

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Efectos de los protocolos terapéuticos en la cronología de erupción dental en niños con osteogénesis imperfecta

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Natalia del Río Cantero

DIRIGIDA POR

Manuel Joaquín de Nova García

Rosa Mourelle Martínez

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**EFFECTOS DE LOS PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS EN LA CRONOLOGÍA DE ERUPCIÓN
DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Natalia del Rio Cantero

DIRECTORES

Manuel Joaquín de Nova García

Rosa Mourelle Martínez

A Fran, por apoyarme en todo lo que me propongo y entender en cada momento cuales son mis prioridades. A mi hijo Pablo, mi vitamina diría y mi sonrisa. Juntos formamos el mejor equipo.

A mis padres, por no poner en duda nunca mi empeño y quererme de manera incondicional. Sois un ejemplo de esfuerzo y superación.

A mis compañeros de trabajo y amigos de profesión, gracias por vuestro apoyo en todas las fases que conlleva escribir una tesis, en especial a Regina y a Laura.

A mis amigos, que sin saberlo me empujáis cada día para seguir hacia adelante.

De igual manera, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a las personas que han colaborado en este proyecto de investigación:

En primer lugar, al Dr. Joaquín de Nova García, referencia nacional en el tratamiento en pacientes con osteogénesis imperfecta, quien siempre desde el cariño me ha guiado en este trabajo. Gracias por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto y en enseñarme que nuestro trabajo, por pequeño que parezca, puede ayudar a muchas personas.

A la Dra. Rosa Mourelle Martínez, mentora y amiga, gracias por animarme en momentos de flaqueza. Siempre estaré agradecida por tu cariño y disponibilidad, dispuesta a cogerme el teléfono en cualquier momento sin importa la situación.

A la Dra. Belén Sagastizábal y la Dra. Nuria López Barrena, pediatras del Hospital de Getafe, por su interés en la investigación en niños con osteogénesis imperfecta. Gracias por prestar vuestra ayuda sin dudarlo, sin vosotras este camino habría sido mucho más difícil.

A la fundación AHUCE y en especial a su directora Julia Pinella. Su incansable lucha por mejorar la vida de los pacientes con osteogénesis es incansable y digna de admiración.

A Ángeles, personal de la UCM, quien demuestra su amor por las familias de los niños con osteogénesis a diario. Gracias por tu ayuda y recibirme siempre en tu “despacho” con una sonrisa.

A todos los niños con osteogénesis imperfecta y sus familias. Sois el resultado del amor mas grande. Gracias por la lección de vida que promulgáis con vuestra forma de afrontar a diario los baches que se surgen en vuestro camino.

ÍNDICE

RESUMEN	11
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUCCIÓN	20
1.1 Erupción dental	20
1.1.1 Fases de la erupción dentaria.....	20
1.1.2 Mecanismos de la erupción dentaria.....	22
1.1.3 Remodelación ósea y erupción dental.....	23
1.1.4 Mecanismos celulares de la erupción dental.....	24
1.1.5 Cronología de la erupción.....	26
1.2 Osteogénesis imperfecta	30
1.2.1 Epidemiología	30
1.2.2 Etiopatogenia.....	31
1.2.3 Clasificación.....	32
1.2.4 Manifestaciones clínicas de la OI	34
1.2.5 Alteraciones dentales y craneofaciales.....	35
1.2.6 Tratamiento de la OI.....	37
1.2.7 Terapia farmacológica en OI.....	38
1.3 Bifosfonatos en Osteogénesis Imperfecta	44
1.3.1 Pamidronato	45
1.3.2 Ácido Zoledrónico	49
2. ANTECEDENTES	55
2.1 Erupción dental y bifosfonatos (experimentación animal).....	56
2.2 Erupción dental y bifosfonatos (osteogénesis imperfecta)	57
3. JUSTIFICACIÓN.....	63

4. HIPÓTESIS	67
5. OBJETIVOS	69
5.1 Objetivo general	69
5.2 Objetivos específicos	69
6. MATERIAL Y MÉTODO	72
6.1 Aspectos éticos del estudio	72
6.2 Diseño del estudio	72
6.3 Muestra	72
6.3.1 Grupo de estudio	72
6.3.2 Grupo control	74
6.4 Método	74
6.4.1 Recogida de datos de la erupción dental	74
6.4.2 Recogida de datos farmacológicos del grupo de estudio	76
6.4.3 Subgrupos dependientes de dosis	77
6.5 Análisis estadístico	78
7. RESULTADOS	82
7.1 Cronología de la erupción dental de la dentición mixta 1ª fase	82
7.1.1 Grupo de estudio	82
7.1.2 Grupo control	86
7.2 Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición mixta 1ª fase entre niños/as con OI tratados con bifosfonatos y un grupo control de niños/as sanos	89
7.3 Cronología eruptiva y bifosfonatos	91
7.3.1 Edad de erupción dental y dosis acumulada de bifosfonatos	91
7.3.2 Cronología eruptiva y edad de inicio del tratamiento con bifosfonatos	93
7.3.3 Cronología eruptiva y su correlación con el tipo de medicación administrada .	94
7.3.4 Cronología eruptiva y dosis acumulada de bifosfonatos	99

8. DISCUSIÓN	107
8.1 Tipo de estudio	107
8.2 Tamaño de la muestra	107
8.3 Grupo control	108
8.4 Intervalos de edad (dentición estudiada)	109
8.5 Metodología	110
8.6 Secuencia de erupción dental	111
8.7 Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición mixta 1ª fase entre niños/as con OI tratados con bifosfonatos y un grupo control de niños/as sanos	113
8.8 Edad de erupción dental y dosis acumulada de bifosfonatos	114
8.9 Cronología eruptiva y edad de inicio del tratamiento farmacológico	115
8.10 Cronología eruptiva y su correlación con el tipo de bifosfonato	116
8.11 Limitaciones del estudio	116
9. CONCLUSIONES	120
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	122
ANEXOS	135

RESUMEN

EFFECTOS DE LOS PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS EN LA CRONOLOGÍA DE ERUPCIÓN DENTAL EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad congénita que comprende un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo. El tratamiento principal en niños es la terapia con bifosfonatos. Estudios previos en animales han demostrado que los bifosfonatos retrasan la erupción dental.

Objetivos

El objetivo general de este estudio es determinar si los pacientes con OI tratados con pamidronato y/o ácido zoledrónico, presentan una edad de erupción retrasada frente a un grupo control de niños sanos. Además, se planteó como objetivos específicos ordenar una secuencia de erupción dental en niños con OI tratados con bifosfonatos, establecer si existe relación entre la dosis acumulada de medicación recibida y la edad de erupción dental en pacientes, comprobar si existe relación entre el tipo de medicación administrada y la edad de erupción dental y establecer si el tratamiento temprano con bifosfonatos podría modificar la edad de erupción dental.

Material y método

Estudio de cohortes longitudinal ambispectivo que evalúa la edad de erupción dental de la dentición mixta 1ª fase de un grupo de niños con OI (n=37) tratados todos con bifosfonatos intravenosos comparada con un grupo control de niños sanos (n=89). Dentro del grupo de estudio, se establece la correlación (test de correlación de Pearson) entre el tipo de medicación administrada (pamidronato y/o ác.zoledrónico) y la cronología de erupción dental, así como la relación entre la cantidad de dosis acumulada recibida y la erupción dental.

Los datos son obtenidos a través de la visualización de la erupción mediante revisiones periódicas y la colaboración de los tutores. Además, se completan los datos médicos de los

pacientes del grupo de estudio con los informes correspondientes a los ciclos recibidos de bifosfonatos.

Resultados

La edad de erupción dental del grupo de estudio fue retrasada frente a la de edad de erupción del grupo control de manera significativa para molares e incisivos laterales ($p < 0,05$). Además, la secuencia de erupción dental se vio alterada en el grupo de estudio comprando con el grupo control, erupcionando los incisivos centrales superiores antes que los primeros molares permanentes.

Los pacientes con OI que recibieron dosis acumuladas altas tenían una edad de erupción retrasada frente a los que tuvieron dosis acumuladas más bajas en todos los dientes observados ($p < 0,05$).

Cuando analizamos la edad de erupción de los niños que habían recibido tratamiento con bifosfonatos antes de los dos años de edad comprobamos que no existen diferencias significativas en la edad de erupción dental ($p > 0,05$) entre los sujetos con administración de bifosfonatos antes de los dos años de edad y los sujetos que recibieron bifosfonatos después de los dos años de edad para todos los tipos de dientes, tanto maxilar como mandibular, de la dentición mixta 1ª fase.

Existe una correlación positiva alta entre la edad de erupción dental y la administración de ac. Zoledrónico, en cambio no encontramos correlación entre la edad de erupción dental y la administración de pamidronato. Cuando analizamos la relación entre la edad de erupción dental y la dosis acumulada total recibida observamos una correlación positiva notable entre ambas.

Conclusiones

Los pacientes con OI presentan una erupción retrasada de la dentición mixta 1ª fase en comparación con un grupo control de niños sanos. Este retraso en la erupción está directamente relacionado con la dosis acumulada de bifosfonatos y la administración de zoledrónico. Además, la secuencia de erupción dental de la primera fase de dentición mixta en niños con OI en tratamiento con bifosfonatos se presenta alterada en comparación con un grupo control. Sin embargo, el tratamiento con bifosfonatos temprano administrado antes de los dos años de edad no retrasa la erupción dental de la dentición mixta 1ª fase.

ABSTRACT

EFFECTS OF THERAPEUTIC PROTOCOLS ON THE CHRONOLOGY OF DENTAL ERUPTION IN CHILDREN WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Osteogenesis imperfecta (OI) is a congenital disease comprising a heterogeneous group of inherited connective tissue disorders. The main treatment in children is bisphosphonate therapy. Previous animal studies have shown that bisphosphonates delay tooth eruption.

Objectives

The general objective of this study is to determine if patients with OI treated with pamidronate and/or zoledronic acid present a delayed age of eruption compared to a control group of healthy children. In addition, the specific objectives were to order a sequence of dental eruption in children with OI treated with bisphosphonates, to establish if there is a relationship between the accumulated dose of medication received and the age of dental eruption in patients, to verify if there is a relationship between the type of medication administered and the age of dental eruption and to establish if early treatment with bisphosphonates could modify the age of dental eruption.

Material and method

An ambispective longitudinal cohort study that evaluates the age of dental eruption of the 1st stage mixed dentition of a group of children with OI (n=37) all treated with intravenous bisphosphonates compared to a control group of healthy children (n=89).

Within the study group, the correlation (Pearson correlation test) between the type of medication administered (pamidronate and/or zoledronic acid) and the chronology of dental eruption is established, as well as the relationship between the amount of accumulated dose received and dental eruption.

The data are obtained through visualization of the eruption by means of periodic reviews and the collaboration of the tutors. In addition, the medical data of the patients in the study group are completed with the reports corresponding to the cycles of bisphosphonates received.

Results

The age of dental eruption of the study group was significantly delayed compared to the age of eruption of the control group for molars and lateral incisors ($p < 0.05$). In addition, the sequence of tooth eruption was altered in the study group compared to the control group, with the upper central incisors erupting earlier than the first permanent molars.

OI patients who received high cumulative doses had a delayed eruption age versus those with lower cumulative doses in all teeth observed ($p < 0.05$).

When we analyzed the eruption age of children who had received bisphosphonate treatment before 2 years of age we found that there were no significant differences in tooth eruption age ($p > 0.05$) between subjects with bisphosphonate administration before 2 years of age and subjects who received bisphosphonates after 2 years of age for all tooth types, both maxillary and mandibular, of the mixed dentition 1st stage.

There is a high positive correlation between the age of dental eruption and the administration of Zoledronic acid, but we found no correlation between the age of dental eruption and the administration of pamidronate. When we analyzed the relationship between the age of dental eruption and the total accumulated dose received we observed a notable positive correlation between the two.

Conclusions

Patients with OI present a delayed eruption of the 1st stage mixed dentition in comparison with a control group of healthy children. This delayed eruption is directly related to the accumulated dose of bisphosphonates and the administration of zoledronic acid.

In addition, the sequence of tooth eruption of the first phase of mixed dentition in children with OI on bisphosphonate treatment is altered compared to a control group. However, early bisphosphonate treatment administered before two years of age does not delay the eruption of the mixed dentition 1st phase.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La erupción dental es un proceso fisiológico que despierta gran interés en el estudio del desarrollo posnatal, sin embargo, no se puede clasificar de manera sencilla. Es el único proceso en el que un órgano en desarrollo, en este caso el diente, debe emerger y abandonar su cripta ósea. Por este motivo, los estudios de remodelación ósea encuentran el proceso de erupción dental muy valioso, ya que la aparición de un diente en la cavidad oral implica necesariamente recambio óseo.

1.1 Erupción dental

La erupción dental es un proceso fisiológico que ocurre desde la formación inicial del germen dentario, durante su desarrollo embriológico hasta su posición final funcional en la cavidad oral. Por tanto, es un fenómeno largo y en íntima relación con el desarrollo y crecimiento craneofacial y sus estructuras adyacentes (1,2). Excluyendo los cordales, la erupción dentaria es un proceso con una duración de 13-15 años, por eso las causas que pueden alterar la normalidad son diversas, y la patología asociada es muy variada (1). Al estudiar biológicamente la erupción es importante tener en cuenta que se trata de un evento localizado, es decir, el tiempo de erupción cambia para los diferentes dientes. Por ejemplo, el primer molar permanente suele hacer erupción alrededor de los 6 años, mientras que el segundo molar hace erupción alrededor de los 12, por tanto, los procesos que provocan la erupción son los mismos para cada diente, pero el momento en el que suceden es diferente (3).

Denominamos emergencia dentaria a la aparición del diente en la cavidad oral. La emergencia es solo una parte de la erupción dental. Para que un diente erupcione es necesario, en primer lugar, una reabsorción ósea alveolar del hueso que recubre la corona del diente que genera una vía de erupción; y, en segundo lugar, un proceso biológico que dé lugar a que el diente se mueva a través de esta vía de erupción (4).

1.1.1 Fases de la erupción dentaria

Los pasos que conducen a la erupción dentaria generalmente se pueden dividir en intra-óseos y supra-óseos. En la etapa intraósea se produce la resorción ósea y el movimiento del

diente dentro del hueso. La etapa supraósea comienza cuando parte de la corona en erupción está por encima de la cresta alveolar (5).

Moyers identifica tres etapas o fases en la erupción (6,7):

- Fase preeruptiva: Durante esta etapa, se produce la formación de la corona dental. En este periodo se observan movimientos de desarrollo del germen en una dirección mesiodistal, pero no hay desplazamiento en relación con los bordes de los procesos alveolares. Es en esta fase donde se produce la invaginación del ectodermo sobre el tejido mesenquimal subyacente.

- Fase eruptiva prefuncional: En esta etapa comienza al iniciarse la formación de la raíz y concluye cuando el diente entra en contacto con su antagonista. Durante esta fase se produce un desplazamiento del germen dentario que es más rápido y pronunciado que el crecimiento del proceso alveolar. Este desplazamiento resulta en la emergencia del diente, y es el momento en el cual el epitelio del esmalte dental se fusiona con el epitelio oral debido a una intensa actividad proteolítica local.

- Fase eruptiva funcional: Esta fase se inicia cuando el diente entra en contacto con su antagonista y comienza la masticación. Su duración es igual a la vida útil del diente, ya que la actividad de masticación provoca un desgaste gradual en las superficies oclusales y los puntos de contacto entre los dientes. Para compensar este desgaste, se producen movimientos verticales y horizontales para mantener la integridad de la articulación dental.

Otros autores como Marks y cols. describen cinco fases en la erupción dentaria (8,9):

- Fase preeruptiva: Se produce el desarrollo del germen dental, pero no se produce movimiento de éste.
- Erupción intraósea: Hay movimiento del germen el cual se desplaza hasta alcanzar el borde alveolar.
- Emergencia dentaria: El germen dental penetra la mucosa gingival y se visualiza en la cavidad oral.
- Erupción preoclusal: Se produce desde la emergencia clínica del diente hasta que este alcanza su posición funcional.
- Erupción postoclusal: Comienza con el inicio de la función masticatoria.

La velocidad de erupción dental varía en las distintas etapas del proceso eruptivo. Es más lenta en la fase pre-eruptiva, aumenta significativamente durante la fase eruptiva pre-funcional y disminuye nuevamente a medida que se acerca al plano oclusal (9).

1.1.2 Mecanismos de la erupción dentaria

El mecanismo que regula la erupción ha sido objeto de estudio durante décadas y por este motivo se han propuesto numerosas teorías sobre su regulación. Anteriormente, las teorías sobre el mecanismo de erupción involucraban a casi todos los tejidos internos o adyacentes del diente, sin embargo, ninguno de ellos por sí solo puede explicar el recorrido que debe realizar un diente a lo largo de su vida.

Teniendo esto en cuenta y centrándonos en dientes con erupción limitada, las teorías descritas clásicamente no pueden considerarse competidores serios. Estas teorías son: presión pulpar, crecimiento pulpar, tracción por fibroblastos periodontales, presión vascular y empuje de los vasos sanguíneos (10). En cambio, las teorías que prestan su atención en el alargamiento de la raíz, la remodelación del hueso alveolar y, la formación del ligamento periodontal, muestran datos más convincentes para entender la erupción dental en el humano y en otros mamíferos (9).

- Elongación de la raíz: Durante mucho tiempo se ha considerado a la formación radicular el empuje responsable de la erupción. Esto es debido a que esta formación de las raíces se produce de manera concomitante con el proceso de avance del germen dental. Sin embargo, no es correcto esperar que únicamente la elongación de la raíz produzca el movimiento del diente en un espacio tridimensional. Además, es posible que los dientes sin formación radicular lleguen a erupcionar, emergiendo en la cavidad oral (11,12). Por tanto, podemos concluir que la formación de raíces per se no es necesaria para la erupción dental pero, si puede acelerar su velocidad.
- Formación del ligamento periodontal: La formación y renovación del ligamento periodontal se ha asociado con la erupción continuada de los incisivos de roedores, ya que estos se encuentran en crecimiento permanente (13). Sin embargo, para dientes con un período de crecimiento limitado, como es el caso de la dentición humana, la presencia del ligamento periodontal no asegura la erupción. En el caso de mutaciones osteo-petróticas (14) encontramos la presencia del ligamento periodontal, y en cambio

los dientes no consiguen erupcionar. Esto no sucede en dientes sin raíz, en particular aquellos con displasia dentinaria tipo I, por definición sin ligamento periodontal, donde sí se produce erupción (13). Wise y cols. (15) confirman este hecho en sus estudios de 2011 donde sustituían el diente en erupción por una réplica metálica, y estos conseguían emerger en la cavidad oral. Por lo tanto, el ligamento periodontal no puede ser esencial para la erupción dental en el humano.

- Remodelación del hueso alveolar: El proceso alveolar se forma durante el desarrollo dental y se presenta deficiente en los sitios donde los dientes primarios o permanentes no se desarrollan. Por este motivo, es claro que el crecimiento del hueso alveolar, el desarrollo dentario y la erupción son procesos relacionados. La formación ósea que se produce a nivel apical de los dientes en desarrollo se ha propuesto desde hace mucho tiempo como un mecanismo de erupción (16). Sin embargo, la formación ósea no es un mecanismo suficiente para que se complete el proceso de erupción. Esto se confirma con los casos de mutaciones osteopetróticas donde la formación ósea es casi normal o incluso más elevada y la resorción ósea está muy reducida, y en cambio, encontramos una dentición no erupcionada (14). Lo mismo se aplica en la displasia cleidocraneal, donde los dientes temporales erupcionan y persisten mientras que los dientes permanentes erupcionan de manera tardía o de forma ectópica (17). Por esto, es obvio pensar que durante la erupción del diente no solo es requerido un crecimiento del hueso alveolar si no un recambio óseo que implique tanto una resorción como una formación del hueso.

1.1.3 Remodelación ósea y erupción dental

El hueso es una estructura dinámica que sufre una reabsorción continua y nueva formación ósea. Esta pérdida ósea es indispensable para que se produzca la aparición del diente en la cavidad oral y se trata de un proceso específico de los maxilares, determinado genéticamente, que no requiere de una estimulación por presión del diente en erupción.

El proceso de erupción es un evento complejo que involucra diferentes tejidos y tipos de células que componen el diente. En 1980 aparecieron los primeros estudios que sugerían que la región coronal del folículo dental es la encargada de regular la osteoclastogénesis y la resorción ósea, mientras que la mitad basal regula la osteogénesis, ambas necesarias para la erupción dental (11). El folículo dental propiamente dicho es la capa delgada, densa y de tejido

conectivo ectomesenquimatoso de un diente en desarrollo que rodea el órgano del esmalte. El folículo dental, y no la corona del diente en desarrollo, participa activamente en la erupción del diente. Esto ha sido demostrado en estudios donde erupcionaba una corona metálica que reemplazaba la corona del diente en una etapa temprana del desarrollo (15,18). Si bien el papel exacto sigue siendo difícil de determinar, a lo largo del tiempo se han descubierto varios factores de erupción presentes en el folículo dental (19).

A nivel molecular, la localización espacial de diferentes niveles de expresión genética parece ser un medio por el cual el folículo dental es el encargado de regular la osteoclastogénesis y las osteogénesis necesarias para la erupción de los dientes. Los puntos fuertes de esta teoría residen en las explicaciones de los primeros acontecimientos de la erupción dental, ya que parte del folículo se pierde después de la penetración en la mucosa. Sin embargo, el ligamento periodontal, el cemento y el hueso alveolar propiamente dicho son derivados en parte del folículo, por lo que eventos posteriores podrían ser controlados por estos y otros tejidos relacionados (20).

1.1.4 Mecanismos celulares de la erupción dental

Desde el punto de vista celular y molecular, durante los últimos años se han publicado diversos estudios acerca de las interacciones y señales que se producen entre las células del folículo dental y la envoltura alveolar. Durante la erupción, el folículo dental interactúa tanto con los osteoblastos como con los osteoclastos.

Los osteoclastos, células multinucleadas de resorción ósea pertenecientes al linaje monocitos-macrófagos, son considerados tradicionalmente reguladores centrales de la erupción dental y desempeñan funciones esenciales en la vía de erupción de los dientes no erupcionados que permanecen en el hueso alveolar al reabsorber la capa cortical superpuesta (21). La resorción ósea comienza con el reclutamiento de células mononucleares en la parte coronal del folículo del diente, las cuales se fusionan permitiendo un aumento simultáneo en el número de osteoclastos en el tercio coronal de las criptas óseas alveolares (9).

Para el reclutamiento de células mononucleares se produce una cascada de señales paracrinas entre el retículo estrellado y el folículo dental. Dentro del folículo dental se da la síntesis y secreción de moléculas quimiotácticas MCP-1 y CSF-1, que encargan de reclutar las células mononucleares que permiten la formación de osteoclastos. Estas moléculas (MCP-1 y CSF-1) interactúan con las expresiones genéticas mediante proteínas de TGF- β 1, IL-1 α

(interleuquina 1 alfa) y PTHrP (proteína relacionada con la hormona paratiroidea) que se encuentran en el retículo estrellado. Para que se produzca la diferenciación de osteoclastos es necesario que se active la señalización del factor de estimulación de colonias de macrófagos (M-CSF) junto con la señalización del receptor del ligando factor nuclear κ B (RANK), activador del receptor ligando factor nuclear κ B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG). La estimulación de RANK expresada en las superficies de los progenitores de osteoclastos por su ligando induce la diferenciación de estos y la resorción ósea, mientras que la osteoprotegerina silencia la resorción ósea mediante la competencia con RANKL. Las señales para la formación de hueso nuevo se proporcionan principalmente a través de miembros de la familia de proteínas morfogénicas óseas (22,23).

Se ha sugerido que diferentes expresiones temporales y espaciales de RANKL en la parte coronal y basal del folículo dental podrían coordinar la resorción y la formación ósea en diferentes partes del alveolo durante el proceso de erupción (24).

La regulación positiva de CSF1 y RANKL y la regulación negativa de osteoprotegerina se formularon con la hipótesis de que contribuyen a la formación de osteoclastos; además, las moléculas osteoclastogénicas tales como IL-1 α y Tnf β 1, y Pthrp se expresan en el folículo dental y también pueden estar involucradas en el proceso (22,25).

Los estudios con ratones y los últimos conocimientos sobre la enfermedad genética que afecta únicamente a la erupción dental (PFE) vislumbran que la señalización autocrina PTHrP-PPR funciona como eje de la erupción dental y la formación de la raíz del diente, con posible implicación de las principales vías de señalización, como Wnt/ β -catenina, Hh y TGF- β /BMP(26).

Además de la resorción ósea, la formación de hueso nuevo parece ser un proceso integral en la erupción de los dientes. De hecho, de los estudios de Barlett (27) con ratones deficientes en el gen osteogénico Mt1-mmp (matriz metaloproteinasas) muestran un aumento generalizado en la resorción ósea y la erupción dental retrasada.

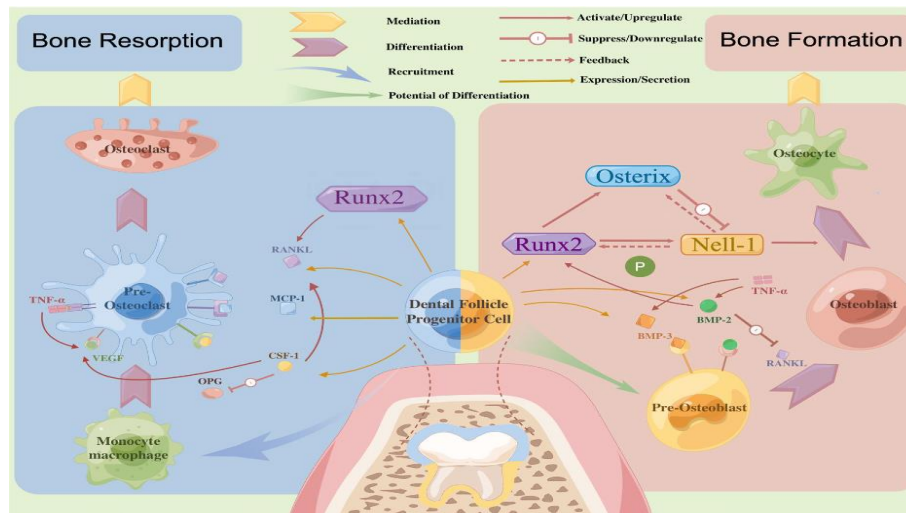


Figura 1. Mecanismos celulares implicados en la remodelación ósea necesaria para la erupción dental y su relación con el folículo dental. Tomada de Zeng y cols. (2022) (28).

