adicional fue dilucidar los factores etiológicos que subyacen a los defectos del esmalte, en particular, el papel de la ingesta de vitamina D en el primer día de dieta.

Su *muestra* constaba de dos grupos, uno de nacidos prematuros (n= 32) con edad gestacional < a 37 semanas y peso al nacimiento < 2000 g. El otro grupo estaba formado por niños nacidos a término (n=64) con condiciones normales al nacimiento.

El *método* consistió en una exploración oral, con luz artificial, en sillón dental y secado con aire. Para el estudio en dentición temporal se exploró a la muestra cuando tenían entre 1 y 2 años de edad. Posteriormente se les volvió a explorar para evaluar su dentición permanente a los 9-11 años de edad.

Los *resultados* en el grupo prematuro en dentición temporal fueron: prevalencia opacidad 13% y prevalencia hipoplasia 66%. (233)

- Rythèn et al (2008) El *objetivo* de este estudio es describir la histomorfología del esmalte en los dientes primarios, e investigar la relación entre la historia médica (nacimiento prematuro extremo) y la apariencia morfológica.

La *muestra* constaba de 44 dientes temporales exfoliados (20 incisivos, 4 caninos, 20 molares) todos ellos pertenecientes a niños nacidos en condiciones de prematuridad extrema con edad gestacional inferior a 29 semanas y peso inferior a 1.500 gramos.

El *método* consistió, por un lado, en recopilar historia médica de los dueños de los dientes y por otro, analizarlos bajo microscopio de luz polarizada (POLMI) y con microscopio electrónico de barrido (SEM)

Los *resultados* mostraron que la línea neonatal se encontró en las secciones localizadas más coronalmente. En el esmalte posnatal, 31 dientes mostraron un grado de porosidad superior al 5% con una extensión variable. Más de la mitad de los dientes mostraron una o más líneas de incremento. El análisis SEM confirmó los hallazgos de POLMI con prismas irregulares cubiertos con una película sin estructura.(254)

- Rythèn et al (2010) estudiaron los aspectos químicos del esmalte en dentición temporal de niños nacidos bajo condiciones de prematuridad extrema.

Su *muestra* constaba de 17 *dientes* (nueve incisivos y ocho molares) exfoliados pertenecientes a niños nacidos con edad gestacional inferior a 29 semanas y peso en el nacimiento inferior a 1500 gramos y éstos eran comparados con 36 *dientes exfoliados* (27 incisivos y 9 molares) pertenecientes a niños nacidos en condiciones normales.

Su *método* consistió en realizar análisis histológico midiendo los niveles de C, O, Ca y P bajo luz polarizada y microscopio electrónico de barrido.

Sus *resultados* no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos. En comparación con los dientes de los controles, los dientes de los niños prematuros tenían un valor relativo mayor de carbono (C), un valor relativo menor de calcio (Ca), una relación menor de calcio / fósforo (Ca / P) y un menor relación de Ca / C en toda la parte exterior del esmalte. En la dentina, los valores relativos para P fueron más altos, y la relación Ca / P fue menor en la unión dentina-pulpa. La relación Ca / P indica hidroxiapatita normal en los cristales del esmalte y la dentina. La relación más baja de Ca / C en la parte exterior del esmalte indica un esmalte más poroso. Las diferencias en dentina encontradas en este estudio no reflejan necesariamente defectos causados por el nacimiento prematuro.(235)

- Cruvinel et al (2012)) El *objetivo* de este estudio fue evaluar la prevalencia de defectos del esmalte y sus factores de riesgo en dentición primaria y permanente de niños prematuros y niños nacidos a término nacidos en el Hospital Regional de Asa Sul, Brasilia, DF, Brasil.

Se trataba de un *estudio caso control*.

Su *muestra* constaba de 40 niños nacidos prematuramente y 40 niños nacidos a término. Se clasificaron de acuerdo al peso al nacimiento: muy bajo peso

(< 1.500 g y < 30 semanas); bajo peso (entre 1.500 g y 2.500 g, entre 31 y 34 semanas); peso normal (> 2.500 g y > 38 semanas). En el momento de la exploración los niños tenían *entre 5 y 10 años de edad*. Revisaron *dentición primaria* y permanente.

Su *método* contaba con una recopilación de la historia médica, cuestionario de salud y examen clínico. Utilizaron luz artificial, silla común, gasa para secado y profilaxis previa al examen. Los defectos fueron codificados de acuerdo al *FDI DDE INDEX Modificado (1992)*.

Los *resultados* en el grupo prematuro en dentición temporal fueron: *prevalencia del 65% para opacidad* y *prevalencia del 37.5% para hipoplasia*.

La prevalencia de opacidad por pieza dental temporal en el grupo prematuro también fue recopilada y obtuvieron: *incisivos (1%), caninos (8,4%), molares (9,8%)*.

A su vez, la prevalencia de hipoplasia por pieza dental temporal en el mismo grupo fue:

Incisivos (11,8%), caninos (6,3%), molares (3,4%). (251)

- Corrêa- Faria et al (2012) El *objetivo* de este estudio fue evaluar la prevalencia de defectos del esmalte en los dientes temporales y determinar si la prematuridad, el peso al nacer y las variables sociodemográficas se asocian con dichos defectos.

La *muestra* contaba con 381 niños de edades comprendidas entre los 3-5 años de edad en el momento de la investigación. Estos fueron divididos de acuerdo al peso en el nacimiento (WHO): Muy bajo peso (1.500 g), bajo peso (< 2.500 g) y peso normal (\geq 2.500 g). La edad gestacional fue clasificada como: "A término" (\geq 37 semanas) y "prematuro" (< 37 semanas). De todos ellos, *solo un niño se encontraba dentro del grupo (< 1.500 g)*.

El *método* de la investigación consistía en recopilación de historia médica, y antecedentes maternos. Para la exploración dental utilizaron luz natural, silla común. Las piezas con presencia de caries fueron descartadas. La clasificación de los DDE fue en base al *FDI DDE INDEX modificado (1992)*.

Los *resultados* obtenidos en la población prematura con peso inferior a 1.500 gramos fue que el único niño que pesó menos de 1.500 g si presentó defectos de esmalte. (248)

- Nelson et al (2013) estudiaron los defectos de esmalte en niños con muy bajo peso al nacer. Este informe presenta un modelo reducido de los efectos de los factores de confusión en ECC y DDE en bebés prematuros y a término antes de los 2 años de edad.

Estudio caso-control

La *muestra* constaba de dos grupos, uno conformado por niños nacidos prematuramente (n = 234) (< 37 semanas) y muy bajo peso al nacimiento (< 1.500 g) y el otro por niños nacidos a término (n= 234) con edad gestacional (≥37 semanas) y peso normal (≥ 2.500 g). En el momento de la investigación los niños tenían 8 y 18-20 meses de edad corregida.

El *método* consistía en recopilar la historia médica y socio-demográfica. El examen dental se realizó con luz artificial y gasa para secado. La clasificación de los DDE fue en base al *FDI DDE INDEX modificado (1992)*.

El examen dental fue realizado en dos momentos. Primero cuando tenían 8 meses de edad y posteriormente cuando tenían 18-20 meses de edad.

Los *resultados* obtenidos del grupo prematuro en dentición temporal cuando tenían *18-20 meses de edad corregida fue: prevalencia opacidad 19,6%; prevalencia hipoplasia 30,9%*. (240)

- Merheb et al (2015). El *objetivo* de este estudio fue evaluar las diferencias en los biomarcadores nutricionales, la ingesta de alimentos y las comorbilidades entre los niños con muy bajo peso al nacimiento con y sin defectos del esmalte.

Estudio caso control

La *muestra* fue dividida en casos y controles de acuerdo a la presencia o ausencia de DDE. Toda la muestra (n= 76) presentó un peso al nacimiento

≤ 1.500 g y edad gestacional ≤37 semanas.

El *método* consistió en una exploración oral con y sin secado dental. Los participantes tenían 8-, 18-20-, y/o 36 meses de edad en el momento de la investigación. El registro de los DDE se realizó en base al *FDI DDE INDEX Modificado (1992)*. Se recopilaron datos demográficos, médicos y nutricionales de cada participante.

Los *resultados* obtenidos fueron: *prevalencia opacidad (39%) y prevalencia hipoplasia (50%)*. (252)

3. JUSTIFICACIÓN.

3. JUSTIFICACIÓN.

Dado que en datos recogidos en 2017 por la OMS, se estima que 15 millones de bebés nacen prematuros cada año en todo el mundo, (esto equivale a un 10% de los nacimientos totales de los cuales, más del 80 % se clasifican como nacimientos prematuros; el resto como nacimientos muy prematuros o extremadamente prematuros), el parto prematuro es un problema de salud perinatal importante en todo el mundo. Por todo ello, y puesto que existen estudios que indican una posible asociación entre esta condición y la presencia de defectos de estructura del esmalte, y habiendo comprobado que esta población es la más grave y menos estudiada a nivel dental con ausencia de estudios en profundidad sobre los defectos de esmalte, es necesario comprender mejor esta relación en los prematuros extremos y resulta de interés realizar este estudio con el fin de evaluar estas variables y su etiología en un hospital con gran experiencia en Neonatología como es La Paz.

4. HIPÓTESIS.

4. HIPÓTESIS.

Como hemos dicho anteriormente, según algunos autores existe una relación entre prematuridad y condiciones especiales a nivel oral. Si esto es efectivamente así, deberá ser más significativo en individuos nacidos a pretérmino extremo. En consecuencia, pretendemos conocer la prevalencia de defectos de esmalte de los niños prematuros extremos y descifrar si las circunstancias ambientales que rodean a estos pacientes sus primeros meses fuera del útero materno alteran estas variables constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo de las patologías consideradas.

5. OBJETIVOS.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la prevalencia de los defectos del desarrollo del esmalte en dentición temporal en una muestra de niños prematuros extremos y analizar variables relacionadas con la condición de nacimiento, complicaciones y terapéuticas que puedan estar implicadas en su etiología.

Objetivos específicos:

1. Diagnosticar la presencia/ausencia de alteraciones del desarrollo del esmalte en la dentición temporal de una muestra de niños/as nacidos en condiciones de prematuridad (≤ 32 semanas) y con muy bajo peso al nacimiento (≤ 1500 g).
2. Conocer a partir de sus historias pediátricas las variables demográficas, perinatales y postnatales de la población. En particular las que pueden estar relacionadas con el trastorno dental.
3. Comparar dichas variables entre la muestra de niños/as que presentan las alteraciones y aquella en la que dichas alteraciones no están presentes, con el fin de profundizar en las que puedan estar asociadas al trastorno.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 UNIVERSO DE ESTUDIO.

Población de referencia o ámbito del estudio:

La población compuesta por individuos muy prematuros y prematuros extremos. El Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud definió al prematuro como “recién nacido de peso inferior a 2.500 g y nacido antes de la 37 semana de gestación (259 días)”. Dentro de ellos, la subpoblación que conforman los considerados prematuros extremos (<28 semanas) y muy prematuros (28-32 semanas) y extremo bajo peso (< 1,500kg).

Población de estudio o diana:

La población de estudio la compondrán los niños prematuros extremos y muy prematuros nacidos y seguidos en consulta del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Selección de la muestra:

Se revisaron un total de 70 historias clínicas de los pacientes nacidos entre 2012 y 2014 en el Hospital Universitario La Paz.

La dentición estudiada en estos pacientes fue la dentición temporal completa. Por lo que se revisaron un total de 1.400 piezas dentarias.

Todos los individuos de la muestra cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad gestacional \leq 32 semanas.
- Peso en el nacimiento \leq 1,500 kg.
- Edad actual comprendida entre los 3-5 años de edad con dentición temporal completa.
- Que cuenten con el consentimiento paterno para participar en el estudio.

6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Edad gestacional $>$ 32 semanas.
- Peso en el nacimiento $>$ 1.500 kg.
- Edad actual inferior a los 3 años o superior a los 5 años.
- Padecer trastorno cognitivo que nos impida la correcta exploración y evaluación oral.
- Pacientes con patología síndrómica.
- No contar con el consentimiento paterno para participar en el estudio.

A partir de estos criterios, las características de la muestra total quedan reflejadas en la tabla 7.

Tabla7.- Descripción general de la muestra total del estudio.

MUESTRA TOTAL	
n = 70	
33 Hombres	37 Mujeres
3-5 años de edad	3-5 años de edad
Nacidos en H. Universitario La Paz	Nacidas en H. Universitario La Paz
Edad gestacional \leq 32 semanas	Edad gestacional \leq 32 semanas
Peso al nacimiento \leq 1.500 gramos	Peso al nacimiento \leq 1.500 gramos

6.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO.

Todos los individuos que participaron en el estudio contaban con el consentimiento paterno.

A todos los progenitores/tutores se les entregó una *hoja de información al participante* (ANEXO2) y el *consentimiento informado* (ANEXO 3).

Este estudio cuenta con la *aprobación del Comité de Ética* del Hospital Universitario La Paz (ANEXO 4) y con la *aprobación del Comité de Investigación* del mismo hospital (ANEXO 5).

MATERIAL.

Para la recopilación de la historia médica (*variables independientes*) se revisaron las historias clínicas de los pacientes, así como sus análisis bioquímicos.

Para la recopilación de los resultados dentales (*variables dependientes*), se emplearon espejo y sonda de exploración de un solo uso; gasa para secado; luz artificial. La clasificación de los resultados se registró de acuerdo al **FDI DDE INDEX modificado (1992)**.

Posteriormente se empleó cámara fotográfica para realización de fotografías intraorales.

Toda la información médica y dental se recopiló en la **tabla de recogida de datos** (ANEXO 1).

6.5 METODOLOGÍA.

TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO

El número de recién nacidos en España en el año 2006 fue de 482.957, y se atendieron 3.651 neonatos de peso inferior 1500 gr (objetivo de nuestro estudio) ambas tasas referidas a los que sobrevivieron más de 24 horas (309)

Los estudios revisados, comparables en las características de la muestra al realizado, cuentan con un tamaño muestral oscilante entre 24-76 sujetos.

En nuestra investigación hemos conseguido alcanzar los 70 sujetos con las condiciones requeridas.

El procedimiento de muestreo que se llevó a cabo es el *muestreo no probabilístico de casos consecutivos*. (Entraron en el estudio los sujetos citados a sus revisiones pediátricas periódicas que cumplieron los criterios de inclusión y que coincidieron con el período de recogida de datos y exploración hasta que se alcanzó el tamaño muestral establecido).

6.6 DISEÑO.

Estudio epidemiológico, observacional, analítico y retrospectivo (de casos-contrroles).

Los participantes son los niños nacidos y seguidos en consulta de seguimiento del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, considerado como una referencia para los partos de alto riesgo.

La muestra para este estudio está comprendida por 70 niños de ambos sexos, nacidos en este hospital entre 2012 y 2014, entre los 3 y 5 años de edad, con un peso al nacer, inferior o igual a los 1.500 g y edad gestacional inferior o igual a las 32 semanas, cumpliendo los criterios de inclusión.

Las historias se identificaron con números arábigos por orden de entrada comenzando por el número 1 y terminando por el número 35 completando el grupo al que pertenecen con la letra A (control) (ausencia de defectos de esmalte) o la letra B (caso) (presencia de defectos de esmalte).

De cada individuo, se recopiló información médica y dental.

ESTUDIO NEONATOLÓGICO:

La información referente a la primera etapa de la evaluación de la muestra, se obtuvo de las historias clínicas de los ficheros del hospital, y se recogieron en la *tabla de recogida de datos* (ANEXO 1).

La información médica recopilada de las historias médicas consta de las siguientes **variables (independientes)**:

6.7. VARIABLES INDEPENDIENTES.

DEMOGRÁFICAS:

- **Sexo:** Varón/Mujer.

PERINATALES:

- **Peso al nacimiento** (gramos). Dividida en tres rangos: 500-749//750-999//1249-1500.
- **Edad gestacional** (semanas). Divida en tres rangos: <28//28-31//≥32.
- **CIR/NO CIR**
- **Índice Apgar (1minuto/5minutos)**. Clasificado como: (Normal/Bajo).

POSTNATALES:

- **Afecciones Respiratorias:** (si /no)
- **Afecciones Cardiológicas:** (si /no)
- **Afecciones Renales:**
 - Nefrocalcinosis. (si /no)
 - Infección de orina. (si /no)
 - Pielonefritis. (si/ no)
 - Insuficiencia renal. (si /no)
- **Afecciones Hematológicas:**
 - Anemia (si /no)
 - Hiperbilirrubinemia (si /no)
- **Afecciones Metabólicas:**
 - Acidosis metabólica (si /no)
 - Alteración metabolismo fosfo-calcio (si /no)
 - Osteopenia del prematuro (si /no)
- **Sepsis:** (si /no).
- **Bioquímica:** (categorizada como: alto/normal/bajo) (de acuerdo a los baremos reflejados en las analíticas) La bioquímica recopilada de los participantes era de dos momentos diferentes: *a los dos meses del nacimiento y al año del nacimiento.*
 - Glucosa
 - Colesterol
 - Proteínas totales
 - Calcio total
 - Fosfato
 - LDH
 - ASAT/GOT
 - ALAT/GPT
 - Creatinina
 - Fosfatasa Alcalina
 - Urato
 - Bilirrubina total
 - Hierro
 - Sodio
 - Potasio
 - Cloro
- **Tratamientos y procedimientos:**
 - Antibioterapia (si recibe/no recibe)
 - Nutrición parenteral (si recibe/no recibe)
 - Ventilación invasiva (Intubación) (si recibe/no recibe)
 - Ventilación no invasiva (si recibe/no recibe)

Posteriormente, se procedía a la exploración oral de los niños;

ESTUDIO DEFECTOS DE ESMALTE.

Todas las exploraciones se realizaron en la consulta de neonatología del Hospital Universitario La Paz.

Se realizaron con el niño/a sentado en una silla. La sistemática de la exploración era la misma en todos los casos; secado con gasa estéril y examen clínico con espejo intraoral y sonda llevando a cabo la siguiente secuencia: primer cuadrante (de 55 a 51), segundo cuadrante (de 61 a 65), tercer cuadrante (de 75 a 71) y cuarto cuadrante (de 81 a 85).

Una vez analizadas ambas arcadas y recogidas las variables se realizaron fotografías orales con ayuda de los padres/tutores para tener un registro de las variables analizadas para un posterior contraste y cálculo de *Indice Kappa* (intraobservador e interobservador).

Las **variables** dentales (objeto de estudio) (**dependientes**) se enumeran a continuación.

6.7 VARIABLES DEPENDIENTES.

Las variables dependientes están codificadas por códigos siguiendo el FDI DDE INDEX modificado (1992).

TIPO DE DEFECTO.

- Normal
- Opacidad blanco/crema
- Opacidad amarillo/marrón
- Hipoplasia (esmalte ausente)

NÚMERO DE DEFECTOS.

- Único
- Múltiple

LOCALIZACIÓN DE DEFECTOS.

- Mitad gingival
- Mitad incisal
- Ambas
- Oclusal
- Cúspide

A continuación, en las figuras 5, 6 y 7 se muestran imágenes de las diferentes subcategorías evaluadas de defectos de esmalte según el índice DDE modificado de la FDI de 1992. (336)

Figura 5.- Ilustración de las categorías de defectos de desarrollo del esmalte del índice DDEm de la FDI



Opacidad demarcada blanco/crema

Figura 6.- Ilustración de las categorías de defectos de desarrollo del esmalte del índice DDEm de la FDI



Opacidad demarcada amarillo/marrón

Figura 7.- Ilustración de las categorías de defectos de desarrollo del esmalte del índice DDEm de la FDI



Hipoplasia con ausencia total del esmalte

6.8 ANÁLISIS DE DATOS.

A la hora de realizar nuestro estudio, la muestra está dividida en dos grupos, A (CONTROL) (Ausencia de defectos de esmalte) y B (CASO) (Presencia de defectos de esmalte).

Para ello primero realizamos un análisis univariante de cada una de las variables en cada uno de los grupos y en la muestra total, con el fin de observar si existían diferencias significativas entre las variables de cada uno de los grupos.

Para la obtención de este análisis, calculamos los siguientes estadísticos descriptivos:

- Variables discretas y variables continuas discretizadas:
 - Frecuencias de cada una de las categorías de la variable.
 - Porcentaje de missings.
 - Análisis de media y varianza de las variables.

Tras el análisis univariante de las variables dependientes, construimos un análisis bivariante de las mismas en el que comprobamos las relaciones de cada una de las variables dependientes con las independientes con el objetivo de identificar aquellas variables independientes que podrían estar relacionadas con la variable dependiente.

Calculamos la correlación entre las variables dependientes con las independientes utilizando el Test de la chi-cuadrado ya que habíamos categorizado todas las variables.

Una vez vista la correlación entre las variables independientes y las dependientes, entre las variables que mostraron una fuerte correlación, se construyó una regresión logística para concluir si esta correlación era debida al azar o era significativa. Para ello utilizamos un nivel de significación inferior al 5%.

Por otro lado, destacar que de cara a ver la significatividad de las variables dentro de la regresión logística, se ha utilizado el test de Wald para las variables dicotómicas (dos categorías) y el test de la devianza para las variables con más de dos categorías.

Por último, comentar que todas las pruebas estadísticas se han realizado utilizando R como herramienta de trabajo y los códigos utilizados se encuentran todos dentro de la carpeta R-scripts del Drive.

El paquete estadístico de R utilizado ha sido stats y las funciones utilizadas han sido:

- **chisq.test:** Esta función la hemos utilizado para realizar el test de la chi-cuadrado.
- **glm:** Esta función la hemos utilizado para calcular la regresión logística.
- **summary:** Esta función la hemos utilizado para ver la significatividad mediante el test de Wald.
- **anova:** Esta función la hemos utilizado para realizar el test de la devianza y ver la significatividad de las variables no dicotómicas.

Finalmente se calculó el Índice Kappa intraobservador e interobservador tras la revisión de las fotografías revisadas en la muestra.

Índice Kappa intraobservador: 0,96

Índice Kappa interobservador: 0.8

7. RESULTADOS.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO NEONATAL.

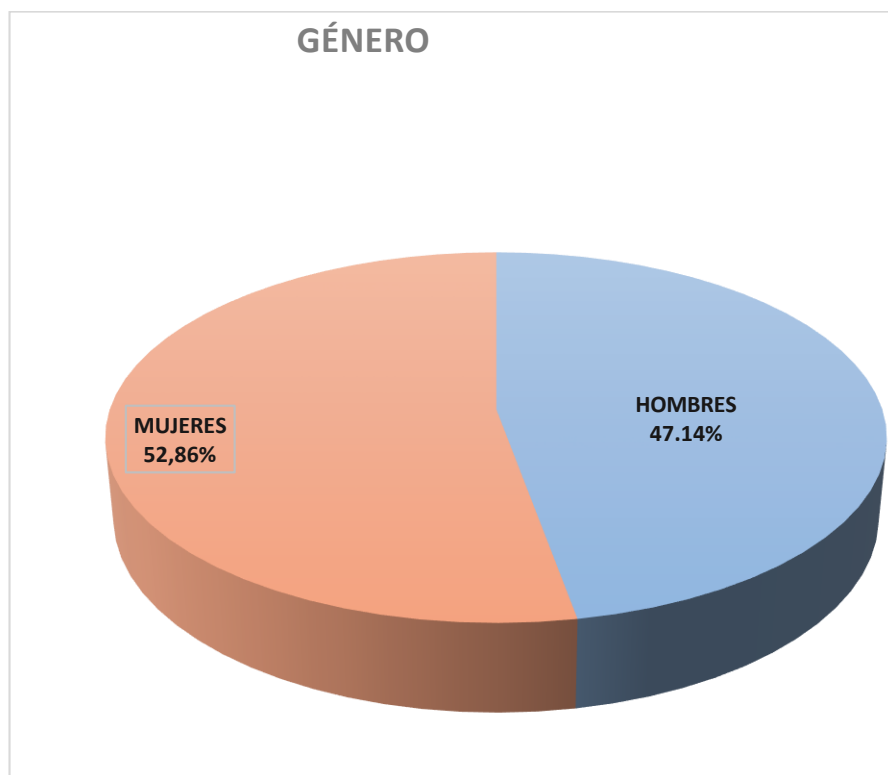
Comenzaremos describiendo nuestro grupo de estudio total. Sin distinguir entre grupo control o grupo caso. Informaremos a continuación del estado médico general de la muestra desde el nacimiento y durante el período neonatal. (Variables independientes).

Variables demográficas, perinatales y postnatales.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

La muestra está compuesta por un total de 33 hombres y 37 mujeres. *El sexo prevalente fue el femenino con un 52.86%*. El sexo masculino comprende el 47.14% del total. (Gráfica 1)

Gráfica 1.- Distribución de la muestra por variable demográfica



VARIABLES PERINATALES:

Son las variables independientes presentes en el momento del nacimiento; Peso al nacer, edad gestacional, condición de CIR (Crecimiento intrauterino restringido), Puntaje Test de Apgar.

