

UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES DE CLÍNICAS ODONTOLÓGICAS

MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS



**TÍTULO**

"Prevalencia de patrones de agenesia dentaria en pacientes con clase III esquelética con y sin fisura labio labio-palatina no sindrómica"

Estudiante: Maialen Aizpuru Arotzena

Tutor: Rosa María Yáñez Vico

Curso: 2023-2024



## **MÁSTER UNIVERSITARIO EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS**

### **COMPROMISO DEONTOLÓGICO PARA LA ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y POSIBLE PUBLICACIÓN DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER (TFM)**

#### **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**ESTUDIANTE:** Maialen Aizpuru Arotzena

#### **TUTOR/TUTORA DEL TFM:**

Rosa María Yáñez Vico

#### **TÍTULO DEL TFM:**

"Prevalencia de patrones de agenesia dentaria en pacientes con clase III esquelética con y sin fisura labio labio-palatina no sindrómica"

**FECHA DE PRIMERA MATRÍCULA:** junio de 2023

**FECHA DE SEGUNDA MATRÍCULA** (en caso de producirse):

### **1. Objeto**

El presente documento constituye un compromiso entre el estudiante matriculado en el Máster en Ciencias Odontológicas y su Tutor/tutora y en el que se fijan las funciones de supervisión del citado trabajo de fin de máster (TFM), los derechos y obligaciones del estudiante y de su/s profesor/es tutor/es del TFM y en donde se especifican el procedimiento de resolución de potenciales conflictos, así como los aspectos relativos a los derechos de propiedad intelectual o industrial que se puedan generar durante el desarrollo de su TFM.

### **2. Colaboración mutua**

El/la tutor/a del TFM y el autor del mismo, en el ámbito de las funciones que a cada uno corresponden, se comprometen a establecer unas condiciones de colaboración que permitan la realización de este trabajo y, finalmente, su defensa de acuerdo con los procedimientos y los plazos que estén establecidos al respecto en la normativa vigente.

### **3. Normativa**

Los firmantes del presente compromiso declaran conocer la normativa vigente reguladora para la realización y defensa de los TFM y aceptan las disposiciones contenidas en la misma.

### **4. Obligaciones del estudiante de Máster**

- Elaborar, consensuado con el Tutor del TFM un cronograma detallado de trabajo que abarque el tiempo total de realización del mismo hasta su lectura.
- Informar regularmente al Tutor del TFM de la evolución de su trabajo, los problemas que se le planteen durante su desarrollo y los resultados obtenidos.
- Seguir las indicaciones que, sobre la realización y seguimiento de las actividades formativas y la labor de investigación, le hagan su tutor del TFM.
- Velar por el correcto uso de las instalaciones y materiales que se le faciliten por parte de la Universidad Complutense con el objeto de llevar a cabo su actividad de trabajo, estudio e investigación.

### **5. Obligaciones del tutor del TFM**

- Supervisar las actividades formativas que desarrolle el estudiante; así como desempeñar todas las funciones que le sean propias, desde el momento de la aceptación de la tutorización hasta su defensa pública.
- Facilitar al estudiante la orientación y el asesoramiento que necesite.

### **6. Buenas prácticas**

El estudiante y el tutor del TFM se comprometen a seguir, en todo momento, prácticas de trabajo seguras, conforme a la legislación actual, incluida la adopción de medidas necesarias en materia de salud, seguridad y prevención de riesgos laborales.

También se comprometen a evitar la copia total o parcial no autorizada de una obra ajena presentándola como propia tanto en el TFM como en las obras o los documentos literarios, científicos o artísticos que se generen como resultado del mismo. Para tal, el estudiante firmará la Declaración de No Plagio del ANEXO I, que será incluido como primera página de su TFM.

## **7. Procedimiento de resolución de conflictos académicos**

En el caso de producirse algún conflicto derivado del incumplimiento de alguno de los extremos a los que se extiende el presente compromiso a lo largo del desarrollo de su TFM, incluyéndose la posibilidad de modificación del nombramiento de tutor, la coordinación del máster buscará una solución consensuada que pueda ser aceptada por las partes en conflicto. En ningún caso el estudiante podrá cambiar de Tutor directamente sin informar a su antiguo Tutor y sin solicitarlo oficialmente a la Coordinación del Máster.

En el caso de que el conflicto persista se gestionará según lo previsto en el SGIC de la memoria verificada.

## **8. Confidencialidad**

El estudiante que desarrolla un TFM dentro de un Grupo de Investigación de la Universidad Complutense, o en una investigación propia del Tutor, que tenga ya una trayectoria demostrada, o utilizando datos de una empresa/organismo o entidad ajenos a la Universidad Complutense de Madrid, se compromete a mantener en secreto todos los datos e informaciones de carácter confidencial que el Tutor del TFM o de cualquier otro miembro del equipo investigador en que esté integrado le proporcionen así como a emplear la información obtenida, exclusivamente, en la realización de su TFM.

Asimismo, el estudiante no revelará ni transferirá a terceros, ni siquiera en los casos de cambio en la tutela del TFM, información del trabajo, ni materiales producto de la investigación, propia o del grupo, en que haya participado sin haber obtenido, de forma expresa y por escrito, la autorización correspondiente del anterior Tutor del TFM.

## **9. Propiedad intelectual e industrial**

Cuando la aportación pueda ser considerada original o sustancial el estudiante que ha elaborado el TFM será reconocido como cotitular de los derechos de propiedad intelectual o industrial que le pudieran corresponder de acuerdo con la legislación vigente.

## **10. Periodo de Vigencia**

Este compromiso entrará en vigor en el momento de su firma y finalizará por alguno de los siguientes supuestos:

- Cuando el estudiante haya defendido su TFM.
- Cuando el estudiante sea dado de baja en el Máster en el que fue admitido.

# ÍNDICE

## 1. INTRODUCCIÓN

- a. Maloclusión de clase III esquelética
  - i. Definición
  - ii. Prevalencia
  - iii. Etiología multifactorial
    - 1. Genética
  - iv. Diagnóstico
    - 1. Cefalométrico
    - 2. Técnicas radiográficas tridimensionales
    - 3. Clasificación fenotípica
  - v. Relación con agenesias dentarias
- b. Agenesias dentarias
  - i. Definición
  - ii. Prevalencia
    - 1. Dentición temporal y permanente
    - 2. Localización geográfica
    - 3. Sexo
    - 4. Tipo de dientes
  - iii. Diagnóstico
    - 1. Diagnóstico precoz en la planificación del tratamiento
    - 2. Diagnóstico rutinario y diagnóstico de ayuda
    - 3. Diagnóstico diferencial con mineralización tardía
  - iv. Asociación a otras anomalías dentarias
  - v. Método Código de Agenesia Dental (Tooth Agensis Code “TAC”)
  - vi. Etiología
    - 1. Factores ambientales
    - 2. Genética: mutaciones de genes específicos
  - vii. Agenesias dentarias en fisurados
- c. Fisura labio labio-palatina
  - i. Definición
  - ii. Prevalencia
  - iii. Desarrollo craneofacial y embriogénesis

- iv. Tipos de fisuras orofaciales
- v. Diagnóstico
  - 1. Clínico
  - 2. Ultrasonografía
- vi. Etiología
  - 1. Factores ambientales
  - 2. Genética
- vii. Alteraciones
  - 1. Asociación con clase III esquelética
  - 2. Agencias dentales
- d. Justificación
- e. Objetivos
  - i. Primario
  - ii. Secundarios
- f. Hipótesis

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

- a. Diseño del estudio
- b. Aspectos éticos
- c. Muestra y criterios de elegibilidad
- d. Variables
- e. Fuentes de datos y medición
- f. Tamaño muestral
- g. Métodos estadísticos

## 3. RESULTADOS

- a. Participantes
- b. Datos descriptivos
- c. Resultados primarios
  - i. Prevalencia de agencias dentarias y patrones de agenesia dentaria más repetidas en individuos con clase III esquelética
- d. Resultados secundarios
  - i. Dientes con mayor prevalencia de agenesia dentaria
  - ii. Asociación entre patrón de agenesia dentaria y gravedad y tipo de fisura orofacial

## 4. DISCUSIÓN

- a. Resultados clave
- b. Sesgos
- c. Limitaciones
- d. Interpretación
- e. Conclusiones

## 5. BIBLIOGRAFÍA

## **TABLAS**

*Tabla 1:* A: nomenclatura de los dientes según la Federación Dental Internacional (FDI). B: valor correspondiente a cada diente ausente

*Tabla 2:* datos descriptivos de los grupos del estudio

*Tabla 3:* todas las combinaciones de códigos TAC que ha habido (patrón de agenesia), frecuencia, %, diente con agenesia y número de dientes con agenesia en cada código en total

*Tabla 4:* todas las combinaciones de códigos TAC que ha habido (patrón de agenesia), frecuencia, %, diente con agenesia y número de dientes con agenesia en cada código por grupos (1 y 2).

*Tabla 5:* frecuencia de TAC y % de los dientes con agenesia por cuadrantes, en individuos sin fisura orofacial y en individuos con fisura orofacial.

*Tabla 6:* número de pacientes con cada tipo de fisura, frecuencia de TAC por cuadrantes, diente con agenesia en cada cuadrante y su prevalencia.

## 1. INTRODUCCIÓN

### Maloclusión de clase III esquelética

La maloclusión es la tercera patología oral más común tras la caries y las enfermedades periodontales dentro de las alteraciones bucales.<sup>1</sup> La maloclusión de la clase III esquelética concretamente, es uno de los problemas más difíciles a los que se enfrentan los ortodoncistas<sup>2</sup> debido a la complejidad de lograr un tratamiento óptimo y por presentar un claro componente genético que determina el pronóstico de este tipo de maloclusiones.<sup>3</sup> Esta maloclusión es una alteración heterogénea y compleja caracterizada por la presencia de una posición mesial mandibular respecto al maxilar y/o a la base craneal. Esto se puede manifestar clínicamente como prognatismo mandibular, como retrognatismo maxilar o como una combinación de ambas condiciones.<sup>4</sup>

En cuanto a la prevalencia de la maloclusión de clase III esquelética, esta es la más baja comparando con la prevalencia de las maloclusiones de clase I y II esqueléticas<sup>5</sup> y en la literatura hay una amplia heterogeneidad en la prevalencia de esta maloclusión esquelética en poblaciones de orígenes étnicos diferentes. Se ha visto que la maloclusión de clase III esquelética es más prevalente en Asia Oriental y en América Central, mientras que en Europa es menos prevalente.<sup>6</sup> Esto se ve reflejado en las prevalencias globales descritas en el estudio de Zhou X y Cols.<sup>4</sup> Según este estudio, en Europa hay una prevalencia global de 4,9% cuando en China hay una de 15,9%.