1.1.5 Cronología de la erupción

La erupción dental primaria o decidua presenta grandes diferencias en cuanto a la edad de erupción, debido a la influencia de diversos factores como es la raza o la alimentación. Por este motivo, no es posible dar edades exactas de erupción dental, pero sí es posible considerar rangos de edad promedio para poder definir si hay adelantos o retrasos importantes en la dentición.

La aparición de los dientes es uno de los aspectos del desarrollo más fácilmente observables y se encuentra influenciada por numerosos factores, entre los que se incluye un fuerte control genético (29) así como factores metabólicos. Esto ha llevado a que múltiples investigadores realicen estudios en diferentes poblaciones con el fin de comprender las diferentes etapas del desarrollo infantil (30).

El método de estudio transversal es el más utilizado, probablemente por ser más asequible y menos costoso, permitiendo estudiar muestras de mayor número en un momento determinado en el tiempo. Para obtener una información válida, el tamaño de la muestra debe ser amplio y los diferentes grupos de edad deben estar distribuidos de manera uniforme. El método longitudinal, por otro lado, permite determinar de forma más clara las edades medias de erupción de cada uno de los dientes, el orden de erupción y las relaciones causales con las diferentes variables estudiadas (31).

Alrededor de los 6 meses de edad, los dientes temporales comienzan a aparecer en la cavidad oral, y antes de que se cumplan los 36 meses de edad han hecho ya su aparición los 20 dientes deciduos encontrándose totalmente formados y en oclusión con su antagonista (1). En general, los dientes mandibulares erupcionan antes que los maxilares, aunque los incisivos laterales superiores normalmente emergen antes que sus homólogos inferiores. Schour y Massler (32) consideran la edad de 36 meses como “normal” para tener la dentición decidua completa, con una desviación de ± 6 meses.

En la investigación realizada por Burgueño y cols. (33), encontraron que el inicio de la erupción dental decidua se producía a los $10,96 \pm 1,88$ meses de edad con la emergencia del incisivo central inferior, y concluye a los $33,24 \pm 4,35$ meses de edad con la erupción del segundo molar superior. La secuencia de erupción que proponen en su estudio es la siguiente:

1. Incisivo central mandibular
2. Incisivo central maxilar
3. Incisivo lateral maxilar
4. Primer molar maxilar
5. Primer molar mandibular
6. Incisivo lateral mandibular
7. Canino maxilar
8. Canino mandibular
9. Segundo molar mandibular
10. Segundo molar maxilar

Aproximadamente sobre los 6 años de edad, la dentición temporal va a ir siendo reemplazada por los dientes definitivos (dientes sucesionales: incisivos, caninos y premolares); erupcionando también, como dientes adicionales, los molares permanentes, que se sitúan en el extremo distal de los arcos dentarios sin reemplazar a ningún diente temporal (dientes accesionales), siendo completada la dentición permanente con un total de 32 dientes definitivos (aunque, en algunos casos, existe agenesia de los terceros molares permanentes).

Durante el periodo de recambio, que transcurre aproximadamente entre los 6 y los 12 años, se produce la coincidencia en la cavidad oral de dientes temporales y dientes permanentes. Por este motivo, dividimos la dentición en tres fases durante el periodo de recambio:

- Dentición mixta primera fase: Hacen emergencia los primeros molares e incisivos permanentes. La fase se completa con 24 dientes en la cavidad oral.
- Período intertransicional o silente: Con una duración aproximada de un año y medio. Durante esta etapa no hay recambio dentario.
- Dentición mixta segunda fase: Se produce el recambio de caninos y molares temporales, siendo sustituidos por los caninos definitivos y los premolares. También hacen emergencia los segundos molares permanentes en esta fase.

En la mayoría de los textos (34) se citan como datos cronológicos de erupción los estudios clásicos de Logan y Krofeld (35) realizados en 1933. Estos estudios admiten que el primer diente definitivo que erupciona es el primer molar permanente, el cual emerge a los 6 años por distal del segundo molar temporal; de los 6 años y medio a los 7 años, erupciona el incisivo central inferior; a continuación, los incisivos centrales superiores, seguidos de los laterales inferiores y superiores que lo hacen sobre los 8 años (2).

El cambio en el estilo de vida y la confirmación de que diferentes parámetros como la raza o la alimentación pueden influir en la erupción dental, ha llevado a que se continúe investigando sobre las edades de erupción en las diferentes poblaciones hasta actualizar los rangos cronológicos en los que esta se produce. Así, los autores consultados establecen que, como ya hemos explicado anteriormente, la erupción de los dientes permanentes se inicia a los 6 años con la aparición del primer molar permanente y se da por concluida con la erupción del segundo molar definitivo a los 13 años. Después de esta etapa, faltarían por erupcionar los terceros molares, lo que ocurre normalmente entre los 17 y los 21 años (35,36). Además, se ha determinado que las diferencias de este patrón de erupción, tanto en lo que se refiere a la cronología como a la secuencia, puede evidenciar otros problemas.

En la dentición permanente las alteraciones en la secuencia de erupción son mayores que en la cronología existiendo estudios que definen importantes variaciones individuales en cuanto a la edad “normal” de erupción (37).

El estudio de Bruna y cols. (38) con una muestra de 752 niños, observaron que la media de edad del comienzo de la erupción permanente era de $7,02 \pm 0,69$ años siendo el incisivo central inferior el primer diente en erupcionar. La de la dentición permanente (sin tener en

cuenta los terceros molares) finaliza con la emergencia del segundo molar superior a los $12,59 \pm 1,09$ años (tabla 1). En su estudio proponen la siguiente secuencia de erupción de la dentición permanente:

- En maxilar: IC, 1M, IL, 1PM, 2PM-C, 2M
- En mandíbula: IC, 1M, IL, C, 1PM, 2PM-2M

DIENTE	MAXILAR				MANDÍBULA			
	DERECHA		IZQUIERDA		DERECHA		IZQUIERDA	
	MD	DS	MD	DS	MD	DS	MD	DS
IC	7,52	0,60	7,51	0,60	7,39	0,85	7,02	0,69
IL	8,88	0,74	8,86	0,72	9,16	1,35	8,04	0,75
C	11,89	0,98	11,86	0,99	10,90	0,90	10,91	0,84
1PM	11,38	0,97	11,44	0,90	11,34	0,93	11,27	0,98
2PM	11,65	0,81	11,71	0,84	11,65	0,81	11,72	0,78
1M	7,14	0,61	7,85	0,96	8,83	1,63	7,88	1,03
2M	12,59	1,09	12,57	1,09	12,11	0,81	11,77	0,58

Tabla 1. Edad media de erupción (años) de la dentición permanente de la muestra (N= 752). "MED" (Media) "DS" (Desviación Estándar) Tomada de los estudios de Bruna y cols. 2011.

1.2 Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) también conocida como “enfermedad de los huesos de cristal”, se trata de una alteración congénita del tejido conectivo que engloba un grupo heterogéneo de presentaciones moleculares y fenotípicas (39,40). Su principal característica es la reducción de la masa ósea (osteopenia) lo cual origina fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas. Otros signos que pueden presentarse de manera conjunta incluyen esclerótica azul (imagen 1), dentinogénesis imperfecta, pérdida temprana de audición, deformidad progresiva en huesos largos y espina vertebral e hiperlaxitud de las articulaciones (39-41).



Imagen 1. Escleróticas azules en paciente con OI.

1.2.1 Epidemiología

No se ha podido establecer la incidencia exacta de la osteogénesis imperfecta. Esto se debe a la variabilidad en su presentación, y al gran número de mutaciones nuevas. Se ha definido un parámetro en torno de 1:15.000 a 1:20.000 nacidos vivos (40). Este bajo número de afectados mundialmente hace que la osteogénesis imperfecta pertenezca al grupo de las denominadas “enfermedades raras”. Sin embargo, en los últimos años la incidencia estimada de OI ha aumentado a aproximadamente 1:10.000 (41,42), probablemente porque los avances en el diagnóstico tanto clínico como genético han hecho que muchos pacientes con sintomatología leve sean finalmente diagnosticados. Además, actualmente los estudios genéticos han avanzado en la edad de diagnóstico, siendo en la mayoría de los casos realizados de manera perinatal. La OI se presenta sin predilecciones de sexo, raza o grupo étnico (43).

En España se estima que podría haber un mínimo de 2700 afectados por alguno de los tipos de OI, aunque ninguna de las dos Asociaciones Españolas de la OI (AHUCE y AMOI) poseen un registro total, por lo que debe de considerarse como un número aproximado al total de casos, no el número real (44).

1.2.2 Etiopatogenia

En el 85%-90% de los casos, la causa es una mutación autosómica dominante en los genes COL1A1 y COL1A2, sin embargo y gracias a los avances en el mapa genético, en los últimos años se han llevado a cabo estudios donde se confirma que las mutaciones en estos genes se encuentran con menor frecuencia en los casos de OI de moderados a severos, siendo principalmente alterados en aquellas clínicas más leves (40-42,45).

Las mutaciones en COL1A1 y COL1A2 se traducen en defectos estructurales o cuantitativos primarios del colágeno tipo I. Las formas recesivas de OI se originan de defectos en las proteínas que son responsables de la modificación del colágeno posterior a la traducción, donde se incluyen los defectos en las proteínas responsables del plegamiento y procesamiento del colágeno, y defectos en proteínas que son necesarios para la osificación, mineralización o desarrollo de osteoblastos (46).

Los casos restantes (10-15%) están causados por variantes patogénicas en genes no colágenos, que codifican proteínas implicadas en la biosíntesis del colágeno, o factores de transcripción y moléculas de señalización relacionadas con la diferenciación y mineralización de las células óseas. Además, normalmente se encuentran asociados con un patrón autosómico recesivo, dominante o ligado al cromosoma X (42,47). Con los avances de la tecnología de secuenciación de próxima generación, se siguen identificando cada vez más nuevos genes causantes de OI y nuevas variantes patogénicas en genes de OI bien establecidos en familias o pacientes aparentemente fenotípicamente únicos (42,47).

El estudio de nuevos genes implicados en el diagnóstico de la OI ha producido una gran cantidad de información y conocimientos novedosos sobre el proceso de formación y mineralización ósea. Muchos de estos genes codifican proteínas que desempeñan un papel importante en el plegamiento y las modificaciones postraduccionales intracelulares o extracelulares del colágeno tipo I (p. ej., CRTAP, P3H1, PPIB y BMP1), o su tráfico intracelular (p. ej., FKBP10 y SERPINH1) así como en el control de calidad de la síntesis de proteínas y la respuesta al estrés del retículo endoplásmico (p. ej., CREB3L1 y MBTPS2) (41,48).

La creciente lista de genes asociados con formas más raras de OI dio lugar a un sistema de clasificación que determina los subtipos de OI en función del gen causante, y ahora llega hasta OI tipo XXI según la base de datos en línea de herencia mendeliana en el hombre (<https://www.omim.org/>). Dicha clasificación genética podría llegar a ser importante, ya que

las intervenciones podrían ser efectivas sólo en algunos tipos de OI, la clasificación fenotípica ha demostrado ser más útil en el ámbito clínico (48,49).

1.2.3 Clasificación

Aunque el rango de gravedad clínica de la osteogénesis imperfecta es continuo, una clasificación de los pacientes en tipos es útil para poder evaluar el pronóstico y ayudar a evaluar los efectos de las intervenciones terapéuticas. Sillence y cols. (50) en 1979 clasificaron la OI en 4 tipos basándose en criterios clínicos y radiográficos. En 2004, Rauch y Glorieux (39) añadieron tres tipos adicionales a la clasificación clásica ya que encontraban pacientes que tenían un diagnóstico clínico del trastorno pero que presentaban características claramente distintas a las descritas anteriormente por Sillence (tabla 2).

TIPO	CARACTERÍSTICAS
Tipo I: Osteogénesis imperfecta leve no deformante	Altura normal o baja estatura leve; esclerótica azul; baja tasa de dentinogénesis imperfecta
Tipo II: Perinatal letal	Múltiples fracturas de costillas y huesos largos perinatales; deformidades pronunciadas; huesos largos y anchos; baja densidad de huesos del cráneo en la radiografía, esclerótica oscura
Tipo III: Severamente deformante	Estatura muy baja; cara triangular; orejas bajas, escoliosis severa; esclerótica grisácea; dentinogénesis imperfecta
Tipo IV: Moderadamente deformante	Estatura corta moderada; escoliosis leve a moderada; esclerótica grisácea o blanca; dentinogénesis imperfecta
Tipo V: Moderadamente deformante	Incidencia de fracturas similar a la del tipo IV; Formación de callos hiperplásicos; calcificación de la membrana interósea del antebrazo
Tipo VI: Deformidad de moderada a severa	Estatura baja; escoliosis; acumulación de osteoide en el tejido óseo, patrón en “escamas de pescado” de laminación ósea; esclerótica blanca; sin dentinogénesis imperfecta
Tipo VII: Moderadamente deformante	Estatura baja leve; húmero y fémur cortos; esclerótica blanca; sin dentinogénesis imperfecta

Tabla 2. Clasificación de Sillence modificada en 2004 por Rauch y Glorieux.

En 2009 el Comité de Nosología de las enfermedades óseas, sugirió que la clasificación de Sillence, donde se definía y clasificaba la OI según las características clínicas y el patrón de herencia y los hallazgos no moleculares, debería mantenerse en la práctica clínica para simplificar el trabajo. En esta “Nosología de trabajo” se utilizan números arábigos en lugar de números romanos (51).

Más adelante, en el año 2014, y gracias a los avances en genética, con el descubrimiento de cada nuevo determinante genético y tras nuevas revisiones de la nomenclatura, la clasificación de Sillence se amplió para incluir tipos documentados de OI I a OI XV. Las

categorías OI I - OI IV se definieron según la presentación radiológica y clínica del trastorno, como se había realizado hasta el momento, mientras que OI V a OI XV se establecieron sobre la base de los hallazgos moleculares (52).

La lista de nuevos genes asociados con la OI crecía rápidamente, por este motivo Forlino y Marini (40) en 2016 propusieron un esquema de clasificación metabólica funcional. Esto incorporó información tanto clínica como genética para subtipificar la afección en función de las vías metabólicas intracelulares o extracelulares. Esta clasificación puede ser complementada con una escala de severidad clínica.

Actualmente, se ha continuado con esta clasificación para poder catalogar a los pacientes de OI según su severidad, sin embargo, dado que el mecanismo patogénico de cada subtipo de OI es diverso, las características clínicas presentan una alta heterogeneidad. Por este motivo la clasificación actual debe ir acompañada de una categorización genética y fenotípica (53) (tabla 3).

TIPO	HERENCIA	GEN	MECANISMO	FENOTIPO	CLÍNICA ASOCIADA
I	AD	COL1A1/A2	Síntesis del colágeno/procesamiento	Leve-moderado	Di, escleras azules, pérdida auditiva
II	AD	COL1A1/A2	Síntesis del colágeno/procesamiento	Letal	Hipoplasia pulmonar
III	AD	COL1A1/A2	Síntesis del colágeno/procesamiento	Severo	
IV	AD	COL1A1/A2	Síntesis del colágeno/procesamiento	Moderado	Invaginación basilar, di
V	AD	IFITM5	Defecto de mineralización	Moderado	Formación de callos hiperplásicos
VI	AR	SEPINF1	Defecto de mineralización	Moderado-severo	Patrón de “escamas de pez” en biopsias de cresta ilíaca
VII	AR	CRTAP	Modificación del colágeno	Severo-letal	Formación de callos hiperplásicos, rizomelia
VIII	AR	LEPRE1	Modificación del colágeno	Severo-letal	Platispondilia, escoliosis
IX	AR	PPIB	Modificación del colágeno	Severo	Estatura baja
X	AR	SERPINH1	Defecto en el plegamiento del colágeno	Severo	Nefrolitiasis
XI	AR	FKBP10	Defecto en el plegamiento del colágeno	Moderado-severo	Contracturas congénitas
XII	AR	SP7	Desarrollo de osteoblastos	Moderado	Hipoplasia craneal
XIII	AR	BMP1	Síntesis del colágeno/procesamiento	Leve-letal	Hernia umbilical
XIV	AR	TNEM38B	Modificación del colágeno	Severo	
XV	AR	WNT1	Desarrollo de osteoblastos	Moderado-severo	Déficit neurológico
XVI	AR	CREB3L1	Desarrollo de osteoblastos	Severo	

Tabla 3. Nuevos subtipos de genes de osteogénesis imperfecta. Adaptado de Forlino y Marini (2016). “AD”: autosómica dominante; “AR” autosómica recesiva; “DI” dentinogénesis imperfecta.

1.2.4 Manifestaciones clínicas de la OI

La fragilidad ósea y la osteopenia en la OI provocan fracturas recurrentes en ubicaciones atípicas y fracturas de bajo traumatismo (incluidas las intrafracturas en formas graves de OI) (41,49). La fragilidad de los huesos, la debilidad muscular y la ocurrencia frecuente de fracturas y periodos de inactividad representan obstáculos significativos para que el paciente pueda desarrollar y conservar las habilidades motoras gruesas, particularmente la capacidad de caminar.

La baja estatura es una característica común, sobre todo en las formas graves de OI, y en menor medida en la OI más leve (tipo I) (49,54). Como consecuencia de las anomalías esqueléticas estructurales y funcionales, el dolor óseo es común (55).

Una de las complicaciones más graves que se observan en el contexto clínico de la Osteogénesis Imperfecta (OI) es el deterioro de la función pulmonar. Este deterioro está vinculado con una curvatura de la columna vertebral, conocida como escoliosis, que excede los 60 grados, así como con deformidades en la caja torácica que afectan la acción de los músculos respiratorios y la estructura de la pared torácica, lo que aumenta el riesgo de infecciones e insuficiencia respiratoria. Incluso en pacientes pediátricos que no presentan escoliosis, se observa un progresivo deterioro en la función pulmonar restrictiva, lo que sugiere un efecto primario del colágeno anormal en el sistema cardiopulmonar (48,56).

En lo que respecta a las principales manifestaciones cardíacas, se destaca la presencia de valvulopatías, siendo la regurgitación aórtica y mitral los hallazgos más comunes (56).

Una de las características más frecuentes de esta enfermedad es la pérdida de audición, que suele manifestarse en la primera o segunda década de la vida en alrededor del 5% de los pacientes. Esta pérdida auditiva suele ser de tipo mixto, con componentes sensoriales y conductivos. En algunos casos, la pérdida auditiva puede ser puramente conductiva o sensorial, aunque esto es menos común (57).

Se han informado anomalías de la unión craneocervical hasta en el 37% de los pacientes y pueden causar complicaciones graves (58). Esto puede explicarse por el hecho de que las deformidades cráneo-espinales en la Osteogénesis Imperfecta (OI) suelen ser asintomáticas. Entre las anomalías que afectan la base del cráneo se encuentran la platibasia, la invaginación basilar y la impresión basilar (59).

1.2.5 Alteraciones dentales y craneofaciales

El desarrollo anormal de las estructuras craneofaciales se ha documentado en todos los tipos de OI (60). La OI se presenta, en un número elevado de casos, alteraciones craneofaciales como el adelgazamiento de la bóveda craneal, la prolongación en el cierre de las fontanelas y suturas craneales, así como la predisposición a una clase III esquelética, son características observadas en pacientes con Osteogénesis Imperfecta.

En lo que a las anomalías dentales se refiere, la dentinogénesis imperfecta tipo I (DI) es la más importante. La DI consiste en la aberración de la dentina y el tipo I es asociado a la osteogénesis imperfecta (58). El diagnóstico de la DI es clínico, donde observamos la presencia de dientes opalescentes o con descoloración, atrición severa y fracturas en el esmalte (Imagen 2). No se ha comprobado que exista relación entre el tipo de descoloración con el tipo de OI, sin embargo, los niños con descoloración amarillo-marrón tienen mayor desgaste y un mayor porcentaje de fracturas del esmalte (58,61). Se ha comprobado que la severidad de la DI está relacionada con la severidad de la OI y su prevalencia varía en función del tipo de OI (62). En el tipo I de OI el rango de presencia de DI se encuentra entre un 8% y un 40% de los pacientes, mientras que en el tipo III se presenta entre un 43% y un 82% de los pacientes. En la OI tipo IV entre un 37% y el 100% de los pacientes presentaría DI según los diferentes estudios (63,64). Para que se produzca la afectación de la dentición permanente con DI es necesaria una afectación de la dentición temporal, sin embargo, aunque la dentición temporal se vea afectada, en una minoría de pacientes es posible que la DI no esté presente en la dentición permanente (65). Radiográficamente, el aspecto de las coronas de los dientes en pacientes con DI tipo I es bulboso, con una marcada constricción cervical. Las raíces se visualizan cortas, y la cámara pulpar se encuentra obliterada en muchas ocasiones, con una pérdida de respuesta a la estimulación sensorial del diente. El esmalte es normal en grosor y radio densidad. Estas anomalías están asociadas con limitaciones funcionales y afectan la calidad de vida de los pacientes (66).



Imagen 2. Dentinogénesis imperfecta tipo I en dentición temporal y permanente.

El taurodontismo es una afección rara en individuos sanos que ocurre del 0,3 a 2,5% de la población, donde observamos cámaras pulpares alargadas y cambios en la posición normal de la furca. Este hallazgo es frecuente en pacientes con OI, siendo mayormente asociado a formas donde no existen alteraciones del colágeno (58). La presencia de esta anomalía solo supondría un desafío a la hora de la realización de un tratamiento endodóntico.

Se han reportado casos de agenesias desde 1987 con los hallazgos de Lukinmaa y cols. (67) Malgrem y cols. (68) en 2017 informaron de una alta prevalencia de agenesia dental en personas con OI, siendo las mutaciones del colágeno I asociadas con oligodoncia, y la hipodoncia definida como característica de las mutaciones cualitativas del colágeno tipo I.

La impactación de los segundos molares se ha encontrado en pacientes con OI. Este tipo de retención dentaria es poco frecuente en pacientes sanos, siendo el porcentaje de frecuencia en adolescentes sanos del 0,6% (69). Sin embargo, Andersson (58) en 2017 describió una prevalencia de segundos molares permanentes retenidos del 31% en pacientes con OI. En sus estudios, la mayoría de los molares retenidos se presentaron en el maxilar y la retención mesio-angular fue la más frecuente. Este hallazgo contrasta con lo que se observa en individuos sanos en quienes, dentro de la baja frecuencia de aparición, la retención mandibular es más común. Se han propuesto factores etiológicos para la retención de segundos molares permanentes en pacientes sanos como fallos en el mecanismo de erupción y apiñamiento (70). En individuos con OI, las características craneofaciales diferían entre aquellos con y sin retención permanente del segundo molar, indicando que en el maxilar superior la retención puede ser causada por falta de espacio debido a una rotación posterior

del maxilar superior afectando el desarrollo craneofacial, siendo en estos casos de importancia el tratamiento temprano de ortopedia y ortodoncia.

1.2.6 Tratamiento de la OI

Actualmente, el enfoque de tratamiento es multidisciplinar debido a que la OI es una enfermedad sistémica y compleja causada por defectos relacionados con diversos aspectos de la síntesis de colágeno tipo I, por lo tanto es necesario un enfoque multidisciplinar y un equipo médico especialista que incluya un cirujano ortopédico, un endocrino, un neumólogo, un neurólogo, un fisioterapeuta, un radiólogo, un odontólogo y un nutricionista. Las opciones de tratamiento disponibles para la OI incluyen la prevención de fracturas óseas, el control de los síntomas y el aumento de la masa ósea. En estos casos se utiliza una combinación de tratamientos que incluyen procedimientos quirúrgicos, no quirúrgicos y farmacológicos (71).

El enfoque no quirúrgico o convencional consiste en fisioterapia, aparatos ortopédicos y férulas que se utilizan para prevenir la deformidad y promover el apoyo y la protección. Este tipo de tratamiento implica rehabilitación física intensiva, complementada con intervención ortopédica según sea necesario. La fisioterapia debe ser dirigida por un terapeuta con experiencia en OI, utilizando un programa individualizado para maximizar la BAMF (Evaluación breve de la función motora) y las puntuaciones de fuerza muscular. La terapia acuática suele ser un complemento útil que permite soportar peso parcialmente a medida que se recupera la actividad después de las fracturas.

La terapia ocupacional es esencial en las etapas posteriores a las fracturas en los pacientes con OI, debido a que formas más graves de OI suponen un desafío en el desarrollo de actividades rutinarias como desplazarse o coger un autobús. Esto es debido a que a los síntomas propios de la enfermedad se le une el miedo a fracturarse de nuevo y el volver al ejercicio después de la intervención quirúrgica (72).

La intervención quirúrgica se puede utilizar para tratar patologías locales, como fracturas óseas, arqueamiento de huesos o escoliosis. Las fracturas deben evaluarse con radiografías y deben tratarse con reducción y realineación, según sea necesario, para evitar la pérdida de función. Se debe controlar la inmovilización con yeso para minimizar cualquier empeoramiento de la osteoporosis y la debilidad muscular. La decisión de intervenir quirúrgicamente debe tener en cuenta tanto el estado funcional como el esquelético. Los

objetivos apropiados de la cirugía son corregir la inclinación para mejorar el potencial de deambulación e interrumpir un ciclo de fractura y re-fractura (72, 73).

Por otro lado, para contrarrestar síntomas como el dolor, que experimentan estos pacientes es necesaria la administración de medicamentos (71).