- Peso al nacer (gramos):

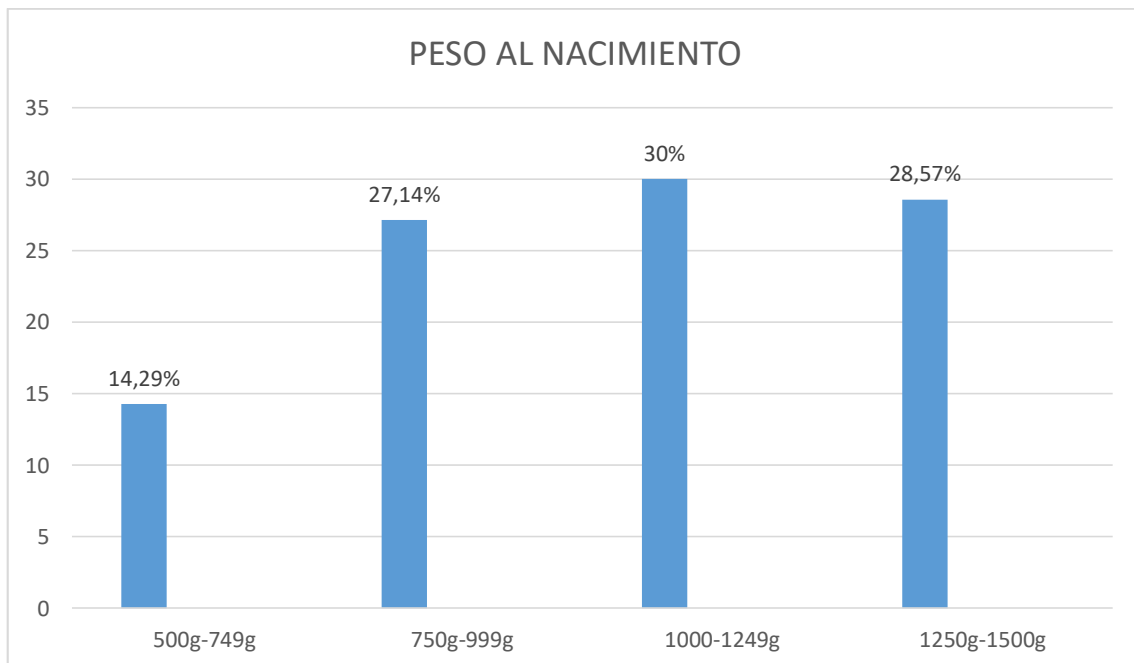
Toda nuestra muestra nació, de acuerdo a la clasificación de la OMS, con muy bajo peso (< 1.500 g) o extremo bajo peso (< 1000 g).

A la hora de analizar nuestros resultados, los hemos dividido en rangos de 250 gramos.

- 1500- 1250 gramos
- 1249- 1000 gramos
- 999- 750 gramos
- 749- 500 gramos

Siendo el rango más prevalente el 1000-1249 con un 30%.

Gráfica 2.- Distribución de la muestra por peso al nacimiento



- **Edad gestacional (semanas):**

La edad gestacional comprende desde la última regla de la madre hasta el momento del nacimiento. Se completa con los días que han transcurrido de la semana.

Por ejemplo: 28 semanas + 4 días.

Nosotros para analizarla lo hemos hecho en días, trasladando el resultado a semanas.

La edad gestacional es la referencia más importante para conocer el estado de desarrollo fetal.

Para analizar nuestros resultados, lo hemos dividido en rangos;

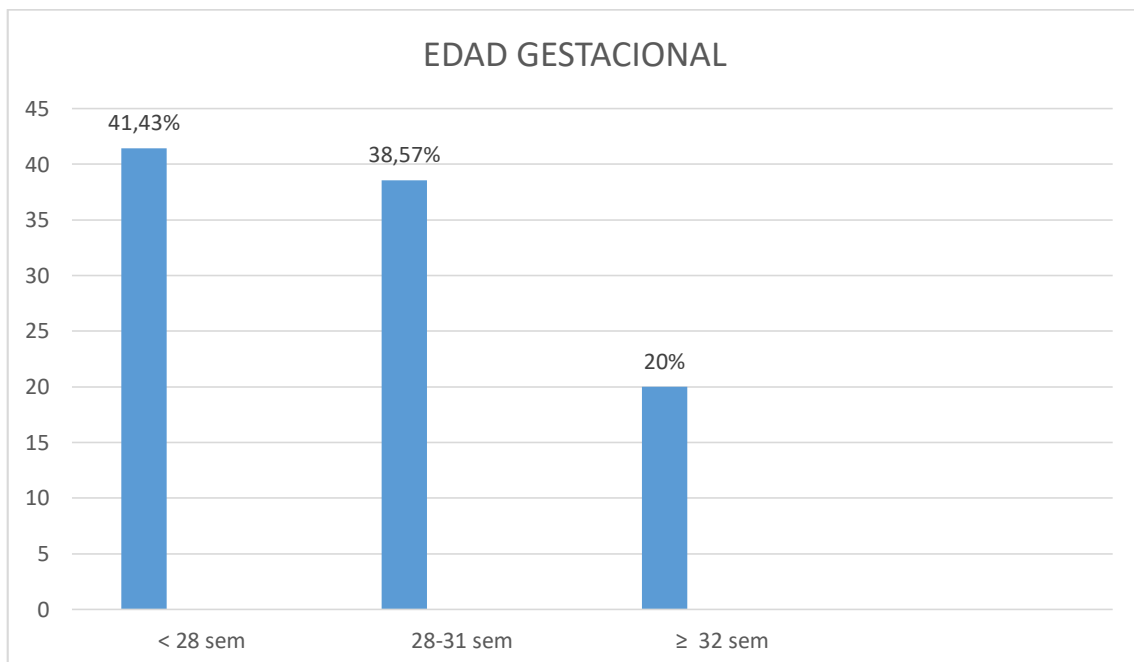
- < 28 semanas
- 28-31 semanas
- ≥ 32 semanas

Siendo el más prevalente en nuestro grupo, el prematuro extremo (< 28 semanas) con un 41.43% siendo la más baja registrada en nuestro estudio de 23 semanas como excepción.

El último rango (≥ 32 semanas) alcanza un 20%, siendo la más alta 32 semanas.

El rango intermedio supuso un 38.57 % del total.

Gráfica 3.- Distribución de la muestra por edad gestacional



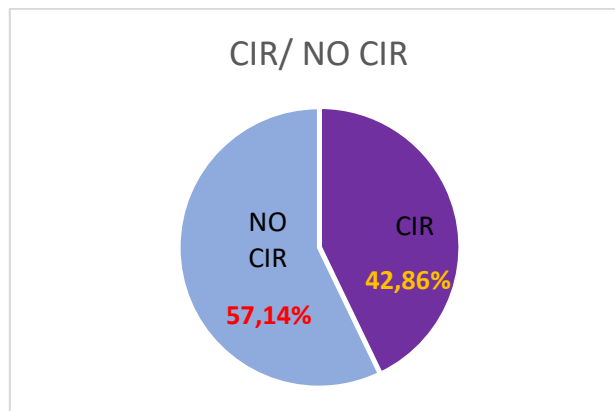
- **CIR/NO CIR.**

El crecimiento intrauterino restringido (CIR) es el resultado de la incapacidad del feto para alcanzar su máximo potencial de crecimiento debido a condiciones que impiden el logro normal del peso esperado para cualquier edad gestacional. Se define tradicionalmente como un peso fetal estimado que se encuentra por debajo del percentil 10 para la edad gestacional y el sexo, sin embargo, esta definición incluye a los fetos pequeños que crecen normalmente (PEG). (310).

Distinguir entre el crecimiento normal y el patológico es esencial en la práctica clínica, ya que el CIR es la segunda causa de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo y tiene implicaciones adversas importantes para la función endocrina y el metabolismo a lo largo de la vida (311). La patogénesis de CIR es poco conocida, pero se cree que está relacionada con insuficiencia placentaria con interrupción concomitante del suministro de nutrientes, el equilibrio ácido-base y el metabolismo energético (312, 313).

En nuestra muestra, los individuos CIR son minoría con el 42.86% y los no CIR mayoría con el 57.14 %.

Gráfica 4.- Distribución de la muestra por condición de CIR



- INDICE APGAR.

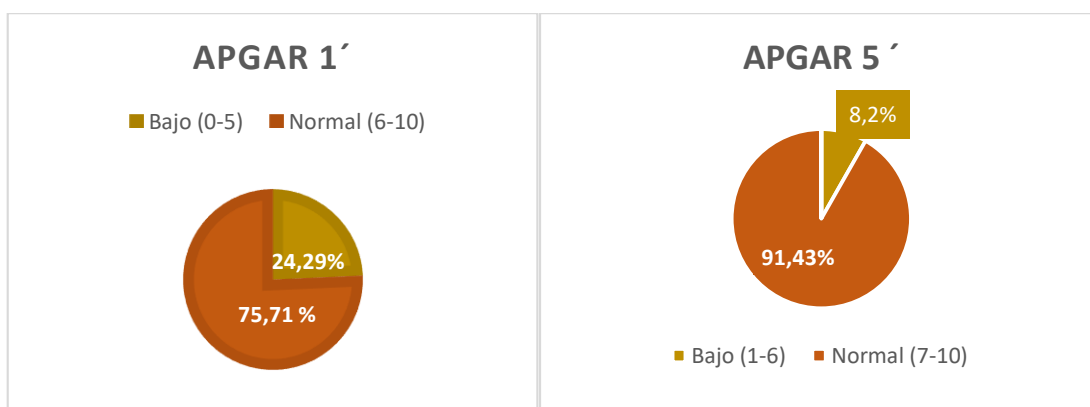
En 1952, la Dra. Virginia Apgar ideó un sistema de puntuación que era un método rápido para evaluar el estado clínico del recién nacido al minuto de edad y la necesidad de una intervención inmediata para establecer la respiración. Este sistema de puntuación proporcionó una evaluación estandarizada para bebés después del nacimiento. El puntaje de Apgar consta de 5 componentes: frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, reflejos y color, a cada uno de los cuales se le asigna un puntaje de 0, 1 o 2. El puntaje ahora se informa al minuto y a los 5 minutos después del nacimiento siendo el más fiable el obtenido a los 5 minutos. Ocasionalmente y sólo en niños muy graves se puede hacer a los 10 minutos.

LIMITACIONES: Es importante reconocer las limitaciones del puntaje de Apgar. La puntuación de Apgar es una expresión de la condición fisiológica del bebé, tiene un marco de tiempo limitado e incluye componentes subjetivos. Los elementos del puntaje como el tono, el color y la irritabilidad refleja dependen parcialmente de la madurez fisiológica del niño. El bebé prematuro sano sin evidencia de asfixia puede recibir un puntaje bajo solo por inmadurez (314). Una cantidad de factores pueden influir en el puntaje de Apgar, incluidos, entre otros, la edad gestacional, medicamentos maternos, traumatismos, anomalías congénitas, infecciones, hipoxia, hipovolemia, la resucitación y las afecciones cardiorrespiratorias y neurológicas (315) La incidencia de bajos puntajes de Apgar está inversamente relacionada con el peso al nacer, y la predicción de morbilidad o mortalidad por un puntaje bajo es limitada (316). Además la valoración del test de Apgar puede estar sesgada por la subjetividad del observador.

En nuestra población, los resultados de los puntajes de Apgar realizados tras el nacimiento fueron predominantemente normales tanto al minuto como a los cinco minutos, habiendo sido clasificados previamente de la siguiente forma:

Gráfica 5.- Distribución por puntaje Apgar al minuto.

Gráfica 6.- Distribución por puntaje Apgar a los 5 minutos



VARIABLES POSTNATALES:

Son las variables independientes recopiladas de la historia médica registradas durante el período postnatal de los sujetos: Respiratorias, cardiológicas, renales, hematológicas, metabólicas, infecciosas, bioquímicas y tratamientos/procedimientos.

- **Respiratorias:** las afecciones respiratorias encontradas en nuestra población han sido: maladaptación pulmonar, enfermedad membrana hialina, displasia broncopulmonar, apnea y dificultad respiratoria. De todas ellas, la más importante es la displasia broncopulmonar, también conocida como enfermedad pulmonar crónica del recién nacido. Esta condición es la que más ingresos registra y la que más control clínico y seguimiento neumológico precisa.

En nuestra población, es mayor el porcentaje de niños y niñas que han padecido alguna de las afecciones anteriormente nombradas que los que no, alcanzando el 61.43%.

- **Cardiológicas:** En la población estudiada, no son patologías complejas congénitas graves, ya que en ese caso no sobrevivirían. Las padecidas por esta población son: Foramen oval permeable y Ductus Arterioso Persistente (DAP). Siguen controles por cardiólogo según evolución clínica. *Los afectados conforman el 38.57% del total de la muestra.*
- **Renales:** Entre los individuos de este grupo se han diagnosticado: nefrocalcinosis, pielonefritis e insuficiencia renal. La función renal se controla periódicamente por medición de la diuresis y por análisis clínico. Se evalúan los niveles de iones (sodio, potasio, cloro) y creatinina. *Un porcentaje del 10% representa a los que padecen alguna afectación renal*
- **Hematológicas:** Principalmente en nuestra población las dos alteraciones presentes han sido, en primer lugar, la anemia del prematuro, que se observa mediante control analítico y clínico. En segundo lugar, la hiperbilirrubinemia, que puede ser transitoria (hiperbilirrubinemia indirecta), o llegar a colestasis por aumento de la bilirrubina directa en los niños más graves.
- **Metabólicas:** dentro de este apartado, han sido tres alteraciones las que hemos encontrado: Acidosis metabólica, alteración del metabolismo fosfo-calcio, osteopenia.

La acidosis metabólica es transitoria, consecuencia de problemas relacionados con el parto y se corrige en las primeras 24-48 horas de vida normalmente.

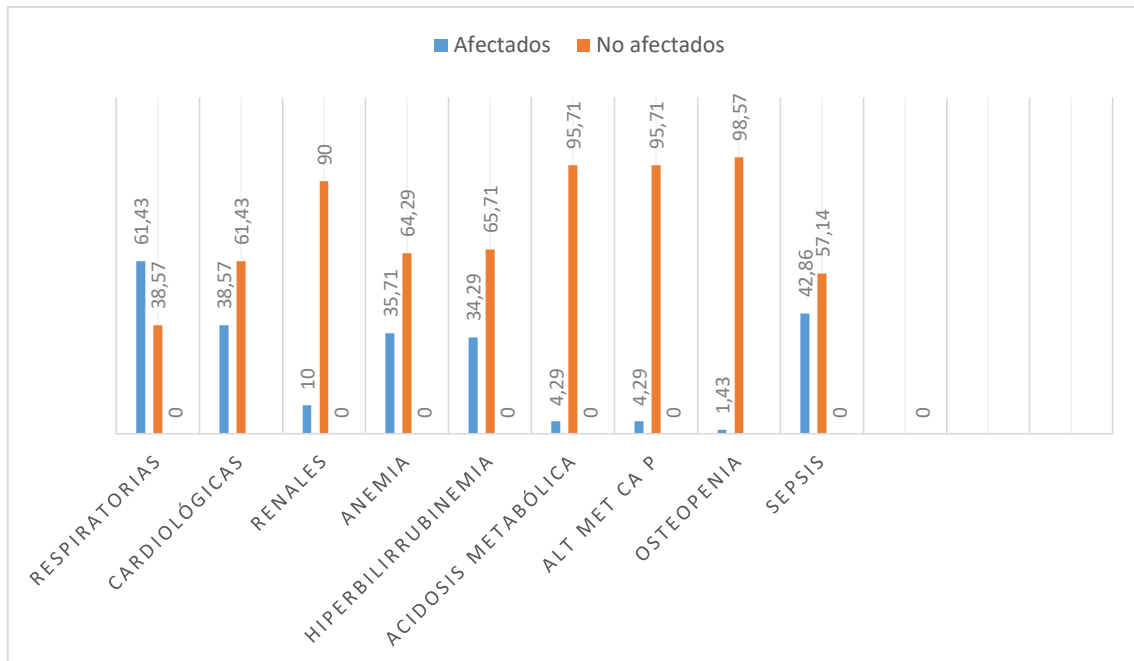
La alteración del metabolismo fosfo-calcio se vigila con control serológico y se corrige con aportes adecuados de calcio y fósforo.

Finalmente, la osteopenia cuyo diagnóstico bioquímico debe siempre completarse con el radiológico (serie ósea).

- **Sepsis:** De diversos orígenes (bacteriana, vírica, fúngica); son muy graves en esta población y suponen un aumento del riesgo de mortalidad. Pueden producir fallo multiorgánico. El objetivo es la prevención. *En nuestro grupo alcanza el 42.86% de afectados.*

A continuación, se muestra en el gráfico 7 el porcentaje de sujetos afectados y no afectados de nuestra población por las distintas patologías encontradas y prevalentes, anteriormente explicadas.

Gráfica 7.- Distribución de la muestra por afectaciones médicas postnatales



Las afecciones respiratorias son las más sufridas, aumentando notablemente el porcentaje de afectados al de no afectados. Las sepsis siguen a las respiratorias con un 42.86%. La hiperbilirrubinemia, la anemia del prematuro y la patología cardíaca presentan porcentajes semejantes entre 34% y 38.57% respectivamente. Finalmente, las de origen renal y metabólico son las menos frecuentes en nuestro conjunto con un 10% (renal), 4.29% (acidosis metabólica), 4.29% (alteración metabolismo fosfo-calcio) 1.43% (osteopenia).

- **Bioquímica:** el estado bioquímico de los sujetos es evaluado mediante análisis clínicos.

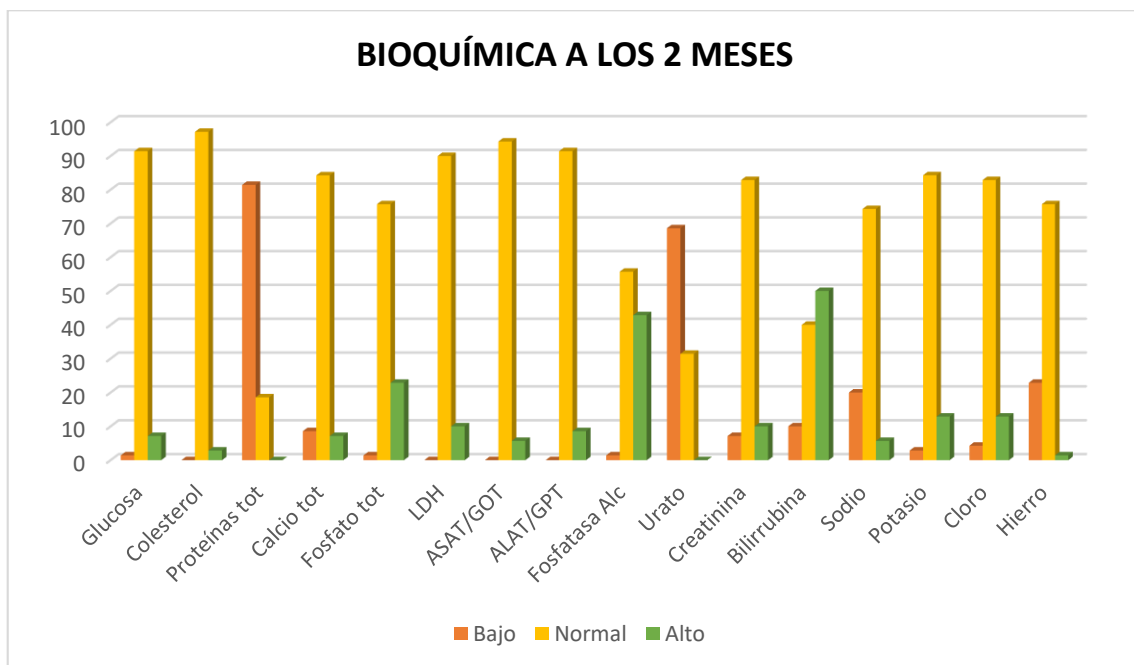
Las variables de este apartado se evalúan en dos momentos:

A los dos meses del nacimiento: En este momento se hace analítica completa con metabolismo del hierro y fosfo-calcio; En este período comienza la estabilidad porque en condiciones favorables comienzan con la nutrición enteral. A los dos meses del nacimiento la edad de nuestro colectivo equivaldría (respectivamente, en orden creciente en función de la edad gestacional del prematuro) a una edad gestacional entre 31 y 40 semanas de un feto que permanecería aún intraútero.

Ejemplo: 28 semanas de edad gestacional + 8semanas (2meses después del nacimiento) = feto de 36 semanas de gestación que aún no ha nacido.

A continuación, en el gráfico 8 se muestra el estado bioquímico de los individuos del estudio a los dos meses del nacimiento (equivalente a 31-40 semanas de gestación intraútero)

Gráfica 8.- Distribución de la muestra por bioquímica a los 2 meses de nacimiento



La normalidad en los valores predomina en el colectivo a los dos meses del nacimiento.

Únicamente las proteínas totales y el urato destacan por estar más bajos de lo normal en la mayoría de la población (81.43% y 68.57% respectivamente). Esto puede deberse a que el aporte proteico en esta etapa es bajo con el objetivo de no producir daño renal. En consecuencia, el metabolito en el que se convierten las proteínas (urato) no se eleva permaneciendo por debajo de la normalidad sin consecuencias clínicas.

Interés hematológico:

Los valores de bilirrubina destacan por encontrarse por encima de la normalidad en el 50% de la población.

El hierro está disminuido en el 22.86% y elevado en el 1.43% del total de la población.

Interés hepático:

Las transaminasas están dentro de la normalidad, sólo un 5.71% y un 8.57% presentan ASAT/GOT y ALAT/GPT respectivamente elevadas.

Colesterol y LDH están elevados en un 2.86% y 10% del colectivo respectivamente.

Interés metabólico y óseo:

La fosfatasa alcalina se encuentra elevada en el 42.86% del colectivo. En este caso se debe valorar de forma conjunta con las cifras de calcio y fósforo séricos para descartar mala mineralización ósea.

Calcio total está disminuido en un 8.57% de los sujetos y elevado en el 7.14% de la población total.

El fosfato sólo está disminuido en el 1.43% pero elevado se encuentra en un porcentaje más llamativo alcanzando el 22.86%.

Interés renal:

La creatinina se encuentra por debajo de la normalidad en el 25.71%. El encontrarse normal o baja no supone significación clínica; no ocurre lo mismo si está elevada, lo que si se interpreta como fallo renal, y esto ocurre en el 5.71% de la población total.

A nivel iónico (Sodio, Potasio, Cloro) predomina la normalidad en la muestra; un 20% presenta sodio disminuido, un 12.86% muestra potasio y cloro elevados.

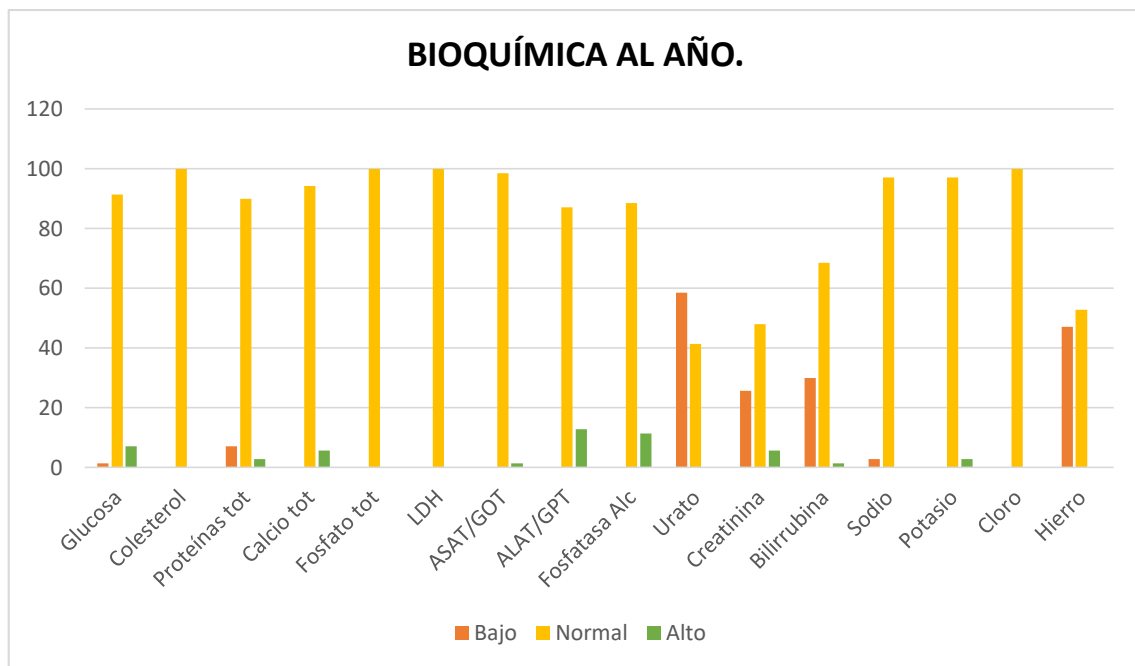
Finalmente, la glucosa se encuentra baja en el 1.43% de la población y elevada en el 7.14%.