La etiología de la maloclusión de clase III esquelética es multifactorial. Sin embargo, la genética tiene una fuerte influencia en las alteraciones de las dimensiones esqueléticas craneofaciales que contribuyen al desarrollo de la maloclusión.<sup>7</sup> Se han descrito diversos factores genéticos que contribuyen a la formación de esta condición, habiendo una alta heterogeneidad en los genes involucrados, lo cual puede estar correlacionado con el origen étnico de la población.<sup>3</sup> Por todo ello, son pocas las variantes genéticas reportadas simultáneamente en diferentes poblaciones: *MYO1H*, *GHR*, *FGFR2*, *PARK2* y *FBN3*.<sup>6</sup>

El diagnóstico y la clasificación de la maloclusión de clase III esquelética se basa en gran medida en mediciones cefalométricas. Sin embargo, con estas mediciones no se puede evaluar la morfología craneofacial del individuo con total precisión por lo que se necesita información más detallada y cuantitativa de las estructuras esqueléticas y de los tejidos blandos.<sup>3</sup> Por lo tanto, las técnicas radiográficas tridimensionales y, concretamente, la tomografía computarizada de haz cónico, (CBCT, por sus siglas en inglés) nos facilitan una información detallada sobre tejidos duros y blandos.<sup>8</sup> Esto permite la realización de una clasificación

fenotípica de la maloclusión de clase III esquelética, ya que se ha visto que, dependiendo del grupo étnico del individuo a analizar, hay numerosos fenotipos de clase III esquelética y esta variabilidad depende de la interacción entre unos genes relevantes y factores ambientales. Es decir, hay una alta variabilidad en la morfología facial y en la morfología esquelética de los individuos con esta maloclusión, lo que conlleva a una heterogeneidad en su diagnóstico.<sup>3</sup> Mediante la clasificación fenotípica se puede comprender mejor la etiología genética de la maloclusión, pudiendo desarrollar enfoques de tratamientos más individualizados.<sup>8</sup>

La maloclusión de clase III esquelética se ha asociado a diferentes anomalías dentales dentro de las cuales las más frecuentes son la agenesia dentaria y la microdoncia.<sup>9</sup> La clase III esquelética presenta una relación estrecha con las agenesias dentarias pues se ha visto que, con el aumento de la severidad de hipodoncias, hay una tendencia a tener clase III esquelética en cuanto a la relación esquelética anteroposterior.<sup>10</sup> Esto se debe a que se ha encontrado una correlación negativa entre el número de las agenesias dentales congénitas y las medidas del ángulo ANB en individuos no sindrómicos.<sup>11</sup> Esta asociación hace pensar en que existen factores etiológicos comunes en el desarrollo tanto de agenesias como del maxilar y mandíbula.<sup>11</sup>

### Agnesias dentales

La agnesia dental es la ausencia congénita de uno o más dientes temporales o permanentes y es una de las anomalías dentales más comunes en humanos.<sup>12</sup> Dependiendo del número de ausencias dentales que presenta el paciente, se distinguen dos tipos de agnesias dentales, excluyendo las ausencias de cordales.<sup>13</sup> Se denomina hipodoncia a las agnesias dentales de entre 1 y 5 dientes, mientras que, si hay agnesias de 6 o más dientes, se define como oligodoncia.<sup>14</sup> Puede darse la ausencia de un solo diente e incluso, la falta de desarrollo de toda la dentición.<sup>15</sup> Generalmente, con un 80% de prevalencia, se presentan agnesias de uno o dos dientes, mientras que las agnesias de más de 3 dientes son menos comunes.<sup>16</sup>

La prevalencia de la agnesia dental varía dependiendo del tipo de dentición, grupo étnico, zona geográfica y el sexo del individuo estudiado.<sup>17</sup>

En la dentición primaria, en población europea y japonesa existe una prevalencia de hipodoncias de entre 0,4% y 2,4%, siendo la ausencia de uno o dos incisivos la más común. Además, la ausencia de un diente temporal normalmente indica la ausencia de su sucesor permanente.<sup>17</sup>

En la dentición permanente, la prevalencia general de hipodoncias ronda en torno al 6,4% (5,7%-7,2%), pero varía mucho entre poblaciones diferentes. Por ejemplo, en África se ha encontrado una prevalencia de 13,4%, mientras que en Europa hay una prevalencia del 7%.<sup>16</sup> En cuanto al sexo, aunque los resultados discrepan, en su conjunto no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, presentando una prevalencia similar tanto en hombres como en mujeres.<sup>17</sup>

En cuanto a la localización, las agenesias de los segundos premolares inferiores son las más frecuentes, seguidas, en orden decreciente, de los incisivos laterales superiores, segundos premolares superiores y los incisivos inferiores. Sin embargo, esto también se ve afectado por el grupo étnico de los individuos, siendo más comunes las ausencias del segundo premolar inferior e incisivo lateral superior en la población de origen europeo, mientras que en la población de origen asiático son más frecuentes las ausencias del segundo premolar inferior y del incisivo lateral inferior.<sup>12</sup>

Es muy importante llevar a cabo un diagnóstico temprano de las agenesias dentales puesto que, de esta manera, se tienen en cuenta diferentes opciones de tratamientos desde el inicio y, a su vez, se previene el desarrollo de una maloclusión posterior.<sup>18</sup> Así, se eligen los tratamientos con el mayor éxito posible para cada individuo, siendo estos lo más mínimamente invasivos posibles y además, se eliminan los costos incrementados de aquellos tratamientos que se realizan por un diagnóstico tardío.<sup>18</sup>

El diagnóstico de las agenesias dentarias es clínico y radiográfico, siendo esta última la que va a proporcionar el diagnóstico definitivo.<sup>17</sup> Sin embargo, para llevar a cabo un diagnóstico más completo y seguro de las agenesias dentarias, presentan un diagnóstico rutinario con radiografías panorámicas y periapicales y un diagnóstico de apoyo con historia clínica, modelos de estudio, fotografías intraorales y telerradiografía lateral de cráneo, entre otros.<sup>20</sup> En el diagnóstico clínico, se puede hacer una sospecha clínica de agenesia dental cuando haya alguna de estas situaciones clínicas presente: persistencia de un diente temporal en la arcada dentaria más allá de su periodo fisiológico, que el diente permanente contralateral esté erupcionado y que haya ausencia del diente permanente sin una historia previa de extracción dental por caries, por enfermedad periodontal o por trauma. En el diagnóstico radiográfico, se puede comprobar la existencia de agenesia dental cuando no haya signos de calcificación de la corona aunque siempre se tendrá en cuenta la edad de calcificación o mineralización fisiológica de cada diente de la arcada para no sobreestimar las agenesias.<sup>21</sup>

Según algunos estudios,<sup>22,23,24</sup> las agenesias dentales se han asociado a otras anomalías dentarias como las microdoncias, dientes conoides, hipoplasia del esmalte, erupción ectópica,

transposición y taurodontismo. En concreto, *Baccetti*<sup>22</sup> encontró una asociación significativa entre la agenesia de segundos premolares y otras anomalías como la reducción de tamaño de los incisivos laterales superiores, infraoclusión de los molares temporales, hipoplasia del esmalte y desplazamiento palatino de caninos superiores. *Weide y Cols.*<sup>25</sup> vieron que el taurodontismo y las microdoncias se daban con mayor frecuencia en pacientes que presentaban oligodoncias. Según *Al-Ani y Cols.*,<sup>26</sup> otra anomalía dental común asociada a la hipodoncia es la erupción ectópica de los dientes permanentes. Esto se podría explicar por la falta de guía de erupción que presentan estos dientes ectópicos debido a la ausencia de los dientes adyacentes que normalmente participan como guía de erupción de los dientes ectópicos. Es muy importante saber de la existencia de estas asociaciones porque todas estas condiciones agravan la maloclusión, las alteraciones estéticas y dificultad en el habla, haciendo que sea un tratamiento todavía más complejo.<sup>27</sup>

Para obtener información exacta de una manera más fácil sobre las agenesias dentales que presenta cada individuo simultáneamente, *Wijk y Tan* desarrollaron un método denominado el Código de Agenesia Dental (Tooth Agenesis Code “TAC” en inglés).<sup>28</sup> Mediante este método cada diente con agenesia presenta un valor específico y se asigna una puntuación total para cada cuadrante, reflejando el número y la posición exacta de la agenesia dental en la arcada dentaria.<sup>29</sup> Este método presenta la ventaja principal de que permite un análisis de datos más sencillo comparado con otros métodos existentes, permitiendo un rápido reconocimiento de las agenesias dentales de cada individuo según valores específicos obtenidos. Además, utilizando esta codificación, se pueden responder a preguntas de investigación específicas como puede ser la identificación de patrones de agenesia dentales más frecuentes en individuos con cierta patología o condición médica.<sup>28</sup> Por ejemplo, se han realizado muchos estudios con el fin de evaluar los patrones de agenesia dental en individuos con fisura orofacial para así saber identificar subfenotipos basados en esta asociación. Asimismo, esto permite comprender mejor los factores genéticos involucrados en la etiología de las fisuras labio labio-palatinas<sup>30</sup> y, de esta manera, se realiza un mejor diagnóstico y una mejor planificación del tratamiento.<sup>29</sup>

En cuanto a la etiología de las hipodoncias, es multifactorial, ya que están involucrados factores genéticos, epigenéticos y ambientales.<sup>17</sup>

Encontramos como factores ambientales la toma de medicamentos durante el embarazo (talidomida), enfermedad materna como la rubéola, fumar tabaco y consumir alcohol durante el embarazo, radio y quimioterapia en niños y trauma del proceso alveolar con el germen dental en desarrollo, entre otros.<sup>31</sup> Sin embargo, a pesar de que los citados factores ambientales se

asocian a muchas anomalías craneofaciales, la relación que presentan en el desarrollo de las agenesias dentales no es muy relevante.<sup>17</sup>

Además de los factores ambientales, la genética juega un papel importante en el desarrollo de las agenesias dentales. Este componente genético de las hipodoncias se puede explicar por diversos hechos: mayor frecuencia en individuos de América del Norte que en Europa y Australia (variación étnica) y mayor frecuencia en parientes consanguíneos que en población general.<sup>17</sup> Esta transmisión de hipodoncias en individuos no sindrómicos se puede dar de forma autosómica recesiva o autosómica dominante y se producen aleatoriamente en un individuo o entre familiares. No obstante, los individuos de la misma familia con agenesias dentales presentan alta variabilidad en cuanto a la localización y al número de las mismas.<sup>32</sup>

A pesar de haber más de 300 genes involucrados en el desarrollo dentario, los que están implicados en la producción de agenesias dentales en individuos no sindrómicos son muy pocos.<sup>26</sup> Entre ellos se han visto mutaciones de los siguientes genes: *MSXI* (relacionado a oligodoncias familiares),<sup>33</sup> *PAX9* (asociado a agenesias de primeros molares superiores),<sup>34</sup> *AXIN2* (asociado a agenesias de incisivos superiores y algunas formas de oligodoncias),<sup>35</sup> *EDA* (relacionado con ausencia de incisivos superiores y otras agenesias dentales esporádicas).<sup>36</sup>

Si bien la mayoría de las agenesias dentales se dan en individuos no sindrómicos, existen varias condiciones sindrómicas o médicas estrechamente relacionadas a este tipo de alteración dental como es la presencia de fisura labiopalatina.<sup>17</sup>