1.2.7 Terapia farmacológica en OI

1.2.7.1 Bifosfonatos

Los bifosfonatos actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea, y por tanto son la base del tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos con OI. Se ha demostrado que mejoran la densidad ósea en estos pacientes (74-76) y pueden reducir la incidencia de fracturas (48,49). Durante el crecimiento, producen un efecto beneficioso en la remodelación de las vértebras deformadas por fracturas por compresión (48,49,77). Aparte de la mejora de la masa ósea en los niños en crecimiento, los beneficios de los bifosfonatos no han sido definitivamente establecidos, aunque algunos estudios sugieren un impacto positivo en la reducción de fracturas, la prevención de la escoliosis y la mejora de la movilidad en pacientes preadolescentes con Osteogénesis Imperfecta tipo I (48). Sin embargo, se han observado efectos secundarios frecuentes como reacciones agudas durante la infusión y episodios transitorios de hipocalcemia. Es importante destacar que el efecto de los bifosfonatos ha sido menos sólido en la OI en comparación con la osteoporosis, especialmente en las formas más graves de OI, probablemente porque no ataca el defecto inherente en la calidad ósea (48).

1.2.7.2 Inhibidores de RANKL

Denosumab

Denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG2) contra el activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL), que inhibe la formación de osteoclastos sin unirse al hueso (79). RANKL es una citocina expresada y secretada por osteoblastos y osteocitos en el hueso que estimula la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Al igual que los bifosfonatos, la inhibición de RANKL disminuye la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. Estudios en animales han demostrado que el tratamiento con denosumab dio

como resultado una formación continua de hueso perióstico además de una resorción inhibida (80), lo que sugiere una ventaja potencial de la terapia con denosumab en comparación con los bifosfonatos.

La ventaja de denosumab es un período de degradación relativamente corto, que dura alrededor de tres a cuatro meses, evitando los efectos secundarios de acumulación a largo plazo que si tienen los bifosfonatos (81). El denosumab ha sido estudiado en pacientes con OI tipos I, III, IV y VI que no responden a los bifosfonatos mostrando beneficios prometedores con una seguridad relativamente alta (81,82). Sin embargo, los efectos negativos informados para denosumab incluyen efectos de rebote después de suspender el tratamiento, hipercalcemia e hipercalciuria durante el tratamiento. Según los estudios realizados por Trejo y Rauch (83) en 2018, la probabilidad de desarrollar hipercalcemia durante el tratamiento con denosumab puede variar dependiendo no sólo del diagnóstico, sino también de características individuales como la edad, el ritmo de crecimiento y la actividad del metabolismo óseo. El efecto antirresortivo a largo plazo proporcionado por los bifosfonatos sería adecuado una vez que se interrumpe el denosumab para evitar el efecto rebote y la pérdida ósea rápida con hipercalciuria/hipercalcemia intermitente durante el tratamiento con denosumab (83).

Actualmente en nuestro país son pocos los pacientes pediátricos con OI tratados únicamente con denosumab.

1.2.7.3 Anabolizantes óseos

Hormona del crecimiento

Otra clase de fármacos utilizados en la terapia de la OI está dirigida a estimular la formación ósea en lugar de inhibir la función de los osteoclastos. La terapia con hormona de crecimiento se estudió en pacientes pediátricos con OI como agente anabólico potencial y para abordar la deficiencia de crecimiento. En respuesta al tratamiento con inyecciones de hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH), los pacientes con OI tipo IV mostraron una mayor tasa de formación ósea y un efecto positivo sobre el crecimiento lineal (84). Por el contrario, los pacientes con OI tipo III más grave no respondieron eficientemente a la terapia. El tratamiento combinado con rhGH y BP tuvo un efecto sinérgico sobre la velocidad de crecimiento y la DMO, pero no redujo la incidencia de fracturas (85). En estudios recientes el

uso de hormona del crecimiento sólo mostró mejoría de la densidad de masa ósea limitada en comparación con los BP. Actualmente, no se utiliza como terapéutica estándar en niños con OI.

Teriparatida

La teriparatida (PTH 1-34 humana recombinante) es un análogo de la hormona paratiroidea (PTH) con actividad anabólica ósea que está aprobado para su uso en pacientes adultos con osteoporosis (86).

La PTH estimula tanto la formación como la resorción ósea. Sin embargo, mientras que la infusión continua de PTH produce una pérdida ósea neta, la administración intermitente se traduce en un aumento neto de la masa ósea (78,87).

Se ha demostrado que, en adultos con OI la teripartida, que también se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres, produce un aumento de la densidad de la masa ósea (88), pero debido a la posible pérdida rápida de masa ósea después de finalizar el tratamiento, se plantea la necesidad de combinarla con bifosfonatos o denosumab. La teriparatida no ha sido probada en niños debido al mayor riesgo de osteosarcoma notificado en estudios con animales (89).

1.2.7.4 Inhibidores de Catepsina k

La catepsina K (CatK) es una enzima tipo cisteína proteasa que se produce en grandes cantidades en los osteoclastos y se secreta por ellos. Se localiza principalmente en los lisosomas, en el borde rugoso del osteoclasto maduro y en la laguna de resorción sobre la superficie ósea. La función principal de la CatK es descomponer el colágeno tipo I presente en la matriz extracelular, lo que la convierte en una pieza fundamental en el proceso de remodelación ósea. Por lo tanto, la inhibición farmacológica de esta enzima podría considerarse como una opción terapéutica potencial en condiciones médicas caracterizadas por un aumento en la resorción ósea (90).

La inhibición de la catepsina K en el hueso reduce el proceso de resorción enzimática de la matriz extracelular por parte de los osteoclastos maduros, a la vez que permite la liberación de ácido (91). Esto mantiene eficazmente la liberación mediada por osteoclastos de factores de "acoplamiento" de la matriz ósea que atraen a los osteoblastos para inducir la formación de hueso, al tiempo que previene la degradación de la matriz. A diferencia de los BP, que pueden

residir durante meses en la superficie del hueso, los efectos de los inhibidores de la catepsina K son transitorios.

La situación actual de la catepsina K se encuentra en estudio en cuanto a su utilidad frente a fracturas y formación osteogénica en pacientes adultos con osteoporosis. Walia y cols. (92) en 2018, publicaron resultados de estudios en ratones que demuestran la función de los precursores de osteoclastos periósticos y su contribución a la formación de hueso perióstico en ausencia de la enzima catepsina K (CatK). Estos hallazgos no solo revelan una nueva función de los inhibidores de CatK en el tratamiento de trastornos óseos, sino que también sugieren la posibilidad de intensificar el tratamiento en respuesta a interacciones osteo-inmunológicas.

1.2.7.5 Anticuerpos anti-TGF- β

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es secretado por osteoblastos y se localiza en la matriz ósea. Es conocido que modula la remodelación ósea acoplando la actividad de los osteoclastos que reabsorben el hueso con los osteoblastos (93). El TGF- β ejerce un efecto sobre los osteoblastos, pero también sobre los osteoclastos (94). La inhibición de TGF- β silencia la sobre activación de la señalización de TGF- β , que participa en la regulación de la masa ósea y se relaciona con las fracturas en la OI. El uso de anticuerpos anti-TGF- β permite que la masa ósea aumente y por lo tanto también mejora la resistencia ósea (48). Este mecanismo ha sido confirmado por Song y cols. (95) quienes en 2022 mostraron en sus estudios una señalización excesiva de TGF- β en el hueso humano con OI y concluyeron que la inhibición de TGF- β podría ser una valiosa estrategia terapéutica específica del mecanismo molecular.

Estos resultados parecen prometedores en el tratamiento de la OI, pero también indican la necesidad de realizar más investigaciones sobre el uso de este anticuerpo en humanos y sobre el principio activo losartán como agente receptor de angiotensina II con propiedades anti-TGF- β (71,96).

1.2.7.6 Inhibidores de la Esclerostina

Romosozumab

Otro fármaco con efecto positivo en adultos que padecen OI es el romosozumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal que neutraliza la esclerostina. A través de estos efectos,

romosozumab inhibe la resorción ósea, probablemente aumentando la producción de osteoprotegerina por los osteoblastos y estimula la formación de hueso al contrarrestar los efectos inhibidores de la esclerostina sobre la actividad de los osteoblastos. Después del tratamiento con romosozumab en pacientes con OI, se ha demostrado un aumento de la densidad de masa ósea y un aumento concomitante de los marcadores sanguíneos característicos de la formación ósea el efecto formador de hueso de romosozumab es transitorio y se pierde después de aproximadamente 12 meses, incluso realizando el tratamiento de manera continuada (97).

Además, Lvy cols. (97) en un metaanálisis realizado, indicaron que el romosozumab podría elevar el riesgo de resultados cardiovasculares complejos, conocidos como eventos cardiovasculares adversos mayores de cuatro puntos (4 P-MACE), incluidos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte, en pacientes con osteoporosis primaria. Debido a la información divergente sobre los efectos secundarios de este fármaco, se necesitan más estudios con un seguimiento a más largo plazo para probar su seguridad en pacientes pediátricos con OI.

En los últimos años el setrusumab, otro anticuerpo monoclonal inhibido de la esclerostina, ha sido el objetivo de ensayos que actualmente se encuentran en diferentes fases que vislumbran nuevas alternativas en el tratamiento de la OI (98).

1.2.7.7 Terapia celular

Las células madre mesenquimales (MSC) son una opción prometedora para el tratamiento de enfermedades óseas debido a la capacidad que poseen para diferenciarse en células como osteoblastos, osteocitos y condrocitos (99). Los resultados del tratamiento con células madre dependen del tipo de trasplante, es decir, si es trasplantada la médula ósea completa, células madre mesenquimales o células madre mesenquimales fetales humanas (hfMSC), además de la técnica del trasplante (100,101). Algunas terapias con células madre ya han comenzado sus ensayos en humanos con OI. En estos casos, se informó un aumento en el crecimiento y el contenido mineral y una disminución en las tasas de fracturas en pacientes con OI con trasplante de médula ósea (101-103).

El tratamiento prenatal parece especialmente prometedor, ya que permitiría la formación de huesos sanos y un esqueleto normal a una edad más temprana. A pesar de estos buenos resultados, el tratamiento basado en trasplantes todavía se considera ambiguo, debido

al pequeño número de pacientes tratados y a la insuficiente evidencia empírica. Actualmente, existen ensayos prometedores como los de Gotherstrom y cols. (103) que avanzan hacia un cambio en el tratamiento celular de estos pacientes debido a los resultados clínicos obtenidos en fase experimental.

1.2.7.8 Terapia genética

Las formas más graves de Osteogénesis Imperfecta (OI) son el resultado de variantes patogénicas que generan cadenas de colágeno proa1(I) y proa2(I) estructuralmente anormales. Estas variantes, principalmente sustituciones de glicina, ejercen un efecto negativo dominante al modificar la estructura de triple hélice de la molécula de colágeno. La disposición genética del alelo anormal puede reducir la expresión de las cadenas mutantes proa1 o proa2, convirtiendo un defecto cualitativo del colágeno en un defecto cuantitativo y dando lugar a un fenotipo de OI menos severo. (78). Corregir los defectos genéticos que causan la OI representaría un enfoque prometedor de tratamiento que podría ser potencialmente curativo. Actualmente existen diferentes formas de modificar las transcripciones de mutaciones del colágeno. El enfoque que se está considerando como posible alternativa consiste en convertir el tipo grave de OI, basado en defectos estructurales en la proteína COL I en una forma cuantitativa menos grave, silenciando o inactivando el gen mutante, lo que llevaría a la supresión de alelos y una haploinsuficiencia (104).

En este momento, existen importantes obstáculos que deben superarse para poder tratar los trastornos genéticos óseos utilizando tecnología genética, sin embargo, los rápidos avances en terapia genética están allanando el camino hacia tratamientos eficaces y accesibles, que podrían ser una alternativa al tratamiento de la OI.

1.3 Bifosfonatos en Osteogénesis Imperfecta

Los bifosfonatos (BP), anteriormente denominados difosfonatos, son un grupo de agentes análogos del pirofosfato. Cuando se administran por vía oral o parenteral, se absorben en cristales de hidroxapatita en el mineral óseo y, debido a que su estructura los hace resistentes a la degradación enzimática, actúan principalmente inhibiendo la resorción ósea (105).

El proceso de remodelación ósea está regulado por dos células principales: los osteoclastos, que median la resorción ósea, mientras que los osteoblastos forman el hueso. En un esqueleto normal, se ha demostrado que existe un mayor porcentaje de remodelación ósea en las regiones trabeculares del hueso, y por lo tanto una mayor absorción de bifosfonatos debido al mayor porcentaje de superficie mineral expuesta y matriz osteoide mineralizante a la que se unen los bifosfonatos (106,107). Los bifosfonatos se coordinan y quimiosorben particularmente bien con los iones de calcio de las superficies de hidroxapatita, mientras que los procesos de resorción o formación ósea conducen a la exposición del mineral óseo. Por tanto, una mayor absorción de bifosfonatos en el tejido óseo se asocia con un mayor recambio óseo. La remodelación ósea anormal se caracteriza por un desequilibrio del ciclo de resorción y formación y/o por una tasa alterada de uno o ambos procesos (108).

Los bifosfonatos fueron sintetizados por primera vez hace aproximadamente un siglo por químicos alemanes como compuestos antiincrustantes (109). Desde entonces, los BP han evolucionado hasta convertirse en uno de los grupos de medicamentos más exitosos y ampliamente utilizados en el mundo, mejorando el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, la osteoporosis, la enfermedad ósea metastásica, el mieloma múltiple y varias enfermedades óseas raras como es la OI.

Los bifosfonatos se pueden clasificar en al menos dos grupos con diferentes modos de acción molecular (110).

- Bifosfonatos que no contienen nitrógeno: como el etidronato y el clodronato. Son más simples y pueden incorporarse metabólicamente en análogos no hidrolizables del ATP, e interfieren con las vías intracelulares dependientes de ATP.
- Bifosfonatos que contienen nitrógeno: Pamidronato, Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Minodronato y ácido Zoledrónico. Son más potentes y no se metabolizan

como los anteriores. Su mecanismo de acción se debe a la alteración de la vía del mevalonato, implicada principalmente en la osteoclastogénesis.

Los estudios en niños muestran que los bifosfonatos reducen significativamente el remodelado óseo (109). Sin embargo, no reducen el crecimiento óseo, la formación de hueso trabecular o la formación de hueso perióstico, con aumentos tanto en el número trabecular (hueso metafisario) como en el ancho cortical. La reducción de la resorción ósea y el crecimiento y modelado óseo continuo dan como resultado un aumento significativo en la masa y la resistencia ósea que se observa cuando se administran bifosfonatos al niño en crecimiento (111). Es conocido que los bifosfonatos se retienen en el esqueleto, existiendo evidencia de excreción renal 8 años después de la suspensión de un bifosfonato que contiene nitrógeno, en este caso el pamidronato, en personas jóvenes (112).

Los bifosfonatos deben ser considerados en el tratamiento de la OI. La última revisión Cochrane sobre los bifosfonatos como tratamiento en OI constaba de 819 participantes de 14 ensayos diferentes, todos realizados entre 2003 y 2013. Esta revisión mostró una mejora en todos los casos de la densidad ósea, sin embargo, los datos de crecimiento, dolor óseo, la incidencia de fracturas y la función estaban incompletos, ya que los estudios incluidos no tenían suficiente potencia estadística para evaluar adecuadamente los resultados secundarios (113,114).

1.3.1 Pamidronato

El pamidronato (PAM) (figura 2) es un bifosfonato nitrogenado que está indicado en el tratamiento de la hipercalcemia maligna, enfermedad ósea de Paget, metástasis óseas osteolíticas de cáncer de mama y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple (115-117). Además, también es utilizado para el tratamiento de osteoporosis, síndrome de dolor regional complejo, osteoporosis secundaria al uso crónico de glucocorticoides e inmovilidad prolongada, pérdida ósea, cáncer de próstata no metastásico que responde a hormonas y osteogénesis imperfecta en niños (117,118).

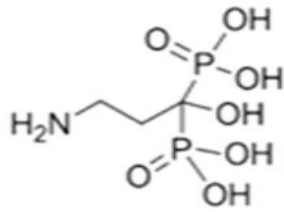


Figura 2. Formulación química del Pamidronato.

1.3.1.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del pamidronato, al igual que el de otros bifosfonatos, deriva de su estructura química como derivado del pirofosfato inorgánico (PPi). Los bifosfonatos imitan al PPi y se unen con alta afinidad a los cristales de hidroxiapatita que se encuentran dentro de las áreas de remodelación ósea. El pamidronato se libera de su hidroxiapatita unida a medida que los osteoclastos comienzan la reabsorción ósea. Una vez liberado, se dirige hacia la apoptosis de los osteoclastos mediante la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintasa, la cual participa en las vías metabólicas responsables de la producción de colesterol y otros lípidos. El pamidronato, y el resto de bifosfonatos nitrogenados, inducen la apoptosis de los osteoclastos a través de este mecanismo, mientras que los bifosfonatos de generaciones anteriores, que no contienen nitrógeno, lo hacen mediante la interrupción de varios procesos intracelulares dependientes de ATP (117,118)

1.3.1.2 Administración

Se han descrito protocolos de administración diferentes para el tratamiento con pamidronato en niños con OI.

El primer protocolo descrito fue por el Dr. Glorieux (Hospital Shriners, Montreal, CA) y sus colaboradores (119), los cuales desarrollaron un protocolo de tratamiento con infusiones cíclicas de pamidronato en niños con OI grave en el año 1998. Este protocolo consiste en la administración del pamidronato mediante infusión intravenosa lenta durante un período de cuatro horas en tres días sucesivos. La dosis que sugirieron fue basada en la dosis administrada a adultos para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, fue de 1,5 o 3,0 mg por kilogramo de peso por ciclo de infusión (mg/kg/ciclo). En su estudio inicial para la definición

del protocolo, la mitad de los niños recibieron la dosis más baja durante el primer año de tratamiento, después del cual se cambió a la dosis más alta. La otra mitad recibió sólo la dosis más alta. En general, los niños recibieron de 4 a 12 ciclos de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de aproximadamente 1,3 a 5,0 años. Inicialmente, el intervalo entre ciclos era de seis meses, sin embargo, las mediciones mensuales de la concentración de fosfatasa alcalina sérica y la excreción urinaria de calcio revelaron un aumento en ambas después de cuatro meses y, por lo tanto, el intervalo entre ciclos se vio reducido a cuatro meses. Durante todo el estudio se evaluó la ingesta de calcio de los pacientes periódicamente y se mantuvo entre 800 y 1000 mg por día mediante dieta y suplementos. También fue controlada la ingesta de vitamina D que fue de al menos 400 UI por día (119).

En el año 2000 comenzaron a realizarse estudios en niños menores de 3 años, los cuales pesaban menos de 10 kg. El estudio de Plotkins y cols. (120) testaba un primer protocolo que supondría un avance en cuanto a la administración temprana de bifosfonatos en los casos más severos de OI. En este caso, administraron pamidronato por vía intravenosa en ciclos de 3 días consecutivos. Como no existía experiencia previa con este medicamento en este grupo de edad, los ciclos se daban inicialmente cada 4 meses, como en los niños más mayores, pero utilizando una dosis más baja (0,5 mg/kg/día). Sin embargo, observaron que después de 6 a 8 semanas los pacientes comenzaron a mostrar signos que sugerían que los efectos del pamidronato estaban disminuyendo. Este rápido efecto, menor que el de los niños más mayores, podría deberse a que el crecimiento en esta edad es más rápido. Por este motivo, se ajustó el intervalo entre ciclos de tratamiento, reduciéndose de 6 a 8 semanas. En todos los casos, el fármaco se diluyó en solución salina hasta una concentración final de como máximo 0,1 mg/ml y se administró durante 4 horas (120).

Con los avances en los protocolos comenzaron a visualizarse resultados que indicaban la necesidad de individualizar el tratamiento. En 2002, el grupo dirigido por Rauch y Glorieux (109) administraron pamidronato por vía intravenosa durante 3 días consecutivos en todos los pacientes. Sin embargo, el momento y la dosis de estos ciclos de 3 días variaron con la edad.

- Los niños menores de 2 años recibieron 0,25 mg/kg el primer día del primer ciclo, 0,5 mg/kg los días 2 y 3 del primer ciclo y 0,5 mg/kg diarios los 3 días de los ciclos posteriores. Los ciclos se repitieron cada 2 meses.
- Los niños de 2 a 3 años recibieron 0,38 mg/kg el primer día del primer ciclo, 0,75 mg/kg los días 2 y 3 del primer ciclo y 0,75 mg/kg diarios los 3 días de los ciclos posteriores. Los ciclos se repitieron cada 3 meses.

- A partir de los 3 años, el primer ciclo de 3 días consistió en una dosis de 0,5 mg/kg el primer día y 1 mg/kg los días 2 y 3. En ciclos posteriores la dosis fue de 1 mg/kg diario durante 3 días. Los ciclos se repitieron cada 4 meses.

Por tanto, la dosis anual del fármaco fue la misma en todas las edades. Cada dosis se diluyó en solución salina al 0,9% y se administró lentamente durante 4 horas, como se describe en los estudios realizados anteriormente (109).

1.3.1.3 Efectos adversos

Los bifosfonatos intravenosos, como el caso del pamidronato, tienen mayor probabilidad de causar hipocalcemia sintomática que los medicamentos orales, que generalmente ocurren los días posteriores a la infusión. Por este motivo, antes de comenzar el ciclo de tratamiento se administra suplementación de vitamina D y calcio de manera preventiva (121).

Después de la infusión inicial de pamidronato, puede ocurrir que aparezca fiebre y malestar. Este episodio se resuelve por sí solo en 2 ó 3 días. Además del dolor descrito en los casos de una respuesta de fase aguda, el pamidronato puede provocar un síndrome doloroso retardado caracterizado como grave y debilitante que se produce hasta años después de la administración del fármaco (121). La complicación ocular más común después del uso de pamidronato es la conjuntivitis inespecífica.

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) es un efecto del uso de bifosfonatos cuando se realizan tratamientos quirúrgicos, como extracciones en pacientes en tratamiento antirresortivo. La ONM es más común en pacientes que reciben terapia con bifosfonatos para el cáncer con metástasis óseas que en aquellos que reciben tratamiento para la osteoporosis (122). Hasta el momento, no se han registrado casos de ONM en pacientes pediátricos tratados con bifosfonatos (123).

El pamidronato y ácido zoledrónico también se asocian con nefrotoxicidad. El riesgo de que se produzca aumenta con dosis altas, tiempos de infusión más cortos e intervalos de dosificación más frecuentes. Hay informes sobre que el pamidronato causa otros efectos adversos como urticaria y fracturas femorales atípicas, pero el número de estos casos es pequeño (117,124).

1.3.1.4 Contraindicaciones

El pamidronato está contraindicado en personas con hipersensibilidad a los bifosfonatos o al manitol. También está contraindicado en pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min y no presentan niveles alterados de calcio ni enfermedad ósea grave secundaria a mieloma múltiple (125).

1.3.2 Ácido Zoledrónico

El ácido zoledrónico (ZA) es un bifosfonato de imidazol heterocíclico de tercera generación que ha demostrado ser más potente que otros bifosfonatos de similar estructura en estudios preclínicos y que se administra como una infusión intravenosa corta de 15 minutos (126).

En comparación con el pamidronato, que tiene solo un átomo de nitrógeno en una cadena lateral alifática, la estructura química del ácido zoledrónico se caracteriza por un anillo de imidazol que contiene dos átomos de nitrógeno (figura 3). Aunque es un medicamento registrado bajo el nombre de “ácido zoledrónico”, no se trata de un ácido ya que en un pH fisiológico es un anión cargado negativamente, por lo que a menudo se le denomina zolendronato, de acuerdo con la nomenclatura de otros bifosfonatos utilizados clínicamente (127).

El ácido zoledrónico se clasifica ampliamente como un medicamento antirresortivo que se utiliza para tratar diversas afecciones óseas, entre ellas enfermedades malignas y benignas. Es el tratamiento de elección para la enfermedad ósea de Paget y la hipercalcemia maligna. El uso de ácido zoledrónico como tratamiento inicial para prevenir la osteoporosis posmenopáusica también es indicado en pacientes con riesgo muy alto de fracturas (127). Además, es incluido dentro del tratamiento antirresortivo en niños con OI (125).

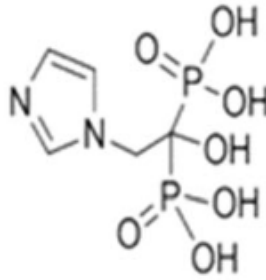


Figura 3. Formulación química del ZA

1.3.2.1 Mecanismo de acción

Un paso esencial en la formación de hueso nuevo es la rápida rápida del pirofosfato inorgánico (PPi) a los cristales de hidroxiapatita que se encuentran en el tejido óseo. Los bifosfonatos nitrogenados, como el ácido zoledrónico, son análogos del PPi con una mayor afinidad de unión. Por lo tanto, estos bifosfonatos se unen preferentemente al hueso, especialmente en sitios que están siendo remodelados activamente. Los bifosfonatos adheridos al hueso se liberan durante el proceso de degradación ósea por parte de los osteoclastos.

El ácido zoledrónico inhibe la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS), una enzima esencial para la formación y función de los osteoclastos, inhibiendo así la resorción ósea e induciendo la actividad osteoclástica (129). En ensayos *in vitro* el ácido zoledrónico tiene mayor afinidad en la unión con la hidroxiapatita en el hueso mineralizado, en comparación con otros bifosfonatos como el alendronato, ibandronato o risedronato (130). Esta alta afinidad de unión de ZA por el hueso mineralizado explica su larga duración de acción.

Existe evidencia que indica que ZA no solo Inhibe la actividad de los osteoclastos, sino que también produce actividad anabólica mediante estimulación de la diferenciación de los osteoblastos (131). Por tanto, la administración de ZA aumenta la apoptosis de los osteoclastos, reduciendo así la resorción y pérdida ósea. La actividad osteoblástica y la formación ósea no se ven afectadas por la administración de ZA. Por tanto, el uso de este fármaco cambia la actividad metabólica ósea a favor de la formación ósea, reduciendo así la pérdida. En definitiva, esto conduce a un aumento de la masa y densidad ósea, ya que la formación ósea supera a la resorción (118).