A continuación, los resultados del estado bioquímico de nuestro grupo al año del nacimiento. (Gráfica 9)

Equivalente a una edad comprendida entre los 9 meses y tres semanas hasta los 12 meses de edad de un niño/a nacido a término respectivamente en orden creciente según la edad gestacional del niño prematuro.

Ejemplo: 28 semanas de edad gestacional: 2 meses fuera del útero hasta completar 40 semanas+ 10 meses más = 12 meses desde el nacimiento; niño nacido a término: 40 semanas de edad gestacional: 10 meses desde el nacimiento.

Gráfica 9.- Distribución de la muestra por bioquímica a los 12 meses de nacimiento



En este período también predomina la normalidad bioquímica en los individuos de la muestra.

Únicamente difieren de la normalidad los valores de urato que están disminuidos en gran parte de la población alcanzando un 58.47% del total de los individuos. Sin significación clínica.

Interés hematológico:

La bilirrubina, al contrario que a los dos meses del nacimiento, ahora superan el porcentaje de individuos que la tienen disminuida (30%) que los que la tienen elevada (1.43%).

El hierro, en esta ocasión está disminuido en el 47.14%.

Interés hepático:

Las transaminasas están elevadas en el 1.43% y el 12.86% de la población, predominando la normalidad claramente.

El colesterol y el LDH están adecuados en el 100% de la muestra.

Interés metabólico y óseo:

La fosfatasa alcalina, en comparación con los dos meses, se ha regularizado marcadamente, encontrándose elevada en el 11.43%.

El calcio total está elevado en el 5.71% y el fosfato está normal en el 100% de la muestra.

Interés iónico:

El sodio está disminuido en el 2.86% de los sujetos, al contrario que el potasio que está aumentado en el mismo porcentaje de individuos. El cloro está correcto en el 100% de la muestra.

La glucosa está aumentada en el 7.14% y disminuida en el 1.43% de la población.

Las proteínas totales, al haber aumentado la ingesta vía enteral han alcanzado la normalidad en el 90 % de la población, estando disminuidas aún en el 7.14% y encontrándose por encima de la media ahora en el 2.86%.

Para terminar, se han evaluado los tratamientos y procedimientos predominantes empleados en nuestra población durante su etapa postnatal.

- Tratamientos/ Procedimientos:

Antibioterapia: esta población se somete a terapias farmacológicas por períodos variables de tiempo. Estas terapias son con carácter preventivo (tratamiento empírico) por riesgo de sepsis y/o resolutivo una vez confirmada la sepsis.

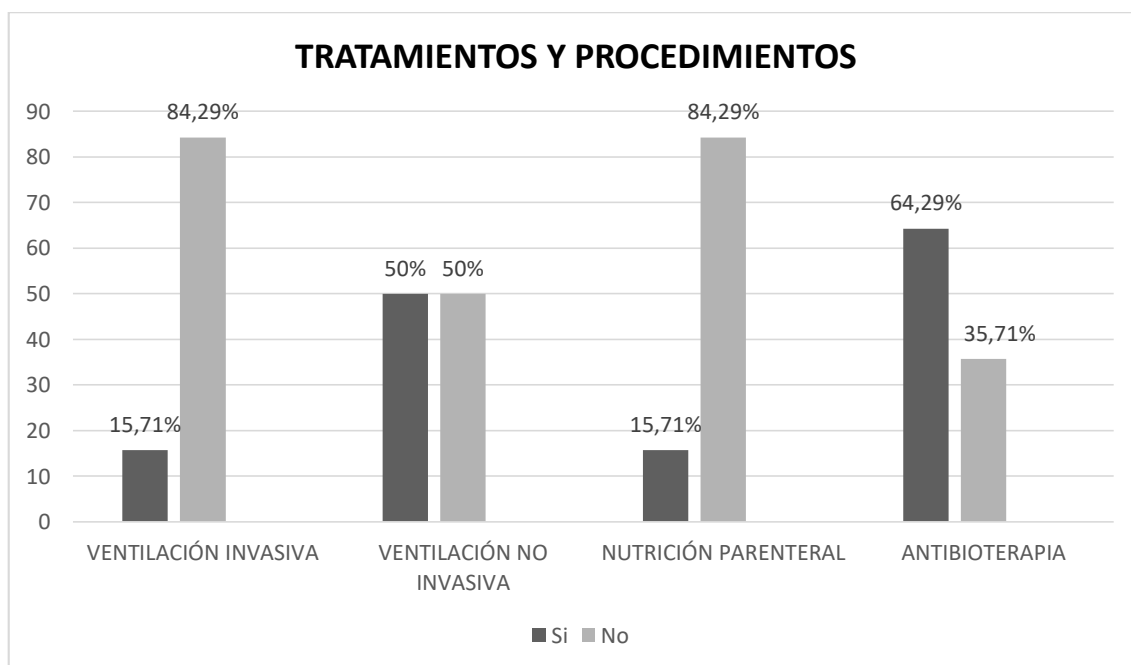
Nutrición parenteral: en los pacientes más graves y CIR muy graves.

Ventilación mecánica invasiva: (Intubación) En los casos más críticos. Posteriormente pasan a la mecánica no invasiva.

Ventilación mecánica no invasiva: La más utilizada en la actualidad siempre que se pueda prescindir de la invasiva dadas sus múltiples ventajas como por ejemplo la reducción de riesgo de sepsis nosocomial y disminución del barotrauma (daño pulmonar por presión de ventilación).

A continuación en el gráfico 10 se muestra la comparativa de utilización de los diferentes tratamientos y/o procedimientos requeridos en nuestro colectivo.

Gráfica 10.- Distribución de la muestra por tratamientos y procedimientos recibidos



La ventilación invasiva y la nutrición parenteral han sido los procedimientos que menos ha requerido nuestra población (15.71% del total de la población), siendo indicados en los casos más críticos y graves.

La antibioterapia es el tratamiento más empleado y que más porcentaje de nuestra población ha recibido (64.29%).

En último lugar, la ventilación no invasiva ha sido empleada en el 50% de la población estudiada.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DENTAL.

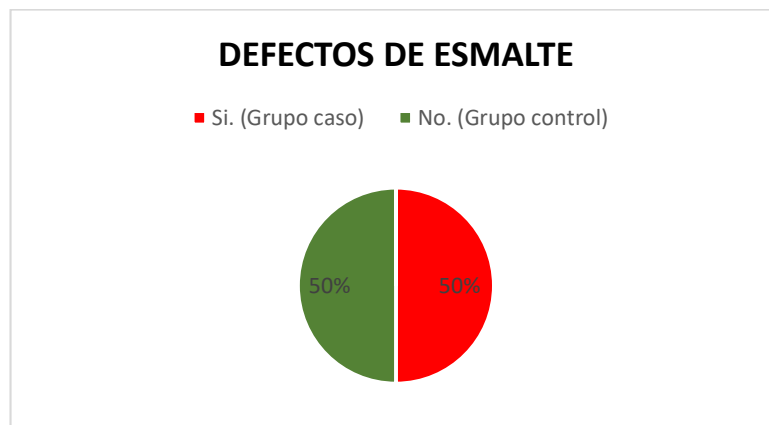
Seguidamente, explicaremos los resultados obtenidos en la muestra referentes a las variables dependientes (objeto de estudio).

Nuestra población, compuesta por 70 sujetos, fue dividida en dos grupos tras la exploración dental. El motivo de la división fue la presencia o no de defectos de esmalte.

Los individuos que presentan defectos de esmalte en dentición temporal conforman un grupo caso total de 35. (n=35).

A su vez, los individuos que no presentan defectos de esmalte en dentición temporal conforman un grupo control de 35 (n= 35).

Gráfica 11.- Prevalencia defectos de esmalte de la muestra



En consecuencia, la prevalencia de defectos de esmalte en dentición temporal de nuestra población es del 50%.

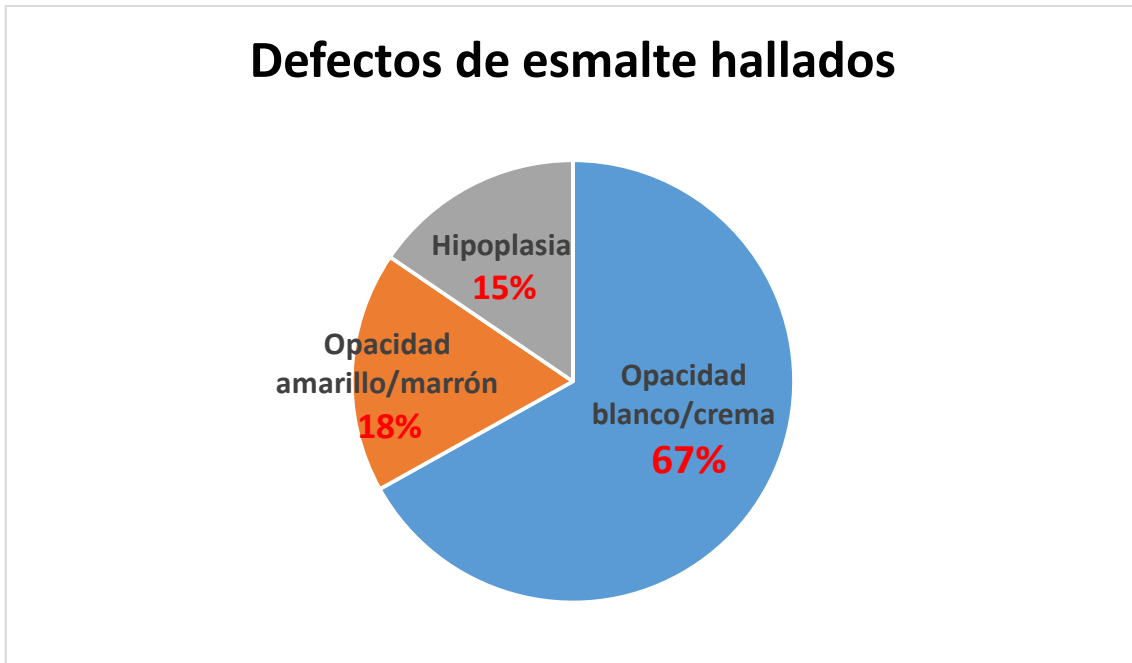
Los defectos de esmalte se clasifican en cualitativos (hipomineralización) y cuantitativos (hipoplasia).

Los defectos cualitativos hallados en la población del estudio son dos (de acuerdo al DDE INDEX Modificado 1992): Opacidad blanco/crema y opacidad amarillo/marrón. Estos defectos tienen un grosor normal de esmalte pero calidad defectuosa y se presentan como una alteración en la translucidez y opacidad que a su vez puede mostrarse de color blanco/crema o amarillo/marrón.

El defecto cuantitativo hallado en la población del estudio es la hipoplasia (de acuerdo al DDE INDEX Modificado 1992); la cual se presenta como ausencia (disminución del grosor) de esmalte.

En la muestra, el defecto de esmalte más padecido es la opacidad blanco/crema, presente en un 67% de la muestra con DDE, seguido de la opacidad amarillo/marrón (18%). Siendo los defectos hipoplásicos los más infrecuentes, presentes en el 15% de la muestra con DDE. Por tanto, los defectos cualitativos son más prevalentes en nuestra población. (Gráfica 12)

Gráfica 12.- Prevalencia de los defectos de esmalte hallados



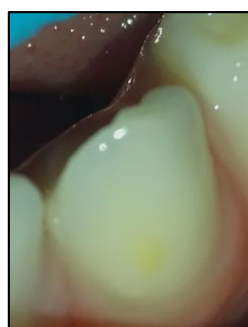
En las figuras 8, 9 y 10 se muestran ejemplos de opacidad blanco/crema, opacidad amarillo/marrón e hipoplasia halladas en nuestra muestra.

Figura 8.- Opacidad blanco/crema



Segundo molar superior derecho temporal

Figura 9.- Opacidad amarillo/marrón



Canino inferior izquierdo temporal

Figura 10.- Hipoplasia

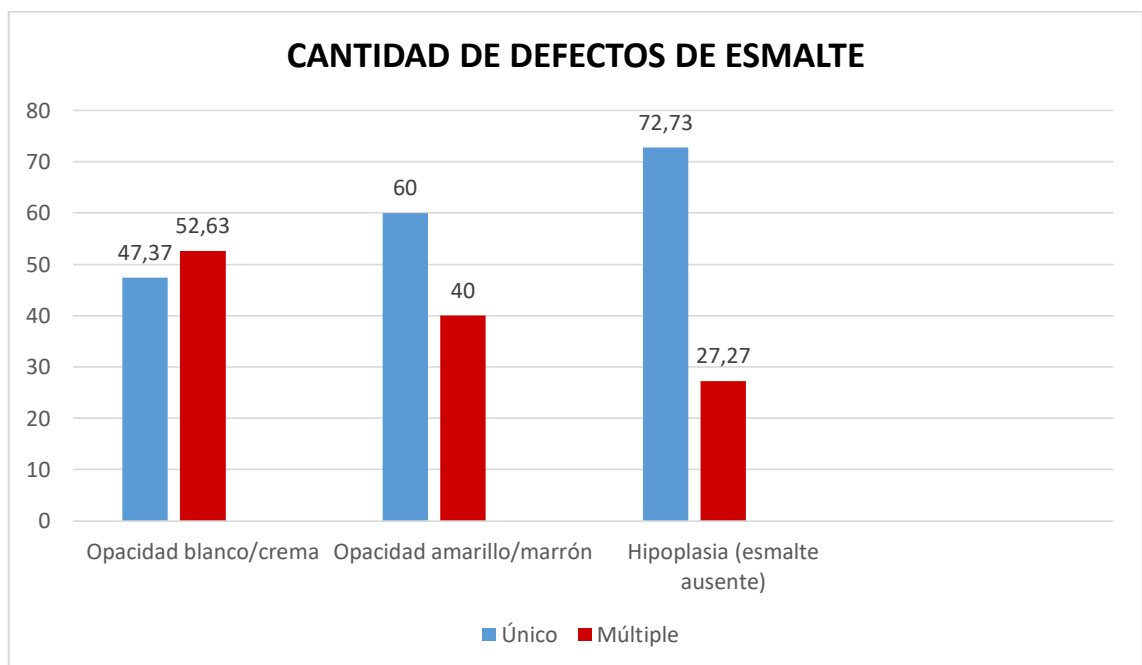


Segundo molar inferior izquierdo temporal

Los defectos cuantitativos y cualitativos pueden presentarse de forma única o múltiple. A su vez, los cualitativos pueden hacerlo de forma difusa o demarcada (en nuestro estudio no hemos registrado ningún caso de forma difusa por lo que hemos omitido del estudio esta característica y nos hemos centrado en el número de acuerdo al DDE INDEX Modificado (1992).

La forma múltiple es más frecuente en la opacidad blanco/crema únicamente. La opacidad amarillo marrón y la hipoplasia se han encontrado de forma única en cada pieza dental con más frecuencia. Concretamente, en la hipoplasia es más grande la diferencia entre múltiple (27,27%) frente a un 72.73% de forma única. En los defectos cualitativos difieren los resultados, ya que en la opacidad amarillo/marrón la forma única supera a la múltiple en un 20% y, por el contrario, en la opacidad blanco/crema es la forma múltiple la que supera a la única; aunque en esta ocasión la diferencia es pequeña (5,26%). (Gráfica 13)

Gráfica 13.- Prevalencia de los DDE por presentación única/múltiple



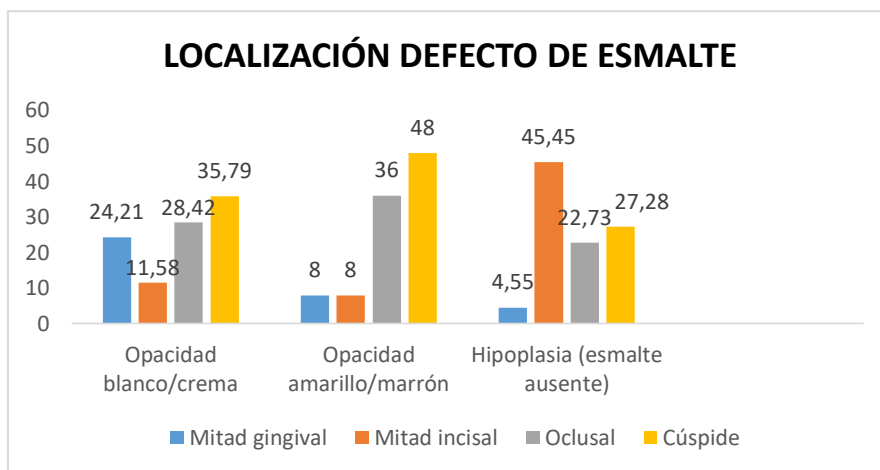
La *localización de las irregularidades* de esmalte también ha sido evaluada de acuerdo al INDICE DDE Modificado (1992).

Las *cúspides molares* son las que con *más frecuencia* han presentado opacidades blanco/crema (35,79%) y opacidades amarillo/marrón (48%).

En el caso de las *irregularidades cuantitativas*, la *mitad incisal* ha sido la *localización* donde más han sido halladas (45,45%).

En el gráfico 14 se pueden observar el porcentaje del resto de localizaciones.

Gráfica 14.- Prevalencia de los DDE por localización de la superficie dental



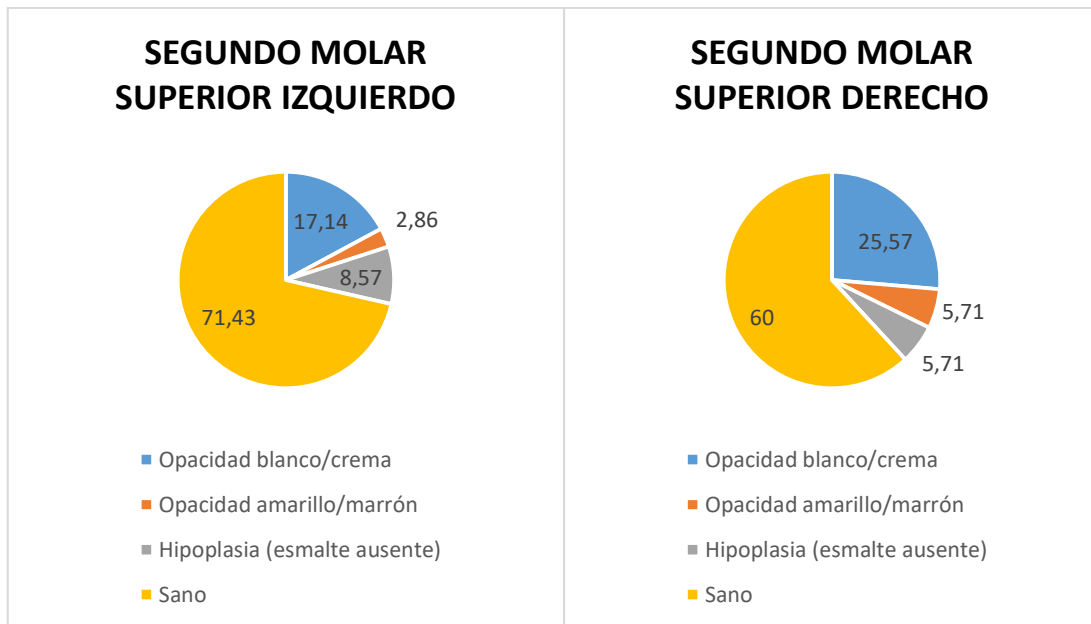
DEFECTOS DE ESMALTE HALLADOS EN SEGUNDOS MOLARES TEMPORALES:

MAXILARES.

Los segundos molares temporales maxilares se han encontrado en mayor porcentaje más sanos que los mandibulares, siendo el menos afectado por defectos de esmalte el segundo molar superior izquierdo (6.5). En ambos casos, tanto en el segundo molar superior derecho (5.5) e izquierdo la entidad más encontrada ha sido la opacidad blanco/crema con un 25,57% y un 17,14% de prevalencia respectivamente. La opacidad amarillo/marrón ha sido más encontrada en el derecho con un 5,71% de prevalencia vs un 2,86% en el izquierdo. Por el contrario, la hipoplasia ha sido más hallada en el izquierdo con un 8,57% vs un 5,71% en el derecho. (Gráficas 15 y 16)

Gráfica 15.- Prevalencia DDE 2º Molar Superior Izquierdo.

Gráfica 16.- Prevalencia DDE 2º Molar Superior Derecho.



MANDIBULARES

La pieza dental que más veces hemos encontrado con alguno de los defectos de esmalte, o lo que es lo mismo, que menos veces hemos encontrado completamente sana, es el segundo molar inferior derecho temporal (8.5) , seguido del segundo molar inferior izquierdo temporal (7.5). En ambos (derecho e izquierdo) el DDE más encontrado ha sido la opacidad blanco/crema con una prevalencia del 25,71%. El siguiente defecto más registrado ha sido la opacidad amarillo/marrón con una prevalencia del 20% en el derecho y del 17,14% en el izquierdo (figura 11). Finalmente la hipoplasia ha tenido una prevalencia del 8,57% en ambos, siendo la entidad menos encontrada. (Gráficas 17 y 18)

Gráfica 17.- Prevalencia DDE 2º Molar Inferior Izquierdo. **Gráfica 18.-** Prevalencia DDE 2º Molar Inferior Derecho

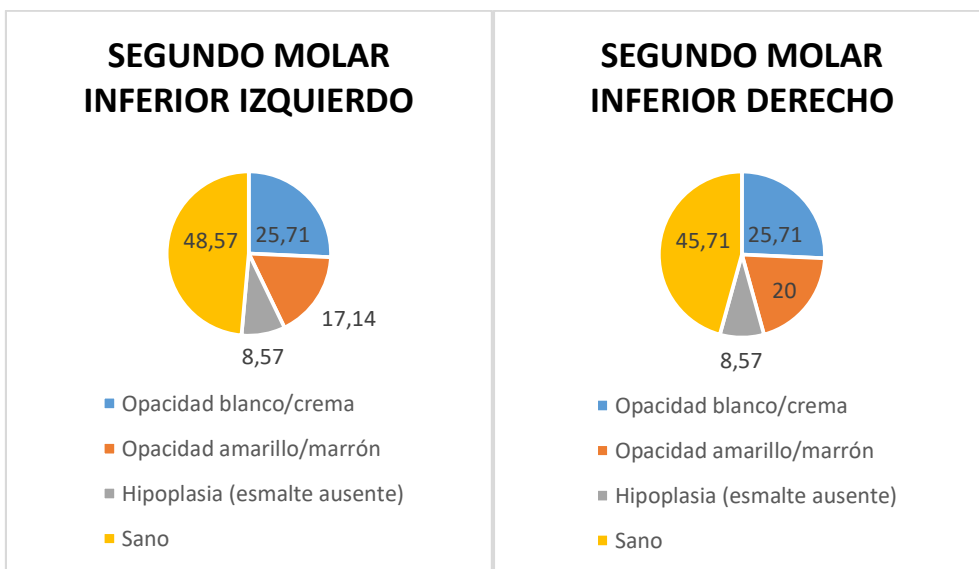


Figura 11.- Opacidad marrón en segundo molar inferior izquierdo temporal de la muestra.