### *Fisura labiopalatina*

La fisura orofacial es el trastorno congénito craneofacial más común en humanos<sup>37</sup> que se produce por una falta de fusión de procesos faciales durante periodos críticos de desarrollo embrionario.<sup>38</sup> Estas fisuras se pueden desarrollar como parte de un síndrome o como una alteración aislada, siendo las formas no sindrómicas las más comunes, representando entre el 93% y el 95% de los casos.<sup>37</sup> La fisura orofacial no sindrómica se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos que afectan a los labios (labio hendido) y/o al paladar (paladar hendido) de aproximadamente 1 de cada 700 nacidos vivos.<sup>39</sup> Sin embargo su prevalencia varía entre diferentes poblaciones<sup>40</sup> dependiendo de la localización geográfica y del grupo étnico, siendo más frecuentes en China, Japón y Latinoamérica, mientras que en Israel, Sudáfrica y en el sur de Europa son poco frecuentes.<sup>41</sup> Por ejemplo, en la población asiática hay una prevalencia de 1 por cada 500 nacidos vivos, mientras que en población africana la prevalencia disminuye a 1 por cada 2500 nacidos vivos.<sup>40</sup>

El desarrollo craneofacial es uno de los procesos más complejos en el ser humano que incluye una combinación de interacciones complejas entre señales moleculares y factores de transcripción en el cual presentan un papel importante las células de la cresta neural. Una interrupción temprana en el proceso de embriogénesis entre las semanas 4 y 12 puede resultar en un defecto de fusión de las prominencias faciales, originando algunas anomalías congénitas como son las fisuras orofaciales.<sup>40</sup> El desarrollo mediofacial implica un proceso complejo de iniciación, crecimiento, morfogénesis y fusión de las láminas palatinas primarias y secundarias. Este proceso está controlado por las interacciones epitelio-mesenquimales recíprocas que están reguladas por múltiples vías de señalización y factores de transcripción.<sup>39</sup> Entre la cuarta y la sexta semana de embriogénesis se forman el labio superior y el paladar primario o anterior por la fusión entre los procesos maxilares con el proceso nasal medial. Además, entre la sexta y la décima semana, las láminas palatinas crecen bilateralmente a lo largo de los lados de la lengua y posteriormente, se elevan y se fusionan para formar el paladar secundario o posterior. Por todo ello, el fracaso en cualquier etapa de estos dos procesos resulta en el desarrollo de fisuras orofaciales<sup>39</sup> y da lugar a diferentes tipos de fisuras.<sup>42,43</sup> Hay que destacar que el paladar primario o anterior está constituido por la premaxila, el septum nasal anterior, el labio y el paladar duro que se encuentra por delante del agujero incisivo. A su vez, el paladar secundario o posterior abarca el paladar duro que está detrás del agujero incisivo, el paladar blando y la úvula.<sup>38</sup> Debido a que pueden verse afectados muchos tejidos o estructuras, puede haber fisuras labiales, fisuras palatinas o fisuras labiopalatinas. En presencia de afectación del labio y el paladar primario, a su vez, las fisuras pueden ser unilaterales o bilaterales y las unilaterales izquierdas son el doble de frecuentes que las unilaterales derechas.<sup>44</sup> Aunque el origen embriológico de las fisuras labiales y palatinas es distinto, pero pueden manifestarse las dos fisuras a la vez, llevando a cabo la formación de fisura labiopalatina.<sup>40</sup>

Esta malformación congénita tiene un diagnóstico meramente clínico que se realiza en el momento del nacimiento del niño, ya que las alteraciones morfológicas que produce son muy evidentes.<sup>37</sup> Sin embargo, también se puede llevar a cabo un diagnóstico prenatal de esta anomalía congénita mediante ultrasonografía.<sup>45</sup>

Las fisuras orofaciales pueden desarrollarse por factores ambientales como el consumo de tabaco y alcohol durante el embarazo (teratógenos) o por factores genéticos por mutaciones en algunos genes que presentan un papel crítico en el desarrollo embrionario.<sup>39</sup> Según la literatura, los genes responsables de la formación de fisura orofacial son los siguientes: IRF6, MAFB, ARHGAP29, 8q24, VAX1 y PAX7, siendo el gen IRF6 el más frecuentemente detectado en población asiática y el 8q24 en la población europea.<sup>37</sup>

La presencia de esta anomalía congénita puede producir alteraciones en el habla, en la succión, en la alimentación, infecciones del oído, deformidad facial, maloclusión y problemas psicológicos, entre otros.<sup>45</sup> La mayoría de los individuos con fisura orofacial suelen presentar la maloclusión de clase III esquelética por falta de desarrollo del maxilar, que puede ser ocasionada por diversas causas que afectan negativamente a su crecimiento.<sup>46</sup> Según *Shetye y Cols.*<sup>47</sup> a los 5 años de edad, la mayoría de los individuos tratados con fisura labio-palatina unilateral presentan una retrusión y un estrechamiento del tercio medio facial, con una maloclusión de clase III esquelética por presentar un maxilar poco desarrollado en los tres planos del espacio. No obstante, hay múltiples factores que pueden contribuir al subdesarrollo del maxilar. Primero, puede ser por un defecto intrínseco durante el desarrollo embrionario que conduce a la formación de fisura y consecuentemente, a la hipoplasia de los tejidos palatinos asociados que varía según el tipo y la gravedad de la fisura. Segundo, también se puede asociar a una causa genética, al patrón facial heredado de ambos padres. Por último, las retracciones cicatriciales generadas por la cirugía primaria correctiva pueden inhibir el crecimiento del maxilar, resultando en hipoplasia maxilar. *Vyas y Cols.*<sup>45</sup> analizaron la relación del crecimiento del maxilar con la severidad inicial de la fisura labio-palatina unilateral, la historia familiar de clase III y el estado del incisivo lateral superior. Según este estudio, la agenesia del incisivo lateral superior del lado de la fisura y la historia familiar de clase III esquelética pueden ser indicativos del deficiente crecimiento del maxilar.

A su vez, estos individuos suelen presentar problemas dentales como son las agenesias dentarias y alteraciones en el patrón de erupción.<sup>48</sup> Se ha visto que la frecuencia de hipodoncia en pacientes con fisura orofacial, tanto en la región de fisura como en la región de fuera de fisura, aumenta significativamente en comparación con la de la población general,<sup>49</sup> siendo hasta 7 veces mayor su incidencia<sup>50</sup> y con una prevalencia de entre 9,3% y 40,4% en dentición permanente.<sup>51</sup> Asimismo, la agenesia más común en estos individuos es la del incisivo lateral superior del lado de la fisura orofacial, con una prevalencia de entre el 56,1% y 74%, mientras que la prevalencia de agenesia dentaria fuera de la región de la fisura es del 27%, afectando con mayor frecuencia a los segundos premolares superiores.<sup>48</sup>

Además, según algunos estudios, la agenesia dental puede compartir una etiología genética común con la fisura orofacial.<sup>52,53</sup> En el estudio de *Van den Boogaard y Cols.*<sup>54</sup> se ha encontrado una relación genética entre las agenesias dentales y las fisuras orofaciales por la identificación de mutaciones en el gen *MSX1*, produciendo un fenotipo combinado o mixto. Igualmente, *Seo y Cols.*<sup>55</sup> vieron que las alteraciones en los genes *MSX1* y *PAX9* estaban asociadas tanto a las

agenesias dentales dentro y fuera de la zona de fisura como al defecto local del tejido en la fisura.

Sin embargo, las hipodoncias en estos individuos también pueden ser la consecuencia física del propio defecto de la fisura por haber deficiente tejido mesenquimal y deficiente irrigación sanguínea<sup>56</sup> o por una intervención quirúrgica temprana que produce cicatrices hipertróficas en el individuo.<sup>57</sup> Las intervenciones quirúrgicas que se realizan en la fase inicial de la formación dental pueden ser responsables de la agenesia dental en el área de fisura y los procedimientos quirúrgicos que más pueden influir a la formación dental son la periostoplastia temprana, el injerto ósea primario y el cierre neonatal del paladar duro.<sup>58</sup>

Por todo ello, hoy en día es un reto establecer la causa de la agenesia dental en pacientes con fisura labiopalatina. No obstante, el patrón de agenesia dental que presentan estos individuos puede proporcionar información relevante acerca de su causa.

## **JUSTIFICACIÓN**

La maloclusión de clase III esquelética presenta una etiología multifactorial, pero la genética juega un papel muy importante en su desarrollo, puesto que se han descrito diversos factores genéticos que contribuyen a su manifestación. Aunque haya alta heterogeneidad de genes involucrados en la formación de esta maloclusión, se han reportado algunas variantes genéticas simultáneamente en diferentes poblaciones: *MYO1H*, *GHR*, *FGFR2*, *PARK2* y *FBN3*.<sup>6</sup> Según la literatura, esta maloclusión está asociada a la presencia de ciertas enfermedades y condiciones médicas como es la fisura labio labio-palatina<sup>46</sup> y a una mayor prevalencia de agenesias dentarias.<sup>9,10,11</sup> Asimismo, según algunos estudios, las agenesias dentales y las fisuras orofaciales presentan una etiología genética común puesto que se han descrito mutaciones en unos genes específicos como son el *MSX1* y el *PAX9*, tanto en individuos con agenesias dentales como en individuos con fisura labio-labiopalatina.<sup>54,59,60</sup> Hasta la fecha y nuestro conocimiento, no se han realizado estudios comparativos de prevalencia de patrones agenesias dentarias con el método TAC que aborde de manera integral las variables de clase III esquelética y fisura orofacial. Sin embargo, debido a su estrecha relación, al combinar estas variables vamos a entender mejor la relación que hay entre ellas, siendo esto imprescindible para poder llevar a cabo un tratamiento exitoso e íntegro en estos individuos. Asimismo, es muy importante considerar a los individuos fisurados en este estudio para poder minimizar el impacto de las agenesias dentarias en su calidad de vida, implementando programas de detección temprana y tratamientos.

## **OBJETIVOS**

Por todo ello, el objetivo primario de este estudio es determinar la prevalencia de distintos patrones de agenesia dentaria en pacientes con clase III esquelética con y sin fisura labio labio-palatina no sindrónica. Los objetivos secundarios son; 1) ver si hay asociación entre la lateralidad de la agenesia dentaria y el lado de fisura orofacial y 2) ver si hay asociación entre el patrón de agenesia dentaria que presentan los individuos con fisura orofacial y la extensión de fisura orofacial.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis nula planteada es que no van a haber diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de patrones de agenesia dentaria en individuos con clase III esquelética entre los que tienen fisura labio labio-palatina y los que no la tienen.

La hipótesis alternativa es que existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de patrones de agenesia dentaria en individuos con clase III esquelética entre los que tienen fisura labio-labiopalatina y los que no la tienen.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Este trabajo es un estudio transversal y descriptivo desarrollado siguiendo la guía de reporte STROBE (*STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of cross-sectional studies*) para estudios observacionales. Se recopilieron todos los datos entre octubre de 2023 y enero de 2024 en el grupo de investigación Biología Craneofacial: Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial de la Universidad Complutense de Madrid.

### Aspectos éticos

El protocolo de investigación forma parte del proyecto “Subfenotipado de la fisura labiopalatina unilateral ajustado a la población española” aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico San Carlos (Ref. 21/494-E).