El ácido zoledrónico es, en comparación con el pamidronato, 850 veces más potente en la inhibición de la resorción ósea mediada por osteoclastos y 150 veces más potente en el aumento de la masa ósea trabecular (129).

1.3.2.2 Administración

La administración de ácido zoledrónico varía en función de la patología del paciente. En niños con OI la administración se realiza mediante infusión intravenosa y siempre de manera individualizada. La cantidad administrada en cada ciclo es de 0,05mg/kg y de forma semestral (132,133). En algunos casos, esta cantidad puede verse reducida a 0,025mg/kg dependiendo de la edad y el peso del paciente, siendo administrado también cada 6 meses en estos pacientes.

1.3.2.3 Efectos adversos

El ácido zoledrónico detiene la resorción ósea y la liberación de calcio por parte de los osteoclastos, lo que lleva a una hipocalcemia. Para compensar esta hipocalcemia, los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentan y antagonizan las acciones del ácido zoledrónico actuando a nivel de los riñones. El aumento de PTH y la disminución tanto del fósforo como del calcio séricos dependen de la dosis administrada. Los factores de riesgo de hipocalcemia sintomática incluyen insuficiencia renal, deficiencia de vitamina D e hipoparatiroidismo preexistente. Para disminuir este riesgo se recomienda la suplementación con calcio y vitamina D. Esta suplementación debe comenzar al menos dos semanas antes de la administración del ácido zoledrónico (134).

Se ha descrito una respuesta de fase aguda con artralgias, mialgias, fiebre, escalofríos y fatiga; describiéndose como un cuadro griposo posterior a la administración de la infusión. Este efecto adverso es más común después de la primera infusión, y la frecuencia y la incidencia disminuyen en los tratamientos posteriores. En estos casos se administra paracetamol al paciente (15mg/kg/dosis) para reducir la sintomatología (135).

La forma más común de lesión renal después de la administración de ZA es la necrosis tubular aguda (NTA). Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de NTA que incluyen infusiones rápidas, intervalos de tiempo más cortos entre infusiones y dosis más altas.

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM) inducida por ZA se ha descrito ampliamente. Sin embargo, esta relación parece estar influenciada tanto por la dosis como por la indicación para la que se prescribe el medicamento. Las últimas revisiones indican que la administración de ácido zoledrónico en niños con osteogénesis imperfecta no es un indicio de osteonecrosis de los maxilares después de una extracción dental (136).

Las manifestaciones oculares se han relacionado con el tratamiento incluyen conjuntivitis, escleritis y uveítis. En general, estas reacciones parecen ser poco comunes, pero justifican una evaluación inmediata (134).

1.3.2.4 Contraindicaciones

Las contraindicaciones para el uso de ZA dependen de la naturaleza y el tipo de enfermedad que se esté tratando. La hipocalcemia, la lesión renal aguda o el aclaramiento de creatinina (CrCl) menor o igual a 35 ml/minuto son contraindicaciones para su uso en enfermedades óseas benignas (137).

Una reacción alérgica al ZA también es una contraindicación y esto se aplica a todas las indicaciones de uso, no solamente al tratamiento de la OI.

El ZA pertenece a la “categoría D” de riesgo en la gestación y debe evitarse durante el embarazo, siendo necesaria la precaución en mujeres en edad fértil (138).

ANTECEDENTES

2. ANTECEDENTES

Los bifosfonatos son el tratamiento de elección en el paciente pediátrico con OI. Este tratamiento produce modificaciones en el recambio óseo, inhibiendo la expresión de los osteoclastos. Para que la erupción dental se produzca, es necesario que el germe dental avance en su cripta ósea, y esto se lleva a cabo gracias a la regulación de osteoclastos y osteoblastos.

AUTOR/AÑO	FÁRMACO	SUJETOS	ESTUDIO
Grier y Wise (1998)	Pamidronato	Animal	Erupción dental
O'Connell et al. (1999)	No especificado	Humanos	Alteraciones orales
Malmgren et al. (2002)	No especificado	Humanos	Alteraciones orales
Massa et al. (2006)	Alendronato	Animal	Estructura dental
Bradaschia-Correa et al. (2007)	Alendronato	Animal	Erupción dental y alteraciones orales
Kamoun-Goldrat et al. (2008)	No especificado	Humanos	Erupción dental
Hiraga et al. (2010)	Ácido Zoledrónico	Animal	Erupción y anomalías dentales
Bradaschia-Correa et al. (2013)	Alendronato	Animal	Desarrollo radicular
Bradaschia-Correa et al. (2013)	Alendronato	Animal	Erupción y desarrollo craneofacial
Tuncer et al. (2016)	Pamidronato	Animal	Erupción y desarrollo craneofacial
Vuorimies (2017)	Pamidronato/A.Zoledrónico	Humanos	Erupción dental
Malmgren et al. (2020)	Pamidronato	Humanos	Erupción y desarrollo dental

Tabla 4. Investigaciones llevadas a cabo para el estudio de la asociación entre el tratamiento con bifosfonatos y el desarrollo y la erupción dental.

En la tabla 4 podemos observar que no existe un gran número de estudios realizados al respecto, siendo diferentes entre ellos en cuanto a la mediación administrada y la metodología del estudio, además de alternarse tantos estudios en animales como en humanos.

2.1 Erupción dental y bifosfonatos (experimentación animal)

Cuando los bifosfonatos comenzaron a utilizarse como tratamiento para la OI, Grier y Wise (139) en 1998 comenzaron las primeras investigaciones para estudiar si el tratamiento antirresortivo podría alterar el crecimiento craneofacial y modificar los tiempos de erupción dental. Estos estudios se realizaron en roedores, a los cuales se les administraba pamidronato. El pamidronato administrado en ratas dio como resultado que las células del folículo dental no se veían afectadas, sin embargo, si se registró un retraso en la erupción.

Los estudios en animales sometidos a tratamiento con bifosfonatos continuaron años después, y en 2007 Massa junto con Bradaschia-Correa (140) volvieron a investigar sobre el efecto del tratamiento con bifosfonatos en la erupción. En este caso administraron alendronato y obtuvieron como resultados la ausencia de erupción dental y de formación de la raíz, la aparición de anquilosis y de lesiones del epitelio y del folículo dental.

En 2010, Hiraga y cols. (141), fueron pioneros en la administración de ácido zoledrónico en ratas para estudiar el desarrollo dental. En sus estudios, después de administrar el ácido zoledrónico a los roedores, concluyeron que el tratamiento con este bifosfonato durante el desarrollo dental posee el potencial de inhibir la erupción de los dientes, influir en su formación e inducir varios tipos de anomalías dentales. Sin embargo, estos mismos autores reconocen que la evidencia clínica para respaldar los resultados es limitada en el momento de sus investigaciones, siendo necesaria la aplicación de estudios clínicos en humanos para analizar las implicaciones de los bifosfonatos en el desarrollo dental en poblaciones pediátricas.

En el año 2013, Bradaschia-Correa y cols. (142) sometieron a pruebas de inmunohistoquímica a ratas, evaluando el efecto del alendronato sobre la osteoclastogénesis y la expresión de las proteínas reguladoras de la activación de los osteoclastos. La expresión de RANKL, factor ligando imprescindible en el proceso de remodelación ósea y de la erupción dental, fue inhibido durante el tratamiento con este bifosfonato.

Tuncer y cols. (143) en el 2016, continuando las investigaciones en animales a los que se les administró pamidronato, concluyen que el tratamiento con pamidronato durante el desarrollo del diente puede alterar la erupción dental, la formación y la morfología, así como el patrón de crecimiento mandibular en ratas recién nacidas. Al igual que el resto de las investigaciones en animales, resaltan que sus estudios deben ser respaldados por ensayos

clínicos en humanos para determinar el alcance de los efectos del tratamiento con bifosfonatos sobre el desarrollo dental y el desarrollo craneal en la población pediátrica.

Los estudios en animales arrojan datos de retraso eruptivo cuando se aplican bifosfonatos de manera continua durante el proceso de desarrollo y de erupción dental en los sujetos. Además, el análisis inmunohistoquímico aporta información sobre la inhibición de los mediadores de la osteoclastogénesis, que se ve modificada con el tratamiento. Sin embargo, es necesaria evidencia clínica para apoyar los resultados de las investigaciones animales, y estos estudios hasta el momento son escasos.

2.2 Erupción dental y bifosfonatos (osteogénesis imperfecta)

Los primeros estudios realizados en humanos donde se observaba el desarrollo dental en pacientes con OI fueron llevadas a cabo por O'Connell y Marini (144) en el año 1998. Este grupo de investigación observó las alteraciones orales que se producían en pacientes con OI tipo III y IV según la clasificación de Sillence. Su muestra contaba de 40 niños, con un rango de edad de entre 1 y 17 años. En su investigación informaron sobre alteraciones como DI, caries, maloclusiones y desarrollo dental, sin embargo, en la metodología de su estudio no especifican si los pacientes estaban sometidos a algún tipo de tratamiento farmacológico. En sus resultados encontraron que, radiográficamente el desarrollo dental fue apropiado para la edad en la mayoría de los pacientes. Únicamente se observó un retraso de más de 12 meses en la madurez dental en el 21% de los pacientes con OI tipo III, en comparación con el 8% de los pacientes con OI tipo IV. La aceleración del desarrollo dental (23%) fue más común en pacientes con OI tipo IV que en pacientes con OI tipo III (14%). Como limitación principal del estudio resaltan que la radiografía panorámica no pudo estudiarse en todos los pacientes debido a problemas para colocarlos en la máquina, debido a que las características de estos pacientes como es el cuello corto, el tamaño del tórax y la movilidad limitada, particularmente en los pacientes más gravemente afectados con OI tipo III, impedían la realización de radiografías panorámicas.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Malmgren y cols. en 2002 (145), donde informaron de las alteraciones dentales en un grupo de 68 pacientes con OI. Aunque su principal objetivo no fue estudiar la erupción dental, resaltan en sus resultados que solo 1 paciente del grupo de estudio presentó una edad de erupción alterada. Sin embargo, no concretan si estos pacientes recibían tratamiento farmacológico.

En el año 2008, Kamoun-Goldrat y cols. (146) estudiaron la erupción dental de un grupo de 33 niños con OI en tratamiento con bifosfonatos. Se trata de un estudio transversal observacional, donde por primera vez se estudia la erupción dental en pacientes con OI de manera clínica, sin métodos radiográficos. En su investigación, no especifican qué tipo de bifosfonato es el empleado en cada caso, pero, sí tienen en cuenta la dosis acumulada recibida de cada paciente, pudiendo clasificar a los sujetos en subgrupos diferentes según la dosis acumulada recibida hasta el momento de exploración (alta/baja). El grupo de estudio con OI en tratamiento fue comparado con un grupo de pacientes con OI que no estaban en tratamiento farmacológico con bifosfonatos. En sus resultados obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con bifosfonatos y los controles sin tratamiento en cuanto a la erupción dental. La terapia con bifosfonatos se asoció a una media de 1,67 años de retraso en la erupción dental. En este estudio, se demostró que la terapia con bifosfonatos retrasaría la erupción de los dientes en los seres humanos, lo cual se encuentra en consonancia con las investigaciones anteriores en animales.

Number of delayed teeth	Controls	Bisphosphonate-treated OI patients				
		All patients	With DI	Without DI	Low dose of BP	High dose of BP
0	31	16	6	10	12	4
1	1	5	1	4	3	2
2	1	4	3	1	0	4
≥ 3	0	8	5	3	2	6

BP, bisphosphonates; DI, dentinogenesis imperfecta; OI, osteogenesis imperfecta.

Tabla 5. Resultados obtenidos por Kamoun-Goldrat et al.(146) donde se observan el número de dientes erupcionados con retraso respecto a sus controles. Tomada de Kamoun-Goldraty cols. (2008)

Un estudio publicado en el año 2016 por Vuorimies (147), en el marco de una investigación más amplia, analiza la cronología dental en 22 pacientes con OI y en tratamiento con bifosfonatos. En su estudio recogen el tratamiento recibido por cada paciente (pamidronato IV, ácido zoledrónico IV o risendronato oral) Recopilaron todos los datos de medicación para poder calcular la dosis acumulada por peso corporal, expresada como mg/kg. Debido a las diferentes moléculas, utilizaron coeficientes para sumar las dosis acumuladas de los diferentes bifosfonatos. Los coeficientes se basaron en las potencias relativas de las moléculas para inhibir in vitro la resorción ósea los cuales fueron 100 para pamidronato, 10.000 para ácido zoledrónico y 2.000 para risendronato. Este grupo de estudio es comparado con un grupo control de niños con OI los cuales no recibieron bifosfonatos, además de otro grupo de pacientes sanos de las mismas características que el grupo de estudio. En el estudio

utilizaron métodos radiográficos para obtener los resultados de edad de erupción dental. Como conclusiones, aportan que el tratamiento con bifosfonatos retrasaría el desarrollo y la erupción de la dentición permanente en pacientes con OI. Sin embargo, apoyados en estudios anteriores y en sus propios resultados que muestran que la erupción y el desarrollo de la dentición permanente se encuentra acelerado en niños con OI, la demora general debida a la exposición a bifosfonatos en dosis terapéuticas probablemente normalice el momento de la dentición permanente a un nivel comparable al de los niños no afectados. Para finalizar, resaltan como limitaciones de su estudio la dificultad de obtener las radiografías panorámicas debido a los impedimentos físicos de los pacientes.

Un estudio similar realizado por Malmgren y cols. (148) en 2020 evalúa la erupción dental de 45 niños con OI en tratamiento con bifosfonatos. En este caso, tienen en cuenta tanto la dosis acumulada recibida por cada paciente en el momento del estudio, como la edad de inicio del tratamiento, habiendo recibido todos los sujetos únicamente pamidronato. Al igual que en el estudio de Vourimies (147), se generan dos grupos controles, uno con niños con OI sin tratamiento de bifosfonatos, y otro grupo con niños sanos. El estudio se lleva a cabo mediante análisis radiográfico. Concluyen que el tratamiento con pamidronato en pacientes con OI retrasa la madurez dental y la erupción de los dientes además de que la administración de pamidronato antes de los 2 años de edad podría ser un factor contribuyente.

JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

La erupción dental es un proceso complejo y meticuloso que desempeña un papel fundamental en el desarrollo adecuado de la región craneofacial. Aspectos como el tiempo de erupción, el orden en que aparecen los dientes, la dirección en que se desplazan, la velocidad de su crecimiento, su posición en la arcada dental y su morfología son críticos para la estética facial, la pronunciación adecuada de sonidos, así como para una deglución y masticación correctas (149). La predicción del cronograma de erupción dental es una herramienta importante en la planificación del cuidado dental infantil, que abarca medidas de diagnóstico, prevención y tratamiento. Además, sirve como un indicador para identificar posibles alteraciones en el crecimiento y para estimar la edad cronológica de un niño cuyos registros de nacimiento son desconocidos en el ámbito de la odontología forense (150). Además, la estimación del calendario de erupción también puede ser útil en la orientación interceptiva de la oclusión, especialmente al determinar el momento adecuado para posibles extracciones de dientes temporales y el momento óptimo para iniciar el tratamiento ortodóncico.

Los bifosfonatos son medicamentos que modifican el recambio óseo, inhibiendo la actividad osteoclástica, la cual es indispensable para la erupción dental. Los estudios que investigan los posibles efectos que pueden causar los bifosfonatos sobre la erupción dental en pacientes pediátricos son escasos. Las investigaciones con animales han mostrado un retraso en la erupción dental en roedores, sin embargo, todos los autores concluyen que la evidencia clínica para apoyar los resultados en este tipo de investigaciones es limitada, siendo necesaria la aplicación de estudios clínicos en humanos para corroborar la implicación de los bifosfonatos sobre la erupción dental.

Hasta el momento, los estudios publicados que analizan la influencia de los bifosfonatos en la erupción dental en pacientes con OI se tratan de estudios transversales, los cuales no incluyen como posible factor la dosis acumulada y los cambios de tratamiento a lo largo de la vida del paciente, dado que no se han identificado estudios longitudinales observacionales que aborden esta cuestión, es importante destacar que los bifosfonatos han sido el tratamiento preferido en pacientes pediátricos con OI durante más de dos décadas. No obstante, es importante tener en cuenta que los protocolos de administración, así como la medicación misma, han experimentado cambios a lo largo de los últimos años. Actualmente es realizado un estudio detallado del paciente desde el diagnóstico de la enfermedad haciendo que el tratamiento actual se encuentre basado en las características propias de cada individuo afectado con OI, siendo un tratamiento individualizado. La medicación y la dosis puede variar

de un paciente a otro, incluso un mismo paciente puede recibir diferente medicación según los signos y síntomas clínicos que ofrece a lo largo del desarrollo. En función de esto, creemos necesaria una actualización de las investigaciones relacionadas con la erupción y los pacientes de OI, desarrollando cada caso de una manera más individualizada de manera longitudinal en el tiempo.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

4. HIPÓTESIS

La OI es una enfermedad genética cuya principal característica es la fragilidad ósea y la tendencia a las fracturas de los pacientes afectados. Desde hace años, la terapia antirresortiva mediante la administración de bifosfonatos es el tratamiento de elección, siendo establecida en muchos casos desde la primera infancia. Estos medicamentos tienen como acción principal la inhibición de la osteoclastogénesis, la cual se encuentra involucrada de manera indispensable con el proceso de erupción dental.

Por tanto, consideramos como hipótesis nula de este trabajo de investigación que la administración de bifosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta no retrasa el proceso eruptivo dental.

Como hipótesis alternativa, que el tratamiento con bisfosfonatos en niños con OI retrasa el proceso eruptivo dental evidenciando una edad de erupción retrasada frente a niños sanos sin tratamiento.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

El objetivo general de este estudio es determinar si los pacientes con OI tratados con bifosfonatos presentan una edad de erupción retrasada de la dentición mixta 1ª fase en comparación con un grupo control de niños sanos.

5.2 Objetivos específicos

1. Ordenar una secuencia de erupción dental en niños con OI tratados con bifosfonatos.
2. Establecer si existe relación entre la dosis acumulada de medicación recibida y la edad de erupción dental en pacientes con OI.
3. Comprobar si existe relación entre el tipo de medicación administrada (pamidronato y/o ácido zoledrónico) y la edad de erupción dental.
4. Establecer si el tratamiento temprano con bifosfonatos, antes de los 2 años, podría modificar la edad de erupción dental.

MATERIAL Y MÉTODO

6. MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio se ha realizado con la ayuda de la Fundación AHUCE, en el marco de un convenio de colaboración con la Universidad Complutense de Madrid (UCM) para el desarrollo del proyecto de investigación: "Contribución de las Repercusiones Orales y Craneofaciales al Diagnóstico actual de la Osteogénesis Imperfecta y a su Modulación Terapéutica", en el que se encuadra el presente trabajo y cuyo investigador principal es el Prof. Dr. J de Nova.

6.1 Aspectos éticos del estudio

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (19/544-E_EPAOD_Tesis) (Anexo I), además de ser aceptado por la comisión de viabilidad del Hospital de Getafe (CV22/12) para la obtención de datos de pacientes que fueron tratados en dicho hospital. El estudio cumple con el protocolo de Helsinki y confirma las directrices STROBE. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado (Anexo II).

6.2 Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes longitudinal observacional analítico ambispectivo basado en la erupción clínica de la dentición permanente en niños con OI en tratados con bifosfonatos y una muestra de pacientes sanos.

6.3 Muestra

6.3.1 Grupo de estudio

El universo de la muestra estuvo compuesto por niños con OI que habían sido tratados con bifosfonatos en algún momento desde el nacimiento hasta la erupción de los dientes permanentes y son pacientes del Máster de Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid. Todos los sujetos están en seguimiento odontológico acudiendo a la clínica universitaria con una frecuencia máxima de 6 meses. Los sujetos se incorporaron al estudio en el momento en que se visualizó la erupción del primer diente permanente.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico confirmado de OI
- Tratamiento con bifosfonatos IV en algún momento desde el nacimiento hasta inicio del estudio
- Erupción de un primer diente permanente
- Firma de consentimiento informado por los tutores

Criterios de exclusión:

- Niños con otras enfermedades sistémicas asociadas
- Traumatismos en dentición temporal
- Pacientes que no acuden regularmente a consulta odontológica

Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión, el grupo de estudio se constituyó por 37 niños (19 varones y 18 hembras), con diagnóstico confirmado de Osteogénesis imperfecta y en tratamiento con bifosfonatos (pamidronato y/o ácido zoledrónico) por vía intravenosa. Todos los pacientes dieron su asentimiento al estudio y los tutores firmaron un consentimiento informado (Anexo III). De estos 37 niños pudimos realizar el seguimiento de la emergencia clínica de 360 dientes en el momento de inicio de la erupción permanente.

Una vez seleccionada la muestra, se clasificaron los sujetos del grupo de estudio según la edad de administración de los bifosfonatos y las dosis recibidas durante el periodo transcurrido desde el inicio del tratamiento y la erupción dental. Así, se pudieron clasificar a los pacientes, dividiéndose en pacientes que en el momento de visualización del diente (n) habían recibido dosis altas de bifosfonatos y pacientes que habían recibidos dosis bajas.

La edad de inicio de administración de los bifosfonatos también es diferente e individualizada para cada sujeto, por eso se dividieron los pacientes del grupo de estudio en aquellos que habían recibido tratamiento antes de los dos años y los que no habían recibido tratamiento hasta después de los dos años.

6.3.2 Grupo control

El grupo control estuvo compuesto por 100 niños sanos (52 varones y 48 hembras) todos españoles y de raza caucásica, de edades y distribución por género de manera similar a la muestra del grupo de estudio, y que acudían regularmente de sus revisiones odontológicas, seleccionados de manera aleatoria e incorporados al estudio en el momento de visualización de la erupción del primer diente permanente. Se describieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Niños sanos sin patología sistémica
- Erupción dental de un diente de la dentición permanente
- Firma de consentimiento informado por los tutores

Criterios de exclusión:

- Traumatismo en la dentición temporal

Los pacientes que no acudieron a sus revisiones dentales en un intervalo máximo de 3 meses fueron excluidos del estudio. Finalmente, la muestra control estaba compuesta por 89 niños (49 varones y 40 hembras)

6.4 Método

El propósito de nuestro trabajo fue el estudio del proceso eruptivo de la dentición mixta primera fase (proceso eruptivo de los primeros molares e incisivos permanentes)

6.4.1 Recogida de datos de la erupción dental

Se consideró un diente como erupcionado cuando cualquier porción de su corona había penetrado la mucosa y se hacía visible en la cavidad oral, siguiendo el criterio de Carr. A su vez, se descartó la recogida de datos de un diente cuando no se obtuvo registro visual antes de la erupción completa de la corona clínica. De ambos grupos se registró la fecha de la erupción

dental de los dientes correspondientes a la dentición mixta 1ª fase en una hoja de Excel, registrándose la fecha de erupción de los dientes en el siguiente orden:

- Primer molar superior derecho (1.6)
- Incisivo lateral superior derecho (1.2)
- Incisivo central superior derecho (1.1)
- Incisivo central superior izquierdo (2.1)
- Incisivo lateral superior izquierdo (2.2)
- Primer molar superior izquierdo (2.6)
- Primer molar inferior izquierdo (3.6)
- Incisivo lateral inferior izquierdo (3.2)
- Incisivo central inferior izquierdo (3.1)
- Incisivo central inferior derecho (4.1)
- Incisivo lateral inferior derecho (4.2)
- Primer molar inferior derecho (4.6)

Con la finalidad de tener una muestra mayor, se generó otra hoja donde se agruparon las muestras de dientes según su posición en la arcada de la siguiente manera:

- Primeros molares permanentes superior
- Primeros molares permanentes inferiores
- Incisivos centrales superiores
- Incisivos centrales inferiores
- Incisivos laterales superiores
- Incisivos laterales inferiores

Así, se generó una ficha específica para el estudio donde se registró:

- Paciente
- Género
- Fecha de nacimiento
- Fecha de visualización de erupción de cada uno de los dientes anteriormente descritos.

La edad cronológica de los sujetos se calculó en edad decimal desde la fecha de nacimiento hasta la fecha registrada como la primera visualización de erupción de cada diente. Para ello, se realizaron revisiones periódicas cada 3 meses durante el periodo de erupción de incisivos y primeros molares a los sujetos de ambos grupos y hasta finalizar la erupción completa de este grupo de dientes.

Las revisiones se realizaron de manera sistemática para todos los pacientes. Se llevó a cabo una exploración intraoral con ayuda del material de exploración (mascarilla, guantes, espejo y sonda de exploración) y de la lámpara del sillón dental. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo operador comenzando la visualización desde distal del primer cuadrante y siguiendo el sentido de las agujas del reloj. La fecha de visualización se expresó en formato día/mes/año.

La recogida de datos tuvo una duración en el tiempo de cuatro años. Durante el periodo de pandemia y confinamiento fueron los padres de los pacientes los que nos remitieron los datos, enviándonos imágenes de la emergencia clínica del diente correspondiente.

6.4.2 Recogida de datos farmacológicos del grupo de estudio

Los pacientes con OI reciben tratamiento farmacológico de manera individualizada, dependiendo de la clínica y la sintomatología. Los datos referentes a la medicación obtenida hasta la fecha de erupción registrada de cada diente se obtuvieron a partir de los informes proporcionados por el hospital de referencia los cuales son expedidos en cada ingreso hospitalario del paciente. Para poder analizar la medicación recibida por cada paciente en cada fecha de erupción dental se generó una ficha médica específica donde en una tabla se registraron los siguientes datos:

- Hospital de referencia
- N.º de ciclo recibido y fecha
- Medicación recibida
- Dosis por peso recibida
- Peso del niño
- Dosis total recibida

- Dosis acumulada

Una vez calculadas las dosis recibidas a través de los datos anteriores, los datos fueron trasladados a una hoja de *Excel* donde se registró la fecha de erupción dental de cada diente y la dosis recibida de bifosfonato hasta esa fecha. Debido a que se administran de manera independiente dos tipos de bifosfonatos (pamidronato y ácido zoledrónico) con estructuras moleculares diferentes, para poder equipararlos utilizamos coeficientes basados en las potencias relativas de las moléculas para inhibir la resorción ósea in vitro. Basado en estudios previos, calculamos los coeficientes siendo 100 para pamidronato y 10.000 para ácido zoledrónico. Se ajustaron los coeficientes a 1 para pamidronato y 100 para zoledrónico para simplificar la muestra (151).