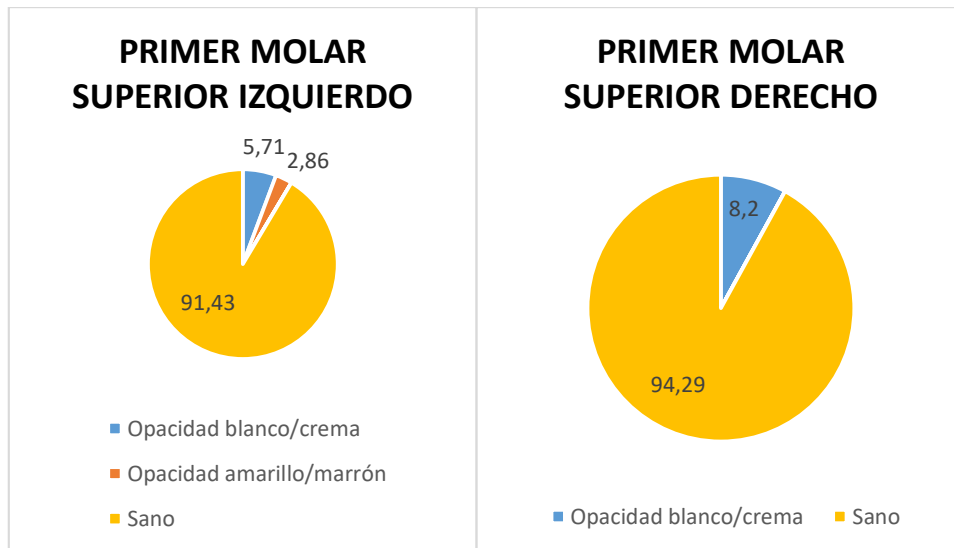


DEFECTOS DE ESMALTE HALLADOS EN PRIMEROS MOLARES TEMPORALES:

MAXILARES

Los primeros molares temporales maxilares han sido el grupo de molares que menos DDE han presentado. Siendo los que más veces hemos encontrado completamente sanos en comparación con los primeros molares temporales mandibulares y los segundos molares. La opacidad blanco/crema ha sido la más hallada con una prevalencia del 8,2% en el derecho y del 5,71% en el izquierdo. La opacidad amarillo/marrón ha tenido una prevalencia del 2,86% en el izquierdo no siendo encontrada en el derecho. No se han encontrado defectos cuantitativos (hipoplasia) (Gráficas 19 y 20)

Gráfica 19.- Prevalencia DDE 1ºMolar Superior Izquierdo **Gráfica 20.-** Prevalencia DDE 1ºMolar Superior Derecho



MANDIBULARES

Los primeros molares temporales mandibulares se han encontrado completamente sanos en el mismo porcentaje (77,14%). La opacidad blanco/crema ha sido el DDE más encontrado con una prevalencia del 22,86% en el izquierdo y del 20% en el derecho (Figura 12). La opacidad amarillo/marrón se ha encontrado únicamente en el derecho con una prevalencia del 2,86%. Los defectos cuantitativos (hipoplasia) no se han encontrado en este grupo molar. (Gráficas 21 y 22)

Gráfica 21.- Prevalencia DDE 1ºMolar Inferior Izquierdo. **Gráfica 22.-** Prevalencia DDE 1ºMolar Inferior Derecho.

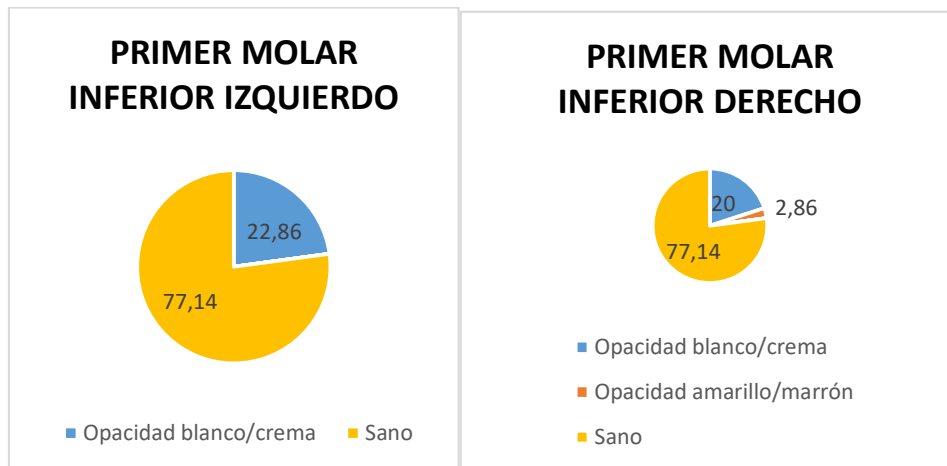


Figura 12.- Opacidad blanca en primer molar inferior derecho temporal de la muestra.

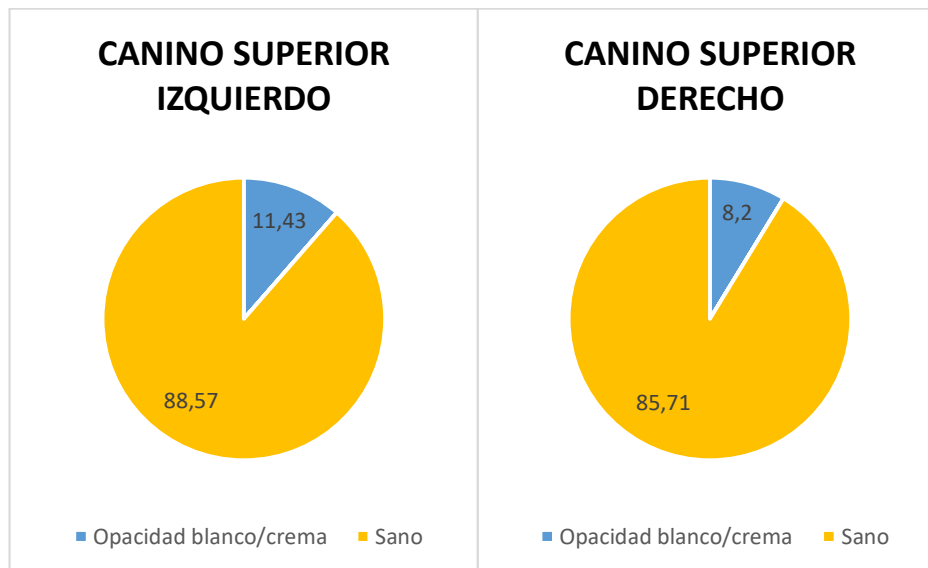


DEFECTOS DE ESMALTE HALLADOS EN CANINOS TEMPORALES:

MAXILARES

Los caninos temporales maxilares sólo han presentado opacidad blanco/crema, con una prevalencia del 11,43% en el izquierdo y del 8,2% en el derecho. La opacidad amarillo/marrón y los defectos cuantitativos (hipoplasia) no han sido hallados. (Gráficas 23 y 24).

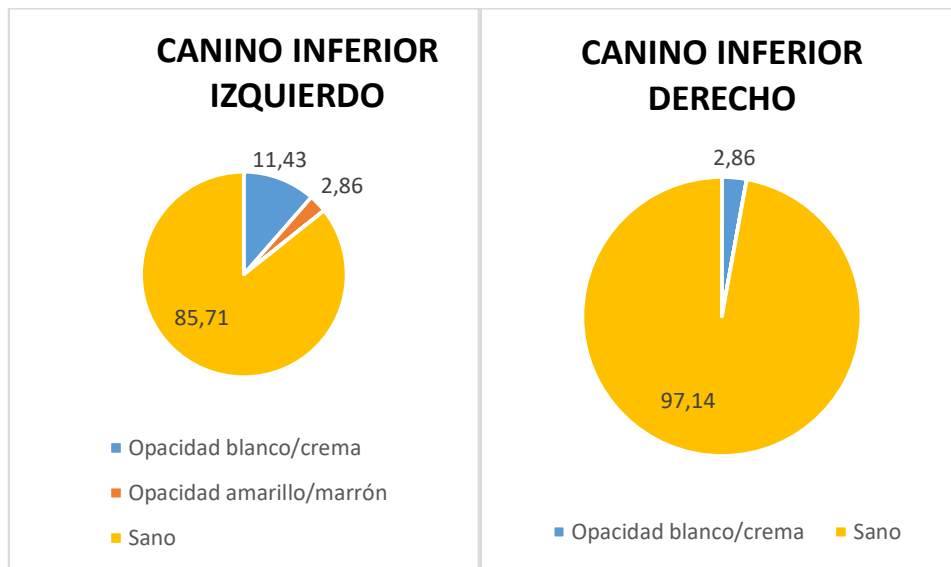
Gráfica 23.- Prevalencia DDE Canino Superior Izquierdo. Gráfica 24.- Prevalencia DDE Canino Superior Derecho.



MANDIBULARES

Los caninos temporales mandibulares se han encontrado principalmente completamente sanos. El que más veces hemos encontrado sano, dentro del grupo de los caninos ha sido el canino temporal mandibular derecho. La opacidad blanco/crema ha sido el DDE más veces hallado en los caninos temporales inferiores con una prevalencia del 11,43% en el izquierdo y del 2,86% en el derecho. La opacidad amarillo/marrón ha tenido una prevalencia del 2,86% en el izquierdo y no ha sido encontrada en el derecho. Los defectos cuantitativos (hipoplasia) no han sido encontrados en este grupo. (Gráficas 25 y 26)

Gráfica 25.-Prevalencia DDE Canino Inferior Izquierdo. Gráfica 26.- Prevalencia DDE Canino Inferior Derecho.



DEFECTOS DE ESMALTE HALLADOS EN INCISIVOS TEMPORALES

MAXILARES

Incisivos Laterales

Los incisivos temporales laterales maxilares han sido más afectados por DDE que los mandibulares. El defecto que más veces hemos encontrado ha sido la hipoplasia con una prevalencia del 14,29% en el derecho (figura xx) y del 5,71% en el izquierdo siendo el incisivo lateral temporal maxilar derecho el más afectado de las dos arcadas por defectos cuantitativos (hipoplasia) (figura 13). La opacidad blanco/crema ha tenido una prevalencia del 8,2% en el derecho y del 2,86% en el izquierdo. Finalmente la opacidad amarillo/marrón sólo se ha encontrado en el izquierdo con una prevalencia del 2,86%. (Gráficas 27 y 28).

Gráfica 27.- Prevalencia DDE Incisivo Lateral Superior Izquierdo. Gráfica 28.- Prevalencia DDE Incisivo Lateral Superior Derecho

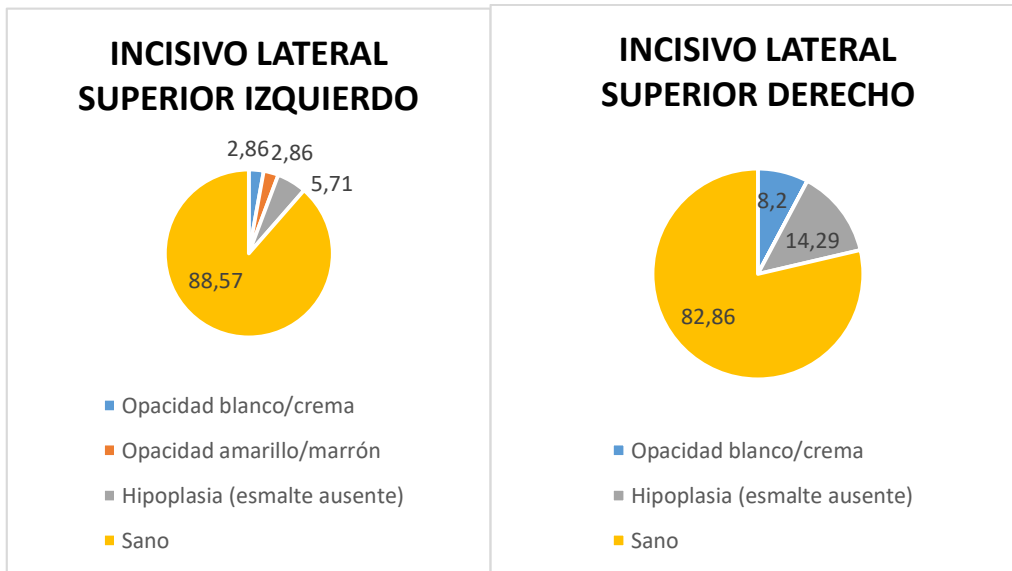


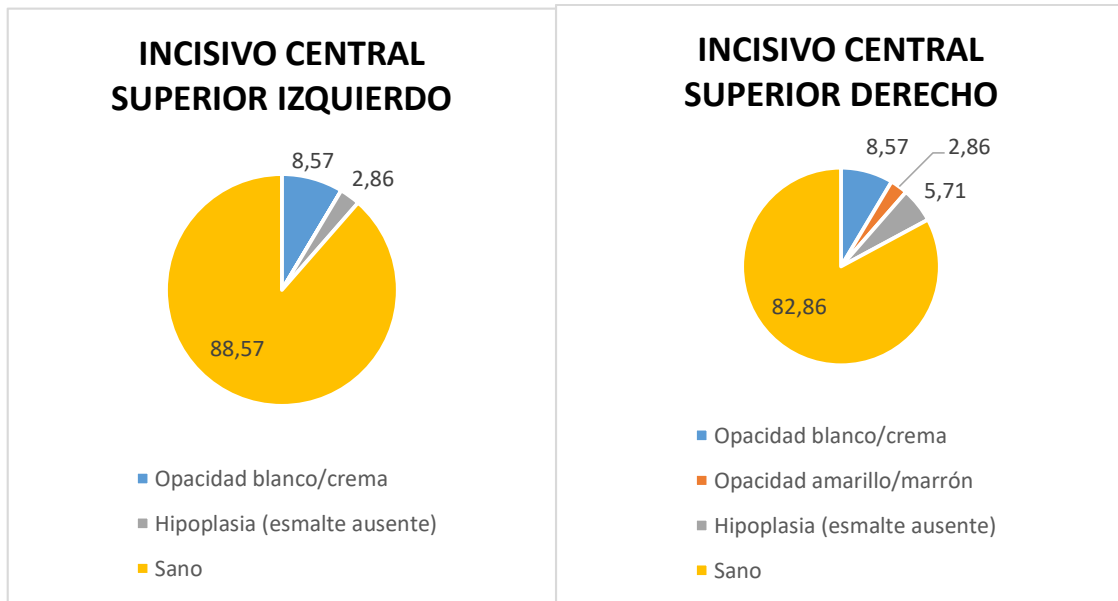
Figura 13.- Hipoplasia en Incisivo lateral superior derecho temporal de nuestra muestra



Incisivos centrales

Los incisivos centrales temporales maxilares están más afectados por DDE que los mandibulares. El defecto más hallado ha sido la opacidad blanco/crema con un 8,57% de prevalencia en ambos. La hipoplasia de esmalte ha sido la siguiente entidad más registrada con una prevalencia del 5,71% en el derecho y del 2,86% en el izquierdo. Finalmente, la opacidad amarillo/marrón ha tenido una prevalencia del 2,86% en el derecho no siendo encontrada en el izquierdo. (Gráficas 29 y 30)

Gráfica 29.- Prevalencia DDE Incisivo Central Superior Izquierdo. **Gráfica 30.-** Prevalencia DDE Incisivo Central Superior Derecho



MANDIBULARES

El sector anteroinferior ha sido el que menos veces hemos encontrado enfermo, habiéndose hallado completamente sano en el 100% de la muestra. (Gráfica 31) (Figura 14)

Gráfica 31.- Prevalencia DDE Incisivos centrales y laterales inferiores



Figura 14.- Ejemplo de sector anteroinferior temporal de la muestra completamente sano.



En resumen, tras el análisis de los 1400 dientes explorados, en *todas las piezas dentales, la entidad más registrada es la opacidad blanco/crema y la que menos la hipoplasia*. Exceptuando el segundo molar superior izquierdo y el incisivo central superior derecho en los que la hipoplasia ha sido más registrada que la opacidad amarillo/marrón, siendo la entidad más frecuente tras la opacidad blanco/crema.

En el caso del incisivo lateral superior derecho e izquierdo, es la hipoplasia la entidad más registrada, por delante de la opacidad blanco/crema.

La pieza dental que más veces hemos encontrado con alguno de los defectos de esmalte, o lo que es lo mismo, que menos veces hemos encontrado completamente sana, es el segundo molar inferior derecho temporal (8.5), seguido del segundo molar inferior izquierdo temporal (7.5), segundo molar superior derecho temporal (5.5), segundo molar superior izquierdo temporal (6.5), primer molar inferior derecho e izquierdo (misma prevalencia), incisivo central y lateral superior derecho (misma prevalencia), canino superior derecho y canino inferior izquierdo (misma prevalencia), incisivo central, lateral y canino superiores izquierdos (misma prevalencia), primer molar superior izquierdo, primer molar superior derecho, canino inferior derecho, sector anteroinferior.

Con todo lo anterior, podemos afirmar que la combinación más encontrada en nuestra población es:

Opacidad blanco/crema en zona cuspídea en segundos molares temporales.

RESULTADOS VARIABLES DEMOGRÁFICAS, PERINATALES Y POSTNATALES EN RELACIÓN CON DEFECTOS DE ESMALTE.

A continuación describiremos la relación encontrada entre las variables dependientes con las independientes localizadas en la muestra total y compararemos el grupo control con el grupo caso, descubriendo aquellas variables dependientes que han presentado resultados estadísticamente significativos con la presencia de opacidad blanco/crema, opacidad amarillo/marrón e hipoplasia halladas.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

De los 33 hombres de la muestra total, 19 han presentado DDE y 14 han resultado sanos. Por otra parte, de las 37 mujeres de la muestra total, 16 han presentado DDE y 21 han presentado ningún DDE. Por tanto, más hombres han resultado afectados por DDE (54,26%) que mujeres (45,71%). (Tabla 8)

Tabla 8.- Resultados Variable Género con Variable Defectos de esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	PORCENTAJE TOTAL	Nº CASOS	PORCENTAJE DE CASOS	Nº CONTROLES	PORCENTAJE DE CONTROLES
GÉNERO	1	Hombre	33	47,14%	19	54,26%	14	40%
	2	Mujer	37	52,86%	16	45,71%	21	60%

Muestra el número y porcentaje de niños y niñas con defectos de esmalte y sin defectos de esmalte de la muestra total.

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre el género y la presencia de DDE.

VARIABLES PERINATALES.

Edad gestacional.

De los tres rangos establecidos para su análisis, A (< 28 semanas) es el más numeroso (29 niños/as). De los 29 totales, 16 han presentado algún DDE y 13 no han presentado ninguno.

El segundo rango más numeroso es el B (28-31semanas) compuesto por un total de 27 niños/as. De los 27 totales, 14 han presentado algún DDE y 13 no han presentado ninguno.

Finalmente, el rango C (≥ 32 semanas) está compuesto por un total de 14 niños/as. De los 14 totales, 5 han presentado algún DDE y 9 no han presentado ninguno.

El rango A es el que más DDE ha presentado (45,71%) y el C es el que más sano hemos encontrado, con una prevalencia de DDE de 14,29%. Por tanto, los niños/as que han

tenido edades gestaciones menores son los que más prevalencia de DDE han presentado (Tabla 9).

Tabla 9.- Resultados Variable Edad Gestacional con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
EDAD GESTACIONAL	A	< 28 sem.	29	41,43%	16	45,71%	13	37,14%
	B	28-31 sem.	27	38,57%	14	40,00%	13	37,14%
	C	≥32 sem.	14	20,00%	5	14,29%	9	25,71%

Muestra el número y porcentaje de sujetos control y caso de acuerdo a su edad gestacional

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre ningún rango de edad gestacional con la presencia de DDE.

Peso al nacimiento.

De los cuatro rangos de peso al nacimiento establecidos para su análisis, el orden descendente por prevalencia de DDE es: Rango B (750-999 g) con un 31,43%, seguido del rango C (1000-1249 g) y D (1250-1500 g) con un 28,57% y finalmente el A (500-749g) con un 11,43% (Tabla 10).

Tabla 10.- Resultados Variable peso al nacimiento con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
PESO AL NACIMIENTO	A	500-749 g	10	14,29%	4	11,43%	6	17,14%
	B	750-999 g	19	27,14%	11	31,43%	8	22,86%
	C	1000-1249g	21	30,00%	10	28,57%	11	31,43%
	D	1250-1500g	20	28,57%	10	28,57%	10	28,57%

Muestra el número y porcentaje de sujetos control y caso de acuerdo a su peso al nacimiento.

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre ningún rango de peso al nacimiento con la presencia de DDE.

Condición de CIR.

De los niños/as pertenecientes al grupo caso (si presentaban DDE), 14 eran CIR y 21 no. Por tanto, era mayor la prevalencia de DDE en los NO CIR con un 60% que en los CIR, cuya prevalencia era del 40% (Tabla 11).

Tabla 11.- Resultados Variable CIR con Variable Defectos de Esmalte

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
CIR	CIR	CIR	30	42,86%	14	40,00%	16	45,71%
	NOCIR	Normal	40	57,14%	21	60,00%	19	54,29%

Muestra el número y porcentaje de sujetos control y caso de acuerdo a la condición de CIR.

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la condición de CIR con la presencia de DDE.

Test Apgar 1 minuto.

Para su análisis, se dividió en rango Bajo (0-5) y Normal (6-10). De los 17 niños/as que tuvieron un puntaje Apgar al minuto bajo, 10 presentan DDE. Por otra parte, de los 53 niños/as que tuvieron un puntaje Apgar al minuto normal, 25 presentan DDE (Tabla 12).

Tabla 12.- Resultados Variable Apgar 1 minuto con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
TEST APGAR 1 MINUTO	Bajo*	0-5*	17	24,29%	10	28,57%	7	20,00%
	Normal	6-10	53	75,71%	25	71,43%	28	80,00%

Muestra el número y porcentaje de casos y controles de acuerdo a la puntuación Apgar al minuto.

*Si se encontró relación estadísticamente significativa ($P < 0.1$) entre el defecto hipoplasia y la puntuación Apgar al minuto baja. De tal forma que, cuando el Test Apgar al minuto tome valores bajos, hay más probabilidad de desarrollar hipoplasia en dentición temporal.

Test Apgar 5 minutos.

Para su análisis, se dividió en rango Bajo (1-6) y Normal (7-10). De los 35 niños que presentaron algún DDE, 4 tuvieron puntaje Apgar bajo a los 5 minutos y 31 tuvieron puntaje Apgar normal a los 5 minutos. Prevalencia DDE (11,43% vs 88,57%) (Tabla 13)

Tabla 13.- Resultados Variable Apgar 5 minutos con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
TEST APGAR 5 MINUTOS	Bajo	1-6	6	8,57%	4	11,43%	2	5,71%
	Normal	7-10	64	91,43%	31	88,57%	33	94,29%

Muestra el número y porcentaje de casos y controles de acuerdo a la puntuación Apgar a los cinco minutos.

VARIABLES POSTNATALES.

A) Médicas.

Respiratorias.

El porcentaje de afectados por problemas respiratorios es mayor en el grupo control que en el caso con un 68.57% vs 54,29% (Tabla 14).

Tabla 14.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Respiratorias con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
RESPIRATORIAS	P	AFECTADO	43	61,43%	19	54,29%	24	68,57%
	N	SANO	27	38,57%	16	45,71%	11	31,43%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de afección respiratoria con la presencia de DDE.

Cardiológicas.

El porcentaje de afectados por problemas cardiológicos en el grupo control es mayor que en el caso con un 45.71% vs 31,43% (Tabla 15).

Tabla 15.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Cardiológicas con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
CARDIOLÓGICAS	C	AFECTADO	27	38,57%	11	31,43%	16	45,71%
	N	SANO	43	61,43%	24	68,57%	19	54,29%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de afección cardiológica con la presencia de DDE.

Renales.

El porcentaje de afectados por problemas renales en el grupo caso es mayor que en el control con un 14.29% frente a un 5.71% (Tabla 16).

Tabla 16.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Renales con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
RENALES	R	AFECTADO	7	10,00%	5	14,29%	2	5,71%
	N	SANO	63	90,00%	30	85,71%	33	94,29%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de afección renal con la presencia de DDE.

Hematológicas.

Anemia

El porcentaje de afectados por anemia en el grupo caso es mayor que en el control con un 37.14% vs 34,29% (Tabla 17).

Tabla 17.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Hematológicas. Anemia con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
HEMATOLÓGICAS	A	AFECTADO	25	35,71%	13	37,14%	12	34,29%
ANEMIA	N	SANO	45	64,29%	22	62,86%	23	65,71%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de anemia con la presencia de DDE.

Hiperbilirrubinemia

El porcentaje de afectados por hiperbilirrubinemia en el grupo caso es mayor que en el control con un 37,14% vs 31,43% (Tabla 18).

Tabla 18.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Hematológicas. Hiperbilirrubinemia con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
HEMATOLÓGICAS	H	AFECTADO	24	34,29%	13	37,14%	11	31,43%
HIPERBILIRRUBINEMIA	N	SANO	46	65,71%	22	62,86%	24	68,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de hiperbilirrubinemia con la presencia de DDE.

Metabólicas

Acidosis metabólica

El porcentaje de afectados por acidosis metabólica en el grupo de casos es mayor que en el de controles con un 5.71% vs 2.86% (Tabla 19).

Tabla 19.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Metabólicas. Acidosis Metabólica con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
METABÓLICAS	A	AFECTADO	3	4,29%	2	5,71%	1	2,86%
ACIDOSIS METABÓLICA	N	SANO	67	95,71%	33	94,29%	34	97,14%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de acidosis metabólica con la presencia de DDE.