### Muestra y criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión y exclusión del grupo 1:

#### Criterios de inclusión:

- Origen caucásico
- Clase III esquelética con  $ANB \leq 0^\circ$
- Mayores de 9 años con un mínimo detectable de calcificación de todos los dientes
- Ausencia de trauma facial severo

#### Criterios de exclusión:

- Registros radiográficos de baja calidad
- Historia de extracciones dentarias

Criterios de inclusión y exclusión del grupo 2:

#### Criterios de inclusión:

- Origen caucásico
- Clase III esquelética con  $ANB \leq 0^\circ$  y/o WITS <1mm en niños y WITS <0mm en niñas.
- Mayores de 9 años con un mínimo detectable de calcificación de todos los dientes.

- Pacientes no sindrómicos con fisura labio labio-palatina tanto unilateral como bilateral.
- Ausencia de trauma facial severo

Criterios de exclusión:

- Registros radiográficos de baja calidad
- Falta de firma de consentimiento informado

Tras la aplicación de los criterios de exclusión e inclusión, se selecciona una muestra de 200 pacientes de origen español que se divide en 2 grupos. El primer grupo (grupo 1) pertenece a 138 pacientes españoles con clase III esquelética y el segundo grupo (grupo 2) está formado por 62 pacientes españoles con clase III esquelética y fisura labio labio-palatina no sindrómica.

Fuentes de datos y medición

Se obtuvieron ortopantomografías de todos los individuos que formaban parte de la muestra a estudiar para ver la presencia o ausencia de agenesias dentales. El criterio diagnóstico para clasificarlo como agenesia fue la ausencia congénita del diente permanente, definido radiográficamente como la ausencia de formación de cripta o ausencia de mineralización de corona a partir de los 9 años. La medición de cada ortopantomografía se llevó a cabo una sola vez por un operador previamente calibrado y entrenado en la detección de agenesias dentales en las radiografías panorámicas. En cada ortopantomografía se recogió el número de los dientes ausentes según la nomenclatura FDI y posteriormente, para la identificación de patrones de agenesia dental se utilizó el método llamado Código de Agenesia Dental, en inglés Tooth Agensis Code (TAC),<sup>28</sup> un sistema binario enfocado en el reconocimiento de patrones de agenesia dental en el cual se representa la ausencia (0) o presencia (1) de agenesia, además de asignar un valor único a cada tipo de diente ausente (*Tabla 1*). Del mismo modo, consiste en la asignación de un valor numérico a cada uno de los cuatro cuadrantes (Q1, Q2, Q3 y Q4) en la dentición. La suma de los valores únicos de cada diente ausente de cada cuadrante, denominado TAC del cuadrante, permite el reconocimiento del patrón de agenesia del cuadrante, mientras que el TAC de toda la dentición está compuesto por los TAC de cada cuadrante. Basándonos en la tabla, un cuadrante sin agenesia dental tiene un valor de TAC=0 y un cuadrante con agenesia dental completa tiene un TAC=225. Por ejemplo, un TAC de toda la dentición por cuadrantes se representa como TAC=2.0.4.16, correspondiendo el número 2 al

primer cuadrante (agenesia del 12), el 0 al segundo cuadrante (no agenesia), el 4 al tercer cuadrante (agenesia del 33) y el 16 al cuarto cuadrante (agenesia del 45).

<b>A</b>	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>B</b>	128	64	32	16	8	4	2	1	1	2	4	8	16	32	64	128
<b>A</b>	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

*Tabla 1: A: nomenclatura de los dientes según la Federación Dental Internacional (FDI). B: valor correspondiente a cada diente ausente*

### Variables

Como variables independientes tenemos 2 grupos que se clasifican en función de la presencia o ausencia de fisura orofacial: españoles no fisurados y españoles fisurados. Como variables dependientes se encuentran la prevalencia de distintos patrones de agenesia dentaria y el tipo de fisura orofacial. Hay diferentes tipos de fisuras dependiendo de la extensión y lateralidad. Según la extensión, las fisuras pueden ser labiales (FL), labio-palatinas (FLP) o palatinas (FP). A su vez, las labiales y labio-palatinas pueden ser unilaterales (derecha o izquierda) o bilaterales.

Asimismo, tenemos tres variables de confusión como la edad, el sexo y la presencia de fisura orofacial.

### Tamaño muestral

Se realizó la estimación del tamaño muestral considerando estudios previos de prevalencia de agenesias en individuos con y sin fisura.<sup>61,62</sup> Para estimar la prevalencia en nuestra población, se aplicaron el *nivel de significación* o *error  $\alpha$*  de 5% (0,05), la *potencia estadística* o  $1 - \beta$  de 80% y a *dos colas*. Se calculó un tamaño muestral de 32 por grupo.

### Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó usando el software estadístico SPSS. Se utilizaron códigos de agenesia dentaria y porcentajes para clasificar las agenesias dentarias. Para ver si la muestra cumplía con una distribución normal se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó el método de estratificación según el género, la presencia de fisura y el tipo de fisura para

controlar el sesgo de confusión. A fin de saber si existían diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de distintos tipos de patrones de agenesia dentaria entre los individuos con y sin fisura labio labio-palatina se realizó el test estadístico Chi-Cuadrado. A su vez, con el objetivo de ver la asociación entre el patrón de agenesia dentaria y la extensión y el tipo de fisura se aplicó el test estadístico Chi-Cuadrado, el cual nos aporta la prueba de asociación lineal por lineal.

### 3. RESULTADOS

#### Participantes

Un total de 200 individuos (111 hombres y 89 mujeres) con clase III esquelética participaron en el estudio, de los cuales 138 pacientes no presentaban fisura orofacial y 62 pacientes presentaban diferentes tipos de fisuras orofaciales. Todos los participantes elegidos fueron analizados, obteniendo las agenesias y patrones de agenesias de los 200 individuos.

#### Datos descriptivos

Todos los individuos que participaron en el estudio fueron españoles y se analizaron sus ortopantomografías tomadas mínimo con 9 años de edad para descartar la posibilidad de mineralización tardía.

En la *Tabla 2* se resumen los datos descriptivos de ambos grupos. El grupo 1 pertenece a los pacientes no fisurados en el cual el 57,97% de los individuos eran hombres y el 42,03% mujeres. El grupo 2 pertenece a los pacientes fisurados en el cual el 49,18% de los individuos eran hombres y el 50,82% eran mujeres. Todos ellos presentaban algún tipo de fisura y a cada tipo de fisura se le asignó un número: 0: no fisurados, 1: fisura labio-palatina unilateral izquierda (FLPUI), 2: fisura labio-palatina unilateral derecha (FLPUD), 3: fisura labio-palatina bilateral (FLPB), 4: fisura palatina (FP), 5: fisura labial unilateral izquierda (FLUI), 6: fisura labial unilateral derecha (FLUD), 7: fisura labial bilateral (FLB).

Todos los individuos de ambos grupos eran mayores de 9 años.

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Origen</b>	<b>Sexo</b>	<b>Fisura</b>	<b>Tipo fisura</b>
<b>1</b>	138 individuos	100% España	57,97% hombres (0) y 42,03% mujeres (1)	100% no fisurados (0)	0: 100%
<b>2</b>	62 individuos	100% España	49,18% hombres (0) y 50,82% mujeres (1)	100% fisurados (1)	1: 25,81% 2: 0% 3: 19,35% 4: 3,23% 5: 27,42% 6: 11,29% 7: 12,90%

*Tabla 2: datos descriptivos de los grupos del estudio*

### Resultados principales

Con el método de estratificación, estratificando los resultados según el género, la presencia de fisura y el tipo de fisura se pudo controlar su efecto confusor. En cuanto al género, se obtuvieron valores de  $p \geq 0,05$  (Q1  $p=0,427$ , Q2  $p=0,336$ , Q3  $p=0,518$  y Q4  $p=0,341$ ), por lo que se descartó su efecto confusor. En relación con la presencia y ausencia de fisura orofacial, se obtuvieron valores de  $p < 0,05$  en Q1 ( $p < 0,01$ ), Q2 ( $p < 0,01$ ) y Q3 ( $p=0,035$ ), por lo que ésta actuaría como una variable de confusión. No obstante, estratificando los resultados según la ausencia o presencia de fisura orofacial, se pudo controlar su efecto confusor. El efecto del tipo de fisura también se pudo controlar de esta manera, pues en el Q2 se obtuvo una  $p=0,032$ , considerando así el tipo de fisura como una variable de confusión.

### ***Prevalencia de diferentes patrones de agenesia dentaria en individuos con clase III esquelética con y sin fisura labio labio-palatina***

En la *Tabla 3* se muestran todas las combinaciones de los Códigos de Agenesia Dental que ha habido en total (los dos grupos en conjunto) y en la *Tabla 4* por grupos (no fisurados y fisurados). En total, en individuos con clase III esquelética se observaron 39 códigos diferentes, predominando el TAC 0.0.0.0 (ausencia de agenesia dentaria) con una prevalencia de 69,5%, seguido por el TAC 0.2.0.0 (agenesia del 22) (prevalencia de 4,5%), 2.2.0.0 (agenesia del 12 y 22) (prevalencia de 3%), 16.16.16.16 (agenesia del 15, 25, 35 y 45) (prevalencia de 2,5%) y 2.0.0.0 (agenesia del 12) (prevalencia de 1,5%), entre otros.

Considerando a ambos grupos por separado, en el grupo de no fisurados se detectaron 15 combinaciones diferentes de códigos TAC y en el grupo de fisurados se registraron 28. Por lo tanto, en los individuos con fisura orofacial, a pesar de que había menos individuos pertenecientes a este grupo, se detectaron más combinaciones de códigos TAC que en los individuos sin fisura orofacial, habiendo 13 combinaciones de patrones de agenesia dentaria más que en los no fisurados.

El código que mayor prevalencia presentó (84,78% en no fisurados y 35,48% en fisurados) fue el 0.0.0.0, es decir, ausencia de agenesia dentaria. Además de este código, en el grupo de no fisurados, los códigos más repetidos fueron los siguientes: 16.16.16.16 (3,62%) (agenesia del 15, 25, 35 y 45), 2.0.0.0 (2,17%) (agenesia del 12) y 0.0.16.16 (1,45%) (agenesia del 35 y 45),

mientras que en los fisurados fueron el 0.2.0.0 (14,52%) (agenesia del 22), el 2.2.0.0 (8,06%) (agenesia del 12 y 22) y el 18.18.0.0 (3,23%) (agenesia del 12, 15, 22 y 25).

Tras la aplicación de la prueba Chi-Cuadrado con el fin de ver si había diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de patrones de agenesia dentaria entre individuos fisurados y no fisurados, se obtuvo un valor  $p < 0,01$ . Por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula, habiendo diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de patrones de agenesia dentaria en individuos con clase III esquelética entre los que tienen fisura labio labio-palatina y los que no la tienen.