6.4.3 Subgrupos dependientes de dosis

Todos los pacientes del grupo de estudio recibieron en algún momento de su vida, desde el nacimiento hasta el momento de inicio de la erupción de la dentición permanente, bifosfonatos intravenosos. El tratamiento es individualizado para cada paciente, sufriendo modificaciones según evolución de la clínica. Por este motivo, una vez recogidos los datos de medicación y relacionados con las fechas de visualización de erupción dental, a través de los resultados obtenidos en cuanto a la mediana establecida, pudimos dividir el grupo de estudio en dos grupos.

Grupo dosis baja

- Pacientes con OI que recibieron, respecto a la media y la mediana de todo el grupo de estudio, dosis acumulada de bifosfonatos por debajo de estos parámetros (media y mediana) en el momento de erupción de un grupo de dientes de la dentición mixta primera fase

Grupo dosis alta

- Pacientes con OI que recibieron, respecto a la media y la mediana de todo el grupo de estudio, dosis acumulada de bifosfonatos por encima de estos parámetros (media y

mediana) en el momento de erupción de un grupo de dientes de la dentición mixta primera fase.

Al ser un tratamiento que se modifica en el tiempo, pudiéndose recibir diferentes bifosfonatos con moléculas de distinta potencia relativa y distinta dosis, un mismo paciente puede fluctuar de un grupo a otro según avance la erupción dental en el tiempo.

6.5 Análisis estadístico

Para unificar la muestra tanto del grupo estudio y del grupo control en primer lugar se estableció que no había diferencias entre géneros en ambos grupos mediante pruebas no paramétricas.

Una vez que determinamos el momento de erupción de cada diente, logramos establecer tanto la secuencia de erupción de la dentición permanente como el orden de aparición de cada pieza dental en la cavidad oral. Esto se realizó tanto por cada diente de forma aislada, como por cada grupo de dientes, calculando la media y la mediana de las edades de erupción de ambos grupos. Se utilizó la prueba de Mann-Whitney-U para evaluar las diferencias entre los grupos para objetivar las diferencias entre los grupos. Los valores se consideraron estadísticamente significativos con $p < 0,05$.

Para determinar la correlación entre la dosis acumulada y el tipo de bisfosfonato en el grupo de estudio, utilizamos el coeficiente de correlación de Pearson, siendo estadísticamente significativo con $p < 0,05$

Se realizó la prueba de Mann-Whitney-U para comparar las edades de erupción entre los niños con OI que habían recibido tratamiento antes de los dos años con pamidronato y/o zoledrónico y los niños que no habían recibido ningún tipo de tratamiento hasta los dos años de edad.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el software SPSS para Windows (versión 28; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.)

RESULTADOS

7. RESULTADOS

Tras el análisis de los datos obtuvimos los siguientes resultados, los cuales se presentan agrupados comparando el grupo de estudio con el grupo control. Por otro lado, dividimos el grupo de estudio según la dosis de bifosfonato recibida y la edad de inicio de tratamiento para poder ser comparado entre sí.

7.1 Cronología de la erupción dental de la dentición mixta 1ª fase

7.1.1 Grupo de estudio

Nuestro grupo de estudio estaba constituido por 37 pacientes, de los cuales pudimos estudiar el proceso de emergencia clínica 360 dientes permanentes (Tabla 6).

DIENTE	Maxilar		Mandíbula		TOTAL
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
IC	31	30	33	34	128
IL	25	25	26	27	103
1M	34	33	32	30	129
TOTAL	90	88	91	91	360

Tabla 6. Número de observaciones por diente del grupo de estudio.

Se realizaron pruebas de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk obteniendo como resultado la distribución fuera de la normalidad de nuestra muestra, y por tanto utilizamos test no paramétricos para la evaluación de los resultados.

Cronología eruptiva de la muestra de estudio

En primera instancia, se estableció la edad media de erupción de cada diente de la dentición mixta 1ª fase por sexos. En los resultados observamos que los dientes maxilares estudiados emergen antes en las niñas con OI que en los niños con OI, a excepción del incisivo central superior izquierdo (tabla 7). En cambio, ocurre lo contrario en los dientes mandibulares, siendo la emergencia clínica en niños más temprana que en las niñas, menos el primer molar inferior derecho (tabla 8).

DIENTE	Sexo	Maxilar					
		Derecha			Izquierda		
		Media	DS	MANN-WHITNEY-U <i>p</i>	Media	DS	MANN-WHITNEY-U <i>p</i>
IC	F	7,37	1,15	0,71	7,56	1,20	0,56
	M	7,60	1,23		7,25	1,29	
IL	F	8,55	1,11	0,50	8,57	1,09	0,89
	M	8,82	1,14		8,63	1,05	
1M	F	7,68	1,44	0,78	7,68	1,39	0,84
	M	7,76	1,31		7,74	1,33	

Tabla 7. Edad media de erupción (años) de dentición mixta fase maxilar en niños y niñas con OI ($p < 0,05$)

DIENTE	Sexo	Mandíbula					
		Derecha			Izquierda		
		Media	DS	MANN-WHITNEY-U <i>p</i>	Media	DS	MANN-WHITNEY-U <i>p</i>
IC	F	7,06	1,20	0,26	6,98	1,19	0,20
	M	6,57	1,09		6,6	1,16	
IL	F	8,09	1,17	0,37	7,65	1,55	0,23
	M	7,64	1,10		7,11	1,86	
1M	F	7,48	1,52	0,85	7,65	1,56	0,98
	M	7,52	1,55		7,59	1,45	

Tabla 8. Edad media de erupción (años) de dentición mixta fase mandibular en niños y niñas con OI ($p < 0,05$)

Las medias de erupción de ambos sexos se compararon entre sí mediante el test de Mann-Whitney-U para verificar si existían diferencias significativas entre la edad de erupción dental de niños y la edad de erupción dental de niñas con OI.

Después de la realización de las pruebas estadísticas encontramos que no hubo diferencias significativas entre las edades de erupción de niños con OI y las edades de erupción dental de niñas con OI, siendo en todos los casos el resultado de la prueba Mann-Whitney-U $> 0,05$.

Por este motivo, se procedió a agrupar a los niños de sexo masculino y sexo femenino para la realización del cálculo de las edades medias y medianas de erupción dental de la dentición mixta 1ª fase maxilar (tabla 9) y mandibular (tabla 10).

DIENTE	Maxilar					
	Derecha			Izquierda		
	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana
IC	7,49	1,18	7,37	7,38	1,24	7,13
IL	8,70	1,11	8,53	8,60	1,05	8,53
1M	7,73	1,35	7,54	7,72	1,33	7,37

Tabla 9. Media y mediana de edad de erupción dental para la dentición mixta 1ª fase en maxilar divididos en hemiarquadas y sus desviaciones estándar.

DIENTE	Mandíbula					
	Derecha			Izquierda		
	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana
IC	6,81	1,15	6,68	6,79	1,13	6,68
IL	7,85	1,14	7,91	7,66	1,71	7,46
1M	7,50	1,51	7,13	7,62	1,47	7,22

Tabla 10. Media y mediana de edad de erupción dental para la dentición mixta 1ª fase en mandibular divididos en hemiarquadas y sus desviaciones estándar.

Con la finalidad de aumentar el tamaño de la muestra, analizamos los datos agrupando los dientes por tipo, sin distinción por hemiarquada, y se establecieron la media y la mediana de edad de erupción dental (tabla 11 y 12)

DIENTE	Maxilar		
	Media	DS	Mediana
IC	7,44	1,20	7,26
IL	8,65	1,07	8,53
1M	7,72	1,34	7,46

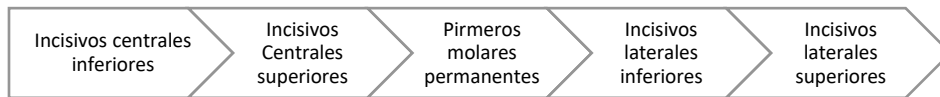
Tabla 11. Media y mediana de edad de erupción dental para dentición mixta 1ª fase maxilar agrupados por tipo de diente y su desviación estándar

DIENTE	Mandíbula		
	Media	DS	Mediana
IC	6,80	1,13	6,68
IL	7,76	1,46	7,57
1M	7,56	1,49	7,18

Tabla 12. Media y mediana de edad de erupción dental para dentición mixta 1ª fase mandibular agrupados por tipo de diente y su desviación estándar

Secuencia de erupción dental

Se estableció la secuencia de erupción de los sujetos con OI una vez obtenidas las edades medias de erupción. Podemos observar que los primeros dientes que erupcionan de la dentición permanente son los incisivos centrales inferiores a la edad de 6,8 años ($\pm 1,13$) y termina la fase de recambio de la dentición mixta 1ª fase con la erupción de los incisivos laterales superiores a la edad de 8,65 años ($\pm 1,07$).



7.1.2 Grupo control

El grupo control estaba compuesto por 89 niños, 49 niños y 40 niñas. Al finalizar la recogida de datos se había podido estudiar la emergencia clínica de un total de 635 dientes erupcionando de la dentición mixta 1ª fase (tabla 13).

DIENTE	Maxilar		Mandíbula		TOTAL
	Derecha	Izquierda	Derecha	Izquierda	
IC	46	54	75	76	251
IL	19	21	37	38	115
1M	66	64	71	68	269
TOTAL	131	139	183	182	635

Tabla 13. Número de observaciones por diente del grupo control.

Cronología eruptiva del grupo control

De la misma manera que en el grupo de estudio, se realizó el cálculo de edad media de erupción por diente divididos por sexos. Puede observarse que en el caso de las niñas la edad de emergencia clínica es más temprana de todos los dientes maxilares con respecto a la edad de emergencia clínica de los dientes maxilares de los niños del grupo control, sin embargo, se estableció que no había diferencias significativas entre la edad de erupción de niños y de niñas ($p < 0,05$) (tabla 14).

DIENTE	Sexo	Maxilar					
		Derecha			Izquierda		
		Media	DS	MANN-WITHNEY-U <i>p</i>	Media	DS	MANN-WITHNEY-U <i>p</i>
IC	F	7,20	0,78	0,51	7,11	0,75	0,34
	M	7,34	0,86		7,30	0,83	
IL	F	7,86	0,58	0,19	7,75	0,63	0,09
	M	8,18	0,79		8,20	0,82	
1M	F	6,88	0,82	0,59	6,82	0,70	0,46
	M	7,05	0,95		7,05	0,91	

Tabla 14. Edad media de erupción (años) de dentición mixta fase maxilar en niños y niñas sanos ($p < 0,05$)

Esto mismo sucede cuando observamos la emergencia clínica de los dientes mandibulares, presentándose en una edad más temprana en las niñas del grupo control que en los niños, a excepción del incisivo central inferior derecho que tendría una edad de

emergencia clínica más temprana en los niños (tabla 15). Sin embargo, no existirían diferencias significativas entre la edad de emergencia clínica de ambos sexos cuando realizamos la prueba de Mann-Whitney-U ($p < 0,005$).

DIENTE	Sexo	Mandíbula					
		Derecha			Izquierda		
		Media	DS	MANN-WHITNEY-U p	Media	DS	MANN-WHITNEY-U p
IC	F	6,61	0,97	0,75	6,67	0,83	0,31
	M	6,28	2,86		6,97	0,86	
IL	F	7,00	0,62	0,06	6,99	0,67	0,06
	M	7,51	0,95		7,49	0,85	
1M	F	6,78	0,84	0,96	6,64	0,94	0,96
	M	6,96	0,87		6,69	0,82	

Tabla 15. Edad media de erupción (años) de dentición mixta fase mandibular en niños y niñas sanos ($p < 0,05$)

Una vez establecidas las medias se estableció que no había diferencias significativas entre grupos de dientes ni entre sexo, con lo cual procedimos a unificar los resultados. Así, realizamos la media y la mediana de la dentición mixta 1ª fase del grupo control, tanto para dientes maxilares como para dientes mandibulares (Tabla 16 y 17).

DIENTE	Maxilar					
	Derecha			Izquierda		
	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana
IC	7,29	0,83	7,20	7,22	0,80	7,17
IL	8,09	0,74	8,36	8,05	0,77	8,04
1M	6,98	0,90	6,85	6,97	0,84	6,87

Tabla 16. Media y mediana de edad de erupción dental del grupo control para la dentición mixta 1ª fase en maxilar divididos en hemiarquadas y sus desviaciones estándar.

DIENTE	Mandíbula					
	Derecha			Izquierda		
	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana
IC	6,65	0,9	6,54	6,67	0,87	6,62
IL	7,34	0,88	7,33	7,34	0,82	7,36
1M	6,89	0,86	6,87	6,85	0,86	6,85

Tabla 17. Media y mediana de edad de erupción dental del grupo control para la dentición mixta 1ª fase en mandibular divididos en hemiarquadas y sus desviaciones estándar.

De igual manera que realizamos con el grupo de estudio, con la finalidad de aumentar el tamaño de la muestra, analizamos los datos agrupando los dientes por tipo, sin distinción por hemiarcada, y se establecieron la media y la mediana de edad de erupción dental (tabla 18 y 19)

DIENTE	Maxilar		
	Media	DS	Mediana
IC	7,25	0,81	7,18
IL	8,07	0,75	8,20
1M	6,98	0,87	6,86

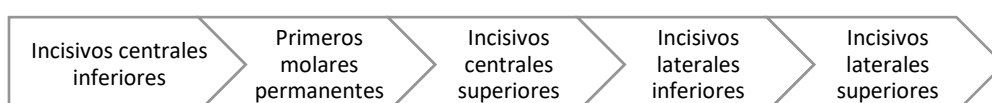
Tabla 18. Media y mediana de edad de erupción dental para dentición mixta 1ª fase maxilar del grupo control, agrupados por tipo de diente y su desviación estándar.

DIENTE	Mandíbula		
	Media	DS	Mediana
IC	6,66	0,88	6,61
IL	7,34	0,85	7,33
1M	6,87	0,86	6,86

Tabla 19. Media y mediana de edad de erupción dental para dentición mixta 1ª fase mandibular del grupo control, agrupados por tipo de diente y su desviación estándar.

Secuencia de erupción dental

Una vez obtenidos los parámetros de edad media de erupción en niños sanos, pudimos establecer la secuencia de erupción de la dentición mixta 1ª fase. En el grupo control encontramos que los primeros dientes permanentes que erupcionan son los incisivos centrales inferiores a la edad de 6,66 años ($\pm 0,68$) y terminan el recambio de la dentición mixta primera fase con la erupción del incisivo lateral superior a la edad de 8,07 años ($\pm 0,75$)



7.2 Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición mixta 1ª fase entre niños/as con OI tratados con bifosfonatos y un grupo control de niños/as sanos

Una vez definidas las edades medias de erupción de la dentición de ambos grupos, procedimos a compararlos con pruebas no paramétricas, para establecer si existían o no diferencias. En este caso comparamos tanto la edad de emergencia clínica de cada diente por separado, como en conjunto con su homólogo en la arcada correspondiente.

DIENTE	Grupo	Maxilar							
		Derecha				Izquierda			
		Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY-U p	Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY-U p
IC	Control	7,29	0,83	7,20	0,567	7,22	0,80	7,17	0,841
	Estudio	7,49	1,18	7,37		7,38	1,24	7,13	
IL	Control	8,09	0,74	8,36	0,095	8,05	0,77	8,04	0,087
	Estudio	8,70	1,11	8,53		8,60	1,05	8,53	
1M	Control	6,98	0,90	6,85	0,007	6,97	0,84	6,87	0,008
	Estudio	7,73	1,35	7,54		7,72	1,33	7,37	

Tabla 20. Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición mixta 1ª fase del maxilar de la muestra de estudio de niños con OI y la muestra control de niños sanos con su desviación estándar diferenciados en hemiarquadas. La prueba realizada mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes ($p \leq 0.05$).

DIENTE	Grupo	Mandíbula							
		Derecha				Izquierda			
		Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY-U p	Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY-U p
IC	Control	6,65	0,9	6,54	0,736	6,67	0,87	6,62	0,954
	Estudio	6,81	1,15	6,68		6,79	1,13	6,68	
IL	Control	7,34	0,88	7,33	0,064	7,34	0,82	7,36	0,358
	Estudio	7,85	1,14	7,91		7,66	1,71	7,46	
1M	Control	6,89	0,86	6,87	0,154	6,85	0,86	6,85	0,036
	Estudio	7,50	1,51	7,13		7,62	1,47	7,22	

Tabla 21. Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición mixta 1ª fase del mandibular de la muestra de estudio de niños con OI y la muestra control de niños sanos con su desviación estándar diferenciados en hemiarquadas. La prueba realizada mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes ($p \leq 0.05$).

En los resultados obtenidos comparando la edad de erupción de manera individual por diente del grupo control frente al grupo de estudio (tabla 20 y 21), podemos observar que, en todos los casos, el grupo de niños con OI presentaba una emergencia clínica retrasada con respecto al grupo de niños sanos. Esto se reflejó con resultados estadísticos significativos ($p < 0,05$) en el caso de la edad de erupción dental del primer molar superior derecho ($p = 0,007$), primer molar superior izquierdo ($p = 0,008$) y primer molar inferior izquierdo ($0,036$), con respecto al grupo de estudio.

Por otro lado, cuando comparamos la edad de emergencia clínica por grupo de diente (incisivos centrales superiores, incisivos centrales inferiores, incisivos laterales superiores, incisivos laterales inferiores y molares) y no diferenciados por hemiarquadas, encontramos resultados similares en cuanto a que en todos los casos, la edad de emergencia clínica del grupo de estudio se presentó retrasada frente a la edad de emergencia del grupo control, existiendo diferencias significativas ($p < 0,05$) cuando realizamos test no paramétricos entre la edad de erupción de primeros molares permanentes ($p < 0,001$), incisivos centrales superiores ($p = 0,016$) e incisivos laterales inferiores ($p = 0,048$) del grupo control frente al grupo de estudio (Tabla 22).

DIENTES		CONTROL			MANN-WHITNEY-U	ESTUDIO		
		Media	DS	Mediana	p	Media	DS	Mediana
IC	Maxilar	7,25	0,81	7,18	0,016	7,44	1,02	7,26
	Mandíbula	6,66	0,88	6,61	0,78	6,8	1,13	6,68
IL	Maxilar	8,07	0,75	8,2	0,56	8,65	1,07	8,53
	Mandíbula	7,34	0,85	7,33	0,048	7,76	1,46	7,57
1M		6,92	0,86	6,86	<0,001	7,67	1,4	7,31

Tabla 22. Comparación de la edad media de erupción (años) de la dentición mixta 1ª fase del maxilar y de la mandíbula de la muestra de estudio de niños con OI y la muestra control de niños sanos con su desviación estándar. La prueba realizada mediante U de Mann-Whitney para muestras independientes ($p \leq 0.05$).

A la edad de 9,52 años el 100% de la muestra control habían completado la erupción de la dentición mixta 1ª fase. A esa misma edad, solo el 70,27% de los sujetos del grupo de estudio habían terminado la erupción de la dentición mixta 1ª fase.

7.3 Cronología eruptiva y bifosfonatos

7.3.1 Edad de erupción dental y dosis acumulada de bifosfonatos

La dosis acumulada de bifosfonatos fue calculada y expresada en dosis por peso. Se sumaron todas las dosis recibidas en cada ciclo administrado desde el inicio hasta la fecha registrada como visualización del diente permanente erupcionado. Para poder igualar las potencias de los diferentes bifosfonatos administrados, se utilizaron los coeficientes de potencia relativa simplificados, siendo 1 para pamidronato y 100 para ácido zoledrónico.

Se estableció la mediana de dosis acumulada recibida en el momento de erupción de cada grupo de diente (Incisivos centrales superiores, incisivos laterales superiores, incisivos centrales inferiores, incisivos laterales inferiores, primer molar permanente superior y primer molar permanente inferior) (tabla 23).

DIENTES		Dosis Mínima (mg/kg)	MEDIANA	Dosis Máxima (mg/kg)
IC	Maxilar	2,00	15,75	74,50
	Mandíbula	0,25	12,00	69,50
IL	Maxilar	4,75	24,50	74,50
	Mandíbula	4,50	15,75	69,50
M	Maxilar	4,75	17,00	74,50
	Mandíbula	0,25	15,38	69,50

Tabla 23. Dosis de bifosfonato (expresadas en mg/kg) recibidas por los sujetos del grupo de estudio.

La dosis acumulada recibida más baja por un sujeto en el momento de erupción de alguno de los dientes observados fue 0,25mg/kg mientras que la dosis más alta recibida fue de 74,50 mg/kg. En la tabla se puede observar como la dosis va aumentando según la secuencia de erupción avanza, siendo la mediana más baja correspondiente al grupo de incisivos centrales inferiores, y la más alta correspondiente al grupo de incisivos laterales superiores.

En función de estos resultados procedimos a dividir el grupo de estudio en dos subgrupos:

a) Dosis baja

Pacientes con OI que recibieron, respecto a la mediana establecida (tabla 23) de la dosis acumulada de todo el grupo de estudio, dosis acumulada de bifosfonatos por debajo de estos parámetros en el momento de erupción de un grupo de dientes de la dentición mixta primera fase

b) Dosis alta

Pacientes con OI que recibieron, respecto a la mediana de las dosis acumuladas (tabla 23) de todo el grupo de estudio, dosis acumulada por encima de estos parámetros en el momento de erupción de un grupo de dientes de la dentición mixta primera fase.

Cuando establecemos la media de edad eruptiva y la mediana de ambos grupos, observamos que, en todos los casos los pacientes que acumulaban dosis de bifosfonatos altas antes de la erupción de la dentición mixta 1ª fase, presentaban una edad de erupción más retrasada en comparación con los niños que acumulaban dosis menores de bifosfonatos hasta ese momento.

DIENTE	DOSIS	EDAD DE ERUPCIÓN							
		Maxilar				Mandíbula			
		Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY- U p	Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY- U p
IC	Baja	6,85	0,96	6,99	0,032	6,05	0,76	5,81	<0,001
	Alta	7,69	1,15	7,37		7,28	1,26	7,03	
IL	Baja	8,04	0,71	7,89	0,002	6,66	0,82	6,78	<0,001
	Alta	9,21	1,14	8,95		8,51	1,06	8,67	
1M	Baja	6,74	0,89	6,58	<0,001	6,46	0,89	6,13	<0,001
	Alta	8,51	1,44	8,52		8,34	1,52	8,45	

Tabla 24. Comparación de la edad media y la mediana de erupción dental para la dentición mixta 1ª fase maxilar y mandibular, entre pacientes del grupo de estudio con dosis bajas de bifosfonatos recibidas y pacientes del grupo de estudio con dosis altas de bifosfonatos recibidas. La prueba se realizó mediante el test U de Mann-Whitney para muestras independientes ($p < 0.05$)

Realizamos la prueba U de Mann-Whitney para comparar ambos grupos, los que habían recibido dosis bajas con los que recibieron dosis altas en el momento de erupción dental. (Tabla 24)

Cuando se separó a los pacientes con OI en dos grupos, se observó una diferencia significativa ($p < 0,05$) entre los grupos de dosis baja y alta para la edad de erupción de todos los dientes permanentes analizados, de modo que el grupo de dosis alta presentó una edad de erupción dental retrasada con respecto al grupo que había recibido menos dosis de bifosfonatos.

7.3.2 Cronología eruptiva y edad de inicio del tratamiento con bifosfonatos

La edad en la que comienzan a administrarse los bifosfonatos varía entre los diferentes sujetos. Por este motivo, agrupamos a los pacientes que habían recibido tratamiento en edades más tempranas (< 2 años) frente a los que recibieron bifosfonatos por primera vez a edades más tardías (> 2 años) para comprobar si existían diferencias en la edad de erupción dental entre ambos grupos.

Los niños que habían sido sometidos a tratamiento con bifosfonato antes de los dos años fueron 13 niños. Todos habían recibido únicamente pamidronato antes de esta edad, menos uno que había recibido pamidronato y ácido zoledrónico antes de los dos años.

Cuando analizamos la edad de erupción de los niños que habían recibido tratamiento con bifosfonatos antes de los dos años, observamos que los incisivos centrales superiores emergen a una edad más temprana que los incisivos centrales superiores de los niños con OI que no recibieron tratamiento con bifosfonatos antes de los dos años. Sin embargo, en el caso de los incisivos laterales superiores, estos erupcionan a una edad más tardía que los de los niños que si recibieron tratamiento a una edad anterior a los dos años. Los primeros molares erupcionan a edades similares en ambos casos de niños con OI en tratamiento con bifosfonatos (tabla 25).

En el caso de los dientes mandibulares, tantos incisivos centrales, incisivos laterales y primeros molares permanentes, erupcionan a edad más temprana en los niños que habían recibido tratamiento con bifosfonatos antes de los dos años.