Alteración metabolismo P-Ca.

Los únicos afectados por alteración del metabolismo P-Ca se encuentran en el grupo control (Tabla 20).

Tabla 20.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Metabólicas. Alteración metabolismo P-Ca con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
METABÓLICAS	M	AFECTADO	3	4,29%	0	0,00%	3	8,57%
ALTERACIÓN METABOLISMO P-CA	N	SANO	67	95,71%	35	100,00%	32	91,43%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de alteración del metabolismo P-Ca con la presencia de DDE.

Osteopenia

El único afectado de la muestra por osteopenia si presentaba DDE (Tabla 21).

Tabla 21.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Metabólicas. Osteopenia con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
METABÓLICAS	O	AFECTADO	1	1,43%	1	2,86%	0	0,00%
OSTEOPENIA	N	SANO	69	98,57%	34	97,14%	35	100,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de osteopenia con la presencia de DDE.

Sepsis

Toda la muestra ha sido afectada por sepsis de forma homogénea en ambos grupos (Tabla 22).

Tabla 22.- Resultados Variable Postnatal. Médica. Sepsis con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
SEPSIS	S	Afectado	30	42,86%	15	42,86%	15	42,86%
	N	Sano	40	57,14%	20	57,14%	20	57,14%

*Si se ha encontrado relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) entre proceso infeccioso (sepsis) y la opacidad amarillo/marrón, de tal forma que el haber padecido un proceso infeccioso en el período postnatal aumenta la probabilidad de desarrollar opacidad amarillo/marrón en dentición temporal.

Bioquímica a los 2 meses-12 meses de nacimiento.

Glucosa 2 meses de nacimiento

El porcentaje de sujetos que la tenían alta en ese momento es el mismo en el grupo caso y en el grupo control (10%) (Tabla 23).

Tabla 23.- Resultados Variable Postnatal. Bioquímica 2meses. Glucosa con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Glucosa 2 meses	Bajo	<60	9	12,86%	5	14,29%	4	11,43%
	Normal	60-100	41	58,57%	20	57,14%	21	60%
	Alto	>100	20	28,57%	10	28,57%	10	28,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de glucosa a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Glucosa a los 12 meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban alto en el grupo control que en el caso. El único individuo que lo tenía bajo no presentaba DDE (Tabla 24)

Tabla 24.- Resultados Variable Postnatal. Bioquímica 12meses. Glucosa con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Glucosa 12 meses	Bajo	<60	1	1,43%	0	0,00%	1	2,86%
	Normal	60-100	64	91,42%	33	94,23%	31	88,57%
	Alto	>100	5	7,14%	2	5,71%	3	8,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de glucosa a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Colesterol a los 2 meses del nacimiento

Los únicos sujetos que lo tenían alto en ese momento no presentaban DDE (Tabla 25).

Tabla 25.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Colesterol 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Colesterol 2 meses	Normal	<200	68	97.15%	35	100%	33	94.29%
	Alto	>=200	2	2,86%	0	0,00%	2	5,71%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de colesterol a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Colesterol a los 12 meses del nacimiento

Ningún sujeto de la muestra lo presentó elevado (Tabla 26).

Tabla 26.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Colesterol 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Colesterol 12 Meses	Normal	<200	70	100%	35	100%	35	100%
	Alto	>=200	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de colesterol a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Proteínas totales a los dos meses de nacimiento

Ningún sujeto las presentaba altas. La gran mayoría las presentaba bajas con o sin DDE (77,14% y 85,75% respectivamente) (Tabla 27).

Tabla 27.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Proteínas totales 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Proteínas totales 2 meses	Bajo	<5,7	57	81,43%	27	77,14%	30	85,71%
	Normal	5,7- 8	13	18.57%	8	22.86%	5	14.28%
	Alto	>8	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de proteínas totales a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Proteínas totales a los doce meses del nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentan bajo en el grupo caso que en el control (11,43% vs 2,86%) (Tabla 28)

Tabla 28.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Proteínas totales 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Proteínas totales 12 Meses	Bajo	<5,7	5	7,14%	4	11,43%	1	2,86%
	Normal	5,7-8	63	90,00%	30	85,71%	33	94,29%
	Alto	>8	2	2,86%	1	2,86%	1	2,86%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de proteínas totales a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Calcio total a los dos meses del nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban bajo en el grupo control que en el caso con un 11.43% vs 5,71% (Tabla 29).

Tabla 29.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Calcio total 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Calcio total 2 Meses	Bajo	<8,8	6	8,57%	2	5,71%	4	11,43%
	Normal	8,8-10,8	59	84.29%	29	82.86%	30	85.72%
	Alto	>10,8	5	7,14%	4	11,43%	1	2,86%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de calcio total a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Calcio total a los doce meses del nacimiento

Ningún sujeto de la muestra lo presentaba bajo. El porcentaje de sujetos que lo presentaban elevado es el mismo en el grupo control y en el caso (5,71%) (Tabla 30).

Tabla 30.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Calcio total 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Calcio total 12 Meses	Bajo	<8,8	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	8,8-10,8	66	94,29%	33	94,29%	33	94,29%
	Alto	>10,8	4	5,71%	2	5,71%	2	5,71%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de calcio total a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Fosfato a los dos meses del nacimiento

Los únicos sujetos que lo presentaron bajo si presentaban DDE (Tabla 31).

Tabla 31.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Fosfato total 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Fosfato 2 meses	Bajo*	<4*	1	1,43%	1	2,86%	0	0,00%
	Normal	4-7	53	75,71%	26	74,28%	27	77,14%
	Alto	>7	16	22,86%	8	22,86%	8	22,86%

*Si se encontró relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) entre el valor de fosfato bajo a los dos meses del nacimiento con la presencia de hipoplasia, de tal forma que cuando éste toma valores bajos mayor es la probabilidad de desarrollar hipoplasia en dentición temporal.

Fosfato a los doce meses del nacimiento

.El 100% de la muestra lo presentaba dentro de la normalidad (Tabla 32).

Tabla 32.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Fosfato total 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Fosfato 12 meses	Bajo	<4	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	04-jul	70	100%	35	100%	35	100%
	Alto	>7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de fosfato a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

LDH a los dos meses del nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban alto en el grupo control que en el caso con un 17,24% vs 2,86% (Tabla 33).

Tabla 33.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. LDH 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
LDH 2 meses	Bajo	<180	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	180-430	63	90,00%	34	97,15%	29	82,85%
	Alto	>430	7	10,00%	1	2,86%	6	17,14%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de LDH a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

LDH a los doce meses del nacimiento

El 100% de la muestra lo presentaba dentro de la normalidad (Tabla 34).

Tabla 34.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. LDH 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
LDH 12 meses	Bajo	<180	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	180-430	70	100%	35	100%	35	100%
	Alto	>430	0	0,00%	0	0,00%	0	0

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de LDH a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

ASAT/GOT a los dos meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que la presentaban alta en el grupo control que en el caso con un 8.57% vs 2,86% (Tabla 35)

Tabla 35.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. ASAT/GOT 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
ASAT/GOT 2 Meses	Bajo	<15	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	15-60	66	94,28%	34	97,15%	32	91,43%
	Alto	>60	4	5,71%	1	2,86%	3	8,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de ASAT/GOT a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

ASAT/GOT a los doce meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban elevado en el grupo control que en el caso (8,57% vs 2,86%) (Tabla 36).

Tabla 36.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. ASAT/GOT 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
ASAT/GOT 12 Meses	Bajo	<15	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	15-60	66	94,29%	34	97,14%	32	91,43%
	Alto	>60	4	5,71%	1	2,86%	3	8,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de ASAT/GOT a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

ALAT/GPT a los dos meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban alto en el grupo control que en el caso con un 11,43% vs 5,73% (Tabla 37).

Tabla 37.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. ALAT/GPT 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
ALAT/GPT 2 Meses	Normal	<34	64	91,43%	33	94,28%	31	88,57%
	Alto	>=34	6	8,57%	2	5,71%	4	11,43%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de ALAT/GPT a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

ALAT/GPT a los doce meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban elevado en el grupo caso que en el control (17,14% vs 8,57%) (Tabla 38).

Tabla 38.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. ALAT/GPT 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
ALAT/GPT 12 Meses	Normal	<34	61	87,14%	29	82,86%	32	91,43%
	Alto	>=34	9	12,86%	6	17,14%	3	8,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de ALAT/GPT a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Creatinina a los dos meses del nacimiento.

Los únicos sujetos que la presentaban alta no presentaban DDE (Tabla 39).

Tabla 39.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Creatinina 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Creatinina 2 meses	Bajo	<0,2	8	11,43%	5	14,29%	3	8,57%
	Normal	0,2-1	58	82,86%	30	85,75%	28	80
	Alto	>1	4	5,71%	0	0,00%	4	11,43%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de creatinina a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Creatinina a los doce meses de nacimiento

El porcentaje de sujetos que la presentan elevada es el mismo en los dos grupos. Por otra parte, es mayor en el grupo caso el porcentaje de sujetos que la presentan baja con un 34.29% vs 17,14% (Tabla 40)

Tabla 40.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Creatinina 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Creatinina 12Meses	Bajo*	<0,2*	18	25,71%	12	34,29%	6	17,14%
	Normal	0,2-1	48	68,57%	21	60,00%	27	77,14%
	Alto	>1	4	5,71%	2	5,71%	2	5,71%

*Si se encontró relación estadísticamente significativa (P< 0.01) entre los valores de creatinina bajos a los doce meses de nacimiento con la presencia de opacidad amarillo/marrón, de tal forma que si se tiene la creatinina baja a los doce meses de nacimiento es más probable desarrollar opacidad amarillo/marrón en dentición temporal.

Fosfatasa alcalina a los dos meses de nacimiento.

Es mayor el porcentaje de sujetos que la presentaban alta en el grupo caso que en el control con un 48.57% vs 37,14%. El único sujeto que la presentaba baja no presentaba DDE (Tabla 41).

Tabla 41.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Fosfatasa Alcalina 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Fosfatasa Alcalina 2 Meses	Bajo	<124	1	1,43%	0	0,00%	1	2,86%
	Normal	124-341	39	55,71%	18	51,43%	21	60,00%
	Alto	>341	30	42,86%	17	48,57%	13	37,14%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de fosfatasa alcalina a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Fosfatasa alcalina a los doce meses de nacimiento

El porcentaje de sujetos que la presentaban elevada es el mismo en los dos grupos (11,43%). Ningún sujeto de la muestra la presentaba baja (Tabla 42).

Tabla 42.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Fosfatasa Alcalina 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Fosfatasa Alcalina 12 Meses	Bajo	<124	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	124-341	62	88,57%	31	88,57%	31	88,57%
	Alto	>341	8	11,43%	4	11,43%	4	11,43%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de fosfatasa alcalina a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Urato a los dos meses de nacimiento

Ningún sujeto de la muestra lo presentó elevado. El mismo porcentaje de sujetos con DDE o sin DDE lo presentaron bajo con un 68.57% (Tabla 43).

Tabla 43.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Urato 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Urato 2 meses	Bajo	<2,6	48	68,57%	24	68,57%	24	68,57%
	Normal	2,6-6	22	31,43%	11	31,43%	11	31,43%
	Alto	>6	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de urato a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Urato a los doce meses de nacimiento

Ningún sujeto de la muestra lo presentaba elevado. El porcentaje de sujetos que lo presentaba bajo es mayor en el grupo caso que en el control (60% vs 57,14%) (Tabla 44).

Tabla 44.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Urato 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Urato 12 Meses	Bajo	<2,6	41	58,57%	21	60,00%	20	57,14%
	Normal	2,6-6	29	41,43%	14	40,00%	15	42,86%
	Alto	>6	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de urato a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Bilirrubina a los dos meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que la presentaban elevada en el grupo control que en el caso con un 62.86% vs 37,14% (Tabla 45).

Tabla 45.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Bilirrubina 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Bilirrubina total 2 Meses	Bajo	<0,3	7	10,00%	5	14,29%	2	5,71%
	Normal	0,3-1,2	28	40,00%	17	48,57%	11	31,43%
	Alto	>1,2	35	50,00%	13	37,14%	22	62,86%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de bilirrubina a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Bilirrubina a los doce meses de nacimiento

El único individuo que la presentaba elevada no tenía DDE. Por otra parte, es mayor el porcentaje de sujetos que la presentaban baja en el grupo caso que en el control con un 34.29% vs 25,71% (Tabla 46).

Tabla 46.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Bilirrubina 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Bilirrubina total 12 Meses	Bajo	<0,3	21	30,00%	12	34,29%	9	25,71%
	Normal	0,3-1,2	48	68,57%	23	65,71%	25	71,43%
	Alto	>1,2	1	1,43%	0	0,00%	1	2,86%

*Si se encontró relación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre los valores de bilirrubina bajos a los doce meses de nacimiento con la presencia de hipoplasia, de tal forma que cuando la bilirrubina toma valores por debajo de la normalidad a los doce meses de nacimiento aumenta la probabilidad de desarrollar hipoplasia

Hierro a los dos meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban bajo en el grupo caso que en el control con un 28.57% vs 17,14% (Tabla 47).

Tabla 47.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Hierro 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Hierro 2 meses	Bajo	<100	16	22,86%	10	28,57%	6	17,14%
	Normal	100-250	53	75,71%	24	68,57%	29	82,86%
	Alto	>250	1	1,43%	1	2,86%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de hierro a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Hierro a los doce meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban bajo en el grupo caso que en el control con un 57.14% vs 37,14%. Ningún sujeto de la muestra lo presentó elevado (Tabla 48).

Tabla 48.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Hierro 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Hierro 12 meses	Bajo	<100	33	47,14%	20	57,14%	13	37,14%
	Normal	100-250	37	52,86%	15	42,86%	22	62,86%
	Alto	>250	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*Si se encontró relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) entre los valores bajos de hierro a los doce meses de nacimiento y la presencia de opacidad amarillo/marrón, de tal forma que si se tiene el hierro bajo a los doce meses de nacimiento hay más probabilidad de desarrollar opacidad amarillo/marrón en dentición temporal.

Sodio a los dos meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban bajo en el grupo caso que en el control con un 28.57% vs 11,43%. Por el contrario, es mayor el número de sujetos que lo presentaban elevado en el grupo control que en el caso (8,57% vs 2,86%) (Tabla 49).

Tabla 49.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Sodio 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Sodio 2 meses	Bajo	<136	14	20,00%	10	28,57%	4	11,43%
	Normal	136-145	52	74,29%	24	68,57%	28	80,00%
	Alto	>145	4	5,71%	1	2,86%	3	8,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de sodio a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Sodio a los doce meses de nacimiento

Los únicos sujetos que lo presentaron bajo no tenían DDE (Tabla 50).

Tabla 50.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Sodio 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Sodio 12 meses	Bajo	<136	2	2,86%	0	0,00%	2	5,71%
	Normal	136-145	68	97,14%	35	100%	35	94,29%
	Alto	>145	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de sodio a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Potasio a los dos meses de nacimiento

Los únicos sujetos que lo presentaban bajo no tenían DDE. Por otra parte, es mayor el porcentaje de individuos que lo presentaban elevado en el grupo caso que en el control con un 14,29% vs 11,43% (Tabla 51).

Tabla 51.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Potasio 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Potasio 2 meses	Bajo	<3,5	2	2,86%	0	0,00%	2	5,71%
	Normal	3,5-5,5	59	84,29%	30	85,71%	29	82,86%
	Alto	>5,5	9	12,86%	5	14,29%	4	11,43%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de potasio a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Potasio a los doce meses de nacimiento

El mismo número de sujetos del grupo control y del grupo caso lo presentaron elevado (2,86%). Ningún sujeto de la muestra lo presentó bajo (Tabla 52).

Tabla 52.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Potasio 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Potasio 12 meses	Bajo	<3,5	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	3,5-5,5	68	97,14%	34	97,14%	34	97,14%
	Alto	>5,5	2	2,86%	1	2,86%	1	2,86%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de potasio a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Cloro a los dos meses de nacimiento

Es mayor el porcentaje de sujetos que lo presentaban tanto alto como bajo en el grupo control que en el caso con un 14.29% y un 5.71% vs 11,43% y 2,86% respectivamente (Tabla 53).

Tabla 53.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Cloro 2 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Cloro 2 meses	Bajo	<99	3	4,29%	1	2,86%	2	5,71%
	Normal	99-109	58	82,86%	30	85,71%	28	80
	Alto	>109	9	12,86%	4	11,43%	5	14,29%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de cloro a los dos meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Cloro a los doce meses de nacimiento

El 100% de la muestra lo presentaba dentro de la normalidad (Tabla 54).

Tabla 54.- Resultados Variable postnatal. Bioquímica. Cloro 12 meses con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
Cloro 12 meses	Bajo	<99	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	Normal	99-109	70	100%	35	100%	35	100%
	Alto	>109	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de cloro a los doce meses de nacimiento con la presencia de DDE.

Tratamientos/ Procedimientos

Antibióterapia

Del total de niños con presencia de DDE, es mayor el porcentaje de niños que han necesitado antibióterapia (62,86%) que los que no han necesitado (37,14%) (Tabla 55).

Tabla 55.- Resultados Variable postnatal. Tratamientos. Antibióterapia con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
ANTIBIOTERAPIA	A	Necesita	45	64,29%	22	62,86%	23	65,71%
	N	No necesita	25	35,71%	13	37,14%	12	34,29%

*Si se encontró relación estadísticamente significativa ($P < 0.1$) entre la antibióterapia y la presencia de opacidad amarillo/marrón, de tal forma que el haber recibido antibióterapia en la etapa postnatal aumenta la probabilidad de desarrollar opacidad amarillo/marrón en dentición temporal.

Nutrición parenteral

Del total de niños con presencia de DDE, el 80% de ellos no precisaron nutrición parenteral (Tabla 56).

Tabla 56.- Resultados Variable postnatal. Procedimientos. Nutrición Parenteral con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
NUTRICIÓN PARENTERAL	P	Necesita	11	15,71%	7	20,00%	4	11,43%
	N	No necesita	59	84,29%	28	80,00%	31	88,57%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la nutrición parenteral con la presencia de DDE.

Ventilación invasiva

Del total de niños con presencia de DDE, el 82,86% no precisó ventilación invasiva (Tabla 57)

Tabla 57.- Resultados Variable postnatal. Procedimientos. Ventilación invasiva con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
VENTILACIÓN INVASIVA	I	Necesita	11	15,71%	6	17,14%	5	14,29%
	N	No necesita	59	84,29%	29	82,86%	30	85,71%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la ventilación invasiva (intubación) con la presencia de DDE.

Ventilación no invasiva

Del total de niños con presencia de DDE el 45,71% no ha precisado ventilación no invasiva frente al 54,29% que si la ha precisado (Tabla 58).

Tabla 58.- Resultados Variable postnatal. Procedimientos. Ventilación no invasiva con Variable Defectos de Esmalte.

VARIABLE	CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	NºTOTAL	%TOTAL	NºCASOS	%CASOS	NºCONTROLES	%CONTROLES
VENTILACIÓN NO INVASIVA	V	Necesita	35	50,00%	19	54,29%	16	45,71%
	N	No necesita	35	50,00%	16	45,71%	19	54,29%

*No se encontró relación estadísticamente significativa entre la ventilación no invasiva con la presencia de DDE.

8. DISCUSIÓN.

Objeto de estudio

Nuestro objeto de estudio han sido los defectos de esmalte en dentición temporal en niños muy prematuros y prematuros extremos (edad gestacional ≤ 32 semanas, peso al nacimiento ≤ 1.500 g).

En ello coincidimos con los siguientes estudios revisados: Lai et al (1997), Aine et al (2000), Rythèn et al (2008), Rythèn et al (2010), Cruvinel et al (2012), Correa-Faria et al (2012), Nelson et al (2013), Merheb et al (2015).

Muestra

Nuestra muestra (n=70) tenía en el momento de la exploración entre 3-5 años de edad, habiendo finalizado la erupción de la dentición temporal en su totalidad. Esta característica es comparable con el estudio de Lai et al (1997) (n=24) (3,6 años y 4,3 años de edad), Cruvinel et al (2012) (n = 40) (5 años de edad) y Merheb et al (2015) (n=76) (3 años de edad).

Diseño de estudio

Nuestra investigación es un estudio epidemiológico, observacional, analítico y retrospectivo (de casos-contróles). Nuestra muestra total está compuesta por muy prematuros y prematuros extremos. El grupo control lo han conformado los que no han presentado DDE y el grupo caso los que han presentado DDE.

El mismo diseño de estudio tiene Merheb et al (2015), control (no DDE) caso (si DDE).

Lai et al (1997) control (nacidos a término), caso (prematuros extremos)

Cruvinel et al (2012) control (nacidos a término), caso (prematuros extremos).

Método

Nuestro método consistió en una exploración dental con espejo, sonda y secado, con luz artificial, en silla convencional. La clasificación de los DDE fue en base al FDI DDE INDEX Modificado (1992). En ello coincidimos con Lai et al (1997), Cruvinel et al (2012) y Merheb et al (2015).

Resultados

Prevalencia DDE en la muestra

Nuestra prevalencia de DDE ha sido del 50%. Siendo inferior a la obtenida en los estudios comparables, Lai et al (1997) obtuvieron un 96% de prevalencia de DDE y Merheb et al (2015) obtuvo un 62 %. El que nuestra prevalencia sea menor nos hace pensar que en la actualidad, en Madrid, la mejora de los cuidados de este tipo de pacientes ha mejorado notablemente; y la principal causa que hacía pensar que estos pacientes tuvieran mayor riesgo de presentar DDE en dentición temporal al encontrarse fuera del útero en el último trimestre, que es cuando más traspaso mineral hay por parte de la madre al feto, haya disminuido al conseguirse una imitación prácticamente

perfecta de la placenta materna, un control exhaustivo de las necesidades corrigiendo de forma precoz las alteraciones y desajustes que puedan surgir.

Prevalencia de los distintos tipos de DDE

En nuestro estudio hemos encontrado más prevalentes los defectos cualitativos (opacidad) que los cuantitativos (hipoplasia). En ello coincidimos con Lai et al (1997) y con Cruvinel et al (2012).

Localización defectos de esmalte

En nuestro estudio, la opacidad ha sido más encontrada en el grupo molar y la hipoplasia en el grupo incisivo. En ambos datos coincidimos con Cruvinel et al (2012).

A su vez, en nuestra muestra, la localización más frecuente de opacidad ha sido la cuspídea y la localización más frecuente de hipoplasia ha sido la mitad incisal. Datos que no han sido reflejados en los otros estudios para su comparativa.

Los segundos molares inferiores han sido los más afectados por DDE en nuestra investigación. El tiempo de formación de esmalte correspondiente a los segundos molares temporales comienza a los 118 días de embarazo (16 semanas) y finaliza a los 389 días desde la concepción (equivaldría a casi 4 meses de edad en un individuo nacido a las 40 semanas de gestación). Por tanto, es durante ese período cuando se produce la supuesta alteración. Al tratarse de opacidad blanco/crema (defecto cualitativo), se relaciona con error transcurrido en la etapa de maduración o de calcificación inicial (Kuscu et al 2013; Sahlberg et al 2013).

Este mismo razonamiento es extrapolable al resto de defectos y dientes adecuándolo a sus tiempos de formación y tipos de defecto (etapa de formación), teniendo en cuenta que el otro tipo de defectos (cuantitativos) están relacionados con error en la etapa de secreción de la amelogénesis.

Variables demográficas

No hemos encontrado diferencias significativas entre el género y la predisposición a padecer DDE. En ello coincidimos con Cruvinel et al (2012).

Variables perinatales

De todas las variables perinatales analizadas sólo hemos encontrado relación estadísticamente significativa ($P < 0.1$) entre la puntuación baja del test de Apgar al minuto de nacimiento con la presencia de defectos cuantitativos (hipoplasia). Esta variable no fue evaluada por el resto de estudios comparables. Aunque con anterioridad en la literatura en otras muestras diferentes también se encontró evidencia de que los puntajes bajos del test de Apgar predisponían a padecer DDE (Aminabadi et al (2008) y Nirmala et al (2015)).

Variables postnatales.

Médicas

Tras las pruebas estadísticas precisas, no se han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre las condiciones sistémicas recopiladas (respiratorias, cardiológicas, renales, hematológicas, metabólicas) de la historia médica de la muestra y la presencia de DDE.

La única condición médica que hemos encontrado con relación estadísticamente significativa ($P < 0.01$) con los DDE, concretamente con la opacidad amarillo/marrón ha sido la sepsis (proceso infeccioso).

En ello coincidimos con Merheb et al (2015) que también observaron que la proporción de sujetos con sepsis era mayor en el grupo caso que en el control.