	TAC toda la arcada	Frecuencia	%	Diente con agenesia	Número de dientes con agenesia
<b>Total (grupo 1 + 2)</b>	0.0.0.0	139	69,5%	-	0
	2.2.0.0	6	3%	12, 22	2
	0.16.0.0	2	1%	25	1
	0.0.16.0	2	1%	35	1
	16.16.16.16	5	2,5%	15, 25, 35, 45	4
	2.0.0.0	3	1,5%	12	1
	0.0.16.16	2	1%	35, 45	2
	16.16.0.0	1	0,5%	15, 25	2
	0.4.0.0	1	0,5%	21, 23	2
	2.2.16.16	1	0,5%	12, 22, 35, 45	4
	16.16.16.0	1	0,5%	15, 25, 35	3
	16.0.0.0	1	0,5%	15	1
	16.16.0.16	1	0,5%	15, 25, 45	3
	0.0.0.16	1	0,5%	45	1
	2.2.8.8	1	0,5%	12, 22, 34, 44	4
	0.2.0.0	9	4,5%	22	1
	18.18.0.0	2	1%	12, 15, 22, 25	4
	0.3.0.0	1	0,5%	21, 22	2
	1.1.0.0	1	0,5%	11, 21	2
	1.8.0.0	1	0,5%	11, 24	2
1.9.0.0	1	0,5%	11, 21, 24	3	

2.3.0.0	1	0,5%	12, 21, 22	3
3.0.0.0	1	0,5%	11, 12	2
3.0.1.1	1	0,5%	11, 12, 31, 41	4
4.4.0.0	1	0,5%	13, 23	2
0.4.62.0	1	0,5%	23, 32, 33, 34, 35, 36	6
8.2.8.0	1	0,5%	14, 22, 34	3
1.1.7.0	1	0,5%	11, 21, 31, 32, 33	5
16.2.0.0	1	0,5%	15, 22	2
18.0.0.0	1	0,5%	12, 15	2
2.16.0.0	1	0,5%	12, 22, 25	3
2.18.0.0	1	0,5%	12, 22, 25	3
2.22.0.0	1	0,5%	12, 22, 23, 25	4
24.0.0.0	1	0,5%	14, 15	2
3.16.2.2	1	0,5%	11, 12, 25, 32, 42	5
3.24.8.32	1	0,5%	11, 12, 24, 25, 34, 46	6
50.34.0.0	1	0,5%	12, 15, 16, 22, 26	5
16.2.16.16	1	0,5%	15, 22, 35, 45	4
16.18.17.17	1	0,5%	15, 22, 25, 31, 35, 41, 45	7

*Tabla 3: todas las combinaciones de códigos TAC que ha habido (patrón de agenesia), frecuencia, %, diente con agenesia y número de dientes con agenesia en cada código en total.*

	<b>TAC toda la arcada</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Diente con agenesia</b>	<b>Número de dientes con agenesia</b>
<b>Grupo 1 (N=138)</b>	0.0.0.0	117	84,78%	-	0
	16.16.16.16	5	3,62%	15, 25, 35, 45	4
	2.0.0.0	3	2,17%	12	1
	0.0.16.16	2	1,45%	35, 45	2
	16.16.0.0	1	0,72%	15, 25	2
	0.4.0.0	1	0,72%	21, 23	2
	2.2.16.16	1	0,72%	12, 22, 35, 45	4
	2.2.0.0	1	0,72%	12, 22	2
	16.16.16.0	1	0,72%	15, 25, 35	3
	16.0.0.0	1	0,72%	15	1
	0.16.0.0	1	0,72%	25	1
	16.16.0.16	1	0,72%	15, 25, 45	3
	0.0.0.16	1	0,72%	45	1
	2.2.8.8	1	0,72%	12, 22, 34, 44	4
	0.0.16.0	1	0,72%	35	1
<b>Grupo 2 (N=62)</b>	0.0.0.0	22	35,48%	-	0
	0.2.0.0	9	14,52%	22	1
	2.2.0.0	5	8,06%	12, 22	2
	18.18.0.0	2	3,23%	12, 15, 22, 25	4
	0.0.16.0	1	1,61%	35	1
	0.3.0.0	1	1,61%	21, 22	2
	1.1.0.0	1	1,61%	11, 21	2
	0.16.0.0	1	1,61%	25	1
	1.8.0.0	1	1,61%	11, 24	2
	1.9.0.0	1	1,61%	11, 21, 24	3
	2.3.0.0	1	1,61%	12, 21, 22	3
	3.0.0.0	1	1,61%	11, 12	2
	3.0.1.1	1	1,61%	11, 12, 31, 41	4
	4.4.0.0	1	1,61%	13, 23	2

	0.4.62.0	1	1,61%	23, 32, 33, 34, 35, 36	6
	8.2.8.0	1	1,61%	14, 22, 34	3
	1.1.7.0	1	1,61%	11, 21, 31, 32, 33	5
	16.2.0.0	1	1,61%	15, 22	2
	18.0.0.0	1	1,61%	12, 15	2
	2.16.0.0	1	1,61%	12, 22, 25	3
	2.18.0.0	1	1,61%	12, 22, 25	3
	2.22.0.0	1	1,61%	12, 22, 23, 25	4
	24.0.0.0	1	1,61%	14, 15	2
	3.16.2.2	1	1,61%	11, 12, 25, 32, 42	5
	3.24.8.32	1	1,61%	11, 12, 24, 25, 34, 46	6
	50.34.0.0	1	1,61%	12, 15, 16, 22, 26	5
	16.2.16.16	1	1,61%	15, 22, 35, 45	4
	16.18.17.17	1	1,61%	15, 22, 25, 31, 35, 41, 45	7

*Tabla 4: todas las combinaciones de códigos TAC que ha habido (patrón de agenesia), frecuencia, %, diente con agenesia y número de dientes con agenesia en cada código por grupos (1 y 2).*

### Resultados secundarios

#### ***Dientes con mayor prevalencia de agenesia dentaria***

En la Tabla 5 se puede ver el % de los dientes con agenesia por cuadrantes, en individuos sin fisura orofacial y en individuos con fisura orofacial. De este modo, se sabe cuáles son los dientes que mayor prevalencia de agenesia dentaria presentan.

En el grupo de no fisurados (grupo 1), se observaron agenesias de los segundos premolares inferiores (prevalencia de 7,2%), segundos premolares superiores (6,5%), incisivo lateral superior derecho (4,6%), incisivo lateral superior izquierdo (2,2%), primer premolar inferior izquierdo y canino superior izquierdo (0,7%). Sin embargo, en el grupo de fisurados (grupo 2), en los cuadrantes 1 (Q1) y 2 (Q2), los dientes con más agenesias fueron los incisivos laterales superiores (el 12 con una prevalencia de 14,52% y el 22 con una prevalencia de 27,42%).

Además de las agenesias de los incisivos laterales superiores, en el Q1, también se observaron otras agenesias con la misma prevalencia como la agenesia del 11 y 12 conjuntamente, del 15 y del 12 y 15 conjuntamente (4,84%). No obstante, en el Q2, estos fueron los dientes que más agenesias presentaron: el 22 y 25 conjuntamente (8,06%), el 25 (4,84%) y el 21 y 22 conjuntamente (3,23%). Considerando los dos cuadrantes restantes de los individuos fisurados, en el Q3 los dientes que más agenesia presentaron fueron el 32 (3,23%) y el 35 (3,23%) y en el Q4, el 42 (3,23%). En general, tanto en el grupo de fisurados como en el de no fisurados, se pudo observar que los dientes que más agenesia presentaron fueron los segundos premolares inferiores y superiores y los incisivos laterales superiores. Asimismo, en el grupo de fisurados hubo una prevalencia muy marcada de las agenesias de los incisivos laterales superiores, coincidiendo con la zona de la arcada superior que más puede afectar la presencia de la fisura orofacial.

Se aplicó la prueba estadística de Chi-Cuadrado con el objetivo de saber si existían diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de distintos tipos de agenesias dentarias entre los individuos sin fisura orofacial y los individuos con fisura orofacial. En el Q1 y Q2 se obtuvo una  $p < 0,01$ , en el Q3  $p = 0,035$  y en el Q4  $p = 0,05$ . Por lo tanto, en los Q1, Q2 y Q3 había diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de distintos tipos de agenesias dentarias dependiendo de si el individuo presentaba fisura orofacial o no.

En cuanto a la prevalencia de no agenesias dentarias en los individuos sin fisura orofacial rondó en torno a 90% en todos los cuadrantes, mientras que en los individuos con fisura orofacial este porcentaje disminuyó en los dos cuadrantes de la arcada superior, presentando una prevalencia de no agenesias dentarias de 58,06% en el Q1 y una de 43,55% en el Q2. Sin embargo, en el Q3 hubo una prevalencia de 85,48% y en el Q4 una de 90,32%. Todo esto demuestra que los individuos con fisura orofacial presentan más agenesias que aquellos individuos sin fisura orofacial, debido sobre todo al aumento de agenesias dentarias de la arcada superior.

G r u p o	Cuad rante (Q)	TAC frecuencia																	Diente con agencia (FDI) y %
		0	1	2	3	4	6	8	16	17	18	19	22	24	32	34	48	50	
1	Q1	1 2 3	0	6	0	0	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>No agencia:</b> 89,1% <b>12:</b> 4,6% <b>15:</b> 6,5%
	Q2	1 2 5	0	3	0	1	0	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>No agencia:</b> 90,6% <b>22:</b> 2,2% <b>23:</b> 0,7% <b>25:</b> 6,5%
	Q3	1 2 7	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>No agencia:</b> 92% <b>34:</b> 0,7% <b>35:</b> 7,2%
	Q4	1 2 7	0	0	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>No agencia:</b> 92% <b>44:</b> 0,7% <b>45:</b> 7,2%
2	Q1	36	2	9	3	2	0	1	3	0	3	0	0	1	0	0	0	1	<b>No agencia:</b> 58,06% <b>11:</b> 3,23% <b>12:</b> 14,52% <b>11 y 12:</b> 4,84% <b>13:</b> 3,23% <b>14:</b> 1,61% <b>15:</b> 4,84% <b>12 y 15:</b> 4,84% <b>14 y 15:</b> 1,61% <b>12, 15 y 16:</b> 1,61% <i>Significación asintótica: p&lt;0,01 (*)</i>
	Q2	27	1	17	2	1	1	0	3	1	5	1	1	0	1	1	0	0	<b>No agencia:</b> 43,55% <b>21:</b> 1,61% <b>22:</b> 27,42% <b>21 y 22:</b> 3,23% <b>23:</b> 1,61% <b>22 y 23:</b> 1,61% <b>25:</b> 4,84% <b>21 y 25:</b> 1,61% <b>22 y 25:</b> 8,06% <b>21, 22 y 25:</b> 1,61% <b>23 y 25:</b> 1,61% <b>26:</b> 1,61% <b>22 y 26:</b> 1,61% <i>Significación asintótica:</i>

																			$p < 0,01$ (*)
Q3	53	1	2	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	<b>No agenesia:</b> 85,48% <b>31:</b> 1,61% <b>32:</b> 3,23% <b>34:</b> 1,61% <b>35:</b> 3,23% <b>31 y 35:</b> 1,61% <b>35 y 36:</b> 1,61% Significación asintótica: $p = 0,035$ (*)	
Q4	56	1	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	<b>No agenesia:</b> 90,32% <b>41:</b> 1,61% <b>42:</b> 3,23% <b>45:</b> 1,61% <b>41 y 45:</b> 1,61% <b>46:</b> 1,61% Significación asintótica: $p = 0,05$	

*Tabla 5: frecuencia de TAC y % de los dientes con agenesia por cuadrantes, en individuos sin fisura orofacial y en individuos con fisura orofacial. (\*) indica  $p < 0,05$ , es decir, estadísticamente significativo*

### ***Asociación entre patrón de agenesia dentaria y extensión y tipo de fisura orofacial***

La *Tabla 6* pertenece solamente al grupo de fisurados y se muestra el número total de individuos con cada tipo de fisura y el Código de Agenesia Dentaria presentes en cada tipo de fisura.