DIENTE	Tto< 2 años	EDAD DE ERUPCIÓN							
		Maxilar				Mandíbula			
		Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY-U p	Media	DS	Mediana	MANN-WHITNEY-U p
IC	Si	7,33	1,13	7,12	0,509	6,61	1,16	6,50	0,626
	No	7,66	1,39	7,37		6,76	1,12	6,58	
IL	Si	8,79	0,99	8,64	0,715	7,53	1,22	7,43	0,465
	No	8,59	1,30	8,30		7,81	1,26	7,75	
1M	Si	7,61	1,38	7,18	0,928	7,43	1,58	6,77	0,981
	No	7,60	1,47	7,46		7,37	1,62	7,08	

Tabla 25. Comparación de la edad media y la mediana de erupción dental para la dentición mixta 1ª fase maxilar y mandibular, entre pacientes del grupo de estudio que habían recibido tratamiento antes de los 2 años de edad y pacientes del grupo de estudio que no recibieron tratamiento con bifosfonatos antes de 2 años de edad. La prueba se realizó mediante el test U de Mann-Whitney para muestras independientes ($p < 0.05$)

Una vez establecidas las medias y las medianas, comprobamos que no existen diferencias significativas en la edad de erupción dental ($p > 0,05$) entre los sujetos con administración de bifosfonatos antes de los dos años de edad y los sujetos que recibieron bifosfonatos después de los dos años de edad para todos los tipos de dientes, tanto maxilar como mandibular, de la dentición mixta 1ª fase.

7.3.3 Cronología eruptiva y su correlación con el tipo de medicación administrada

Actualmente en España se administran de manera habitual pamidronato o ácido zoledrónico en pacientes con OI según las necesidades clínicas de cada paciente, y estos pueden ir alternando. Por este motivo, se registró el número de ciclos administrados de cada bifosfonato en relación con la edad de erupción dental de cada diente.

Atendiendo al número de ciclos, solo 8 niños habían recibido únicamente pamidronato antes del comienzo de la erupción de la dentición permanente. De estos 8 niños solo 3 no habían recibido zoledrónico en el momento de erupción de los molares permanentes. Respecto al ácido zoledrónico, 3 niños habían recibido únicamente este medicamento en el

momento de inicio de erupción de la dentición permanente, los mismos que solo habían recibido ácido zoledrónico en el momento de erupción de los molares permanentes. 27 niños habían recibido pamidronato y zoledrónico en el inicio de la dentición permanente.

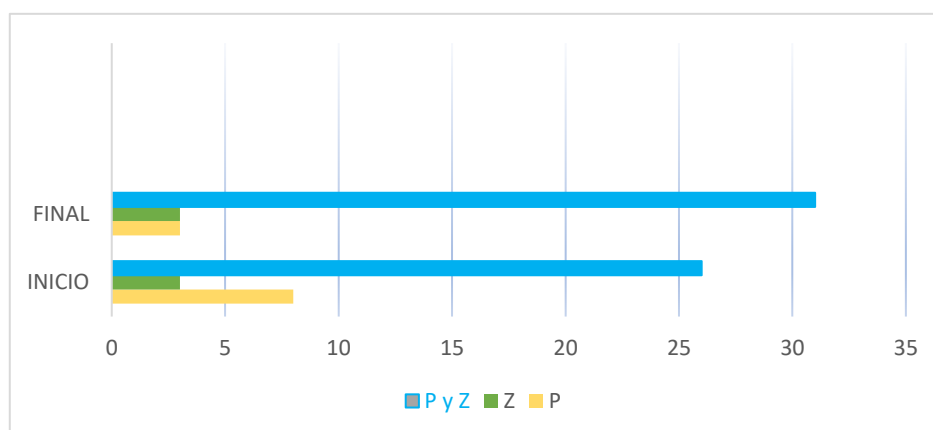


Gráfico 1. Pacientes del grupo de estudio según medicación recibida al inicio y final de la dentición mixta 1ª fase. P (pamidronato) Z (ac. zoledrónico)

Además de atender al número de ciclos, se adjuntó la dosis recibida en cada uno de ellos, expresándola en mg/kg.

Para poder establecer si existía relación entre el tipo de bifosfonato administrado y la edad de erupción dental realizamos la prueba de correlación de Pearson. En este caso encontramos que el ácido zoledrónico influía en la edad de erupción dental, mostrándose esta más retrasa en los niños que habían recibido mayores dosis de este bifosfonato, mientras que el pamidronato parecía no mostrar relación con la edad en la que emergían los dientes permanentes.

Cuando realizamos el coeficiente de correlación de Pearson para establecer si existe correlación entre la medicación administrada y la edad de erupción dental, observamos que existe correlación notable (0,521 y $p=0,006$) entre la administración de ácido zoledrónico y la edad de erupción dental de los primeros molares permanentes superiores de la hemiarcada derecha. A su vez, encontramos esta misma relación positiva notable (0,503 y $p=0,009$) entre la edad de erupción del primer molar superior izquierdo y la administración de ácido

zoledrónico. Sin embargo, no existe correlación entre la administración de pamidronato y la erupción de los molares permanentes superiores derechos (0,024 y $p=0,907$) e izquierdos (-0,059 y $p=0,773$) (tabla 26).

MOLARES		Maxilar					
		Derecha			Izquierda		
		EDAD	P	Z	EDAD	P	Z
EDAD	Correlación Pearson	1	0,024	0,521	1	-0,059	0,503
	Sig. (2-tailed)		0,907	0,006		0,773	0,009
	N		26	26		26	26

Tabla 26. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción, la administración de pamidronato (P) y zolendronato (Z) para molares maxilares.

Cuando el coeficiente de correlación de Pearson se aplicó para conocer la correlación entre la edad de erupción dental de los primeros molares permanentes inferiores y el tipo de bifosfonato administrado (tabla 22), encontrando que existía correlación alta (0,623 y $p<0,001$) entre la administración de ácido zoledrónico y la edad de erupción de los primeros molares permanentes inferiores de la hemiarcada derecha y una relación positiva alta (0,753 y $p<0,001$) entre la edad de erupción del primer molar permanente inferior izquierdo y la administración de ácido zoledrónico. En cambio, no existiría correlación entre la administración de pamidronato y la edad de erupción de primeros molares permanentes inferiores en hemiarcada derecha (-0,013 y $p=0,951$) y hemiarcada izquierda (0,073 y $p=0,741$) (tabla 27).

MOLARES		Mandíbula					
		Derecha			Izquierda		
		EDAD	P	Z	EDAD	P	Z
EDAD	Correlación Pearson	1	-0,013	0,623	1	0,073	0,753
	Sig. (2-tailed)		0,951	<0,001		0,741	<0,001
	N		25	25		23	23

Tabla 27. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción, la administración de pamidronato (P) y zolendronato (Z) para molares mandibulares.

Cuando realizamos el coeficiente de correlación de Pearson para conocer si existía correlación entre el tipo de bifosfonato administrado y la edad de erupción dental de los

incisivos centrales superiores (tabla 28), encontramos que si existía correlación notable (0,568 y $p=0,005$) entre la administración de ácido zoledrónico y la edad de erupción dental de incisivos centrales superiores derechos. Este resultado fue similar en la hemiarcada izquierda, donde existía una correlación positiva notable (0,501 y $p=0,013$) Sin embargo, esta correlación baja cuando analizamos la administración de ácido zoledrónico y la edad de erupción de los mismos dientes en la arcada inferior (tabla 29), ya que se muestra una relación positiva baja entre la edad de erupción del incisivo central inferior derecho con la administración de ácido zoledrónico (0,436 y $p=0,026$) y en cuanto a la edad de erupción del incisivo central inferior izquierdo y la administración de ácido zoledrónico (0,501 y $p=0,013$). La administración de pamidronato no estaría relacionada con la edad de erupción de los incisivos centrales superiores (0,003 y $p=0,990$ para incisivo superior derecho; -0,011 y $p=0,961$) e inferiores (0,177 y $p=0,386$ para incisivo derecho e izquierdo).

INCISIVOS CENTRALES		Maxilar					
		Derecha			Izquierda		
		EDAD	P	Z	EDAD	P	Z
EDAD	Correlación Pearson	1	0,003	0,568	1	-0,011	0,501
	Sig. (2-tailed)		0,990	0,005		0,961	0,013
	N		24	23		24	24

Tabla 28. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción, la administración de pamidronato (P) y zoledronato (Z) para incisivos centrales maxilares.

INCISIVOS CENTRALES		Mandíbula					
		Derecha			Izquierda		
		EDAD	P	Z	EDAD	P	Z
EDAD	Correlación Pearson	1	0,177	0,436	1	0,177	0,415
	Sig. (2-tailed)		0,386	0,026		0,386	0,035
	N		26	26		26	26

Tabla 29. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción, la administración de pamidronato (P) y zoledronato (Z) para incisivos centrales mandibulares.

Los resultados obtenidos con respecto al tipo de medicación administrada y su relación con la edad de erupción dental de incisivos laterales superiores (tabla 30), arrojan que existía

una relación notable (0,543 y $p=0,009$) entre la edad de erupción de incisivos laterales maxilares de hemiarcada derecha y la administración de ácido zoledrónico y una relación notable (0,586 y $p=0,004$) entre la edad de erupción de incisivos laterales maxilares de hemiarcada izquierda y la administración de ácido zoledrónico. Por otro lado, no existiría correlación entre la administración de pamidronato y la edad de erupción dental de los incisivos laterales maxilares de hemiarcada derecha (-0,087 y $p=0,700$) y de los incisivos laterales maxilares izquierdos (-0,182 y $p=0,418$).

INCISIVOS LATERALES		Maxilar					
		Derecha			Izquierda		
		EDAD	P	Z	EDAD	P	Z
EDAD	Correlación Pearson	1	-0,087	0,543	1	-0,182	0,586
	Sig. (2-tailed)		0,700	0,009		0,418	0,004
	N		22	22		22	22

Tabla 30. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción, la administración de pamidronato (P) y zoledronato (Z) para incisivos laterales maxilares.

Cuando realizamos el coeficiente de correlación de Pearson para estudiar la correlación entre el tipo de medicación administrada y la edad de erupción dental de los incisivos laterales inferiores (tabla 31), encontramos una correlación notable (0,625 y $p=0,002$) entre la administración de ácido zoledrónico y la edad de erupción de los incisivos laterales inferiores de hemiarcada derecha. De igual manera, obtenemos una relación positiva alta (0,703 y $p<0,001$) entre la administración de ácido zoledrónico y la edad de erupción de incisivos laterales inferiores de hemiarcada izquierda. En cambio, no existiría correlación entre la administración de pamidronato y la edad de erupción dental de incisivos laterales inferiores derechos (0,050 y $p=0,826$) e izquierdos (0,082 y $p=0,723$).

INCISIVOS LATERALES		Mandíbula					
		Derecha			Izquierda		
		EDAD	P	Z	EDAD	P	Z
EDAD	Correlación Pearson	1	0,050	0,625	1	0,082	0,703
	Sig. (2-tailed)		0,826	0,002		0,723	<0,001
	N		22	22		21	21

Tabla 31. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción, la administración de pamidronato (P) y zolendronato (Z) para incisivos laterales mandibulares.

En todos los casos la correlación entre la edad de erupción y la administración de ácido zoledrónico fue positiva, esto quiere decir que cuando aumentaba la administración de zoledrónico aumentaba también la edad de erupción dental.

7.3.4 Cronología eruptiva y dosis acumulada de bifosfonatos

Realizamos pruebas de correlación entre la edad de erupción del grupo de estudio y la dosis acumulada de bifosfonato recibida hasta el momento de la visualización del diente erupcionado. Al tratarse de dosis recibidas de diferentes bifosfonatos se trataron los datos en términos de potencia relativa, donde la potencia relativa para pamidronato fue 1 mientras que para ácido zoledrónico fue 100.

Realizamos el coeficiente de correlación de Pearson para ver si existe relación entre la edad de erupción dental de los primeros molares permanentes superiores y la dosis acumulada de bifosfonato (tabla 32 y gráfico 2). Los resultados muestran que existe una correlación positiva alta (0,695 y $p < 0,001$) entre la dosis acumulada en términos de potencia relativa y la edad en la que erupcionan los primeros molares permanentes superiores derechos, y una correlación positiva notable (0,632 y $p < 0,001$) cuando relacionamos la edad de erupción del primer molar superior izquierdo y la dosis acumulada.

MOLARES		Maxilar			
		Derecha		Izquierda	
		EDAD	DA PR	EDAD	DA PR
EDAD	Correlación Pearson	1	0,698	1	0,632
	Sig. (2-tailed)		<0,001		<0,001
	N	26	26	24	24

Tabla 32. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción de primeros molares superiores y la dosis acumulada en términos de potencia relativa de bifosfonatos

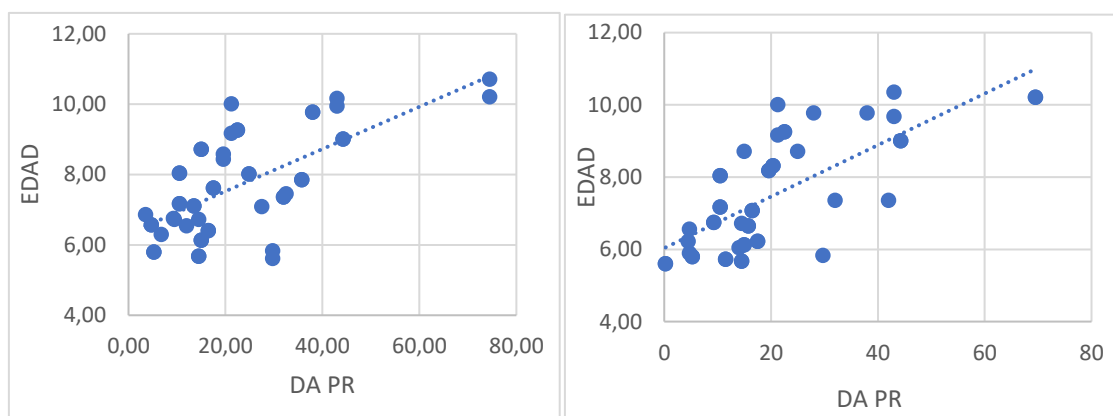


Gráfico 2. Gráfico de dispersión donde se muestra la relación entre la edad de erupción de primeros molares maxilares y la dosis acumulada (DA PR). Gráfico 3. Gráfico de dispersión donde se muestra la relación entre la edad de erupción de primeros molares mandibulares y la dosis acumulada (DA PR)

En el caso mandibular, cuando realizamos el coeficiente de correlación de Pearson para ver si existe relación entre la edad de erupción dental de los primeros molares permanentes inferiores y la dosis acumulada de bifosfonato (Tabla 33 y gráfico 3). Los resultados muestran que existe una correlación positiva alta (0,767 y $p < 0,001$) entre la dosis acumulada en términos de potencia relativa y la edad en la que erupcionan los primeros molares permanentes inferiores izquierdos. A su vez, comprobamos que existe una relación positiva notable (0,678 y $p < 0,001$) entre la edad de erupción de los primeros molares permanentes inferiores de la hemiarcada derecha y la dosis acumulada recibida por los pacientes del grupo de estudio.

MOLARES		Mandíbula			
		Derecha		Izquierda	
		EDAD	DA PR	EDAD	DA PR
EDAD	Correlación Pearson	1	0,678	1	0,767
	Sig. (2-tailed)		<0,001		<0,001
	N	25	25	23	23

Tabla 33. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción de primeros molares superiores y la dosis acumulada en términos de potencia relativa de bifosfonatos

Al realizar el coeficiente de correlación de Pearson entre la edad de erupción dental de incisivos centrales observamos que existe una relación positiva notable (0,615 y $p=0,002$) entre la edad de erupción dental de los incisivos centrales superiores derechos y la dosis acumulada en términos de potencia relativa en niños con OI (Tabla 34). Si realizamos el mismo test con respecto a la hemiarcada izquierda, observamos que existe correlación positiva notable entre la edad de erupción dental del incisivo central permanente superior izquierdo y la dosis acumulada de bifosfonato (0,581 y $p<0,001$) (Tabla 34). Lo mismo ocurre con la relación entre la edad de erupción dental de incisivos centrales inferiores de hemiarcada derecha y la dosis acumulada, siendo esta una relación positiva notable (0,586 y $p=0,002$). En cuanto a la hemiarcada izquierda mandibular, observamos una relación positiva notable entre la edad de erupción del incisivo central inferior izquierdo y la dosis acumulada recibida (0,579 y $p=0,002$) (tabla 35 y gráfico 5)

INCISIVOS CENTRALES		Maxilar			
		Derecha		Izquierda	
		EDAD	DA PR	EDAD	DA PR
EDAD	Correlación Pearson	1	0,615	1	0,581
	Sig. (2-tailed)		0,002		0,005
	N	23	23	22	22

Tabla 34. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción de incisivos centrales superiores y la dosis acumulada en términos de potencia relativa de bifosfonatos

INCISIVOS CENTRALES		Mandíbula			
		Derecha		Izquierda	
		EDAD	DA PR	EDAD	DA PR
EDAD	Correlación Pearson	1	0,586	1	0,579
	Sig. (2-tailed)		0,002		0,002
	N	26	26	26	26

Tabla 35. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción de incisivos centrales inferiores y la dosis acumulada en términos de potencia relativa de bifosfonatos

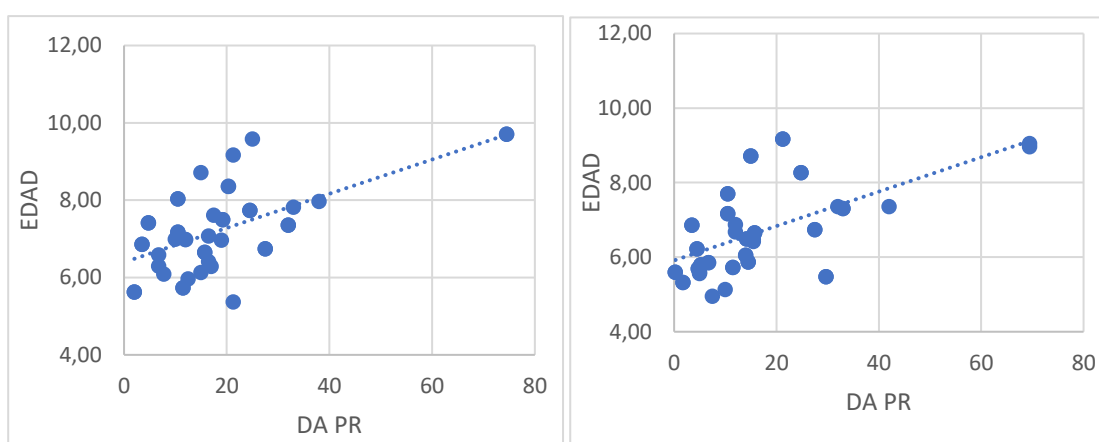


Gráfico 4. Gráfico de dispersión donde se muestra la relación entre la edad de erupción de incisivos centrales maxilares y la dosis acumulada (DA PR). Gráfico 5. Gráfico de dispersión donde se muestra la relación entre la edad de erupción de incisivos centrales mandibulares y la dosis acumulada (DA PR).

Se realiza el coeficiente de correlación de Pearson para comprobar si existe relación entre la edad de erupción dental de los incisivos laterales y la dosis acumulada de bifosfonatos en niños con OI. En el caso de la edad de erupción de incisivos laterales superiores, observamos que existe una relación positiva notable (0,561 y $p=0,007$) entre la dosis acumulada de bifosfonato y la edad de erupción de los incisivos laterales superiores de la hemiarcada derecha. Así mismo, esto mismo ocurre en la hemiarcada izquierda, donde la edad de erupción del incisivo lateral permanente superior izquierdo estaría tendría una relación positiva notable (0,565 y $p=0,008$) con la dosis acumulada recibida de bifosfonato (tabla 36). En el caso de los incisivos laterales inferiores, observamos que existe una relación positiva alta (0,670 y $p<0,001$) entre la edad de erupción dental del incisivo lateral inferior izquierdo y la dosis acumulada de bifosfonatos en términos de potencia relativa. Esto también ocurre en la hemiarcada derecha, donde existe una relación positiva alta (0,658 y $p<0,001$) entre la edad de erupción dental del incisivo lateral inferior derecho y la dosis acumulada de bifosfonato (tabla 37).

INCISIVOS LATERALES		Maxilar			
		Derecha		Izquierda	
		EDAD	DA PR	EDAD	DA PR
EDAD	Correlación Pearson	1	0,561	1	0,565
	Sig. (2-tailed)		0,007		0,008
	N	22	22	21	21

Tabla 36. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción de incisivos laterales superiores y la dosis acumulada en términos de potencia relativa de bifosfonatos.

INCISIVOS LATERALES		Mandíbula			
		Derecha		Izquierda	
		EDAD	DA PR	EDAD	DA PR
EDAD	Correlación Pearson	1	0,658	1	0,670
	Sig. (2-tailed)		<0,001		<0,001
	N	22	22	21	21

Tabla 37. Correlación de Pearson realizada entre la edad de erupción de incisivos laterales inferiores y la dosis acumulada en términos de potencia relativa de bifosfonatos.

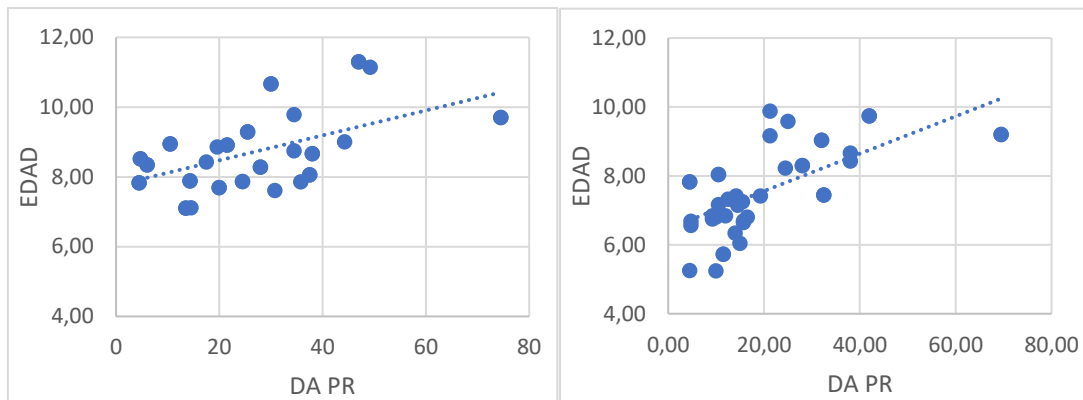


Gráfico 6. Gráfico de dispersión donde se muestra la relación entre la edad de erupción de incisivos laterales maxilares y la dosis acumulada (DA PR). Gráfico 7. Gráfico de dispersión donde se muestra la relación entre la edad de erupción de incisivos laterales mandibulares y la dosis acumulada (DA PR).

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

8.1 Tipo de estudio

Revisando las investigaciones que se han realizado sobre cronología de la erupción dental en niños sanos, la mayoría de los autores encuentran que la mejor forma de comprobar las variaciones es observar al mismo paciente durante el periodo de crecimiento (152).

Además, según investigadores como el grupo de Abarrategui López (153), los estudios longitudinales son considerados los más valiosos en el análisis de la secuencia de erupción, ya que permiten determinar con qué frecuencia se produce cada secuencia de erupción en una muestra dada. Sin embargo, la complejidad que supone el estrecho seguimiento y el tiempo que demora completar el estudio, hacen que sean pocas las investigaciones de tipo longitudinal en cuanto al estudio de la erupción dental. Por otra parte, otros autores defienden que los estudios transversales, al permitir muestras mayores, ofrecen resultados más representativos (154)

No obstante, al ser nuestro grupo de estudio una muestra de pacientes con OI, la cual es definida por su baja incidencia como “enfermedad rara”, el número de sujetos es reducido, cabiendo la posibilidad de realizar un seguimiento más estrecho de cada uno de ellos, y visualizando la erupción de cada diente en el momento en el que emerge en la cavidad oral.

Hasta el momento, nuestro estudio es el único estudio publicado que analiza la cronología de erupción dental en niños con OI, de tipo longitudinal, siendo el seguimiento del mismo grupo de pacientes durante años.

Clasificamos este estudio como ambispectivo debido a que, la recogida de los datos farmacológicos fue realizada mediante la proporción de informes de los ciclos de administración anteriores al comienzo del seguimiento del paciente, desde el inicio del tratamiento con bifosfonatos, y se continuó hasta la completar la dentición mixta 1ª fase.

8.2 Tamaño de la muestra

Estudios poblacionales indican que la OI tiene una incidencia de 1:10.000-15.000 nacidos vivos, por ese motivo se engloba en el grupo de “enfermedades raras” (155) Durante el

periodo de 2004 a 2014, se llevó a cabo un estudio epidemiológico en la Comunidad Valenciana con el objetivo de medir la incidencia y los tipos de OI presentes en dicha comunidad (44). En sus resultados obtuvieron que la prevalencia de la OI en la población de la Comunidad Valenciana era de 0,29 por 10.000 habitantes, lo que supone un valor inferior a la estimación que refiere la Asociación de Huesos de Cristal (AHUCE) en nuestro país de 1 por cada 15.000-20.000 habitantes (156). Estos datos coinciden con el estudio de Sillence y cols. (157) en el que referían una prevalencia de entre 0,3 y 0,4 por cada 10.000 habitantes. El obtener un valor de prevalencia inferior a las estimaciones, puede explicarse debido a la falta de diagnóstico en personas con el grado de OI más leve, ya que en estos casos la enfermedad puede pasar desapercibida por presentar el paciente una sintomatología leve y referir solo unas pocas fracturas a lo largo de la vida.

Nuestra muestra de pacientes con OI está formada por 37 niños, todos con diagnóstico confirmado y que han recibido en algún momento tratamiento con bifosfonatos. Los datos referidos anteriormente en cuanto a la incidencia de la enfermedad vislumbran una muestra amplia dentro de dichos parámetros, siendo comparable con otros estudios similares, como los de Kamoun-Goldrat (146) donde la muestra de pacientes con OI fue de 33 niños emparejados con controles sanos. En 2016 Vourimies (147) publica un estudio cuyo propósito fue examinar si el momento del desarrollo dental en niños con OI diferiría de lo normal y obtener información sobre el efecto de las dosis terapéuticas de bifosfonatos en el momento del desarrollo dental humano. En su investigación, cuenta con un grupo de estudio final de únicamente 22 pacientes.

Por otro lado, Malmgren en 2020 evalúa una muestra mayor, que constaba de 53 niños y adolescentes con OI tratados con bifosfonatos y 121 niños con OI que no habían sido tratados con bifosfonatos. Sin embargo, en este caso, la edad de los pacientes incluidos en el estudio era más amplia, y se trataba de un estudio transversal con radiografías, donde no necesitaban la colaboración directa del paciente.