Es decir, ante el padecimiento de algún proceso infeccioso neonatal (todos los recogidos de sus historias son durante ese período coincidente con la amelogénesis de dentición temporal) hay mayor probabilidad de presentar opacidad amarillo/marrón. Por el contrario no la hay con la opacidad blanco/crema ni con los defectos cuantitativos (hipoplasia). Esto tiene sentido, ya que la opacidad está relacionada con las etapas finales de amelogénesis y este defecto se ha encontrado con más frecuencia en segundos molares temporales y caninos temporales, cuya formación coincide con las etapas finales de amelogénesis en la etapa neonatal recogida. Además, en estos pacientes los procesos infecciosos de cualquier origen (bacteriano, vírico, fúngico) desencadenan la liberación de factores inflamatorios (sobre todo interleuquinas y citoquinas), provocando una alteración de todos los sistemas del organismo.

Bioquímica a los dos meses y a los doce meses de nacimiento.

De todos los valores bioquímicos evaluados, hemos encontrado relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) entre la opacidad amarillo/marrón y el hierro bajo a los doce meses de nacimiento; entre la opacidad amarillo/marrón y la creatinina baja a los doce meses ($P < 0,01$); entre la hipoplasia y el fosfato bajo a los dos meses de nacimiento ($P < 0,05$) y entre la hipoplasia y la bilirrubina baja a los doce meses de nacimiento ($P < 0,05$).

De todos los hallazgos bioquímicos, coincidimos con Merheb et al (2015) en que el fosfato bajo supone un riesgo y aumenta la probabilidad de desarrollar DDE.

Los demás parámetros no han sido evaluados de forma serológica anteriormente por ninguno de los estudios muestralmente comparables.

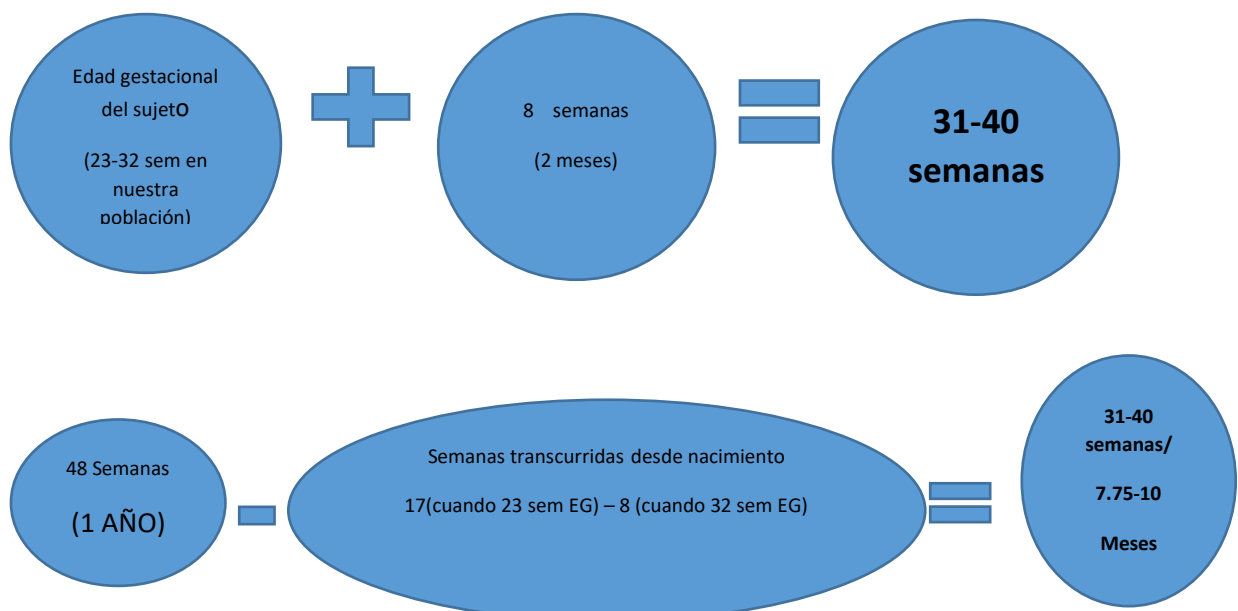
En primer lugar, explicaremos que a nivel médico el encontrar el hierro bajo supone el desarrollo de anemia con más frecuencia y alteraciones del sueño. Esta condición se encuentra con elevada prevalencia en esta población dado el funcionamiento lento de su médula y que resulta más difícil conseguir los niveles óptimos a través del glutaferro a nivel oral, ya que, al mezclarlo con la leche, se disminuye su absorción. No hay estudios previos que cuantifiquen o relacionen lo suficiente el papel del Fe^+ con los DDE.

En segundo lugar, explicaremos que a nivel médico la creatinina baja no tiene significancia clínica. Ya que sería en estado elevado cuando indicaría afectación renal. A nivel dental no hay estudios previos que hayan contemplado este valor que expresa la función renal en relación a los DDE. Serían necesarios más estudios para indagar en este descubrimiento.

En tercer lugar, el fosfato bajo a los dos meses de nacimiento (equivaldría a un momento intraútero para un niño que nace a término). Este hallazgo podría explicarse con la hipótesis de que los lactantes con MBPN comienzan con bajo almacenamiento de minerales. Además, están sujetos a eventos estresantes durante su ingreso, lo que podría resultar en agotar aún más sus depósitos de minerales, lo que conduce a una cristalización deficiente y a la mineralización de los dientes.

En último lugar, la bilirrubina baja a los doce meses, a nivel médico no tiene significancia clínica. En cualquier caso, está relacionada con la función hepática y esto es debido a la propia inmadurez innata de estos pacientes.

En nuestro estudio, consideramos el análisis bioquímico de todos los sujetos, esperando encontrar algún parámetro que permitiera explicar una etiología más clara de los DDE. Para ello, los recopilamos en dos momentos diferentes. A los dos meses del nacimiento (en este momento un bebé que nace a término le sitúa intraútero) y a los 12 meses tras el nacimiento. Ambos se trataban de momentos comunes para todos los niños ingresados de control rutinario serológico, que era lo que necesitábamos, para que fuese común entre todos y lo más completo posible. Con todo ello, algunas de las variables bioquímicas analizadas nos las hemos encontrado ausentes. Ante esta situación, hemos optado por dotarlas como normales, ya que si no han sido solicitadas por los profesionales es debido a que el estado clínico del niño/a ha sido interpretado como normal y no se han considerado necesarias. Para extrapolar estos momentos a los DDE, podemos hacer las siguientes fórmulas:



De acuerdo a la información recopilada en la introducción, en ese momento (31-40 semanas de edad), no han concluido los procesos de amelogénesis en su totalidad en ninguna pieza dental temporal. Por tanto, es una época en la que cualquier alteración puede dejar huella en el esmalte resultante en forma de defecto. La oportunidad en esta ocasión reside en que los niños con gestación normal, no pueden ser controlados serológicamente como lo pueden ser los que ya han nacido (nuestra muestra).

Por otra parte, en el momento de 7.75- 10 meses de edad, aún siguen en proceso las etapas finales de la amelogénesis para los caninos superiores e inferiores temporales y los segundos molares superiores e inferiores temporales

Tratamientos/Procedimientos

De los procedimientos/tratamientos evaluados (nutrición parenteral, ventilación invasiva, ventilación no invasiva, antibioterapia) únicamente hemos encontrado relación estadísticamente significativa ($P < 0,1$) entre la antibioterapia y la opacidad amarillo/marrón. En ello coincidimos con Merheb et al (2015) que también encontró relación estadísticamente significativa ($P < 0.05$) concretamente con gentamicina y vancomicina, aunque en su caso se relacionó con los defectos cuantitativos y no con los cualitativos.

Tabla 59.- Comparativa resumida de estudios previos incluyendo el nuestro.

ESTUDIO	MUESTRA	MÉTODO/VARIABLES	RESULTADOS
Lai et al (1997)	N= 24. ≤1.500g ≤31 semanas 4 años edad Dentición temporal	Exploración oral DDEm FDI (1992) Hª Médica Socioeconómica Cuestionario dieta	Opacidad (79%) Hipoplasia(67%)
Aine et al (2000)	N = 32 < 2000 g < 37 semanas 1-2 años edad Dentición temporal	Exploración oral DDEm FDI (1992) Vitamina D	Opacidad (13%) Hipoplasia (66%)
Rythèn et al (2008)	N= 44 dientes exfoliados	Análisis histológico POLMI, SEM	
Rythèn et al (2010)	N= 17 dientes exfoliados	Análisis histológico POLMI, SEM	
Cruvinel et al (2012)	N= 40 <1.500g - < 2.500 g < 30 s - < 34 s 5-10años edad Dentición temporal Dentición permanente	Exploración oral DDEm FDI (1992) Hª Médica Cuestionario hábitos	Opacidad (65%) Hipoplasia (37,5%)
Corrèa et Faria (2012)	N = 1 < 1.500 g <3-5 años edad Dentición temporal	Exploración oral DDEm FDI (1992) Hª médica Antecedentes maternos	
Nelson et al (2013)	N= 234 < 1.500 g < 37 semanas < 2 años de edad Dentición temporal	Exploración oral DDEm FDI (1992) Hª Médica Sociodemográfica Caries	Opacidad (19,6%) Hipoplasia (30,9%)
Merheb et al (2015)	N= 76 ≤ 1.500 g ≤37 s 3 años de edad Dentición temporal	Exploración oral DDEm FDI (1992) Hª Médica Sociodemográfica Estado económico Marcadores nutricionales Medicamentos	Opacidad (39%) Hipoplasia (50%)
Presente estudio (2018)	N= 70 ≤1.500 g ≤32s 3-5 años edad Dentición temporal	Exploración oral DDEm FDI (1992) Hª Médica Marcadores bioquímicos Tratamientos/Procedimientos	Opacidad (85%) Blanca (67%) Amarilla (18%) Hipoplasia (15%)

9. CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de los defectos de esmalte en dentición temporal en la población de muy prematuros y prematuros extremos nacidos y seguidos en el Hospital Universitario La Paz es del 50%.
2. La opacidad blanco/crema ha sido el defecto más encontrado en esta población, seguido de la opacidad amarillo/marrón y la hipoplasia.
3. La localización más afectada ha sido el segundo molar inferior derecho temporal.
4. La etiología de la opacidad amarillo/marrón en dentición temporal tiene relación con procesos infecciosos (de cualquier origen) con los niveles bajos de hierro y creatinina a los 12 meses tras el nacimiento.
5. La etiología de la hipoplasia tiene relación con los niveles de fósforo sérico bajos a los dos meses tras el nacimiento y con los niveles bajos de bilirrubina a los 12 meses tras el nacimiento.
6. La inmadurez extrema al nacimiento de la población estudiada, que ha podido condicionar los defectos observados, se ha visto esperanzadoramente limitada con unos protocolos de atención y control de tal calidad, que podrían acotar y restringir su presencia y la de los dientes permanentes aún en formación al nacimiento. Un desafío por investigar.

10. ANEXOS.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE.

ESTUDIO DE LOS DEFECTOS DE ESMALTE EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS NACIDOS
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ. ESTUDIO CASO-CONTROL.

Las características que se pueden estudiar del medio oral son numerosas. En este estudio nos vamos a centrar en los defectos de esmalte.

Los defectos de esmalte son una patología que cursa con la presencia de manchas u opacidades de color crema, amarillo o amarillo-marrón. También puede presentarse en forma de ausencia o falta de esmalte recibiendo, en este caso, el nombre de hipoplasia. Esto puede dar lugar a una predisposición a caries más aumentada en dichas zonas, a una sensibilidad exagerada en esas muelas y dientes, a fracturas de las superficies masticatorias de la muelas e incluso de los bordes de los incisivos, todo causado por esa mala calidad del esmalte.

Hemos observado que se ha producido un aumento de esta patología en los últimos años, y por eso consideramos importante realizar este estudio para conocer la situación actual e investigar sus causas

Si usted permite que su hijo/a participe en este estudio, únicamente se le va a realizar una exploración rutinaria de la cavidad oral y fotografías intraorales.

Este estudio no supone ningún riesgo para su hijo/a. para su participación solo es necesaria su autorización.

Toda información obtenida en el estudio es completamente confidencial, solo los miembros del equipo de trabajo conocerán los resultados y la información.

Al aceptar la participación deberá firmar este documento llamado consentimiento informado, con lo cual autoriza y acepta la participación en el estudio voluntariamente.

Yo.....he sido informado/a del objetivo del estudio, he conocido los riesgos y beneficios y la confidencialidad de la información obtenida, y por lo tanto acepto que mi hijo/a participe en dicho estudio.

Madrid, a ___ de _____ de 2017

Firma:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Dº/Dª....., con
DNI....., en calidad de padre/madre/tutor de
.....

DECLARO:

Que la odontóloga ELENA RODRIGUEZ LÓPEZ con número de colegiado 28010842, me ha explicado el propósito del estudio al que se va a someter mi hijo/hija/tutorizado.

Que este va a consistir, en la exploración rutinaria de la cavidad oral, para determinar la presencia de defectos de esmalte.

Que este estudio no va a suponer ningún coste adicional para mí.

Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado y que se me ha permitido realizar las observaciones y me han aclarado las dudas que he planteado.

Que me comprometo a colaborar de forma libre y voluntaria.

ACEPTO:

Que los documentos y registros que se obtengan para el estudio pueden ser empleados por la odontóloga para fines científicos y educativos preservando en todo caso mi derecho a la intimidad y otros análogos, conforme a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/99.

Que soy conocedor, de que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello manifiesto, que estoy satisfecho/a con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones:

CONSIENTO:

Que mi hijo/a participe en este estudio.

En Madrid, a....., de.....de 2017

Firma:

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la investigadora Celia Díaz González del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado **"CARACTERÍSTICAS DE LA CAVIDAD ORAL EN NIÑOS PREMATUROS EXTREMOS: UN ESTUDIO CASO CONTROL"**, Versión 1 de 20 julio 2016, Hoja Información Padres-Tutores/Consentimiento Informado Versión 3 de 30 junio 2017, código HULP: **PI-2840**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- 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.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y
- no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por la investigadora Celia Díaz González del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario "La Paz" como investigadora principal.

Lo que firmo en Madrid a 30 de junio 2017


Firmado:
D^a Almudena Castro Conde



Hospital Universitario La Paz
Paseo de La Castellana, 261
Edificio IdiPAZ 28046 - Madrid

Comisión de Investigación IdiPAZ

Informe

Proyecto de Investigación

Madrid, 15 de marzo de 2017

La Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ ha examinado el proyecto de investigación titulado:

“Características de la cavidad oral en niños prematuros extremos: un estudio caso control”

Investigador Principal: Celia Díaz González. Servicio de Neonatología.

El Proyecto de Investigación cumple los requisitos metodológicos necesarios y es viable en todos sus términos, por todo ello la Comisión de Investigación lo ha considerado adecuado y ha decidido su **aprobación** para ser presentado en el CEIC.



Fdo.: Francisco Arnalich Fernández

Presidente Comisión de Investigación IdiPAZ



Fdo.: Inmaculada Ibañez de Cáceres

Secretaria Comisión de Investigación IdiPAZ

www.idipaz.es

11. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Klegman, Stanton, St Gemé, Schor. Nelson. Tratado de Pediatría. 16ª Edición. Mc Graw Hill, 2004. Vol 2.
- (2) Avagliano L, Gara C, and Marconi AM. Placental Amino Acids Transport in Intrauterine Growth Restriction. J. Pregnancy .Vol 2012, 6 pages.
- (3) Jones, C.J, Fox, H. Ultrastructure of the normal human placenta. Electron Microsc Rev. 1991; 4(1): 129–178.
- (4) Battaglia FC, G and Meschia G. An Introduction to Fetal Physiology. Academic Press, Orlando, Fla, USA, 1986.
- (5) Marconi A.M and Paolini C.L .Nutrient transport across the intrauterine growth-restricted placenta. Semin Perinatol.2008. 32(3): 178–181.
- (6) Marconi A.M, Mariotti V, Teng C. Effect of antenatal betamethasone on maternal and fetal amino acid concentration. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010 .202(2): 166.e1 –166.e6.
- (7) Barker D.J.P. In utero programming of chronic disease. Clin Sci. 1998. 95(2): 115–128.
- (8) Jansson T and Powell T.L. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor: A review. Placenta. 2006. 27: 91–97.
- (9) Jansson T, Ylven K, Wennergren M, and Powell T.L. Glucose transport and system A activity in syncytiotrophoblast microvillous and basal plasma membranes in intrauterine growthrestriction. Placenta. 2002. 23(5):392–399.
- (10) World Health Organization (WHO).Preterm birth. Fact sheet. 2017.
- (11) Kit A, Tsang L. The Special Needs of Preterm Children- An Oral Health Perspective. Dent Clin N Am.2016. 60 : 737-756
- (12) Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable. Dev Goals. Lancet. 2016. 388(10063):3027-35.
- (13) World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems: instruction manual. Geneva (Switzerland): World Health Organization.2004.
- (14) Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 2012. 379(9832):2162

- (15) Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME, et al. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*. 2012. 129(1): 124–31.
- (16) Phibbs CS, Baker LC, Schmitt SK, Phibbs RH. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 2007.356:2165-175.
- (17) World Health Organization (WHO). International statistical classification of diseases and related health problems: instruction manual. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004.
- (18) Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379(9832):2162
- (19) Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health*. 2014. 128(5):399–403.
- (20) Marcadante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, et al. *Nelson Essentials of pediatrics*. 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2011. p. 28–30, 211–62.
- (21) Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):1814.
- (22) Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Aust Dent J* 1997. 42(2):85–91.
- (23) O’Shea M. Cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2008. 32(1):35–41.
- (24) Dodrill P. Feeding difficulties in preterm infants. *Infant Child Adolesc Nutr*. 2011; 3(6):324–31.
- (25) Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *J Obstet Gynaecol* 2011;205(4): 374.e1–9
- (26) Adams-Chapman L. Long-term impact of infection on the preterm neonate. *Semin Perinatol* 2012. 36:462–70.
- (27) Tosca R, Aguilera R. Supervivencia y mortalidad en grandes prematuros. Análisis y experiencias en Castellón. Ed. Universitat Jaume I. Castelló. 2009. 165-206.
- (28) Tosca R, Aguilera R, Bellido J, y Grupo de Estudios Neonatales de la Comunidad Valenciana (GEN-CV). Causas de mortalidad neonatal en la Comunidad Valenciana. *An Esp Pediatr*. 2002. 57: 565-9.

- (29) Lopes V, Balena V, Spaana J, Cornelisb T, Wieteke M. Heidemac et al. Endothelial and kidney function in women with a history of preeclampsia and healthy parous controls: A case control study. *Microvasc Res.* 2018. 116: 71-76.
- (30) Sáenz de Pipaón M.A, Zozaya C. *Protocolos Hospital Universitario La Paz.* 2018.
- (31) Bartlett J. Dental enamel development: Proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dentistry.* 2013. Article ID 684607. 24 pages.
- (32) M. Mina and Kollar E.J, The induction of odontogenesis in non-dental mesenchyme combined with early murine mandibular arch epithelium. *Arch Oral Biol.* 1987. 32 (2): 123–127.
- (33) Thesleff A. Vaahtokari P. Epithelial mesenchymal signaling during tooth development. *Connect Tissue Res.*1995. 32(1–4): 9–15.
- (34) Ten Cate's. *Oral histology, development, structure and function.* Mosby. St.Louis, USA. 2003.
- (35) Deakins M and Volker JF. Amount of organic matter in enamel from several types of human teeth. *J Dent Res.* 1941. 20 (2): 117–121.
- (36) Sponheimer M, Alemseged Z. Isotopic evidence of early hominin diets. *Nat Acad Sci USA.* 2013.110 (26): 10513–10518.
- (37) Bartlett JD and Smith CE. Modulation of cell-cell junctional complexes by matrix metalloproteinases. *J Dent Res.* 2013. 92 (1): 10–17.
- (38) Slavkin HC. *Developmental Craniofacial Biology,* Lea and Febiger, Philadelphia USA. 1979.
- (39) Mjor IA and Ole F. *Human Oral Embryology and Histology,* Munksgaard, Copenhagen, Denmark. 1986.
- (40) Onnholm ER. An electron microscopic study of the amelogenesis in human teeth. I. The fine structure of the ameloblasts. *J Ultrastruct Res.* 1962. 6, (2): 229–248.
- (41) Daculsi G, Menanteau J, Kerebel LM, and Mitre D. Length and shape of enamel crystals. *Calcif Tissue Int.* 1984. 36 (5): 550–555.
- (42) Reith EJ and Ross MH. Morphological evidence for the presence of contractile elements in secretory ameloblasts of the rat. *Arch Oral Biol.* 1973. 18 (3): 445–448.
- (43) Boyde A. Enamel in *Handbook of Microscopic Anatomy.* Ed A. Oksche and L. Vollrathpp. Springer, Berlin, Germany. 1989. 309-473.
- (44) Hu JC, Chun Y, Hazzazzi TA and Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs.* 2007.186 (1):78–85.

- (45) Smith CE. Cellular and chemical events during enamel maturation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998. 9 (2):128–161.
- (46) Tucker A and Sharpe P. The cutting-edge of mammalian development; how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet.* 2004. 5(7): 499–508.
- (47) Daculsi G and Kerebel B. High-resolution electron microscope study of human enamel crystallites: size, shape, and growth. *J Ultrastruct Res.* 1978. 65(2): 163–172.
- (48) Cuisinier FJG, Steuer P, Senger B. Human amelogenesis I: high resolution electron microscopy study of ribbon-like crystals. *Calcif Tissue Int.* 1992. 51(4):259–268.
- (49) Kallenbach E. Fine structure of secretory ameloblasts in the kitten. *Am J Anat.* 1977. 148 (4): 479– 511.
- (50) Wakita A, Tsuchiya H, Gunji T and Kobayashi S. Three dimensional structure of Tomes' processes and enamel prism formation in the kitten. *Arch Histol Jpn.* 1981. 44 (3): 285–297.
- (51) Orams HJ. An examination of the prism core, prism sheath and interprismatic substance using the electron microscope. *Aust Dent J.* 1966. 11(2):93–104.
- (52) Eastoe JE. Organic matrix of tooth enamel. *Nature.* 1960. 187(4735): 411–412.
- (53) Eastoe JE. The amino acid composition of proteins from the oral tissues-II. The matrix proteins in dentine and enamel from developing human deciduous teeth. *Arch Oral Biol.* 1963. 8 (5): 633–652.
- (54) Burgess RC and Maclaren CM. Proteins in developing bovine enamel in Tooth Enamel. Ed M.V. Stack and W.F.R. John Wright & Sons LTD. Bristol, England. 1965. Pages 74-82.
- (55) Fukae M and Shimizu M. Studies on the proteins of developing bovine enamel. *Arch Oral Biol.* 1974. 19 (5): 381-386.
- (56) Robinson C, Lowe NR, and Weatherell JA. Changes in amino acid composition of developing rat incisor enamel. *Calcif Tissue Int.* 1977. 23(1):19–31.
- (57) Overall CM and Limeback H. Identification and characterization of enamel proteinases isolated from developing enamel. Amelogeninolytic serine proteinases are associated with enamel maturation in pig. *Biochem J.* 1988. 256 (3):.965– 972.

- (58) DenBesten PK and Heffernan LM. Separation by polyacrylamide gel electrophoresis of multiple proteases in rat and bovine enamel. *Arch Oral Biol.* 1989. 34 (6): 399–404.
- (59) Tanabe T, Fukae M and Shimizu M. Degradation of enamel in s by proteinases found in porcine secretory enamel in vitro. *Arch Oral Biol.* 1994. 39 (4): 277–281.
- (60) Bégue-Kirn C, Krebsbach PH, Bartlett JD, and Butler WT. Dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, enamelysin and ameloblastin: tooth-specific molecules that are distinctively expressed during murine dental differentiation. *Eur J Oral Sci.* 1998. 106 (5):963–970.
- (61) Hu JCC, Sun X, Zhang C, Liu S, Bartlett JD and Simmer JP. Enamelysin and kallikrein-4 mRNA expression in developing mouse molars. *Eur J Oral Sci.* 2002. 110(4):307–315.
- (62) Caron C, Xue J and Bartlett JD. Expression and localization of membrane type 1 matrix metalloproteinase in tooth tissues. *Matrix Biol.* 1998. 17 (7): 501–511.
- (63) Palosaari H, Ding Y, Larmas M. Regulation and interactions of MT1-MMP and MMP-20 in human odontoblasts and pulp tissue in vitro. *J Dent Res.* 2002. 81(5): 354–359.
- (64) Fukae M, Tanabe T, Uchida T. Enamelysin (matrix metalloproteinase-20): localization in the developing tooth and effects of pH and calcium on amelogenin hydrolysis. *J Dent Res.* 1998. 77(8):1580–1588.
- (65) Llano E, Pendas AM. Identification and structural and functional characterization of human enamelysin (MMP-20). *Biochemistry.* 1997. 36(49):15101–15108.
- (66) Li W, Machule D, Gao C and DenBesten PK. Activation of recombinant bovine matrix metalloproteinase-20 and its hydrolysis of two amelogenin oligopeptides. *Eur J Oral Sci.* 1999. 107(5):352–359.
- (67) Ryu OH, Fincham AM, Huetal CC. Characterization of recombinant pig enamelysin activity and cleavage of recombinant pig and mouse amelogenins. *J Dent Res.* 1999. 78(3): 743–750.
- (68) Bartlett JD, Ryu OH, Xue J, Simmer JP, Margolis HC. Enamelysin mRNA displays a developmentally defined pattern of expression and encodes a protein which degrades amelogenin. *Connect Tissue Res.* 1998. 39(1-3):101–109.
- (69) Moradian-Oldak J, Jimenez I, Maltby D, and Fincham AG. Controlled proteolysis of amelogenins reveals exposure of both carboxy-and amino-terminal regions. *Biopolymers.* 2001. 58(7):606–616.

- (70) Turk BE, Lee DH, Yamakoshi Y. MMP-20 is predominately a tooth-specific enzyme with a deep catalytic pocket that hydrolyzes type V collagen. *Biochemistry*. 2006. 45(2): 3863–3874.
- (71) Bartlett JD, Yamakoshi Y, Simmer J, Nanci A and Smith CE. MMP20 cleaves E-cadherin and influences ameloblast development. *Cells Tissues Organs*, 2011. 194(2-4): 222– 226.
- (72) Srinivas R, Parikka M. Expression and regulation of MMP-20 in human tongue carcinoma cells. *J Dent Res*. 2001. 80(10):1884–1889.
- (73) Besten PK, Punzi JS and Li W. Purification and sequencing of a 21k Da and 25kDa bovine enamel metalloproteinase. *Eur J Oral Sci*. 1998. 106(1): 345–349.
- (74) Stracke JO, Fosang AJ, Last K. Matrix metalloproteinases 19 and 20 cleave aggrecan and cartilage oligomeric matrix protein (COMP). *FEBS Letters*. 2000. 478(1-2):52– 56.
- (75) Eklund L. Expression of collagen XVIII and MMP-20 in developing teeth and odontogenic tumors. *Matrix Biol*. 2004. 23(3):153–161.
- (76) Bartlett JD. Matrix metalloproteinase-20/enamelysin in *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Ed N. D. Rawlings and G. S. Salvesen. Academic Press, Oxford, UK. 2013. 835-840 pages
- (77) Skobe Z, Shi J. Enamelysin (matrix metalloproteinase 20)-deficient mice display an amelogenesis imperfecta phenotype. *J Biol Chem*. 2002. 277 (51): 49598–49604.
- (78) Bartlett JD, Dobeck JM, Tye CE. Targeted p120 catenin ablation disrupts dental enamel development. *PLoS One*. 2010. 5(9)
- (79) Chen C, Lan Y, Baek JA, Gao Y and Jiang R. Wnt/betacatenin signaling plays an essential role in activation of odontogenic mesenchyme during early tooth development. *Dev Biol*. 2009. 334(1):174–185.
- (80) Bartlett JD, Skobe Z, Nanci A and Smith CE. Matrix metalloproteinase 20 promotes a smooth enamel surface, a strong dentino-enamel junction, and a decussating enamel rod pattern. *Eur J Oral Sci*. 2011. 119(1):199–205.
- (81) Smith CE, Richardson A, Hu Y, JD Bartlett, Hu JCC and Simmer JP. Effect of kallikrein 4 loss on enamel mineralization: comparison with mice lacking matrix metalloproteinase 20. *J Biol Chem*. 2011. 286(20): 18149–18160.
- (82) Hu Y, Hu JCC, Smith CE, Bartlett JD and Simmer JP. Kallikrein-related peptidase 4, matrix metalloproteinase 20, and the maturation of murine and porcine enamel. *Eur J Oral Sci*. 2011. 119(1): 217–225.

- (83) Witkop CJ. Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin displasia revisited: problems in classification. *J Oral Path.* 1988. 17(9-10): 547–553.
- (84) Becerik S, Cogulu B, Emingil G, Han T, Hart PS and Hart TC. Exclusion of candidate genes in seven Turkish families with autosomal recessive amelogenesis imperfecta. *Am J Med Gen.* 2009.149(7):.1392–1398.
- (85) Lee SK, Seymen F, Kang HY. MMP20 hemopexin domain mutation in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2010. 89(1): 46–50.
- (86) Gasse B, Karayigit E, Mathieu E, Jung E, Garret A. Homozygous and compound heterozygous MMP20 mutations in amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2013. 92(7):598–603.
- (87) Kim JK, Simmer JP, Hartetal TC. MMP-20mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2005. 42(3):271– 275.
- (88) Ozdemir D, Hart PS, Ryu OH. MMP20 active-site mutation in hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2005. 84(11):1031–1035.
- (89) Papagerakis P, Lin HK, Leeetal KY. Prematures topcodon in MMP20 causing amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2008. 87(1):56–59.
- (90) Wang S, Hu Y, Simmer JP, Seymen F, Estrella NM. Novel KLK4 and MMP20 mutations discovered by whole exome sequencing. *J Dent Res.* 2013. 92(3):266–271.
- (91) Simmer JP, Richardson AS, Smith CE, Hu Y, and Hu JCC. Expression of kallikrein-related peptidase4 in dental and non-dental tissues. *Eur J Oral Sci.* 2011. 119(1):226–233.
- (92) Ryu OH, Hu JCC, Yamakoshi Y. Porcine kallikrein-4 activation, glycosylation, activity, and expression inprokaryotic and eukaryotic hosts. *Eur J Oral Sci.* 2002. 110(5): 358–365.
- (93) Yamakoshi Y, Richardson AS, Nunez SM. Enamel proteins and proteases in Mmp20 and Klk4 null and doublé null mice. *Eur J Oral Sci.* 2011.119(1):206–216.
- (94) Tye CE, Pham CT, Simmer JP and Bartlett JD. DPPI may activate KLK4 during enamel formation.*J Dent Res.* 2009. 88(4):323–327.
- (95) Hart PS, Hart TC, Michalec MD. Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 2004. 41(7): 545–549.
- (96) Fincham AG, Moradian-Oldak J and Simmer JP. The structural biology of the developing dental enamel matrix. *J Structur Biol.* 1999.126(3):270–299.

- (97) Fukumoto S, Kiba T, Hall B. Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts. *J Cell Biol.* 2004.167(5): 973–983.
- (98) Wazen RM, Moffatt P, Zalzal SF, Yamada Y and Nanci A. A mouse model expressing a truncated form of ameloblastin exhibits dental and junctional epithelium defects. *Matrix Biol.* 2009. 28(5):292–303.
- (99) Hart PS, Hart TC, Simmer JP and Wright JT. A nomenclature for X-linked amelogenesis imperfecta. *Arch Oral Biol.* 2002. 47(4): 255–260.
- (100) Wright TJ, Hart PS, Aldred MJ. Relationship of phenotype and genotype in X-linked amelogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res.* 2003. 44(1):72–78.
- (101) Kim JW, Simmer JP, Huetal YY. Amelogenin mutations underlying hypoplastic X-linked amelogenesis imperfecta. *J Dent Res.* 2004. 83(5):378–383.
- (102) Krebsbach PH, Lee SK, Matsuki Y, Kozak CA, Yamada KM and Yamada Y. Full-length sequence, localization, and chromosomal mapping of ameloblastin: a novel tooth specific gene. *J Biol Chem.* 1996. 271(8): 4431–4435.
- (103) Mardh CK, Backman B, Simmons D. Human ameloblastin gene: genomic organization and mutation analysis in amelogenesis imperfecta patients. *Eur J Oral Sci.* 2001.109(1): 8–13.
- (104) T. Uchida, T. Tanabe, M. Fukae, and M. Shimizu. Immunocytochemical and immunochemical detection of a 32 kDa non amelogenin and related proteins in porcine tooth germs. *Arch Histol Cytol.* 1991.54: 527–538.
- (105) Murakami C, Dohi N, Fukae et al M. Immunocytochemical and immunohistochemical study of the 27- and 29-kDa calcium binding proteins and related proteins in the porcine tooth germ. *Biology.* 1997.107(6):485– 494.
- (106) Uchida T, Murakami C, Dohi N, Wakida K, Satoda T and Takahashi O. Synthesis, secretion, degradation, and fate of ameloblastin during the matrix formation stage of the rat incisor as shown by immunocytochemistry and immunocytochemistry using region-specific antibodies. *J Histochem Cytochem.* 1997. 45(10):1329–1340.
- (107) Bortlett JD Simmer JP. Proteinases in developing dental enamel. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999.10 (4):425–441.
- (108) Meredith RW, Gatesy J, Cheng J and Springer MS. Pseudogenization of the tooth gene enamelysin (MMP20) in the common ancestor of extant baleen whales. *Proceedings of The Royal Society.* 2011. 278 (1708):993–1002.
- (109) Hu JCC, Hu Y, Smith CE. Enamel defects and ameloblast-specific expression in Enam knock-out/lacZ knockin mice. *J Biol Chem.* 2008.283(16): 10858–10871.

- (110) Meredith RW, Gatesy G, Murphy WJ, Ryder OA and Springer MS. Molecular decay of the tooth gene enamelin (ENAM) mirrors the loss of enamel in the fossil record of placental mammals. *PLoS Genetics*. 2009. 5 (9).
- (111) Nagano T, Kakegawa A, Yamakoshi Y. Mmp-20 and Klk4 cleavage site preferences for amelogenin sequences. *J Dent Res*. 2009. 88 (9): 823-828.
- (112) Margolis H, Young-Kwak S and Yamazaki H. Role of mineralization inhibitors in the regulation of hard tissue biomineralization: relevance to initial enamel formation and maturation. *Front physiol*. 2014. 5: 339
- (113) Zhu X, Wang X, Chen F, Yan Y, Shang G and Chen W. Role of protein delta homolog 1 in the proliferation and differentiation of ameloblasts. *Mol Med Rep*. 2017. 17(3):3537-3544
- (114) Lu J, Xu YS and Shaw WJ. Phosphorylation and Ionic Strength Alter the LRAP-HAP Interface in the N-terminus. *Biochemistry*. 2013. 52(13)
- (115) Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). *J Dent Int*. 1992. 42(6):411-26
- (116) Barbería E. *Odontopediatría*. Ed Masson. Barcelona. 1995. cap 17: 328-9.
- (117) Uskoković V, Li W and Habelitz S. Biomimetic Precipitation of Uniaxially Grown Calcium Phosphate Crystals from Full-Length Human Amelogenin Sols. *J Bionic Eng*. 2011. 8(2): 114–121.
- (118) Nava A, Bondioli L, Coppa A, Dean C, Rossi PF, Zanolli C. New regression formula to estimate the prenatal crown formation time of human deciduous central incisors derived from a Roman Imperial sample (Velia, Salerno, Italy, I-II cent. CE). *PLoS ONE*. 2017. 12(7)
- (119) Leeuwenhoek A. Microscopical observations of the structure of teeth and other bones. *Phil Trans Royal Soc*. 2001. 12: 1002±1003
- (120) Retzius A. Bemerkungen uÈber den inneren Bau der ZaÈhne, mitbesonderer RuÈcksicht auf dem in Zahnknochen vorkommenden RoÈhrenbau. *Arch Anat Physiol*. 1837; 486±566.
- (121) Preiswerk G. Beitrage zur Kenntniss de Schmelzstrustur bei SaÈugethieren mit besonderer berucksichtigung der Ungulaten. Basel, Switzerland: Akademische Buchhandlung; 1895.
- (122) Pickerill HP. *The Prevention of Dental Caries and Oral Sepsis*. London: Baillibre, Tindall and Cox; 1912.
- (123) Asper H. ber die Braune Retzius'sche Parallelstreifung im Schmelz der menschlichen ZaÈhne. Thesis (doctoral), UniversitaÈ t ZuÈ rich. 1916.
- (124) Gysi A. Metabolism in adult enamel. *Dental Digest*. 1931; 37: 661±668.

- (125) Gustafson G, Gustafson AG. Microanatomy and histochemistry of enamel. In: Miles AEW editor. Structural and Chemical Organization of Teeth. London: Academic Press; 1967. 135±162 pages.
- (126) Risnes S. Enamel apposition rate and the prism periodicity in human teeth. Scand J Dent Res. 1986; 94: 394±404.
- (127) Schour I, Massler M. Studies in tooth development: the growth pattern of human teeth, part 2. J Am Dent Ass. 1940; 27: 1918±1931.
- (128) Kajiyama S. Total number of regular incremental lines in the enamel of human permanent teeth. Nihon U Dent J. 1965; 39: 77±83.
- (129) Takiguchi H. Chronologic relationship of human tooth crown formation. Nihon Univ Dent J. 1966; 40:391±397.
- (130) Schour I. Neonatal line in enamel and dentin of human deciduous teeth and first permanent molar. J Am Dent Assoc. 1936; 23: 1946±1955.
- (131) Boyde A. The structure and development of mammalian enamel. Ph.D. Thesis, University of London. 1964.
- (132) Dean MC. Growth layers and incremental markings in hard tissues; a review of the literature and some preliminary observations about enamel structure in *Paranthropus boisei*. J Hum Evol 1987; 16: 157± 172.
- (133) FitzGerald CM. Do enamel microstructures have regular time dependency? Conclusions from the literatura and a large-scale study. J Hum Evol. 1998; 35:371±386.
- (134) Smith TM. Experimental determination of the periodicity of incremental features in enamel. J Anat. 2006; 208:99±114.
- (135) Hillson S. Tooth Development in Human Evolution and Bioarchaeology. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2014.
- (136) Lacruz RS, Hacia JG, Bromage TG, Boyde A., Lei Y, Xu Y, et al. The circadian clock modulates enamel development. J Biol Rhythms. 2012; 27: 237±245.
- (137) Zheng L, Seon YJ, Mourao MA, Schnell S, Kim D, Harada H, et al. Circadian rhythms regulate amelogenesis. Bone. 2013; 55: 158±165.
- (138) Zheng L, Ehardt L, McAlpin B, About I, Kim D, Papagerakis., et al. The tick tock of odontogenesis. Exp. Cell Res. 2014; 325: 83±89.
- (139) Lacruz RS. Genetic regulation of amelogenesis and implications for hominin ancestors. In: Boughner J. C., Rolian C editors. Developmental Approaches to Human Evolution. New York: John Wiley and Sons; 2016. 61±75

- (140) Simpson SW. Reconstructing patterns of growth disruption from enamel microstructure. In: Hoppa RD, FitzGerald CM, editors. Human growth in the past. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999. 241±263.
- (141) Mahoney P. Human deciduous mandibular molar incremental enamel development. *Am J Phys Anthropol.* 2011; 144:204±214.
- (142) Mahoney P. Incremental enamel development in modern human deciduous anterior teeth. *Am J PhysAnthropol.* 2012; 147: 637±651.
- (143) Mahoney P. Dental fast track: prenatal enamel growth, incisor eruption and weaning in human infants. *Am J Phys Anthropol.* 2015; 156: 407±421.
- (144) Birch W, Dean MC. A method of calculating human deciduous crown formation times and of estimating the chronological ages of stressful events occurring during deciduous enamel formation. *J Forensic Leg Med.* 2014; 22: 127±144.
- (145) Macchiarelli R, Bondioli L, DebeÂnath A, Mazurier A, Tournepiche JF, Birch W, et al. How Neanderthal molar teeth grew. *Nature.* 2006; 444: 748±751.
- (146) Huda T, Bowman JE. Variation in cross-striation number between striae in an archaeological population. *Int J Osteoarchaeol.* 1994; 4:49±52.
- (147) FitzGerald CM, Hillson S. Deciduous tooth growth in an ancient Greek infant cemetery. In: Koppe T, Meyer G, Alt K, editors. Comparative dental morphology. Front Oral Biol. Basel: Karger. 2009.
- (148) Shellis RP. Variations in growth of the enamel crown in human teeth and a possible relationship between growth and enamel structure. *Arch Oral Biol.* 1984; 29: 671±682.
- (149) Dean MC. Extension rates and growth in tooth height of modern human and fossil hominin canines and molars. In: Koppe T, Meyer G, Alt K, editors. Comparative dental morphology. Front Oral Biol. Basel:Karger. 2009. pp. 68±73.
- (150) Guatelli Steinberg D, Bruce A, Floyd BA, Dean MC, Reid D. Enamel extension rate patterns in modern human teeth: Two approaches designed to establish an integrated comparative context for fossil primates. *J Hum Evol.* 2012; 63: 475±486.
- (151) Smith P, Avishai G. The use of dental criteria for estimating postnatal survival in skeletal remains of infants. *J Archaeol Sc.* 2005; 32: 83±89.
- (152) Katzenberg MA, Oetelaar G, Oetelaar J, FitzGerald CM, Yang D, Saunders SR. Identification of historical human skeletal remains: a case study using skeletal and dental age, history and DNA. *Int J Osteoarchaeol.* 2005; 15:61±72.
- (153) Skinner MF, Anderson GS. Individualization and enamel histology: a case report in forensic anthropology. *J Forensic Sc.* 1991; 36:939±948.

- (154) Antoine D, Hillson S, Dean MC. The developmental clock of dental enamel: a test for the periodicity of prism cross-striations in modern humans and an evaluation of the most likely sources of error in histological studies of this kind. *J Anat.* 2009; 214: 45±55.
- (155) Witzel C. Echoes from birthÐmutual benefits for physical and forensic anthropology by applying increment counts in enamel of deciduous teeth for aging. *Anthropol Anz.* 2014; 71(1-2): 87±103.
- (156) Smith T M, Reid D G, Olejniczak A J, Bailey S, Glanz M, Viola B. Dental Development and age at death of Middle Paleolithic juvenile hominin from Obi-Rakhmat Grotto, Uzbekistan. In Condemi S, Weniger GC editors. London-New York: Springer Science + Business Media; 2011. 155±163.
- (157) Stringer CB, Dean MC, Martin RD. A comparative study of cranial and dental development within a recent British sample and among Neandertals. In: De Rousseau CJ editor. New York: Wiley-Liss; 1990. 115±152.
- (158) Dean MC. Tooth microstructure tracks the pace of human life-history evolution. *Proc Biol Sci.* 2006. 273(1603): 2799±2808.
- (159) Witzel C, Kierdorf U, Schultz M, Kierdorf H. Insights from the insideÐHistological Analysis of Abnormal Enamel Microstructure Associated with Hypoplastic Enamel Defects in Human Teeth. *Am J Phys Anthropol.* 2008; 136: 400±414
- (160) Sabel N, Johansson C, KuÈhnisch J, Robertson A, Steiniger F, NoreÂn JG, et al. Neonatal lines in the enamel of primary teethÐA morphological and scanning electron microscopic investigation. *Arch Oral Biol.* 2008; 53(10): 954±963.
- (161) Zanolli C, Bondioli L, Manni F, Rossi P, Macchiarelli R. Gestation length, mode of delivery, and neonatal line-thickness variation. *Hum Biol.* 2011; 83(6): 695±713.
- (162) Seow KW, Young WG, Tsang AKL. A study of primary dental enamel from preterm and full-term children using light and scanning electron microscopy. *Pediatr Dent.* 2005; 27(5): 374±379.
- (163) Dean MC. 2D or not 2D, and other interesting questions about enamel: reply to Macho et al. (2003). *J Hum Evol.* 2004; 46: 633±640.
- (164) Birch W. Incremental growth of deciduous tooth enamel. PhD Thesis, University College London. 2011.
- (165) Birch W, Dean MC. Rates of enamel formation in human deciduous teeth. In: Koppe T, Meyer G, Alt KW, editors. *Comparative Dental Morphology.* *Front Oral Biol.* 2009; 13: 116±120.

- (166) Skinner M, Dupras T. Variation in birth timing and location of the neonatal line in human enamel. *J Forensic Sci.* 1993; 38(6):1383±1390.
- (167) Steinberg G. *What Teeth Reveal about Human Evolution.* Cambridge UK: Cambridge University Press; 2016.
- (168) Birch W, Dean MC. A method of calculating human deciduous crown formation times and of estimating the chronological ages of stressful events occurring during deciduous enamel formation. *J Forensic Legal Med.* 2014. 22:127-144
- (169) Broomell IN, Fischelis P. *Anatomy and histology of the mouth and teeth.* ed. Henry Kimpton; 1913.
- (170) Mahoney P. Human deciduous mandibular molar incremental enamel development. *Am J Phys Anthropol* 2011. 144:204-14.
- (171) Kraus BS, Jordan RE. *The human dentition before birth.* Ed. Henry Kimpton; 1965.
- (172) Kronfeld R. *Dental histology and comparative dental anatomy.* Ed. Henry Kimpton; 1937.
- (173) Lunt RC, Law DB. A review of the chronology of calcification of deciduous teeth. *J Am Dental Assoc* 1974. 89:599-606.
- (174) Sunderland EP, Smith CJ, Sunderland R. A histological study of the chronology of initial mineralisation in the human deciduous dentition. *Arch Oral Biol* 1987. 32:167-74.
- (175) Schour I, Kronfeld R. Tooth ring analysis. IV. Neonatal dental hypoplasia: analysis of the teeth of an infant with injury of the brain at birth. *Arch Pathol* 1938. 26: 471-90.
- (176) Tomes CS. *A manual of dental anatomy human and comparative.* Ed. J and A Churchill; 1914.
- (177) Nomata N. A chronological study on the crown formation of the human deciduous dentition. *Bull Tokyo Med Dental Univ* 1964. 11: 55-76.
- (178) Meyer W. *Meyer's normal histology and histogenesis of the human teeth and associated parts.* Ed J B Lippincott Co.; 1935.
- (179) Kronfeld R. Development and calcification of the human deciduous and permanent dentition. *Bur* 1935. 35:18-25.
- (180) Kronfeld R, Schour I. Neonatal dental hypoplasia. *J Am Dental Assoc* 1939. 26: 18-32.
- (181) Schour I, Massler M. *Studies in tooth development: the growth pattern of human teeth. Part II.* *J Am Dental Assoc* 1940. 27:1918-31.

- (182) Kraus BS. Calcification of the human deciduous teeth. *J Am Dental Assoc* 1959. 59:1128-36.
- (183) Robin CH, Magitot E. Treatise upon the genesis and development of the dental follicles to the epoch of the eruption of the teeth. *Dental Cosmos* 1863. 4:404-13.
- (184) Robin CH, Magitot E. Treatise upon the genesis and development of the dental follicles to the epoch of the eruption of the teeth. *Dental Cosmos* 1861.2:642-51.
- (185) Peirce CN. The development of the teeth, as recognised by the authorities of today. *Dental Cosmos*. 1877.19:399-407.
- (186) Peirce CN. Calcification and decalcification of the teeth. *Dental Cosmos* 1884.26: 449-55.
- (187) Legros C, Magitot E. The origin and formation of the dental follicle. Ed Jansen, McClurg and Co; 1880.
- (188) Tomes CS. A manual of dental anatomy human and comparative. Ed. J and A Churchill; 1889.
- (189) Brady WJ. A chart of the average time of development, eruption and absorption of the teeth. W J Brady; 1924.
- (190) Churchill HR. Human odontography and histology. Lea and Febiger; 1932.
- (191) Wolfe JJ. Teeth in fetal rickets. *Am J Dis Child* 1935. 49: 905-11.
- (192) Mummery JH. The microscopic and general anatomy of the teeth. Ed. Oxford University Press; 1924.
- (193) Turner EP. Crown development in human deciduous molar teeth. *Arch Oral Biol* 1963. 8(52): 3-40.
- (194) Gardner, T.N. et al. Acoustic microscope study of the elastic properties of fluorapatite and hydroxyapatite, tooth enamel and bone. *J Biomech.*1992. 25 , (11):1265 - 1277
- (195) Hong L., Levy S M, Warren JJ, Dawson DV, Bergus GR and Wefel JS. Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects. *Arch. Pediatr. Adolesc Med.* 2005. 159(10): 943-948.
- (196) Line SRP and Novaes PD. (2005). The development and evolution of mammalian enamel: structural and functional aspects. *Braz J Morphol Sci.* 2005 22(2): 67-72.
- (197) Suckling G, Thurley DC and Nelson DGA. (1988). The macroscopic and scanning electron-microscopic appearance and microhardness of the enamel, and the related histological changes in the enamel organ of erupting sheep

- incisors resulting from a prolonged low daily dose of fluoride. 1988. *Arch oral biol.* 33(5):361-373.
- (198) Hu JCC, Chun YHP and Simmer JP. Enamel formation and amelogenesis imperfecta. *Cells Tissues Organs.* 2007. 186(1):78-85.
- (199) Kuscu OO, Sandalli N, Dikmen S, Ersoy O, Tatar L, Turkmen I and Çağlar E. (2013). Association of amoxicillin use and molar incisor hypomineralization in piglets: visual and mineral density evaluation. *Arch oral biol.* 2013. 58(10): 1422-1433
- (200) Mihalaş, E, Matricala L, Chelmuş A, Gheţu N, Petcu A and Paşca, S. (2016). The role of chronic exposure to amoxicillin/clavulanic acid on the developmental enamel defects in mice. *Toxicol Pathol.* 2016. 44(1): 61-70.
- (201) Sahlberg C, Pavlic A, Ess A, Lukinmaa PL, Salmela E and Alaluusua S. (2013). Combined effect of amoxicillin and sodium fluoride on the structure of developing mouse enamel in vitro. *Arch oral biol.* 2013. 58(9): 1155-1164.
- (202) Suckling GW. Developmental defects of enamel: historical and present-day perspectives of their pathogenesis. *Adv Dent Res.* 1989. 3:87–94.
- (203) Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J* 1997. 47:173–182.
- (204) Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. *J Dent Child.* 1991. 58:441–452.
- (205) Slayton RL, Warren JJ, Kanellis MJ, Levy SM, Islam. M. Prevalence of enamel hypoplasia and isolated opacities in the primary dentition. *Pediatr Dent.* 2001. 23(1):32-6.
- (206) Needleman HL et al. Macroscopic enamel defects of primary anterior teeth-types, prevalence and distribution *Pediatric Dentistry.* 1991. 13(4): 208-15.
- (207) Klingberg G, Hagberg C, Noren J, Nietzsche S. Aspects on dental hard tissues in primary teeth from patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Int J paediatr Dent.* 2009. 19(4):282-90.
- (208) Muñoz CS, Silva AP, Solano F, Castells MT, Vicente A and Ruiz AJO. (2018). Effect of antibiotics and NSAIDs on cyclooxygenase-2 in the enamel mineralization. *Sci Rep.* 2018. 8(1): 4132.
- (209) Weerheijm KLMI. Hypomineralisation. *Eur J Paediatr Dent.* 2003. 4:114–20.
- (210) Salanitri S, Seow WK. Developmental enamel defects in the primary dentition: etiology and clinical management. *Aust Dent J.* 2013.58:133–40.

- (211) Shahrbanoo F, Punwwani IC, Sikander A. Eruption pattern in the primary dentition of premature low-birth-weight children J. Dentistry child. 1992; 120-123.
- (212) Silberman SL, Trubman A, Duncan WK, Meydrech EF. A simplified hypoplasia index. J. Public Health Dent. 1990. 50: 282-4.
- (213) Clarkson J, O'Mullane D. A modified DDE Index for use in epidemiological studies of enamel defects. J Dent Res 1989. 68:445-450.
- (214) Casey PH. Growth of low birthweight preterm children. Semin Perinatol 2008; 32(1): 20-27.
- (215) Zaidi I, Thayath, Singh S, Sinha S. Preterm birth: A primary Etiological factor for delayed Oral growth and development. IJCPD. 2015. 8: 215-219
- (216) Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. Aust Dental Journal. 1997. 42: 85-91.
- (217) Rythern M. Preterm infants. Odontological aspects. Swed Dent J Suppl. 2012. (224): 1-106.
- (218) Ong KK, Kenedy K, Castaneda Gutiérrez E. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systemic review. Acta Paediatr 2015. 104: 974-986.
- (219) Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. Aust Dent J 1997; 42(2):85-91.
- (220) Nelson S, Albert JM, Geng C. Increased enamel hypoplasia and very low birthweight infants. J Dent Res 2013. 72:788-94.
- (221) Rythen M, Thilander B, Robertson A. Dento-alveolar characteristics in adolescents born extremely preterm. Eur J Orthod 2013. 35:475-82.
- (222) Paulsson L, Bondemark L, Söderfelt B. Consequences of premature birth on palatal morphology, Dental Occlusion, Tooth-Crown Dimensions and Tooth Maturity and eruption. Angle Orthod. 2004.74 (2).
- (223) Rythen M, Thilander B, Robertson A. Dento-alveolar characteristics in adolescents born extremely. Eur J Orthod. 2014. 35: 475-482.
- (224) Kildane MA, Almeida G, D`Avila A, Guimaraes N, Souza A, Guedes K, Sales J, Almeida MA et al. Stomatognathic evaluation at five years of age in children born premature and at term. BMC Pediatrics. 2015. 15: 27.
- (225) Saavedra-Marbán G, Planells P, Ruiz-Extremera A. Patología orofacial en niños nacidos en condiciones de alto riesgo. Estudio piloto. RCOE. 2004. 9 (2): 151-158.

- (226) Nelson S, Albert JM, Geng C. Increased enamel hypoplasia and very low birthweight infants. *J Dent Res* 2013; 72: 788-794.
- (227) Seow WK, Humphrys C, Tudehope DI. Increased prevalence of developmental dental defects in low-birth-weight children. A controlled study. *Pediatr Dent* 1987. 9:221-225.
- (228) Fearne JM, Bryan EM, Ellman AM, et al. Enamel defects in the primary dentition of children born weighing less than 2000g. *Braz Dent J* 1990; 168:433-437
- (229) Merglova V, Roberova-Ivan R, Zdenek B, Jiri D. The presence of cariogenic and periodontal pathogens in the oral cavity of one-year-old infants delivered preterm with very low birth weights: a case control study. *BMC Oral Health*. 2014. 14: 109.
- (230) Ramos-Gomez FJ, Ng MW. Into the future: keeping healthy teeth caries free: pediatric CAMBRA protocols. *J Calif Dent Assoc*. 2011. 39 (10): 723-33
- (231) American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on management of dental patients with special health care needs. *Pediatr Dent*. 2012. 161-166.
- (232) Sánchez-Molins M, Grau Carbo J, Lischeid Gaig C. Comparative study of the craniofacial growth depending on the type of lactation received. *Eur J Paediatr Dent* .2010. 11: 87-92
- (233) Aine L, Backstrom MC, Maki R, Kuusela AI, Koivisto AM, Ikonen RS et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 403–409.
- (234) Ferrini FR, Marba ST, Gaviao MBO. Oral conditions in very low and extremely low birth weight children. *J Dent Child (Chic)* .2008; 75: 235–242.
- (235) Rythen M, Sabel N, Dietz W, Robertson A, Norén JG. Chemical aspects on dental hard tissues in primary teeth from preterm infants. *Eur J Oral Sci*. 2010. 118: 389-395. 2010
- (236) Franco KM, Line SR, De Moura-Ribeiro MV. Prenatal and neonatal variables associated with enamel hypoplasia in deciduous teeth in low birth weight preterm infants. *J Appl Oral Sci* .2007. 15: 518–523.
- (237) Brogardh-Roth S, Matsson L, Klingberg G. Molar-incisor hypomineralization and oral hygiene in 10- to-12-yr-old Swedish children born preterm. *Eur J Oral Sci*. 2011. 119: 33 –39.
- (238) Seow WK. A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children. *Pediatr Dent* .1996. 18: 379–384.
- (239) Kraus BS Jr. The human dentition before birth. 1st edn, Philadelphia, PA: Lea&Febiger, 1965

- (240) Nelson S, Albert JM, Geng C, et al. Increased enamel hypoplasia and very low birthweight infants. *J Dent Res*. 2013; 72:788–94.
- (241) Seow WK, Humphrys C, Tudehope DI. Increased prevalence of developmental dental defects in low-birth-weight children. A controlled study. *Pediatr Dent* 1987; 9:221–5.
- (242) Lai PY, Seow WK, Tudehope DI, et al. Enamel hypoplasia and dental caries in very low birthweight children: a case controlled study. *Pediatr Dent* 1997; 19:42–9.
- (243) Jacobsen PE, Haubeek D, Henriksen TB, et al. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2014; 122:7–14
- (244) Prokocimer T, Amir E, Blumer S, et al. Birth-weight, pregnancy term, pre-natal and natal complications related to child's dental anomalies. *J Clin Pediatr Dent* 2015. 39(4):371–6.
- (245) Casanova-Rosado AJ, Medina-Solis CE, Casanova-Rosado JF, et al. Association between developmental enamel defects in the primary and permanent dentitions. *Eur J Paediatr Dent* 2011.12:155–158.
- (246) Seow WK, Ford D, Kazoullis S, Newman B, Holcombe T. Comparison of enamel defects in the primary and permanent dentitions of children from a low-fluoride district in Australia. *Pediatr Dent* 2011. 33:207–212.
- (247) Montero MJ, Douglass JM, Mathieu GM. Prevalence of dental caries and enamel defects in Connecticut head start children. *Pediatr Dent* 2003.25:235–239.
- (248) Correa-Faria P, Martins-Junior PA, Viieira-Andrade RG, et al. Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors. *Int J Paediatr Dent* 2013. 23:173–9.
- (249) Kopra DE, Davis EL. Prevalence of oral defect among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year old children. *Pediatr Dent* 1991.113:349–55.
- (250) Wright JT, Carrion IA, Morris C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J Dent Res* 2015. 94(1):52–61.
- (251) Cruvinel VRN, Gravina DBL, Azevedo TDPL, Rezende CSD, Bezerra ACB and Toledo OAD. Prevalence of enamel defects and associated risk factors in both dentitions in preterm and full term born children. *J Appl Oral Sci*. 2012. 20(3):310-317.
- (252) Merheb R, Arumugam C, Lee W, et al. Neonatal serum phosphorus levels and enamel defects in very-low-birth-weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015. 40(6):835-841.

- (253) Vello, MA, Martínez-Costa C, Catala M, Fons J, Brines J and Guijarro-Martínez R. Prenatal and neonatal risk factors for the development of enamel defects in low birth weight children. *Oral Dis.* 2010. 16(3): 257-262.
- (254) Rythen M, Noren JG, Sabel N. Morphological aspects of dental hard tissues in primary teeth from preterm infants. *Int J Paediatr Dent.* 2008. 18:397–406.
- (255) Hong L, Levy SM, Warren JJ. Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary secondary molars: a cohort study. *Caries Res* 2009. 43(5):345–53.
- (256) Skinner M, Dupras T. Variation in birth timing and location of the neonatal line in human enamel. *J Forensic Sci.* 1993. 38:1383–1390.
- (257) Kodaka T, Sano T, Higashi S. Structural and calcification patterns of the neonatal line in the enamel of human deciduous teeth. *Scan Microscopy* 1996. 10:737–744.
- (258) Seow WK, Humphrys C, Tudehope DI. Increased prevalence of developmental dental defects in low birth-weight, prematurely born children: a controlled study. *Pediatr Dent* 1987. 9:221–225.
- (259) Purvis RJ, MacKay GS, Barrie WJM. Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin D deficiency. *Lancet* 1973. 2:811–814.
- (260) Needleman HL, Allred E, Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, Iverson K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatr Dent* 1992.14:158–166.
- (261) Ford D, Seow WK, Kazoullis S, Holcombe T, Newman B. A controlled study of risk factors for enamel hypoplasia in the permanent dentition. *Pediatr Dent* 2009. 31:382–388.
- (262) Elfrink MEC, Moll HA, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VWV, Hofman A et al. Pre- and Postnatal Determinants of Deciduous Molar Hypomineralisation in 6-Year-Old Children. *PLoS ONE.* 2014. 9(7): 1057.
- (263) Taji SS, Seow WK, Townsend GC, Holcombe T. Enamel hypoplasia in the primary dentition of monozygotic and dizygotic twins compared with singleton controls. *Int J Paediatr Dent* 2011. 21:175–184.
- (264) Jacobsen, P. E., Henriksen, T. B., Haubek, D., & Østergaard, J. R. Developmental enamel defects in children prenatally exposed to anti-epileptic drugs. *PloS one.* 2013. 8(3).
- (265) Seow WK, Masel JP, Weir C, Tudehope DI. Mineral deficiency in the pathogenesis of enamel hypoplasia in prematurely born, very low birthweight children. *Pediatr Dent* 1989. 11:297–302.

- (266) Seow WK, Perham S. Enamel hypoplasia in prematurely-born children: a scanning electron microscopic study. *J Pedodont* 1990. 14:235–239.
- (267) Seow WK, Wan A. A controlled study of the morphometric changes in the primary dentition of pre-term, very low birthweight children. *J Dent Res* 2000.79:63–69.
- (268) Seow WK. A study of the development of the permanent dentition in very low birthweight children. *Pediatr Dent* 1996. 18:379–84.
- (269) Seow WK. Effects of preterm birth on oral growth and development. *Aust Dent J* 1997.42:85–91.
- (270) Seow WK, Brown JP, Tudehope IA, O’Callaghan M. Dental defects in the deciduous dentition of premature infants with low birthweight and neonatal rickets. *Pediatr Dent* 1982.6:89–92.
- (271) Nirmala, SVSG, Quadar MA, Veluru S, Tharay N, Kolli NK and Babu MM. Apgar index as a probable risk indicator for enamel defects in primary dentition: A cross sectional study. *J Indian Soc Pedodontic Prev Dent*. 2015. 33(3): 229.
- (272) Oliveira AFB, Chaves AMB and Rosenblatt A. The influence of enamel defects on the development of early childhood caries in a population with low socioeconomic status: a longitudinal study. *Caries res*. 2006. 40(4): 296-302.
- (273) Seow WK, Young WG, Tsang AK, Daley T. A study of primary dental enamel from preterm and full-term children using light and scanning electron microscopy. *Pediatr Dent*. 2005. 27 (5): 374-9.
- (274) Ghanim AM, Morgan MV, Marino RJ, Bailey DL, Manton DJ. Risk factors of hypomineralised second primary molars in a group of Iraqi schoolchildren. *Eur Arch Paediatr Dent*.2012. 13: 111-118
- (275) Bhat M, Nelson KB, Cummins SK, Grether JK. Prevalence of developmental enamel defects in children with cerebral palsy. *J Oral Pathol Med* 1992.21:241–244.
- (276) Lin X, Wu W, Zhang C, Lo ECM, Chu CH, Dissanayaka WL. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in children with cerebral palsy in Beijing, China. *Int J Paediatr Dent* 2011. 21:23–28.
- (277) Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, Plebani A, Polimeni A, Campus G. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent* 2010. 20:119–124.
- (278) Pelaez EO, Lafuente PJ, Garcia PB, Lozano JM, Calvo JCL. Prevalence of dental enamel defects in celiac patients with deciduous dentition: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol* 2008. 106:898–902.

- (279) Bossu M, Bartoli A, Orsini G, Luppino E, Polimeni A. Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *Eur J Paediatr Dent* 2007. 8:31–37.
- (280) Koch MJ, B€uhner R, Pioch T, Sch€arer K. Enamel hypoplasia of primary teeth in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999.13:68–72.
- (281) Oliver WJ, Owings CL. Hypoplastic enamel associated with the nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1963.32:399–406.
- (282) Seow WK, Shepherd R, Ong TH. Oral manifestations of endstage liver disease and liver transplantation: implications for dental management. *J Dent Child* 1991.58:474–480.
- (283) Dhvani B, Ankit A, Sonali K. Enamel renal syndrome with associated amelogenesis imperfecta, nephrolithiasis, and hypocitraturia: A case report. *Imag Sci Dent* 2015. 45: 181-5
- (284) Lakshmi Priya E, Umadevi KM, Ranganathan K. Amelogenesis imperfecta with renal disease - a report of two cases. *J Oral Pathol Med* 2007. 36: 625-8.
- (285) Lubinsky M, Angle C, Marsh PW, Witkop CJ Jr. Syndrome of amelogenesis imperfecta, nephrocalcinosis, impaired renal concentration, and possible abnormality of calcium metabolism. *Am J Med Genet* 1985. 20: 233-43.
- (286) Del Valle EE, Spivacow FR, Negri AL. Citrate and renal stones. *Medicina (B Aires)* 2013. 73: 363-8.
- (287) Purvis RJ, MacKay GS, Barrie WJM. Enamel hypoplasia of the teeth associated with neonatal tetany: a manifestation of maternal vitamin D deficiency. *Lancet* 1973. 2:811–814.
- (288) Patterson M, Davies H. Syphilis (*Treponema pallidum*). In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2011.
- (289) Jaskoll T, Abichaker G, Htet K. Cytomegalovirus induces stage-dependent enamel defects and misexpression of amelogenin, enamelin and dentin sialophosphoprotein in developing mouse molars. *Cells Tissues Organs* 2010. 192:221–239.
- (290) Herman SC, McDonald RE. Enamel hypoplasia in cerebral palsied children. *J Dent Child* 1963. 30:46–49.
- (291) Martinez A, Cubillos P, Jimenez M, Brethauer U, Catalan P, Gonzalez U. Prevalence of developmental enamel defects in mentally retarded children. *J Dent Child* 2002. 69:151–155.
- (292) Seow WK. Enamel hypoplasia in the primary dentition: a review. *J Dent Child* 1991. 58:441–452.

- (293) Wong HM, McGrath C, Lo ECM, King NM. Association between developmental defects of enamel and different concentrations of fluoride in the public water supply. *Caries Res* 2006. 40:481–486.
- (294) Owen LN. The effects of administering tetracyclines to young dogs with particular reference to localisation of the drugs to the teeth. *Arch Oral Biol* 1963. 8:715–717.
- (295) Hong L, Levy SM, Warren JJ, Dawson DV, Bergus GR, Wefel JS. Association of amoxicillin use during early childhood with developmental tooth enamel defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005.159:943–948.
- (296) Nelson S, Albert JM, Lombardi G, et al. Dental caries and enamel defects in very low birthweight adolescents. *Caries Res* 2010.44:509–18.
- (297) Rythen M, Sabel N, Dietz W, et al. Chemical aspects on dental hard tissues in primary teeth from preterm infants. *Eur J Oral Sci* 2010.118:389–95.
- (298) Eastman DL. Dental outcomes of preterm infants. *Newborn Infant Nurs Rev.* 2003. 3(3).
- (299) Ziegler EE, O`Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ, Body composition of the reference fetus Growth. 1976. 40: 329-341.
- (300) Jamieson LM, Armfield JM, Roberts-Thomson KF. Oral health inequalities among Indigenous and non-Indigenous children in the Northern Territory of Australia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006.34:267–276.
- (301) Needleman HL, Allred E, Bellinger D, Leviton A, Rabinowitz M, Iverson K. Antecedents and correlates of hypoplastic enamel defects of primary incisors. *Pediatr Dent* 1992.14:158–166
- (302) Kopra DE, Davis EL. Prevalence of oral defect among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year old children. *Pediatr Dent* 1991.113:349–55.
- (303) Noren JG, Ranggard L, KlienberG G, et al. Intubation and mineralisation disturbances in the enamel of primary teeth. *Acta Odontol Scand* 1993.51:271–5.
- (304) Takaoka LA, Goulart AL, Kopelman BI, et al. Enamel defects in the complete primary dentition of children born at term and preterm. *Pediatr Dent* 2011. 33(2):171–6.
- (305) Alves PV, Ruiz RR. The influence of orotracheal intubation on the oral tissue development in preterm infants. *Oral Health Prev Dent* 2012. 10(2):141–7.
- (306) Pinho JR, Filho FL, THomaz EB, et al. Are low birthweight, intrauterine growth restriction and preterm birth associated with enamel developmental defects *Pediatr Dent* 2012.34:244–8.

- (307) Rythen M, Thilander B, Robertson A. Dento-alveolar characteristics in adolescents born extremely preterm. *Eur J Orthod* 2013.35:475–82
- (308) Jacobsen PE, Haubeek D, Henriksen TB, et al. Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2014.122:7–14.
- (309) Rellán Rodríguez C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*.2008.
- (310) Arteaga-Mancera MP, Rendón-Macías ME, Iglesias-Leboreiro J, Fernández-Zapata I, Ortiz-Maldonado F. Complicaciones por desnutrición y restricción del crecimiento intrauterino en niños prematuros. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014.52(2):204-11
- (311) Hay WW, Thureen PJ, Anderson MS. Intrauterine growth restriction. *NeoReviews*. 2001.2:129e-38.
- (312) Gómez Roig MD, García-Algar O. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? *An Pediatr*. 2011. 75(3):157-60.
- (313) Regnault TRH, Limesand SW, Hay WW. Factors influencing fetal growth. *Neo Rev*. 2001; 6:119-128.
- (314) Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS IV, et al. The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr*. 1986.109: 865–868
- (315) Freeman JM, Nelson KB. Intrapartum asphyxia and cerebral palsy. *Pediatrics*. 1988.82:240–249
- (316) Hegyi T, Carone T, Anwar M, et al. The Apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics*. 1998.101:77–81
- (317) Slayton R, Warren J, Kanellis M, Levy S, Islam M. Prevalence of enamel hypoplasia and isolated opacities in the primary dentition. *Pediatr Dent*. 2001. 23(1):32-6.
- (318) Johnsen D, Krejci C, Hack M, Fanaroff A. *J Dent Res*. 1984. 63(1): 59-64.
- (319) Massoni AC, Chaves AM, Rosenblatt A, Sampaio FC, Oliveira AF. Prevalence of enamel defects related to pre, peri and postnatal factors in a Brazilian population. *Community Dent Health*. 2009. 26(3):143-9.
- (320) Funakoshi Y, Kushida Y and Heida T. Dental observations of low birthweight infants. *Pediatric Dentistry*. 1981. 3: 21-25.
- (321) Kusku OO, Sandalli N, Dikmens S, Ersoy O, Tatar I, Turkem I. Association of amoxicilina use and molar incisor hypomineralization in piglets: visual and mineral density evaluation. *Arch Oral Biol*. 2013. 58:422-33

- (322) Chaves AMB, Rosenblatt A, Oliveira OF. Enamel defects and its relation to life course events in primary dentition of Brazilian children: a longitudinal study. *Community Dent Health*. 2007. 24(1):31–36.
- (323) Masumo Ray, Bardsen Asgeir, Nordrehaug Astrom Anne. Developmental defects of enamel in primary teeth and association with early life course events: a study of 6-36 month old children in Manyara, Tanzania. *BMC Oral Health* 2013, 13:21.
- (324) Norén. Enamel Structure in Deciduous Teeth from Low-Birth-Weight Infants, *Acta Odontologica Scandinavica*. 1983. 41(6): 355-362,
- (325) Aminabadi, Naser Asl; Farahani, Ramin Mostofi Zadeh; Gajan, Esrafil Balayi. Apgar Index as a Correlate of Enamel Defects of Primary Dentition. *Oral Health Prev Dent*. 2008. 6 (4):331-335.
- (326) Nikiforuk G, Fraser D. The etiology of enamel hypoplasia: a unifying concept. *J Pediatr*. 1981. 98(6):888-93.
- (327) Pimlott JF, Howley TP, Nikiforuk G, Fitzhardinge PM. Enamel defects in prematurely born, low birth-weight infants. *Pediatr Dent*. 1985. 7(3): 218-223.
- (328) Ranggård L, Ostlund J, Nelson N, Norén JG. Clinical and histologic appearance in enamel of primary teeth from children with neonatal hypocalcemia induced by blood exchange transfusion. *Acta Odontol Scand*. 1995. 53(2):123-128.
- (329) Brodchel J, Gellissen K, Weber HP. Postnatal development of tubular phosphate reabsorption. *Clin Nephrol*. 1982; 17:163-171.
- (330) Chauhan SS, Sarkar PD. Serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels in preterm babies. *World J Life Sci Med Res*. 2011; 1(3):56.
- (331) Kumar GS, ed. Enamel In Orban's Oral Histology & Embryology. Ed Elsevier. New Delhi, India. 2014. 50-92 pages
- (332) Pugach MK and Gibson CW. Analysis of enamel development using murine model systems: approaches and limitations. *Front Physiol*. 2014. 5: 313.
- (333) Aoba T. Recent observations on enamel crystal formation during mammalian amelogenesis. *Anat Rec*. 1996. 245:208–18.
- (334) Pawlus G, Machoy Z, Gutowska I, Machoy-Mokrzyńska A, Machaliński B. Dynamic evaluation of the rebuilding of the teeth on the basis of analysis of the mineral content over the lifetime. *J Stomatol*. 2004. 57:798–803
- (335) Tsuboi S, Nakagaki H, Takami Y, Eba H, Kirgham J, Robinson C. Magnesium and fluoride distribution in human cementum with age. *Calcif Tissue Int*. 2000. 67:466–71.

- (336) Naranjo Sierra MC. Terminología, clasificación y medición de los defectos en el desarrollo del esmalte. Revisión de literatura. Univ Odontol. 2013. 32(68): 33-44.