En individuos con FLPUI, se observaron 5 patrones de agenesia dentaria diferentes y el TAC más repetido fue el 0.0.0.0 (ausencia de agenesia dentaria) (41,18%), seguido por el TAC 0.2.0.0 (agenesia del 22) (35,29%), coincidiendo la agenesia con el lado de la FLP. También se encontró el TAC 2.2.0.0 (agenesia del 12 y 22) con una prevalencia de 11,76%, entre otros. En FLPB se encontraron 9 TACs diferentes, siendo el 0.0.0.0 el más prevalente (33,33%). No obstante, los otros 8 TACs presentaron la misma prevalencia (8,33%).

En cuanto a la FP, solamente 2 individuos presentaron este tipo de fisura y ambos con diferentes TACs; el 1.1.0.0 (agenesia del 11 y 21) y el 16.2.0.0 (agenesia del 15 y 22).

En los individuos con FLUI se observaron 10 patrones de agenesias dentarias diferentes y el más prevalente fue el 0.0.0.0 (43,75%). Los demás TACs, presentaron la misma prevalencia

(6,25%). En los pacientes con FLUD, el TAC más prevalente fue el 0.2.0.0 (28,57%) y en individuos con FLB el 0.0.0.0 (37,5%).

Para ver si existían diferencias estadísticamente significativas en los patrones de agenesia dentaria por cuadrantes dependiendo del tipo de fisura orofacial que presentaban los individuos, se aplicó la prueba estadística Chi-Cuadrado. Solamente en el Q2 se obtuvo una  $p < 0,05$  ( $p = 0,032$ ), siendo estadísticamente significativo. En los demás cuadrantes se obtuvieron los siguientes valores:  $p = 0,179$  en el Q1,  $p = 0,84$  en el Q3 y  $p = 0,665$  en el Q4. Por ello, no hubo diferencias estadísticamente significativas en los patrones de agenesia dentaria por cuadrantes entre diferentes tipos de fisuras orofaciales en los Q1, Q3 y Q4. No obstante, en el Q2 se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en los patrones de agenesia dentaria entre los individuos con diferentes tipos de fisuras orofaciales. Asimismo, con el objetivo de analizar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de fisura orofacial y el patrón TAC que presentaban los individuos, se aplicó la prueba estadística Chi-Cuadrado y se obtuvo una  $p = 0,015$ . Por lo tanto, había diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de fisura orofacial y el patrón TAC.

Con el objetivo de ver si hay asociación entre el lado de fisura orofacial y el lado de agenesia dentaria, se observó la lateralidad de la fisura. En la FLPUI de los 17 individuos que presentaban este tipo de fisura orofacial el patrón 0.2.0.0 (agenesia del 22) se observó en el 35,29% de veces, mientras que el patrón 2.2.0.0 (agenesia del 12 y 22) estuvo presente en el 11,76% de casos, sin que hubiera ningún TAC de 2.0.0.0 (agenesia del 12). Según estos resultados, las agenesias de los incisivos laterales superiores podrían ser más prevalentes en el lado de la fisura orofacial, coincidiendo la lateralidad de la fisura con el lado de la agenesia dentaria, pero analizando la lateralidad de otros tipos de fisuras, no se encontró este tipo de relación tan evidente.

Para establecer la relación entre la extensión de fisura y la cantidad de agenesias dentarias (la severidad del patrón de agenesia dentaria), se compararon las FLP con las FL. En la FLPUI el patrón 0.0.0.0 tuvo una prevalencia de 41,18%, mientras que en la FLUI este patrón tuvo una prevalencia de 43,75%. También se compararon la FLPB y la FLB, presentando una prevalencia de código TAC 0.0.0.0 de 33,33% y 37,5%, respectivamente. Por lo tanto, el TAC 0.0.0.0 fue más prevalente en fisuras orofaciales menos extensas (FLUI y FLB).

Sin embargo, tras la aplicación de la prueba Chi-Cuadrado, se concluyó que no había ningún tipo de asociación entre el patrón de agenesia dentaria o TAC y el tipo de fisura orofacial, pues en la asociación lineal por lineal se obtuvo una significación asintótica o  $p = 0,85$ . Por lo tanto,

se descartó la posible asociación entre la lateralidad y la extensión de la fisura orofacial y el patrón de agenesia dentaria.

Nº pacientes	Tipo de fisura	Q	TAC frecuencia																	Significación asintótica (p)	TAC toda la arcada
			0	1	2	3	4	6	8	16	17	18	19	22	24	32	34	48	50		
17	FLPUI	Q 1	13	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,179$	<b>0.0.0.0:</b> 41,18% <b>0.2.0.0:</b> 35,29% <b>2.2.0.0:</b> 11,76% <b>1.17.0.0:</b> 5,88% <b>18.18.0.0:</b> 5,88% $p=0,015$ (*)
		Q 2	7	0	8	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,032$ (*)	
		Q 3	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,84$	
		Q 4	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,665$	
12	FLPB	Q 1	7	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,179$	<b>0.0.0.0:</b> 33,33% <b>0.0.16.0:</b> 8,33% <b>0.3.0.0:</b> 8,33% <b>0.16.0.0:</b> 8,33% <b>2.2.0.0:</b> 8,33% <b>2.3.0.0:</b> 8,33% <b>0.4.62.0:</b> 8,33% <b>18.0.0.0:</b> 8,33% <b>16.18.17.17:</b> 8,33% $p=0,015$ (*)
		Q 2	6	0	1	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,032$ (*)	
		Q 3	9	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,84$	
		Q 4	11	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,665$	
2	FP	Q 1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,179$	<b>1.1.0.0:</b> 50% <b>16.2.0.0:</b> 50% $p=0,015$ (*)
		Q 2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,032$ (*)	
		Q 3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,84$	
		Q 4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,665$	

16	FLUI	Q 1	8	0	3	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	$p=0,179$	<b>0.0.0.0:</b> 43,75%	
		Q 2	9	0	3	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	$p=0,032 (*)$	<b>2.2.0.0:</b> 6,25%	
		Q 3	13	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	$p=0,84$	<b>3.0.0.0:</b> 6,25%	
		Q 4	14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	$p=0,665$	<b>8.2.8.0:</b> 6,25%	
																				<b>2.16.0.0:</b> 6,25%		
																					<b>2.22.0.0:</b> 6,25%	
																					<b>24.0.0.0:</b> 6,25%	
																					<b>18.18.0.0:</b> 6,25%	
																					<b>3.24.8.32:</b> 6,25%	
																					<b>16.2.16.16:</b> 6,25%	
																					$p=0,015 (*)$	
7	FLUD	Q 1	5	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,179$	<b>0.0.0.0:</b> 14,29%
		Q 2	1	0	3	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	$p=0,032 (*)$	<b>0.2.0.0:</b> 28,57%	
		Q 3	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,84$	<b>1.8.0.0:</b> 14,29%
		Q 4	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,665$	<b>1.9.0.0:</b> 14,29%
																					<b>2.2.0.0:</b> 14,29%	
																					<b>4.4.0.0:</b> 14,29%	
																					$p=0,015 (*)$	
8	FLB	Q 1	4	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	$p=0,179$	<b>0.0.0.0:</b> 37,5%
		Q 2	4	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	$p=0,032 (*)$	<b>0.2.0.0:</b> 12,5%	
		Q 3	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,84$	<b>3.0.1.1:</b> 12,5%
		Q 4	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$p=0,665$	<b>2.18.0.0:</b> 12,5%
																					<b>3.16.2.2:</b> 12,5%	
																					<b>50.34.0.0:</b> 12,5%	
																					$p=0,015 (*)$	

Tabla 6: número de pacientes con cada tipo de fisura, frecuencia de TAC por cuadrantes, diente con agenesia en cada cuadrante y su prevalencia. (\*) indica  $p < 0,05$ , es decir, estadísticamente significativo

## 4. DISCUSIÓN

### Resultados clave

El objetivo principal de este estudio fue establecer la prevalencia de distintos patrones de agenesias dentarias en individuos con clase III esquelética con y sin fisura labio labio-palatina. En general, considerando a individuos fisurados y a no fisurados conjuntamente, se obtuvieron 39 patrones de agenesia dentaria diferentes con distintas prevalencias. Los 5 códigos de agenesias dentarias más prevalentes fueron los siguientes: 0.0.0.0 (69,5%), 0.2.0.0 (4,5%), 2.2.0.0 (3%), 16.16.16.16 (2,5%) y 2.0.0.0 (1,5%). No obstante, en el grupo de no fisurados se observaron 15 patrones de agenesia dentaria y los más prevalentes fueron el 0.0.0.0 (84,7%), 16.16.16.16 (3,62%), 2.0.0.0 (2,17%) y 0.0.16.16 (1,45%), mientras que en los individuos fisurados se mostraron 28 patrones de agenesia dentaria y los más prevalentes fueron el 0.0.0.0 (35,48%), 0.2.0.0 (14,52%), 2.2.0.0 (8,06%) y 18.18.0.0 (3,23%).

A su vez, analizando la relación entre el tipo de agenesia dentaria y la lateralidad de la fisura orofacial, se vio que en los individuos con FLPUI el TAC 0.2.0.0 presentaba una prevalencia de 35,29%. Hay que destacar que este porcentaje es alto comparado con otros patrones de agenesias dentarias y, en este caso, el lado de la fisura (izquierda) coincide con el lado de la agenesia dentaria (el 22). Sin embargo, en otros tipos de fisuras no se encontró ninguna asociación entre el tipo de agenesia dentaria y la lateralidad de la fisura orofacial. Respecto a la asociación entre la extensión de la fisura orofacial y el patrón de agenesia dentaria, aunque en el estudio se vio que las fisuras menos extensas (FL) presentaban un % más alto de TAC 0.0.0.0 (es decir, menos agenesias dentarias), no se pudo demostrar una asociación clara entre la extensión de la fisura y el patrón de agenesia dentaria.

### Sesgos

Para abordar las posibles fuentes de sesgo se tomaron una serie de medidas:

- Inclusión de individuos mayores de 9 años con un mínimo detectable de calcificación de todos los dientes para prevenir el diagnóstico erróneo de agenesia dental y así, no sobreestimar el valor de la misma.
- En caso de duda de si la ausencia dentaria fue debida a pérdida dentaria (por extracción) o agenesia, acceso a la historia clínica de los pacientes.

- Segunda valoración por otro examinador de las ortopantomografías para la detección de agenesias dentarias en caso de que en la primera valoración hubiera dudas. En caso de desacuerdo, se consultaba con otro examinador y se tomaba una decisión por consenso.