8.3 Grupo control

Contamos con un grupo control de niños sanos de características similares a los sujetos del grupo de estudio. El seguimiento del grupo control se realizó de la misma manera que el grupo de estudio, y de manera paralela en el tiempo. De esta forma, encontramos datos

acordes con la situación ambiental y temporal, debido a la necesidad de actualizar las edades de erupción dental ya que estas pueden variar a lo largo del tiempo y en las diferentes generaciones por los diversos hábitos adquiridos, como los cambios en la alimentación o los procesos ambientales. Las investigaciones llevadas a cabo por Kamoun-Goldrat (146) en 2008, emparejaron cada sujeto de estudio con un sujeto control de igual edad y sexo.

El estudio realizado por Malmgren (148) utiliza un grupo control de niños sanos recogiendo ortopantomografías de la base de datos del centro donde se realizó la investigación. El grupo control contaba con un número de sujetos de características similares al grupo de estudio y los sujetos fueron emparejados. Vuorimies (147) en cambio, toma como grupo control sano 50 pacientes al azar de la base de datos de la facultad de odontología de la Universidad de Helsinki, donde llevan a cabo sus estudios.

Al contrario que estudios anteriores como los de Malmgren (148) y Vuorimies (147), no pudimos establecer un grupo control compuesto por sujetos con OI sin tratamiento farmacológico debido a que es infrecuente que los pacientes tratados en nuestra área no hayan recibido en algún momento tratamiento con bifosfonatos.

8.4 Intervalos de edad (dentición estudiada)

La muestra estudiada se centra en el seguimiento de la erupción dental en dentición mixta 1ª fase, la cual engloba la erupción de primeros molares permanentes, incisivos centrales permanentes e incisivos laterales permanentes. Al tratarse de un estudio longitudinal, acotamos el tiempo de seguimiento observando únicamente esta secuencia de la dentición durante 3 años en ambos grupos.

La elección de esta fase de recambio dentario, además de lo mencionado en cuanto al tiempo limitado, se basa en que conviven dos tipos de erupción: por un lado, la erupción de los primeros molares permanentes, los cuales avanzan en la cripta ósea sin necesidad de exfoliar ningún diente temporal en su trayecto, y por otro lado la erupción de los incisivos permanentes, los cuales precisan de la reabsorción radicular del diente temporal para su avance en la cripta ósea hasta su erupción.

El proceso de erupción de los incisivos centrales y laterales implica la reabsorción de la dentina radicular, la cual está asociada con pérdida de la integridad del ligamento periodontal, continuado por la aparición de células reabsortivas, los odontoclastos, que aparecen

exclusivamente sobre la superficie radicular que va a ser reabsorbida (2). Este proceso fisiológico es intermitente, ya que implica alternancias entre periodos activos y de reposo. Durante los periodos de reposo, se activan procesos reparadores que restauran la inserción periodontal en la zona.

Todos los estudios revisados hasta el momento, estudian la evolución y la cronología de erupción centrándose únicamente en la dentición permanente. Al inicio de nuestro estudio, se valoró la posibilidad de realizar un seguimiento de los pacientes con OI desde el nacimiento hasta completar la dentición temporal, debido a que este tipo de dentición se completa próximo a los 3 años de edad (7). Sin embargo, se concluyó que, en su gran mayoría, los pacientes comenzaban el tratamiento con bifosfonatos cuando ya habían emergido las primeras piezas dentales, por tanto, se descartó esta opción por ser la edad de inicio de administración de los bifosfonatos una limitación importante en el estudio.

8.5 Metodología

El tipo de estudio realizado es longitudinal, lo que implica un seguimiento de cada uno de los sujetos hasta finalizar el estudio. Los pacientes fueron explorados cada 3 ó 6 meses, dependiendo de las necesidades individuales odontológicas. Además, se adiestró a los tutores en la revisión dental para que pudieran informarnos si en el periodo de tiempo transcurrido entre citas presenciales, se producía la emergencia clínica de alguno de los dientes pertenecientes a la dentición mixta 1ª fase. Durante la inspección visual de la erupción dental, consideramos un diente presente cuando alguna de sus cúspides o borde incisal, había atravesado la encía y se hacía visible clínicamente, siguiendo la definición de Carr de edad de la erupción dental clínica (158). El estudio realizado por Kamoun-Goldrat y cols. (146), los cuales también realizaban una inspección visual de la cavidad oral para registrar la erupción dental, registraron con el número 0 los dientes que no estaban presentes, con un 0,5 aquellos dientes que estaban parcialmente erupcionados o que menos de la mitad de la superficie vestibular estaba cubierta por tejido gingival; y con el número 1 cuando el diente se presentaba totalmente erupcionado y en oclusión. A diferencia de nuestro estudio, donde se registraba únicamente la fecha de la primera visualización de erupción dental de cada diente y calculábamos la edad decimal del paciente en referencia a esa fecha.

La mayoría de los estudios previos relacionados evalúan el desarrollo dental para medir la erupción mediante el análisis de radiografías panorámicas. Ya en 1999, O'connell y Marini (144) utilizaron ortopantomografías para evaluar el desarrollo dental de los pacientes con OI mediante el método desarrollado por Dermijian. De igual manera, los estudios posteriores realizados por Vourimies (147), como los de Malmgren (148) utilizaron el mismo método. Las etapas que registraron según este método las convirtieron en puntuaciones de madurez dental derivando a una puntuación de madurez a partir de la suma de las puntuaciones de los dientes estudiados. Esta puntuación de madurez se convirtió directamente en una edad dental mediante el uso de una tabla preconstruida y se calculó la diferencia entre la edad cronológica y dental. Para ello utilizaron los valores de referencia para el momento de la erupción de los dientes de un estudio previo.

Sin embargo, estos mismos autores reflejan como limitación del estudio el uso de la propia ortopantomografía, debido a que los pacientes con OI a veces no consiguen posicionarse correctamente debido a limitaciones físicas propias de la enfermedad y esto produce distorsiones en la imagen.

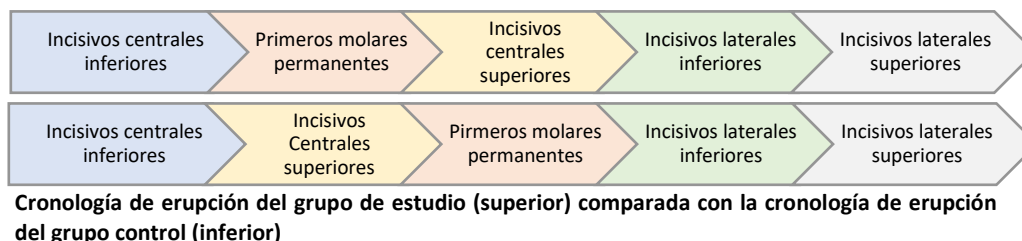
En nuestro estudio no se utilizaron métodos radiográficos, debido a que los sujetos comenzaban a ser seguidos antes de los 6 años de edad, lo cual no justificaría el uso de radiografías panorámicas por su corta edad, además de estar de acuerdo con los comentarios de los autores referidos anteriormente en cuanto a que el uso de métodos radiográficos puede suponer una limitación (147,148).

8.6 Secuencia de erupción dental

Con la información obtenida determinamos las edades de erupción del grupo de estudio y del grupo control, diferenciando entre niños y niñas. Con los resultados utilizamos test de Mann-Whitney-U para verificar si existían diferencias entre sexos, siendo el resultado que no existían diferencias y así poder agrupar la muestra.

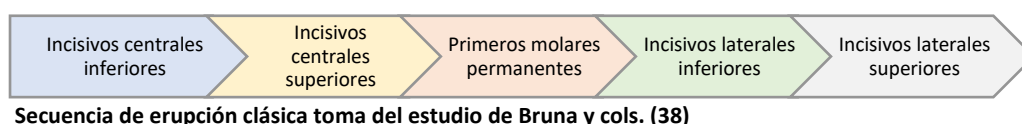
En nuestro análisis podemos observar que los primeros dientes en erupcionar, respecto al grupo de estudio, de la dentición permanente son los incisivos centrales inferiores a la edad de 6,8 años ($\pm 1,13$) concluyendo la fase de recambio de la dentición mixta 1ª fase con la erupción de los incisivos laterales superiores a la edad de 8,65 años ($\pm 1,07$). Si observamos las edades medias de erupción del grupo control, encontramos que los primeros dientes

permanentes en erupción son los incisivos centrales inferiores a la edad de 6,66 años ($\pm 0,68$) y terminan el recambio de la dentición mixta primera fase con la erupción del incisivo lateral superior a la edad de 8,07 años ($\pm 0,75$)



Cuando comparamos la secuencia de erupción de ambos grupos podemos observar que existe un cambio en la cronología, erupcionando en el caso del grupo de estudio primero los primeros molares permanentes antes que los incisivos centrales superiores, mientras que en el grupo control son los incisivos centrales superiores los que preceden a la erupción de los primeros molares permanentes. Este cambio en la secuencia puede ser debido a la complejidad añadida de la necesidad de reabsorción radicular de la dentición temporal para la erupción de la dentición permanente en el caso de los incisivos, mientras que los primeros molares permanentes avanzan en la cripta ósea sin requerir del proceso de reabsorción fisiológica radicular de ningún diente. Para evaluar esto son necesarios estudios que analicen el proceso de reabsorción radicular y la necesidad de posibles extracciones seriadas para promover la erupción de la dentición permanente. Clínicamente, hemos observado un aumento de la realización de extracciones en pacientes con OI para favorecer la erupción permanente, lo cual podría ser objeto de estudio en próximas investigaciones.

Autores clásicos han definido la secuencia de erupción ideal o más habitual a la que se produce de la siguiente manera (38):



Esta secuencia coincide con la obtenida en nuestro grupo control de niños sanos, aunque desde nuestro punto de vista, sería necesaria ampliar la muestra para confirmar la secuencia más habitual en una población española sana.

8.7 Análisis comparativo de la cronología eruptiva de la dentición mixta 1ª fase entre niños/as con OI tratados con bifosfonatos y un grupo control de niños/as sanos

Los estudios previos con animales mostraban en sus resultados un retraso en la erupción de la dentición cuando trataban a los roedores con bifosfonatos (139-143). En los resultados obtenidos comparando la edad de erupción del grupo control frente al grupo de estudio podemos observar que, en todos los casos, el grupo de niños con OI presentaba una emergencia clínica retrasada con respecto al grupo de niños sanos, siendo estos resultados estadísticamente significativos en el caso de la edad de erupción dental del primer molar superior derecho, primer molar superior izquierdo y primer molar inferior izquierdo, con respecto al grupo de estudio.

Por otro lado, cuando comparamos la edad de emergencia clínica por grupo de diente (incisivos centrales superiores, incisivos centrales inferiores, incisivos laterales superiores, incisivos laterales inferiores y molares) y no diferenciados por hemiarquadas, encontramos resultados similares en cuanto a que en todos los casos, la edad de emergencia clínica del grupo de estudio se presentó retrasada frente a la edad de emergencia del grupo control, existiendo diferencias significativas entre la edad de erupción de primeros molares permanentes, incisivos centrales superiores e incisivos laterales inferiores del grupo control frente al grupo de estudio. Este retraso en la erupción del grupo estudiado frente a controles sanos coincide con los resultados desarrollados por Malmgren y cols. (148), quienes en su estudio describen un retraso de la erupción del grupo de niños con OI tratados con bifosfonatos respecto a un grupo control sano y un grupo control de niños con OI sin tratamiento farmacológico.

Sin embargo, los estudios realizados por Vuorimies (147), resaltan que los pacientes con OI tratados con bifosfonatos no presentarían una edad retrasada de erupción frente a un grupo de niños controles sanos. Por otro lado, este mismo grupo de pacientes en tratamiento de bifosfonatos mostraba edades de erupción retrasadas cuando comparaban con un grupo de niños con OI sin tratamiento. En su investigación concluyen que la edad de erupción de los pacientes con OI sería adelantada respecto a niños sanos, y por tanto el tratamiento con bifosfonatos retrasaría esa edad igualándola a la edad que presentan los pacientes sin

enfermedad. Estos resultados estarían en la línea de nuestro estudio en cuanto a que los bifosfonatos retrasarían la edad de erupción, lo cual es más notable cuando comparamos niños con OI tratados con diferentes dosis de bifosfonatos.

8.8 Edad de erupción dental y dosis acumulada de bifosfonatos

Relacionamos la edad de erupción de cada diente estudiado con la dosis acumulada recibida hasta ese momento por cada paciente. Debido a que cada tratamiento es individualizado, se recogieron los datos de medicación, dosis por kilo de peso recibida en cada ciclo y fecha de administración de cada ciclo para así poder estimar que cantidad de bifosfonato se había recibido en cada uno de los momentos de emergencia clínica de cada diente.

Para poder equiparar las potencias de los bifosfonatos recibidos, trabajamos en términos de potencias relativas. Este método ya había sido utilizado por Vuorimies (147), quien estableció la dosis acumulada de cada paciente igualando potencias de los diferentes bifosfonatos recibidos, sin embargo, su estudio al ser de tipo transversal, solo necesitaban conocer la dosis recibida en el momento de la realización de la ortopantomografía.

Al ser nuestro estudio de tipo longitudinal y el tratamiento con bifosfonatos una terapia que puede cambiar según la clínica del paciente, dividimos nuestro grupo en pacientes que habían recibido dosis bajas de bifosfonatos y otro grupo con dosis altas en cada uno de los momentos de erupción de cada diente de manera individual. Por este motivo, en algunos casos los sujetos pueden cambiar de grupo según la evolución del tratamiento.

En la investigación de Kamoun-Goldrat (146), donde también clasificaron a los pacientes según la dosis acumulada recibida, encontraron que los pacientes con dosis altas tenían un retraso de la edad de erupción frente a pacientes con dosis bajas. Aunque en su estudio únicamente los pacientes reciben pamidronato, estos resultados concuerdan con los mostrados en nuestra investigación, donde los pacientes que tenían dosis acumuladas altas mostraban un retraso significativo de la erupción dental frente aquellos que presentaban dosis acumuladas más bajas. En sus conclusiones resaltan que el tratamiento con bifosfonatos retrasa la erupción dental siendo esta dependiente de la dosis recibida, y no de la duración del tratamiento (146). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, donde al comparar la edad de erupción de los pacientes con dosis acumuladas de bifosfonatos bajas y

pacientes con dosis acumuladas altas confirmamos que en todos los casos se producía un retraso de la emergencia dental en aquellos que habían recibido dosis altas de bifosfonatos.

En cambio, el estudio realizado por Malmgren (148) donde estudian una muestra de niños con OI en tratamiento únicamente con pamidronato, observaron que, aunque los niños que la dosis acumulada de bifosfonatos fue significativamente mayor en los pacientes que comenzaron el tratamiento antes de los 6 años de edad en comparación con aquellos que comenzaron el tratamiento entre los 6 y los 12 años. A pesar de la mayor dosis acumulada en pacientes menores de 6 años, no encontraron diferencias en la edad dental, la maduración dental o la erupción, concluyendo que el retraso no sería dependiente de la dosis.

8.9 Cronología eruptiva y edad de inicio del tratamiento farmacológico

Para analizar si la edad de inicio de tratamiento con bifosfonatos influía en la edad de erupción dental, clasificamos a los pacientes en dos grupos dependiendo de la fecha de inicio de la administración de bifosfonatos. 13 pacientes habían recibido tratamiento antirresortivo antes de los 2 años de edad, de los cuales 12 habían recibido pamidronato y solo 1 había sido tratado con ácido zoledrónico. En nuestros resultados, al comparar las edades de erupción de los pacientes que recibieron de manera más temprana el tratamiento frente aquellos que comenzaron más tarde, no encontramos diferencias significativas en la edad de emergencia dental de la dentición mixta 1ª fase. Posiblemente el hecho de haber recibido pamidronato, cuya potencia relativa es 100 veces menor que la del ácido zoledrónico (151) haya influido en estos resultados, puesto que como analizamos anteriormente, la dosis acumulada en términos de potencia relativa es un factor que modifica la edad de erupción dental produciendo un retraso de la misma. En los estudios de Malmgren (148), aquellos pacientes que recibieron dosis antes de los 6 años comparados con aquellos que iniciaron tratamiento entre los 6 y los 12 años, no mostraron diferencias significativas ni en la edad de erupción ni en la maduración dental. Esto puede deberse a que los pacientes recibieron únicamente pamidronato, con potencia menor que el ácido zoledrónico.

8.10 Cronología eruptiva y su correlación con el tipo de bifosfonato

Actualmente en nuestro país se administran pamidronato y ácido zoledrónico a los pacientes con OI de manera individualizada, pudiendo pasar de un tratamiento a otro a lo largo de los años. Por este motivo, vemos conveniente relacionar la edad de erupción dental con el tipo de medicación administrada puesto que el ácido zoledrónico es 100 veces más potente que el pamidronato (151). Estudios realizados en animales diferencian entre el tipo de medicación administrada y la erupción dental. Así, en 1998, Grier R. y Wise G. (139), estudiaron los efectos únicamente del pamidronato en la erupción dental encontrando un retraso en la erupción de los molares de una media de 8 días. Luego, en un estudio llevado a cabo por Hiraga y cols. (141) en 2010, se investigaron los efectos de la administración de ácido zoledrónico durante el desarrollo dental en la formación y erupción dental en roedores. Tras obtener los resultados concluyeron que el tratamiento con ácido zoledrónico durante la formación dental tiene la capacidad de inhibir la erupción dental, afectando a la formación de los dientes, además de inducir otras alteraciones dentales. Otros autores han estudiado el efecto del alendronato en la erupción dental, donde registraron falta de erupción dental y de formación radicular, además de aparición de anquilosis y de lesiones en el epitelio y el folículo dental en ratas tratadas con alendronato (140,142).

En nuestro estudio, comprobamos que en todos los casos existe relación entre la edad de erupción dental y la administración de ácido zoledrónico, mientras que no encontramos relación entre la edad de erupción dental y la administración de pamidronato. Esto podría deberse a que el ácido zoledrónico es un inhibidor más potente de la función osteoclástica, siendo su potencia relativa in vitro 100 veces mayor que la del pamidronato (151). No hemos encontrado estudios hasta la fecha que correlacionen el tipo de medicación administrada con la edad dental en humanos.

8.11 Limitaciones del estudio

Todos nuestros pacientes han sido tratados con bifosfonatos en algún momento antes de la erupción dental de cada uno de los dientes pertenecientes a la dentición mixta 1ª fase. Consideramos una limitación de nuestro estudio el no poder formar un grupo de niños con OI sin tratamiento, lo cual nos arrojaría más información de como el tratamiento con bifosfonatos podría modificar la erupción dental.

Aunque en los estudios similares previos se clasifica el grupo de estudio por tipo clínico de OI (146-148), no hemos considerado esta opción para nuestra investigación ya que los tratamientos son individualizados atendiendo a las manifestaciones clínicas de cada paciente. Obviamente, los pacientes con tipos clínicos más severos obtienen tratamientos más potentes y con mayores dosis, sin embargo, al no tener una muestra control de niños con OI sin tratamiento no vemos la necesidad de una clasificación por tipología. Además, actualmente la clasificación clásica está siendo relegada por una clasificación por tipo de mutación genética, ya que se ha observado su relación directa con la clínica de cada paciente (47).

Creemos necesario un estudio detallado de la erupción dental de la dentición temporal en niños con OI, ya que en nuestra experiencia clínica encontramos que se produce un retraso en la erupción de la dentición decidua con respecto a las edades establecidas clásicamente. En estos casos, encontramos que se finaliza de manera retardada acorde con la administración paulatina de bifosfonatos. En el presente estudio, aunque consideramos la opción de contar con una muestra de seguimiento longitudinal de niños en proceso de erupción dental decidua, el número de aquellos que recibieron pamidronato antes del comienzo de la erupción fue muy bajo y descartamos esta posibilidad relegándola a investigaciones futuras con una muestra más amplia.

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con OI tratados con bifosfonatos presentan un retraso en la edad de erupción dental de los primeros molares permanentes, incisivos centrales superiores e incisivos laterales inferiores en comparación con un grupo control de niños sanos.
2. La secuencia de erupción dental de la 1ª fase de dentición mixta en niños con OI en tratamiento con bifosfonatos estaría alterada en comparación con un grupo control, con los incisivos centrales superiores erupcionando antes que los primeros molares permanentes.
3. Los pacientes con OI con dosis acumuladas más altas de bifosfonatos tienen una erupción retrasada en comparación con los pacientes con OI con dosis acumuladas más bajas de bifosfonatos.
4. El tratamiento con ácido zoledrónico influye en la edad de erupción de los primeros molares permanentes, los incisivos laterales superiores e inferiores y los incisivos centrales superiores.
5. El tratamiento con bifosfonatos temprano administrado antes de los 2 años de edad no retrasa la erupción dental de la dentición mixta 1ª fase.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barbería Leache E. Erupción dentaria. Prevención y tratamiento de sus alteraciones. *Pediatr Integral*. 2001; 6(3): 229-40
2. Barbería E, Boj JR, Catalá M, García C, Mendoza A. *Odontopediatría*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2001.
3. Wise GE, Yao S, Henk WG. Bone formation as a potential motive force of tooth eruption in the rat molar. *Clinical Anatomy*. 2007;20(6):632–9.
4. Wise GE. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *OrthodCraniofac Res*. 2009 May;12(2):67–73.
5. Jain P, Rathee M. Anatomy, Head and Neck, Tooth Eruption. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549878/>
6. Boj JR, Catalá M, García-Ballesta C, Mendoza A, Planells P. *Odontopediatría. La evolución del niño al adulto joven*. 1ª Ed. Madrid: Ripano Editorial Médica; 2010.
7. Barbería Leache E. *Atlas de odontología infantil para pediatras y odontólogos*. 1ªed. Madrid: Ripano; 2005.
8. Marks SC, Gorski JP, Wise GE. The mechanisms and mediators of tooth eruption--models for developmental biologists. *Int J Dev Biol*. 1995 Feb;39(1):223–30.
9. Marks SC, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec*. 1996 Jun;245(2):374–93.
10. Sutton PR, Graze HR. The blood-vessel thrust theory of tooth eruption and migration. *Med Hypotheses* 1985; 18:289–95.
11. Cahill DR, Marks SC. Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *J Oral Pathol*. 1980 Jul;9(4):189–200.
12. Kim TH, Bae CH, Lee JC, Ko SO, Yang X, Jiang R, Cho ES. 2013. *Betacatenin is required in odontoblasts for tooth root formation*. *J Dent Res*. 92(3):215–221
13. Berkovitz BK. The effect of root transection and partial root resection on the unimpeded eruption rate of the rat incisor. *Arch Oral Biol*. 1971 Sep;16(9):1033-43. doi: 10.1016/0003-9969(71)90208-1. PMID: 5293404.
14. Marks SC Jr. Osteoclast biology: lessons from mammalian mutations. *Am J Med Genet*. 1989 Sep;34(1):43-54. doi: 10.1002/ajmg.1320340110. PMID: 2683780.

15. Wise GE, He H, Gutierrez DL, Ring S, Yao S. Requirement of alveolar bone formation for eruption of rat molars. *Eur J Oral Sci.* 2011 Oct;119(5):333–8.
16. Brash J. Growth of the alveolar bone and its relation to the movements of teeth, including eruption. *Int J Orthod*1928;14:196-223.
17. Kreiborg S, Jensen BL. Tooth formation and eruption – lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *European Journal of Oral Sciences.* 2018;126(S1):72–80.
18. Marks, S.; Cahill, D. Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Arch. Oral. Biol.* 1984, 29, 311–322.
19. Morszeck C. Mechanisms during Osteogenic Differentiation in Human Dental Follicle Cells. *Int J Mol Sci.* 2022 May 25;23(11):5945.
20. Wise G. Cellular and molecular basis of tooth eruption. *OrthodCraniofac Res.* 2009 May;12(2):67–73.
21. Wise GE, Frazier-Bowers S, D’Souza RN. Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(4):323–34.
22. Fleischmannova J, Matalova E, Sharpe PT, Misek I, Radlanski RJ. Formation of the tooth-bone interface. *J Dent Res.* 2010;89(2):108-115
23. Huang H, Wang J, Zhang Y, Zhu G, Li YP, Ping J, et al. Bone resorption deficiency affects tooth root development in RANKL mutant mice due to attenuated IGF-1 signaling in radicular odontoblasts. *Bone.* 2018 Sep;114:161–71.
24. Wise GE, King GJ. Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res.* 2008 May;87(5):414–34.
25. Bègue-Kirn C, Smith AJ, Lorient M, Kupferle C, Ruch JV, Lesot H (1994). Comparative analysis of TGF betas, BMPs, IGF1, msxs, fibronectin, osteonectin and bone sialoprotein gene expression during normal and in vitro-induced odontoblast differentiation. *Int J Dev Biol* 38:405-420.
26. Nagata M, Ono N, Ono W. Mesenchymal Progenitor Regulation of Tooth Eruption: A View from PTHrP. *J Dent Res.* 2020 Feb;99(2):133–42.
27. Bartlett JD, Zhou Z, Skobe Z, Dobeck JM, Tryggvason K (2003). Delayed tooth eruption in membrane type-1 matrix metalloproteinase deficient mice. *Connect Tissue Res* 44(Suppl 1):300-304
28. Zeng L, He H, Sun M, Gong X, Zhou M, Hong Y, et al. Runx2 and Nell-1 in dental follicle progenitor cells regulate bone remodeling and tooth eruption. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Sep 30;13:486.