### Limitaciones

En este estudio nos encontramos ante ciertas limitaciones como la falta de historia clínica de algunos pacientes, por lo que en algunos casos no se pudo saber con total seguridad si la ausencia dentaria se debía a pérdida dentaria (por ejemplo, por extracción dentaria) o a agenesia dentaria. En caso de agenesias de premolares, si se dudaba entre agenesia de primer o segundo premolar, se seleccionaron las agenesias dentarias más prevalentes descritas en la literatura, es decir, agenesias de los segundos premolares tanto superiores como inferiores. Para el diagnóstico de las agenesias dentarias se utilizaron radiografías panorámicas, siendo complicado el análisis de la imagen radiográfica por la superposición de las estructuras anatómicas. Otra de las limitaciones fue la inclusión de todos tipos de fisuras en el estudio. Esto pudo ser un posible factor de confusión puesto que en la literatura se ha visto que cuanto más extensa sea la fisura, mayor prevalencia y severidad de agenesias dentarias hay,<sup>63</sup> aunque en este estudio no se observó este hecho.

### Interpretación

Analizando las prevalencias de patrones de agenesia que más se repiten con el Código de Agenesia Dentaria en individuos con clase III esquelética con y sin fisura labio labio-palatina, en nuestro estudio, en general los códigos más repetidos fueron el 0.0.0.0 (69,5%), el 0.2.0.0 (4,5%), el 2.2.0.0 (3%), el 16.16.16.16 (2,5%) y el 2.0.0.0 (1,5%). Hay que destacar que los 4 estudios y los datos no publicados que componen el metaanálisis llevado a cabo por *Howe BJ* y *Cols.*<sup>51</sup> utilizaron el Código de Agenesia Dentaria para identificar el amplio espectro de patrones de agenesias dentarias existentes en individuos con y sin fisura orofacial no sindrómica. En total incluyeron a 2182 sujetos con fisura orofacial no sindrómica (casos) y 3171 sujetos sin fisura orofacial no sindrómica (control). Según *Howe BJ* y *Cols.*<sup>51</sup> considerando a los individuos con y sin fisura orofacial en conjunto, los patrones de agenesia más repetidos, tras el 0.0.0.0 (77%), fueron los siguientes: 0.2.0.0 (agenesia del 22) (3,8%), 2.0.0.0 (agenesia del 12) (3,1%), 2.2.0.0 (agenesia del 12 y 22) (2,9%) y 0.16.0.0 (0,5%). Se

observa que tanto en nuestro estudio como en el metaanálisis de Howe y Cols.<sup>51</sup> los patrones de agenesia dentaria más prevalentes en individuos con y sin fisura orofacial presentan agenesias de los incisivos laterales y segundos premolares.

Además, se analizaron las prevalencias de patrones de agenesias dentarias por separado, es decir, los casos (individuos con fisura orofacial) por un lado y controles (individuos sin fisura orofacial) por otro lado. En nuestro estudio, en individuos no fisurados los TACs más repetidos fueron el 0.0.0.0 (84,7%), 16.16.16.16 (3,62%), 2.0.0.0 (2,17%) y 0.0.16.16 (1,45%) y en individuos fisurados el 0.0.0.0 (35,48%), 0.2.0.0 (14,52%), 2.2.0.0 (8,06%) y 18.18.0.0 (3,23%). No obstante, en el metaanálisis de Howe y Cols.<sup>51</sup> en el grupo control los TACs más prevalentes fueron el 0.0.0.0 (97,47%), 0.2.0.0 (0,54%) y 2.0.0.0 (0,54%) y en el grupo casos fueron el 0.0.0.0 (61,63%), 0.2.0.0 (11,13%), 2.0.0.0 (8,35%), 2.2.0.0 (8,35%) y 18.18.0.0 (0,6%). Comparando los resultados de nuestro estudio con los del metaanálisis, se puede apreciar que, en nuestro estudio, en el grupo de individuos no fisurados, los patrones con agenesias de los segundos premolares fueron más prevalentes que aquellos con agenesia de los incisivos laterales superiores. En cuanto a los individuos con fisura orofacial, tanto en el metaanálisis como en nuestro estudio, coinciden los patrones de agenesia dentaria más prevalentes, excepto el TAC 2.0.0.0 (agenesia del 12) y esto podría ser debido a que en nuestro estudio no se incluyó ningún individuo con FLPUD. *López-Giménez A y Cols.*<sup>48</sup> coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, vieron que los dientes que más frecuentemente presentaban agenesia en los sujetos españoles con FLP eran los incisivos laterales superiores seguidos por los segundos premolares.

*Howe BJ y Cols.*<sup>51</sup> también vieron que los sujetos con fisura orofacial presentaban estadísticamente mayores Odds de patrones de agenesia con alguna agenesia dentaria que el grupo control. Sin embargo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los patrones que presentaban agenesias de los dientes posteriores entre el grupo con fisura orofacial y el grupo sin fisura orofacial. Esto puede ser indicativo de que las agenesias dentarias relacionadas con la presencia de fisura orofacial afectan al sector antero-superior. Además, todo esto proporciona información sobre la posible etiología de la agenesia dentaria en los sujetos con fisura labio labio-palatina, pues estos hallazgos sugieren que los sujetos con fisura orofacial no tienen un riesgo aumentado de presentar agenesia dentaria de los dientes posteriores en comparación con los sujetos sin fisura orofacial. Por lo tanto, este hecho puede indicar que las agenesias dentarias de los dientes antero-superiores en sujetos con fisura

orofacial se deben principalmente a la propia fisura o a la cirugía. No obstante, las agenesias dentarias de los dientes posteriores pueden deberse a mutaciones genéticas aleatorias o a factores ambientales similares a las que presenta la población general. Todo ello coincide con los resultados de nuestro estudio, pues los dientes que más agenesias presentaron en los individuos fisurados en nuestro estudio fueron los incisivos laterales superiores (el 12 con una prevalencia de 14,52% y el 22 con una prevalencia de 27,42%). Sin embargo, hace falta realizar más estudios con individuos con fisura orofacial para codificar las agenesias dentarias con el método TAC y, de este modo, saber los patrones de agenesia dentaria que más se repiten en esta población para poder investigar más acerca de la etiología de agenesias en estos pacientes.

Por otro lado, al estudiar la asociación entre la lateralidad de la fisura orofacial y la lateralidad de la agenesia dentaria, en nuestro estudio solamente se observa que los individuos con FLPUI presentaban alta prevalencia del TAC 0.2.0.0. Esto significa que podría haber una relación entre el lado de la fisura orofacial y el lado de la agenesia dentaria. No obstante, en otros tipos de fisuras orofaciales no se observó este hecho y esto podría ser debido a la inclusión de muy pocos individuos de cada tipo de fisura orofacial. A pesar de esto, *Howe BJ y Cols.*<sup>51</sup> también examinaron la lateralidad (derecha, izquierda o bilateral) de los diferentes tipos de fisuras orofaciales y vieron que, dependiendo del tipo de fisura, algunos patrones de agenesia eran significativamente más prevalentes que otros. En este estudio, analizando la FL, el patrón 2.0.0.0 fue más frecuente en FLD y el patrón 2.2.0.0 en FLB. En la FLP el patrón 0.2.0.0 era más prevalente en la FLPUI, los individuos con FLPUD solían presentar el patrón 2.0.0.0 y aquellos con FLPB solían presentar el patrón 2.2.0.0. *López-Giménez A y Cols.*<sup>48</sup> también observaron que los pacientes con FLPUI presentaban una prevalencia de agenesia del incisivo lateral de un 40,4% en el lado de la fisura y 13,5% en el lado contralateral. Todo esto indica que la agenesia dentaria tiende a ser ipsilateral al lado de la fisura orofacial.

En relación a la severidad de la fisura orofacial y el tipo de patrón de agenesia dentaria, en nuestro estudio se observó que el TAC 0.0.0.0 era más prevalente en aquellos casos donde la fisura era menos extensa, es decir, en fisuras labiales, pero no se demostró una asociación clara entre la extensión de la fisura y el patrón de agenesia dentaria. No obstante, en el metaanálisis de *Howe BJ y Cols.*<sup>51</sup> también intentaron relacionar la severidad de la fisura con las agenesias dentarias. Comparando la FLP izquierda y la FL izquierda vieron que los primeros eran más propensos a presentar agenesias dentarias. Lo mismo hicieron con la FLP derecha y FL derecha y vieron que los de la FLP derecha presentaban más agenesias dentarias. Por tanto, se podría

decir que, según *Howe BJ y Cols.*, la presencia de fisuras orofaciales con mayor extensión hace que los individuos presenten patrones de agenesia dentaria con más agenesias. *Mangione F y Cols.*<sup>64</sup> pudieron confirmar que la ocurrencia de agenesia dentaria era mayor en FLPU (86,6%) y en FLPB (82,8%) que en la FP (71,4%).

### Conclusiones

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de patrones de agenesia dentaria en individuos con clase III esquelética entre los que tenían fisura labio labio-palatina y los que no la tenían.

Por un lado, considerando a individuos fisurados y a no fisurados conjuntamente, se obtuvieron 39 patrones diferentes con distintas prevalencias. Los 5 códigos de agenesias dentarias más prevalentes fueron los siguientes: 0.0.0.0 (69,5%), 0.2.0.0 (4,5%), 2.2.0.0 (3%), 16.16.16.16 (2,5%) y 2.0.0.0 (1,5%). Por el otro lado, en el grupo de no fisurados se observaron 15 patrones de agenesia dentaria y los más prevalentes fueron el 0.0.0.0 (84,7%), 16.16.16.16 (3,62%), 2.0.0.0 (2,17%) y 0.0.16.16 (1,45%), mientras que en los individuos fisurados se mostraron 28 patrones de agenesia dentaria y los más prevalentes fueron el 0.0.0.0 (35,48%), 0.2.0.0 (14,52%), 2.2.0.0 (8,06%) y 18.18.0.0 (3,23%).

En cuanto a la asociación entre la lateralidad de la fisura orofacial y el tipo de agenesia dentaria, aunque los individuos con FLPUI presentaban alto % de TAC 0.2.0.0 (coincidiendo el lado de la fisura con el lado de la agenesia dentaria), no se pudo establecer una asociación entre ambas variables.

Por último, respecto a la asociación entre la extensión de la fisura orofacial y el patrón de agenesia dentaria, aunque en el estudio se vio que las fisuras menos extensas (FL) presentaban un % más alto de TAC 0.0.0.0 (es decir, menos agenesias dentarias), no se pudo demostrar una asociación entre la extensión de la fisura y el patrón de agenesia dentaria.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Alhammadi, M.S., Almashraqi, A.A., Khadhi, A.H. et al. Orthodontic camouflage versus orthodontic-orthognathic surgical treatment in borderline class III malocclusion: a systematic review. *Clin Oral Invest* 26, 6443–6455 (2022).
2. Ardani IGAW, Wicaksono A, Hamid T. The Occlusal Plane Inclination Analysis for Determining Skeletal Class III Malocclusion Diagnosis. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2020 Apr 24;12:163-171.
3. Frutos-Valle L, Martín C, Alarcón JA, Palma-Fernández JC, Ortega R, Iglesias-Linares A. Novel Sub-Clustering of Class III Skeletal Malocclusion Phenotypes in a Southern European Population Based on Proportional Measurements. *J Clin Med*. 2020 Sep 22;9(9):3048
4. Zhou X, Zhang C, Yao S, Fan L, Ma L, Pan Y. Genetic architecture of non-syndromic skeletal class III malocclusion. *Oral Dis*. 2023;29(6):2423–37.
5. Zohud O, Lone IM, Midlej K, et al. Towards Genetic Dissection of Skeletal Class III Malocclusion: A Review of Genetic Variations Underlying the Phenotype in Humans and Future Directions. *J Clin Med*. 2023 Apr 29;12(9):3212.
6. Dehesa-Santos A, Park JA, Lee SJ, Iglesias-Linares A. East Asian and Southern European craniofacial class III phenotype: two sides of the same coin? *Clin Oral Investig*. 2024 Jan 9;28(1):84.
7. Zere E, Chaudhari PK, Sharan J, Dhingra K, Tiwari N. Developing Class III malocclusions: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2018 Jun 22;10:99-116..
8. Alshoaibi LH, Alareqi MM, Al-Somairi MAA, et al. Three-dimensional phenotype characteristics of skeletal class III malocclusion in adult Chinese: a principal component analysis-based cluster analysis. *Clin Oral Investig*. 2023 Aug;27(8):4173-4189.
9. Fernández CCA, Pereira CVCA, Luiz RR, et al. Dental anomalies in different growth and skeletal malocclusion patterns. *Angle Orthod*. 2018 Mar;88(2):195-201
10. Acharya PN, Jones SP, Moles D, et al. A cephalometric study to investigate the skeletal relationships in patients with increasing severity of hypodontia. *Angle Orthod*. 2010 Jul;80(4):511-8.
11. Costa AMG, Trevizan M, Matsumoto MAN, et al. Association between Tooth Agenesis and Skeletal Malocclusions. *J Oral Maxillofac Res*. 2017 Jun 30;8(2):e3.

12. Chung CJ, Han JH, Kim KH. The pattern and prevalence of hypodontia in Koreans. *Oral Dis.* 2008 Oct;14(7):620-5.
13. Jepson N.J., Nohl F.S., Carter N.E., Gillgrass T.J., Meechan J.G., Hobson R.S., Nunn J.H. The interdisciplinary management of hypodontia: restorative dentistry. *Br Dent J.* 2003;194:299–304
14. Gill D.S., Barker C.S. The multidisciplinary management of hypodontia: a team approach. *Br Dent J.* 2015;218:143–149.
15. Cobourne M.T. Familial human hypodontia—is it all in the genes? *Br Dent J.* 2007;203:203–208..
16. Khalaf K, Miskelly J, Voge E, and Macfarlane T.V . (2014) Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthodontics*, 41, 299–316.
17. Meade MJ, Dreyer CW. Tooth agenesis: An overview of diagnosis, aetiology and management. *Jpn Dent Sci Rev.* 2023 Dec;59:209-218.
18. Stamatiou J, Symons AL. Agenesis of the permanent lateral incisor: distribution, number and sites. *J Clin Pediatr Dent.* 1991;15:244–6.
19. Demirel, A., Sarı, Ş. Pediatric dentist-pediatrician cooperation in early diagnosis of congenital tooth agenesis. *The Journal of Pediatric research.* 2019 Jun; 6(2), 88–93.
20. Vahid-Dastjerdi E, Borzabadi-Farahani A, Mahdian M, Amini N. Non-syndromic hypodontia in an Iranian orthodontic population. *J Oral Sci.* 2010 Sep;52(3):455-61.
21. Nobili A, Butti AC, Mulè G. Evaluation of the prevalence of dental agenesis through the use of orthopantomography in a sample of subjects residing in Lombardy and Piedmont regions. *Eur J Paediatr Dent.* 2023 Dec 1;24(4):287 - 291.
22. Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *Angle Ortod.* 1998;68:267–274.
23. Peck S, Peck L, Kataja M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002 Dec;122(6):657-60.
24. Garib DG, Alencar BM, Lauris JR, Baccetti T. Agenesis of maxillary lateral incisors and associated dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010 Jun;137(6):732.e1-6.
25. Schalk-van der Weide Y., Steen W.H., Bosman F. Taurodontism and length of teeth in patients with oligodontia. *J. Oral Rehabil.* 1993;20:401–412.

26. Al-Ani A.H., Antoun J.S., Thomson W.M., Merriman T.R., Farella M. Hypodontia: An update on its etiology, classification, and clinical management. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:9378325.
27. Song JS, Shin TJ, Kim YJ. Prediction of agenesis of the maxillary second premolar based on the developmental stages of the maxillary canine, first premolar, and second molar. *Arch Oral Biol.* 2020 Mar;111:104629.
28. van Wijk AJ, Tan SP. A numeric code for identifying patterns of human tooth agenesis: a new approach. *Eur J Oral Sci.* 2006 Apr;114(2):97-101.
29. Konstantonis D, Nassika M, Athanasiou M, et al. Subphenotypes in Non-Syndromic Orofacial Cleft Patients Based on the Tooth Agenesis Code (TAC). *Children (Basel).* 2022 Mar 20;9(3):437.
30. Fonseca-Souza G, de Oliveira LB, Wambier LM, Scariot R, Feltrin-Souza J. Tooth abnormalities associated with non-syndromic cleft lip and palate: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2022 Aug;26(8):5089-5103.
31. De Coster P.J. Marks L.A. Martens L.C. and Huysseune A . (2009) Dental agenesis: genetic and clinical perspectives. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 38, 1–17.
32. Brook A.H. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol.* 2009;54:S3–S17.
33. Lidral A.C., Reising B.C. The role of MSX1 in human tooth agenesis. *J Dent Res.* 2002;81:274–278
34. Stockton D.W., Das P., Goldenberg M., D'Souza R.N., Patel P.I. Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet.* 2000;24:18–19.
35. KÜchler E.C., Lips A., Tannure P.N., Ho B., Costa M.C., Granjeiro J.M., Vieira A.R. Tooth agenesis association with self-reported family history of cancer. *J Dent Res.* 2013;92:149–155.
36. Alves-Ferreira M., Pinho T., Sousa A., Sequeiros J., Lemos C., Alonso I. Identification of genetic risk factors for maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res.* 2014;93:452–458.
37. Jaruga A, Ksiazkiewicz J, Kuzniarz K, Tylzanowski P. Orofacial Cleft and Mandibular Prognathism-Human Genetics and Animal Models. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 16;23(2):953.
38. Palmero Picazo Joaquín, Rodríguez Gallegos María Fernanda. Labio y paladar hendido. *Conceptos actuales. Acta méd. Grupo Ángeles.* 2019 Dic; 17( 4 ): 372-379.

39. Marzouk T, Alves IL, Wong CL, et al. Association between Dental Anomalies and Orofacial Clefts: A Meta-analysis. *JDR Clin Trans Res*. 2021 Oct;6(4):368-381.
40. Babai A, Irving M. Orofacial Clefts: Genetics of Cleft Lip and Palate. *Genes (Basel)*. 2023 Aug 9;14(8):1603.
41. Mossey P.A., Little J., Munger R.G., Dixon M.J., Shaw W.C. Cleft lip and palate. *Lancet*. 2009;374:1773–1785.
42. Jamilian A, Jamilian M, Darnahal A, et al. Hypodontia and supernumerary and impacted teeth in children with various types of clefts. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015;147(2):221–25.
43. Muhamad A-H, Azzaldeen A, Watted N. Cleft lip and palate; A comprehensive review. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2014;4(1):338–55
44. Blake N, Edeling H, Bekker D, et al. The spectrum of orofacial clefts and treatment logistics at Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. *S Afr J Surg*. 2021 Jun;59(2):57-61.
45. Vyas T, Gupta P, Kumar S, et al. Cleft of lip and palate: A review. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jun 30;9(6):2621-2625.
46. Lin Y, Fu Z, Guo R, et al. Maxillary Protraction Therapy in Class III Patients With and Without Cleft Lip and Palate: An Interim Report of a Prospective Comparative Study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2021 Apr;58(4):429-437.
47. Shetye PR. Facial growth of adults with unoperated clefts. *Clin Plast Surg*. 2004 Apr;31(2):361-71.
48. López-Giménez A, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ, et al. Tooth agenesis code (TAC) in complete unilateral and bilateral cleft lip and palate patients. *Odontology*. 2018 Jul;106(3):257-265.
49. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, et al. Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*. 2008 Jul;87(7):617-23.
50. Berniczei-Roykó Á, Tappe JH, Krinner A, Gredes T, Végh A, et al. Radiographic Study of the Prevalence and Distribution of Hypodontia Associated with Unilateral and Bilateral Cleft Lip and Palate in a Hungarian Population. *Med Sci Monit*. 2016 Oct 21;22:3868-3885
51. Howe BJ, Pendleton C, Withanage MHH, et al. Tooth Agensis Patterns in Orofacial Clefting Using Tooth Agensis Code: A Meta-Analysis. *Dent J (Basel)*. 2022 Jul 5;10(7):128.

52. Fan L., Kan S., Yang F., et al. Non-syndromic cleft lip with or without palate susceptible loci is associated with tooth agenesis. *Oral Dis.* 2019;25:803–811.
53. Phan M., Conte F., Khandelwal K.D., et al. Tooth agenesis and orofacial clefting: Genetic brothers in arms? *Hum. Genet.* 2016;135:1299–1327.
54. Van den Boogaard M.J., Dorland M., Beemer F.A., van Amstel H.K. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans. *Nat. Genet.* 2000;24:342–343.
55. Seo YJ, Park JW, Kim YH, Baek SH. Associations between the risk of tooth agenesis and single-nucleotide polymorphisms of MSX1 and PAX9 genes in nonsyndromic cleft patients. *Angle Orthod.* 2013 Nov;83(6):1036-42.
56. Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.* 1986;90:11–18. doi: 10.1016/0889-5406(86)90022-3.
57. Korolenkova MV, Starikova NV, Udalova NV. The role of external aetiological factors in dental anomalies in non-syndromic cleft lip and palate patients. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2019 Apr;20(2):105-111.
58. Bartzela TN, Carels CE, Bronkhorst EM, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in unilateral cleft lip and palate in humans. *Arch Oral Biol.* 2013 Jun;58(6):596-602.
59. Modesto A, Moreno LM, Krahn K, King S, Lidral AC. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. *J Dent Res.* 2006 Jun;85(6):542-6.
60. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res.* 2003 Mar;82(3):162-5.
61. Konstantonis D, Alexandropoulos A, Konstantoni N, et al. A cross-sectional analysis of the prevalence of tooth agenesis and structural dental anomalies in association with cleft type in non-syndromic oral cleft patients. *Prog Orthod.* 2017 Dec;18(1):20.
62. Sola RA, Sola PA, Pérez JC, et al. Prevalence of Hypodontia in a Sample of Spanish Dental Patients. *Acta Stomatol Croat.* 2018 Mar;52(1):18-23.
63. Hermus RR, van Wijk AJ, Tan SP, Kramer GJ, Ongkosuwito EM. Patterns of tooth agenesis in patients with orofacial clefts. *Eur J Oral Sci.* 2013 Aug;121(4):328-32.
64. Mangione F, Nguyen L, Fomou N, et al. Cleft palate with/without cleft lip in French children: radiographic evaluation of prevalence, location and coexistence of dental anomalies inside and outside cleft region. *Clin Oral Investig.* 2018 Mar;22(2):689-695.