29. Hughes TE, Bockmann MR, Seow K, Gotjamanos T, Gully N, Richards LC, Townsend GC. Strong genetic control of emergence of human primary incisors. *J Dent Res*. 2007; 86: 1160-5
30. Catalá Pizarro M, Canut Brusola JA, Plasencia Alcina E. Evaluación crítica de los trabajos sobre cronología de erupción de la dentición temporal. *Arch Odontoestomatol*. 1986; 2(6): 321-28.
31. Huber KL, Suri L, Taneja P. Eruption disturbances of the maxillary incisors: a literature review. *J Clin Pediatr Dent*. 2008 Spring; 32(3):221-30.
32. Schour I, Massler M. Studies in tooth development: The growth pattern of human teeth. Part II. *J Am DentAssoc*. 1940; 27: 1918-31.
33. Burgueño L. Estudio de la erupción de los dientes temporales en una muestra de niños de la comunidad de Madrid (Tesis Doctoral). Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de publicaciones;2011
34. De Nova García. MJ. Desarrollo de la dentición y la oclusión. En: *Odontopediatría. Tratado de Odontología*. 1ª ed. Madrid: Trigo Ediciones; 1998.p. 1875-87.
35. Logan WH, Kronfield R. Development of the human Jans and surrounding structures from birth to the age of fifteen years. *J Am Dent Assoc* 1933;20:379-427.
36. Proof P, Bayerlein TJ, Fanghänel J, Allegrini S, Gedrange T. Morphological and clinical considerations of first and second permanent molar eruption disorders. *Ann Anat* 2006; 188:353-61.
37. Timme M, Viktorov J, Steffens L, Streeter A, Karch A, Schmeling A. Third molar eruption in orthopantomograms as a feature for forensic age assessment—a comparison study of different classification systems. *Int J Legal Med*. 2023;137(3):765–72.
38. Bruna M. Estudio cronológico y eruptivo de la dentición permanente en una muestra de la Comunidad de Madrid [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2011
39. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004 Apr 24;363(9418):1377–85.
40. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016 Apr 16;387(10028):1657–71.
41. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *NatRevDisPrimers*. 2017;3:17052
42. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment. *CurrentOpinion in Pediatrics*. 2019 Dec;31(6):708–15.
43. Huber M. Osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. 2007;103:314-20

44. Gimeno-Martos S, Pérez-Riera C, Guardiola-Villarraig S, Cavero-Carbonell C. Epidemiología de la Osteogénesis Imperfecta: una enfermedad rara en la Comunitat Valenciana. *RevEsp Salud Pública*.2017;91:28
45. Bardai G, Moffatt P, Glorieux FH, Rauch F. DNA sequence analysis in 598 individuals with a clinical diagnosis of osteogenesis imperfecta: diagnostic yield and mutation spectrum. *Osteoporos Int*. 2016 Dec;27(12):3607–13.
46. Steiner RD, Basel D. COL1A1/2 Osteogenesis Imperfecta. 2005 Jan 28 [Updated 2021 May 6]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023
47. Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone*. 2019 Sep;126:11–7.
48. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis Imperfecta: An Update on Clinical Features and Therapies. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct;183(4):R95-106.
49. Tauer JT, Robinson M, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. *JBMR Plus*. 2019 Feb 20;3(8):e10174.
50. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979 Apr;16(2):101–16.
51. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*.2011;155(5):943-968.
52. Valadares ER, Carneiro TB, Santos PM, Oliveira AC, Zabel B. What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr*.2014;90(6):536-541
53. Chetty M, Roomaney IA, Beighton P. The evolution of the nosology of osteogenesis imperfecta. *Clinical Genetics*. 2021;99(1):42–52.
54. Arponen H, Makitie O, Waltimo-Siren J. Association between joint hypermobility, scoliosis, and cranial base anomalies in paediatric Osteogenesis imperfecta patients: a retrospective cross-sectional study. *BMC MusculoskeletDisord*. 2014;15:428.
55. Abdelaziz DM, Abdullah S, Magnussen C, Ribeiro-da-Silva A, Komarova SV, Rauch F, Stone LS. Behavioral signs of pain and functional impairment in a mouse model of osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2015 12;81:400–6.
56. Folkestad L, Hald JD, Canudas-Romo V, Gram J, Hermann AP, Langdahl B, Abrahamsen B, Brixen K. Mortality and Causes of Death in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2016 6 27.
57. Carré F, Achard S, Rouillon I, Parodi M, Loundon N. Hearing impairment and osteogenesis imperfecta: Literature review. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2019 Oct;136(5):379–83.

58. Andersson K, Dahllöf G, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Åström E, et al. Mutations in COL1A1 and COL1A2 and dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta – A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017 May 12;12(5):e0176466.
59. Janus GJ, Engelbert RH, Beek E, Gooskens RH, Pruijs JE. Osteogenesis imperfecta in childhood: MR imaging of basilar impression. *Eur J Radiol*. 2003; 47(1): 19-24.
60. Reznikov N, Dagdeviren D, Tamimi F, Glorieux F, Rauch F, Retrouvey JM. Cone-Beam Computed Tomography of Osteogenesis Imperfecta Types III and IV: Three-Dimensional Evaluation of Craniofacial Features and Upper Airways. *JBMR Plus*. 2019 Jun;3(6):e10124.
61. Malgrem B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*. 2002;60:65-71
62. Martín-Vacas A, de Nova MJ, Sagastizabal B, García-Barbero ÁE, Vera-González V. Morphological Study of Dental Structure in Dentinogenesis Imperfecta Type I with Scanning Electron Microscopy. *Healthcare (Basel)*. 2022 Aug 2;10(8):1453.
63. Glorieux, FH, Ward, LM, Rauch, F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *JBMR*. 2002 17(1):30-38.
64. Teixeira CS, Santos Felipe MC, Tadeu Felipe W, Silva-Sousa Y, SousaNeto M. The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(7):906-914
65. Majorana A, Bardellini E, Brunelli PC, Lacaita M, Cazzolla AP, Favia G. Dentinogenesis imperfecta in children with osteogenesis imperfecta: a clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent*. 2010; 20(2): 112-8
66. Najirad M, Ma MS, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM, Members of the BBD, Esfandiari S. Oral health-related quality of life in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Oct 25;13(1):187. [PubMed: 30359278]
67. Lukinmaa PL, Ranta H, Ranta K, Kaitila I (1987a). Dental findings in osteogenesis imperfecta: I. Occurrence and expression of type I dentinogenesis imperfecta. *J Craniofac Genet Dev Biol* 7: 115–125.
68. Malmgren B, Andersson K, Lindahl K, Kindmark A, Grigelioniene G, Zachariadis V, et al. Tooth agenesis in osteogenesis imperfecta related to mutations in the collagen type I genes. *Oral Dis*. 2017 Jan;23(1):42–9.
69. Bondemark L, Tsiopa J. Prevalence of Ectopic Eruption, Impaction, Retention and Agenesis of the Permanent Second Molar. *The Angle Orthodontist*. 2007 Sep 1;77(5):773–8.

70. Magnusson C, Kjellberg H. Impaction and retention of second molars: diagnosis, treatment and outcome. A retrospective follow-up study. *Angle Orthod*. 2009; 79(3):422–7. <https://doi.org/10.2319/021908-97.1> PMID: 19413377
71. Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, Stepień KL, Galicka A, Gawron K, et al. Osteogenesis Imperfecta: Current and Prospective Therapies. *Biomolecules*. 2021 Oct 10;11(10):1493.
72. Marini JC, Dang Do AN. Osteogenesis Imperfecta. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2023 Nov 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279109/>
73. Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier–Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop*. 2011 Jun;5(3):217–24.
74. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008 Mar;22(1):85–100.
75. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism*. 2018 Mar;80:27–37.
76. Bains JS, Carter EM, Citron KP, Boskey AL, Shapiro JR, Steiner RD, et al. A Multicenter Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta. *JBMR Plus*. 2019 May;3(5):e10118.
77. Li LJ, Zheng WB, Zhao DC, Yu W, Wang O, Jiang Y, et al. Effects of zoledronic acid on vertebral shape of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2019 Oct;127:164–71.
78. Marom R, Lee YC, Grafe I, Lee B. Pharmacological and biological therapeutic strategies for osteogenesis imperfecta. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2016;172(4):367–83.
79. Majdoub F, Ferjani HL, Nessib DB, Kaffel D, Maatallah K, Hamdi W. Denosumab use in osteogenesis imperfecta: an update on therapeutic approaches. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Jun;28(2):98–106.
80. Ominsky MS, Libanati C, Niu QT, Boyce RW, Kostenuik PJ, Wagman RB, et al. Sustained Modeling-Based Bone Formation During Adulthood in Cynomolgus Monkeys May Contribute to Continuous BMD Gains With Denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015;30(7):1280–9.
81. Yanling, J.; Jin, Y.; Levine, M.A.; Hoyer-Kuhn, H.; Ward, L.; Adachi, J.D. Systematic review of the effect of denosumab on children with osteogenesis imperfecta showed inconsistent findings. *Acta Paediatr*. 2018, 107, 534–537.

82. Hoyer-Kuhn, H.; Franklin, J.; Allo, G.; Kron, M.; Netzer, C.; Eysel, P.; Hero, B.; Schoenau, E.; Semler, O. Safety and efficacy of denosumab in children with osteogenesis imperfect—A first prospective trial. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2016, 16, 24–32
83. Trejo P, Rauch F, Ward L. Hypercalcemia and hypercalciuria during denosumab treatment in children with osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2018 Mar;18(1):76–80.
84. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, et al. Positive Linear Growth and Bone Responses to Growth Hormone Treatment in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta: High Predictive Value of the Carboxyterminal Propeptide of Type I Procollagen. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2003;18(2):237–43.
85. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *European Journal of Endocrinology.* 2010 Sep;163(3):479–87.
86. Oswald AJ, Berg K, Ralston SH, Riches PL. Long-Term Effects of Teriparatide Followed by Antiresorptive Therapy on Clinical Outcomes in Patients with Severe Spinal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2019 Aug 1;105(2):148–55.
87. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434–41.
88. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2014 Feb 3;124(2):491–8.
89. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *ToxicolPathol.* 2004 Jul-Aug;32(4):426-38. doi: 10.1080/01926230490462138. PMID: 15204966.
90. Dai R, Wu Z, Chu HY, Lu J, Lyu A, Liu J, et al. Cathepsin K: The Action in and Beyond Bone. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jun 4;8:433.
91. Mukherjee K, Chattopadhyay N. Pharmacological inhibition of cathepsin K: A promising novel approach for postmenopausal osteoporosis therapy. *Biochemical Pharmacology.* 2016 Oct;117:10–9.
92. Walia B, Lingenheld E, Duong L, Sanjay A, Drissi H. A novel role for cathepsin K in periosteal osteoclast precursors during fracture repair. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1415(1):57-68.

93. Tang Y, Wu X, Lei W, Pang L, Wan C, Shi Z, et al. TGF- β 1-induced Migration of Bone Mesenchymal Stem Cells Couples Bone Resorption and Formation. *Nat Med.* 2009 Jul;15(7):757–65.
94. Bonewald LF, Mundy GR. Role of Transforming Growth Factor-Beta in Bone Remodeling. *Clinical Orthopaedics and Related Research*[®]. 1990 Jan;250:261.
95. Song IW, Nagamani SCS, Nguyen D, Grafe I, Sutton VR, Gannon FH, et al. Targeting TGF- β for treatment of osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2022;132(7):e152571.
96. Jeong Y, Daghlas SA, Yixia X, Hulbert MA, Pfeiffer FM, Dallas MR, et al. Skeletal Response to Soluble Activin Receptor Type IIB in Mouse Models of Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2018 Oct;33(10):1760–72.
97. Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta- analysis. *Bone.* 2020 Jan;130:115121.
98. Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, Goemaere S, Hemsley S, Jakob F, et al. BPS804 Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2017;32(7):1496–504.
99. Riminucci M, Remoli C, Robey PG, Bianco P. Stem cells and bone diseases: New tools, new perspective. *Bone.* 2015 Jan;70:55–61.
100. Jones GN, Moschidou D, Abdulrazzak H, Kalirai BS, Vanleene M, Osatis S, et al. Potential of Human Fetal Chorionic Stem Cells for the Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Stem Cells Dev.* 2014 Feb 1;23(3):262–76.
101. Götherström C, Westgren M, Shaw SWS, Åström E, Biswas A, Byers PH, et al. Pre- and Postnatal Transplantation of Fetal Mesenchymal Stem Cells in Osteogenesis Imperfecta: A Two-Center Experience. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Feb;3(2):255–64.
102. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, Sussman M, Orchard P, Marx JC, Pyeritz RE, Brenner MK. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med.* 1999 Mar;5(3):309-13. doi: 10.1038/6529. PMID: 10086387.
103. Götherström C, Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(4):337–43.
104. Schindeler A, Lee LR, O'Donohue AK, Ginn SL, Munns CF. Curative Cell and Gene Therapy for Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2022 May;37(5):826–36.
105. Allgrove J. Biphosphonates. *Archives of Disease in Childhood.* 1997 Jan 1;76(1):73–5.
106. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone.* 2011 Jul;49(1):2–19.

107. Fogelman I. Diphosphonate bone scanning agents — Current concepts. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1982 Nov 1;7(11):506–9.
108. Sun S, Tao J, Sedghizadeh PP, Cherian P, Junka AF, Sodagar E, et al. Bisphosphonates for delivering drugs to bone. *British Journal of Pharmacology*. 2021;178(9):2008–25.
109. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002 Nov 1;110(9):1293–9.
110. Ebetino FH, Sun S, Cherian P, Roshandel S, Neighbors JD, Hu E, et al. Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use. *Bone*. 2022 Mar 1;156:116289.
111. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018;54(3):223–33.
112. Papapoulos SE. Pamidronate: A model compound of the pharmacology of nitrogen-containing bisphosphonates; A Leiden historical perspective. *Bone*. 2020 May;134:115244.
113. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 23;(7):CD005088.
114. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 19;10(10):CD005088.
115. Kravets I. Paget's Disease of Bone: Diagnosis and Treatment. *The American Journal of Medicine*. 2018 Nov 1;131(11):1298–303.
116. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, et al. Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update. *JCO*. 2017 Dec 10;35(35):3978–86.
117. Ballard T, Chargui S. Pamidronate. 2023 Jun 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 31869137.
118. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008 Sep;83(9):1032–45.
119. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta. *N Engl J Med*. 1998 Oct;339(14):947–52.

120. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age. 2000;85(5).
121. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones*. 2009 Apr 1;8(2):96–110.
122. Gupta M, Gupta N. Bisphosphonate Related Jaw Osteonecrosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534771/>
123. Neal TW, Schlieve T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws in the Pediatric Population. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Oct;80(10):1686-1690. doi: 10.1016/j.joms.2022.06.026. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35931181.
124. Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, Odvina C, Rao DS, Raisch DW, et al. Bisphosphonates and Nonhealing Femoral Fractures: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and International Safety Efforts. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Feb 20;95(4):297–307.
125. Ganesan K, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>
126. Cheer SM, Noble S. Zoledronic Acid. *Drugs*. 2001 May 1;61(6):799–805.
127. Reid IR, Green JR, Lyles KW, Reid DM, Trechsel U, Hosking DJ, et al. Zoledronate. *Bone*. 2020 Aug;137:115390.
128. Greear EL, Bankole A. Zoledronate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585053/>
129. Bowden SA, Mahan JD. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *TranslPediatr*. 2017 Oct;6(4):256–68.
130. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006 May 1;38(5):617–27.
131. Dalle Carbonare L, Mottes M, Malerba G, Mori A, Zaninotto M, Plebani M, et al. Enhanced Osteogenic Differentiation in Zoledronate-Treated Osteoporotic Patients. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 13;18(6):1261.
132. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*2012;25:485-91.

133. Kumar A, Saikia UK, Bhuyan AK, Baro A, Prasad SG. Zoledronic Acid Treatment in Infants and Toddlers with Osteogenesis Imperfecta is Safe and Effective: A Tertiary Care Centre Experience. *Indian J EndocrinolMetab.* 2023;27(3):255–9.
134. Pazianas M, Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone.* 2011 Jul 1;49(1):103–10.
135. Kumar C, Panigrahi I, Somasekhara Aradhya A, Meena BL, Khandelwal N. Zoledronate for *Osteogenesis imperfecta*: evaluation of safety profile in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2016 Aug 1;29(8):947–52.
136. Hennedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2014; 4(4):e1. doi:10.5037/jomr.2013.4401.
137. Riaz M, Hafeez S, Ibrahim MN, Khoso ZA, Laghari Br TM, Raza SJ. Safety and Efficacy of Zoledronic Acid in children with Osteogenesis Imperfecta. *J Coll PhysiciansSurg Pak.* 2022 Sep;32(9):1165–9.
138. FICHA TECNICA ACIDO ZOLEDRONICO ALTAN 4 MG/100 ML SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2024 Jan 21]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/78126/FT_78126.html
139. Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res.* 1998 Jan;77(1):8–15.
140. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res.* 2007 Dec;330(3):475–85.
141. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the Bisphosphonate Zoledronic Acid During Tooth Development Inhibits Tooth Eruption and Formation and Induces Dental Abnormalities in Rats. *Calcif Tissue Int.* 2010 Jun 1;86(6):502–10.
142. Bradaschia-Correa V, Moreira MM, Arana-Chavez VE. Reduced RANKL expression impedes osteoclast activation and tooth eruption in alendronate-treated rats. *Cell Tissue Res.* 2013 Jul;353(1):79–86.
143. Tuncer I, Delilbasi C, Deniz E, SolukTekkesin M, Olgac V, Sencift K. Effects of pamidronate administration on tooth eruption and mandibular growth in new born rats. *J IstanbUnivFac Dent.* 2017;51(1):8-14
144. O’Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* 1999 Feb;87(2):189–96.
145. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand.* 2002 Mar;60(2):65-71. doi: 10.1080/000163502753509446. PMID: 12020117.

146. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer ML. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *European Journal of Oral Sciences*. 2008;116(3):195–8.
147. Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*. 2017 Jan 1;94:29–33.
148. Malmgren B, Tsilingaridis G, Monsef-Johansson N, Qahtani ZHA, Dahllöf G, Åström E. Bisphosphonate Therapy and Tooth Development in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2020;107(2):143–50.
149. Gorski JP, Marks SC Jr. Current concepts of the biology of tooth eruption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1992;3(3):185-206. doi: 10.1177/10454411920030030201. PMID: 1571471.
150. Almonaitiene R, Balciuniene I, Tutkuvienė J. Factors influencing permanent teeth eruption. Part one – general factors. 2010;12(3).
151. Shaw NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2005 May 1;90(5):494–9.
152. Virtanen JI, Bloigu RS, Larmas MA. Timing of eruption of permanent teeth: standard Finnish patient documents. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22:286-8.
153. Abarrategui I., Gorritxo B., Goiriena F. J. Edades medias de erupción para la dentición permanente. *Rev Esp Ortod* 2000;30:23-9.
154. Eskeli R, Laine-Alava MT, Hausen H, Pahkala R. Standards for permanent tooth emergence in Finnish children. *The Angle Orthodontist* 1999;69(6):529- 33.
155. Rauch F, Morin SN. Transition from Pediatric to Adult Health Care in Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2023 Aug 1;21(4):426–32.
156. Gutiérrez-Díez MP, Gutiérrez MM, Tato LP, García JP, Sánchez AB. Osteogénesis Imperfecta: Nuevas Perspectivas Osteogenesis imperfecta: new insights. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013;4(1):107-18.
157. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop Relat Res*. 1981 Sep;(159):11-25. PMID: 7285446.
158. Carr LM. Eruption ages of permanent teeth. *Austral Dent J* 1962;7:367-73

ANEXOS

Anexo I

Aprobación del estudio por el comité de ética del del Hospital Clínico San Carlos con código 19/544-E EPAOD_Tesis



Dictamen Protocolo Favorable

C.I. 19/544-E_EPAOD_Tesis

02 de enero de 2020

CEIC Hospital Clínico San Carlos

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

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 04/12/2019, acta 12.1/19 ha evaluado la propuesta del proyecto:

Título: ESTUDIO DE LA CRONOLOGÍA ERUPTIVA EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA CON TERAPIA ANTIRESORTIVA.

Código Interno: 19/544-E_EPAOD_Tesis

Autor: Natalia del Río Cantero

Tutor: Dr. Manuel Joaquín de Nova García. Facultad de Odontología de la U.C.M.

Que en este estudio:

- o 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.
- o Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- o La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- o Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Lo que firmo en Madrid, a 02 de enero de 2020



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

Hospital Clínico San Carlos

Página 1 de 1

Profesor Martín Lagos, s/n. - Puerta G - 4ª Norte Madrid 28040 Madrid España
Tel. 91 330 34 13 Fax. 91 330 32 99 Correo electrónico ceic.hcsc@salud.madrid.org

ANEXO II

Modelo de consentimiento informado para los tutores

CÓDIGO.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Doy mi consentimiento para que mi hijo/a:, forme parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales en la Osteogénesis Imperfecta, del que he sido informado/a y que lleva a cabo la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Se me ha explicado que dicho estudio cuenta con la exploración oral, con la colaboración voluntaria de mi hijo/a, realizada por Graduadas en Odontología y consistirá en un examen bucal realizado como mínimo cada 6 meses y durante 2 años de duración, para valorar la afectación a nivel dental secundaria a la Osteogénesis Imperfecta. Todo ello sin coste alguno por mi parte. Me han informado que me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y la posibilidad de consultarles cualquier duda al respecto. Además he sido informado de que dicho estudio no conlleva beneficios ni riesgos para mi hijo.

Doy el consentimiento del tratamiento de los datos médicos de mi hijo, tanto de los aportados por la familia como los informes derivados del hospital de seguimiento.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 3/2018 de 5 de diciembre.

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

Madrid, a de..... de 20....

Nombre del firmante:

.....

Nombre del informante:

.....

DNI:

Nº de Colegiado:

.....

Firma:

Firma:

ANEXO III

Hoja de información al paciente con la información explicada a los tutores

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Hoja de información para el paciente para su participación en el estudio "**ESTUDIO DE LA CRONOLOGÍA ERUPTIVA EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA CON TERAPIA ANTIRESORTIVA**" realizado en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, cuya investigadora principal es Natalia del Rio Cantero.

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio que estamos realizando y en el cual le invitamos a participar a su hijo. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo según la declaración de Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Con este documento queremos que reciba la información correcta y suficiente para valorar si quiere que su hijo participe en este estudio. Para ello, lea detenidamente esta información. Además, puede consultar con las personas de su entorno médico que considere oportuno. Si tiene alguna duda diríjase a Natalia del Rio, investigadora principal, en la siguiente dirección de correo electrónico: nrio@ucm.es

Descripción general

El principal tratamiento farmacológico para la osteogénesis imperfecta son los bifosfonatos, aunque en los últimos años han aparecido otros tratamientos como el denosumab. Son conocidos los estudios de la repercusión que los bifosfonatos tienen en la cronología de la erupción dental. Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido realizados con animales, y una escasa minoría analiza el momento de erupción de pacientes con este tratamiento.

Estos medicamentos tienen como acción principal evitar las fracturas óseas, y su forma de actuar se encuentra en íntima relación con la erupción dental. En conocimiento de esto, consideramos que existiría una asociación entre la administración de bifosfonatos y denosumab en pacientes con osteogénesis imperfecta y posibles alteraciones en el proceso eruptivo dental.

Para la realización del estudio se recogerán los datos médicos del paciente en relación con el tratamiento administrado, así como la información referente a la osteogénesis imperfecta. Además se anotarán la fecha y la edad de erupción de cada diente que se presente.

El sujeto participante del estudio deberá:

- - Facilitar los datos médicos de su afectación sistémica.
- - Acudir a sus revisiones de rutina, que serán espaciadas por un mínimo de 6 meses, a la consulta de la Facultad de odontología de la Universidad Complutense de Madrid. Estas serán siempre pautadas por su odontólogo en función de las necesidades del paciente.

- - Informar al investigador de cambios orales si estos se produjeran entre las citas de revisión
- - Firmar el Consentimiento Informado.

Al finalizar el estudio el participante podrá conocer los resultados del estudio

Si usted decide retirar el consentimiento para la participación de su hijo en este estudio, sus datos no serán incorporados a nuestra base de datos, manteniendo los registros necesarios para su tratamiento en la historia clínica correspondiente del paciente.

También debe saber que su hijo puede ser retirado del estudio en caso de que los responsables del estudio lo consideren oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Confidencialidad

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al departamento de odontopediatría de la facultad de odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Para garantizar la confidencialidad de la información obtenida, los datos de su hijo estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, la identidad del paciente no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal.

Beneficios y riesgos

No existe riesgo alguno para el participante, siendo informado en todo momento de cualquier anomalía o alteración que pueda presentarse.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin dar ningún tipo de explicación, así como la retirada de sus datos.

Hoja de información al menor**INFORMACIÓN PARA MENORES DE 12 AÑOS**

Hoja de información del paciente menor de edad para su participación en el estudio **"ESTUDIO DE LA CRONOLOGÍA ERUPTIVA EN NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA CON TERAPIA ANTIRESORTIVA"** realizado en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid, cuya investigadora principal es Natalia del Rio Cantero.

Información general

Para poder saber si las medicinas que tomas hacen que tus dientes salgan bien, tenemos que ver cuando se te caen los dientes y de leche y como salen los nuevos. Tu participación es importante ya que necesitamos ver muchos niños como tú para poder saberlo.

Por eso te vamos a proponer, a ti y a tus padres, que cada vez que salga un diente nuevo nos aviséis. Además tendrás que venir a vernos a la consulta cada 6 meses donde podremos contar los dientes nuevos.

Con estos datos y los que nos contarán tus padres sabremos si a otros niños como tu les saldrán los dientes cuando les toque salir.

Esto es lo que vamos a tener que hacer:

Es importante que cuando vengas colabores con tu doctora la cual realizara lo siguiente:

- Preguntará a tus padres si ha habido algún cambio en tu medicación.
- Querrá saber si en el tiempo que no os habéis visto has ido al hospital.
- Después te pasará a la consulta y mirará como están tus dientes y cuantos hay en ese momento.

Si en algún momento no quieres seguir participando nos lo harán saber tus padres o tú.

La información que vamos a recibir no se la vamos a contar a nadie,
ni si quiera vamos a poner tu nombre.

Muchas gracias por tu participación

En.....a.....de.....del.....

Firma del representante:

Firma del informador:

