

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología IV

(Profilaxis, Odontopediatría, Ortodoncia)



TESIS DOCTORAL

Patrón de anomalías dentarias (PAD): Agenesia del segundo premolar inferior, distoangulación de su antímero y otras asociaciones

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Adela Díaz Bruces

Directores

M^a Concepción Martín Alvaro

Margarita Varela Morales

Myriam Maroto Edo

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología IV
(Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia)



TESIS DOCTORAL

**PATRÓN DE ANOMALÍAS DENTARIAS (PAD):
AGENESIA DEL SEGUNDO PREMOLAR INFERIOR,
DISTOANGULACIÓN DE SU ANTÍMERO Y OTRAS
ASOCIACIONES**

DIRECTORAS

M^a Concepción Martín Álvaro

Margarita Varela Morales

Myriam Maroto Edo

Adela Díaz Bruces

Madrid, 2015

TESIS DOCTORAL

**PATRÓN DE ANOMALÍAS DENTARIAS (PAD):
AGENESIA DEL SEGUNDO PREMOLAR INFERIOR,
DISTOANGULACIÓN DE SU ANTÍMERO Y OTRAS
ASOCIACIONES**

Adela Díaz Bruces

Madrid, 2015

DIRECTORAS

M^a Concepción Martín Álvaro

Margarita Varela Morales

Myriam Maroto Edo

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una u otra forma han colaborado en la realización del presente trabajo de investigación.

A la Dra. Margarita Varela, codirectora de esta Tesis y directora del Programa de Postgrado de la Fundación Jiménez Díaz del que fui alumna. Por sus conocimientos, esfuerzo, estímulo y apoyo incondicional, como en otras ocasiones de mi vida académica y personal. Por dedicarme su tiempo, abrirme las puertas de esta profesión y enseñarme todo lo que sé.

A la Dra. Conchita Martín, codirectora de esta Tesis, por su inestimable ayuda en los aspectos metodológicos de la investigación y su constante apoyo y estímulo.

A la Dra Myriam Maroto, codirectora de esta Tesis, por su apoyo durante el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. García-Camba Varela por ayudarme con la bibliografía y la traducción.

A todos mis compañeros de Postgrado de la Fundación Jiménez Díaz por sus ánimos y fuerza.

A mi hermana Irene por su apoyo incondicional. Por estos 32 años maravillosos que lleva a mi lado.

Y sobre todo, a mis padres, Felipe y Adela, por su amor y apoyo en todos mis proyectos. Sin ellos, nada hubiese sido posible.

RESUMEN

Introducción

Los patrones de anomalías dentarias (PAD) son conjuntos de alteraciones heterogéneas que afectan a la morfología, el número y la erupción de los dientes. Aparecen asociadas con mucha mayor frecuencia de lo esperable por simple azar. Según Sheldon Peck, estas anomalías son:

- Agenesias dentarias.
- Disminución generalizada o localizada del tamaño dentario.
- Retraso local o general en la formación y erupción de los dientes.
- Infraoclusión (sobre todo de dientes temporales).
- Desplazamiento del canino permanente superior hacia palatino.
- Dos tipos de transposición: canino maxilar con el primer premolar e incisivo lateral inferior con el canino adyacente.
- Angulación distal del segundo premolar inferior (2Pmi) no erupcionado.

Algunos autores han propuesto añadir a esa lista original de anomalías otras tales como las hipoplasias del esmalte, el taurodontismo y la erupción ectópica de los primeros molares permanentes superiores.

Existe una evidencia considerable en favor de que los genes desempeñarían un papel fundamental en la etiopatogenia de los PAD. Este concepto biológico tiene una gran importancia clínica, ya que el diagnóstico precoz de una de estas alteraciones podría poner de manifiesto un mayor riesgo de que tanto el paciente como sus familiares puedan padecer otras.

La respuesta última a los múltiples interrogantes que plantea la etiopatogenia de los PAD a clínicos e investigadores está en manos de los especialistas en genética molecular. Sin embargo los estudios clínicos y

epidemiológicos sobre asociaciones nuevas o previamente descritas son fundamentales para la investigación traslacional en la genética del desarrollo dentario normal y patológico.

Justificación

Para consolidar el concepto de PAD, tan importante es tratar de identificar nuevas anomalías y patrones asociativos como reevaluar otros ya establecidos pero insuficientemente estudiados.

De las múltiples asociaciones que se han comunicado entre dos o más de las anomalías constitutivas de los PAD, la que se produce entre la agenesia del 2Pmi con la inclinación distoangular de su antímero no erupcionado apenas ha sido analizada. Son dos anomalías totalmente dispares –el fracaso de la odontogénesis de un diente y un trastorno eruptivo del contralateral– que se manifiestan en uno y otro cuadrante de la mandíbula. Este hecho debería generar un gran interés entre los que defienden una etiología genética común para las anomalías integrantes de los PAD frente a los que siguen apoyando el protagonismo de factores locales.

Objetivos

1. Investigar la relación entre agenesia del 2Pmi y:
 - La malposición del 2Pmi contralateral no erupcionado (desviación distoangular y rotación).
 - La frecuencia de hipodoncia de otros dientes.
 - La frecuencia de infraoclusión del molar temporal correspondiente.
2. Analizar la evolución espontánea del 2Pmi no erupcionado con desviación distoangular.

Material y método

Para realizar este estudio retrospectivo, se seleccionaron dos muestras de pacientes: un grupo experimental y otro control. El experimental estaba formado por 50 pacientes con agenesia del 2Pmi y el control por 150 pacientes sin agenesias. Todos ellos fueron obtenidos a partir de la base de datos del Servicio de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

En la radiografía panorámica se trazaron las siguientes estructuras: segundo molar temporal, germen del 2Pmi, primer molar inferior adyacente y el borde inferior de la mandíbula. Se determinó el eje mayor del germen del premolar y se midió el ángulo distal entre dicho eje y la tangente al borde mandibular de acuerdo con el método de Shalish. La infraoclusión del segundo molar temporal se determinó con respecto a los dientes adyacentes (valor mínimo 1 mm) y la rotación del germen se evaluó visualmente.

Resultados

- Se observó una mayor desviación distoangular del 2Pmi (ángulo theta de Shalish) en el grupo experimental (con agenesia del 2Pmi) en comparación con el grupo control (sin agenesia del 2Pmi).
- El grupo con agenesia del 2Pmi mostró asociaciones significativas con la infraoclusión del molar temporal correspondiente y con la rotación del 2Pmi contralateral no erupcionado.
- El grupo con agenesia del 2Pmi no mostró una frecuencia significativamente superior de otras agenesias en comparación con el grupo control (sin agenesia del 2Pmi).
- El 2Pmi desviado mostró una autocorrección espontánea durante el proceso de erupción.

Conclusiones

1. En nuestra muestra de pacientes ortodóncicos se observó una relación significativa entre la agenesia unilateral de un 2Pmi y:
 - La angulación mesiodistal del 2Pmi contralateral no erupcionado.
 - La rotación del 2Pmi contralateral no erupcionado.
 - La infraoclusión del molar temporal correspondiente.
2. Los 2Pmi-s no erupcionados que presentan inclinación distal manifiestan una progresiva autocorrección de dicha anomalía posicional y tienden a erupcionar con normalidad.

Estos resultados van en favor de la hipótesis de que la agenesia del 2Pmi, la inclinación distoangular del 2Pmi no erupcionado, la rotación de dicho diente y la infraoclusión de los molares temporales, forman parte de un patrón de anomalías dentarias (PAD) que están genéticamente relacionadas.

ABSTRACT

Introduction

Dental anomaly patterns (DAP) are associated heterogeneous dental abnormalities involving the morphology, number and eruption of the teeth, that are observed together much more frequently than can be explained by chance alone. Following Sheldon Peck, these abnormalities are:

- Hypodontia.
- Generalized or localized tooth-size reduction.
- Generalized or localized delay in tooth formation and eruption.
- Infraocclusion (most often of deciduous teeth).
- Palatal displacement of canine.
- Dental transpositions (maxillary canine-first premolar and mandibular lateral incisor-canine).
- Distal angulation and rotation of unerupted mandibular second premolar (MnP2).

Some authors have proposed to add to this original list other anomalies as enamel hypoplasia, taurodontism and ectopic eruption of upper first permanent molars.

There is considerable evidence suggesting that genes play a fundamental role in the etiology of DAP. This biological concept is clinically relevant because the early diagnosis of one of this anomalies may reveal a higher risk for others in the patient or their siblings.

The last response to the multiple questions that the etiopathogenesis of DAPs raises among clinicians and researchers is responsibility of the specialists in molecular genetics. However, clinical and epidemiological

studies about previously described or undescribed anomalies are fundamental for translational research in genetics of normal and abnormal dental development.

Justification

To consolidate the concept of DAP it is very important to identify new associations of anomalies, but also to re-evaluate others already established but insufficiently studied.

Of the multiple associations that have been communicated between two or more anomalies, the association of 2Pmi agenesis with the distoangular inclination of his unerupted antimer has been scarcely analyzed. They are two totally different abnormalities –the failure of the odontogenesis of a tooth and an eruptive disorder of the contralateral– that are located in two different quadrants of the mandible. This fact should generate a great interest between those that defend a genetic common etiology of the DAP anomalies opposite to those who continue supporting the protagonismo of local factors.

Objectives

1. To investigate the relationship between agenesis of the MnP2s and:
 - The malposition of the unerupted MnP2s (distoangular deviation and rotation).
 - The frequency of hypodontia of other teeth.
 - The frequency of infraocclusion of the corresponding temporary molar.
2. To analyze the spontaneous evolution of the unerupted distally deviated MnP2.

Material and Methods

For this retrospective study, two samples of patient pretreatment records were selected: an experimental and a control group. The experimental sample consisted of 50 patients with agenesis of one MnP2 and the control group comprised 150 patients without agenesis. The patients were drawn from the files of the Department of Orthodontics, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

The following structures in each panoramic radiograph were traced: the second deciduous molar, the bud of the MnP2, the neighboring mandibular first molar, and the lower border of the mandibular body. The long axis of the MnP2 was determined and the distal angle between the premolar long axis and the mandibular border was measured according the method of Shalish. The infraocclusion of the second temporary molar was measured with respect to the adjacent teeth (minimum value, 1 mm) and the rotation of the premolar bud was visually evaluated.

Results

- A significantly a higher distoangular inclination of the unerupted 2Pmi (theta angle from Shalish) was observed in the experimental group (MnP2 agenesis) compared with control group (no MnP2 agenesis).
- The group with agenesis of MnP2 demonstrated significant associations with infraocclusion of corresponding primary molar and rotation of the contralateral unerupted MnP2.
- The group with agenesis of MnP2 did not demonstrated a significant higher frequency of other agenesis compared with control group (no MnP2 agenesis).
- The deviated MnP2 showed spontaneous correction during the eruption process.

Conclusions

1. In our sample of orthodontic patients, there was a relationship between unilateral MnP2 agenesis and:
 - Mesiodistal angulation a of the unerupted contralateral MnP2.
 - Rotation of the unerupted contralateral MnP2.
 - Infraocclusion of the corresponding temporary molar
2. The unerupted MnP2s that are distally inclined show a progressive autocorrection of this positional anomaly and tend to erupt normally.

These results support the hypothesis that agenesis of MnP2, distally displaced unerupted MnP2s, rotated unerupted MnP2s and infraocclusion of temporary molars are part of a genetically related pattern of dental anomalies (DAP).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Configuración evolutiva del concepto PAD	20
1.2 Genética y PAD: ¿Una hipótesis suficientemente confirmada?	25
1.3 Algunas características de las anomalías integrantes de los PAD	28
1.3.1 Anomalías evaluadas en esta investigación.....	28
1.3.1.1 <i>Agenesias dentarias</i>	29
1.3.1.2 <i>Malposición del segundo premolar inferior:</i> <i>Inclinación distal</i>	33
1.3.1.3 <i>Rotación</i>	34
1.3.1.4 <i>Infraoclusión</i>	35
1.3.2 Algunas otras anomalías integrantes de los PAD o candidatas a integrarse	39
1.3.2.1 <i>Caninos maxilares incluidos por palatino</i>	39
1.3.2.2 <i>Transposiciones</i>	40
1.3.2.3 <i>Hipoplasias del esmalte</i>	41
1.3.2.4 <i>Taurodontismo</i>	41
1.4 Trascendencia clínica del concepto PAD	43
2. JUSTIFICACIÓN	45
3. OBJETIVOS	47
3.1 Objetivos generales	47
3.2 Objetivos específicos	47
4. HIPÓTESIS	48

5. MATERIAL Y MÉTODO	49
5.1 Diseño del estudio	49
5.2 Población y ámbito: Muestras	49
5.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	50
5.2.2 Tamaño de las muestras	51
5.3 Material	52
5.4 Variables y codificación	53
5.4.1 Definición de agenesia	54
5.4.1.1 <i>Agenesia del 2Pmi</i>	54
5.4.1.2 <i>Otras agenesias</i>	54
5.4.2 Determinación de la inclinación del 2Pmi no erupcionado	55
5.4.3 Diagnóstico de la infraoclusión de molares temporales	57
5.4.4 Diagnóstico de la rotación del Pmi no erupcionado	58
5.4.5 Determinación del estadio de desarrollo del germen del 2Pmi y correlación con el grado de inclinación del mismo	58
5.5 Análisis estadístico	60
6. RESULTADOS	62
6.1 Características demográficas de la muestra	63
6.1.1 Distribución por sexos	63
6.1.1.1 <i>Distribución por sexo en la muestra</i>	63
6.1.1.2 <i>Distribución por sexo y grupo</i>	64
6.1.2 Distribución por edad	64
6.1.3 Distribución por edad y sexo	65

6.2 Desviación del gérmen del premolar	67
6.2.1 Reproducibilidad de los registros.....	67
6.2.1.1 Coeficiente de correlación intraclase	67
6.2.2 Angulación del 2Pmi	67
6.2.2.1 Prueba T para comparar los valores medios de la angulación entre los grupos casos y controles (sin especificar sexo).....	67
6.2.2.2 Prueba T para comparar los valores medios de la angulación entre los grupos de casos y controles en función del sexo (cada sexo por separado).....	68
6.2.2.3 Prueba T para comparar los valores medios de la angulación ente mujeres y hombres respecto de los grupos casos y controles	69
6.3 Rotación del gérmen del 2Pmi no erupcionado en los grupos de casos y controles	69
6.4 Presencia de otras agenesias en los grupos casos y control	70
6.5 Presencia de infraoclusión del segundo molar temporal inferior en los grupos casos y controles.....	71
6.6 Relación entre el desarrollo del germen dentario y su inclinación distoangular	71
7. DISCUSIÓN	74
7.1 Selección y tamaño de las muestras	74
7.1.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	77
7.2 Características de la muestra.....	78
7.2.1 Edad	78
7.2.2 Sexo	79
7.2.3 Etnia	81

7.3	Agenesia del 2Pmi	82
7.4	Desviación distoangular del 2Pmi	84
7.5	Análisis de asociaciones entre anomalías	86
7.5.1	Asociación de agenesia de un 2Pmi con desviación distoangular del antímero no erupcionado	87
7.5.2	Asociación de agenesia de un 2Pmi y otras agenesias	93
7.5.3	Asociación de agenesia de un 2Pmi e infraoclusión de molares temporales	94
7.5.4	Asociación de agenesia de un 2Pmi y rotación del antímero	97
7.6	Por qué no se analizan en esta investigación otras posibles asociaciones evaluadas en otros estudios	98
7.7	Interpretación de los PADs y su importancia para el diagnóstico y el plan de tratamiento	100
8.	CONCLUSIONES	103
9.	BIBLIOGRAFÍA	105

1. INTRODUCCIÓN

Los patrones de anomalías dentarias (PAD) son conjuntos de alteraciones muy heterogéneas que afectan a la morfología, el número y la erupción de los dientes y que aparecen asociadas con mucha mayor frecuencia de lo esperable por simple azar, mostrando agrupación familiar. Para explicar su tendencia a asociarse se ha postulado que estas alteraciones compartirían un mismo origen genético, el cual por el momento no está bien definido.

Aunque durante las últimas décadas ya se habían venido comunicando asociaciones entre algunas anomalías del desarrollo y la erupción de los dientes, el término PAD es acuñado definitivamente por Sheldom Peck en una editorial que publica en *Angle Orthodontics* en el año 2009 bajo el título: *Dental Anomaly Patterns (DAP) A New Way to Look at Malocclusion* (Peck, 2009). De alguna manera esta editorial podría considerarse la “declaración fundacional” del concepto PAD. En ella se enumeran nueve anomalías que, en base a investigaciones con validez científica registradas por diferentes autores, habían demostrado tendencia a asociarse en mayor o menor número. Estas anomalías son: agenesias dentarias, microformas aisladas (en particular incisivos laterales conoides), disminución generalizada o localizada del tamaño dentario, retraso local o general en la formación y erupción de los dientes, infraoclusión, sobre todo de dientes temporales, desplazamiento del canino permanente superior hacia palatino, dos tipos de transposición, concretamente el canino maxilar con el primer premolar y el incisivo lateral inferior con el canino adyacente y, por último, angulación distal del segundo premolar inferior no erupcionado.

Sin embargo, el propio Peck reconoce entonces que por el momento los PAD no constituyen una entidad totalmente definida, sino que se encuentran en plena evolución conceptual. En esa misma editorial afirma:

“Indudablemente se irán descubriendo más asociaciones a medida que la investigación nos ofrezca nueva luz sobre los patrones genéticos de

las anomalías dentales, un campo fértil para la investigación translacional” (Peck, 2009).

En efecto, la emergencia del concepto de PAD y su progresiva consolidación está generando en los últimos años un gran interés entre los clínicos y los investigadores, tanto odontólogos como genetistas. Mientras estos últimos lideran la investigación de su etiopatogenia, los clínicos tratan de descubrir nuevas asociaciones y de acumular argumentos para confirmar aquellas ya reconocidas, pero que se sustentan sobre estudios escasos, controvertidos o menos consistentes. También discuten otras que en su día fueron mencionadas, pero que quedaron fuera de la primera lista de Peck, como es el caso del taurodontismo (Seow, 1989) y de ciertas hipoplasias primarias del esmalte (Baccetti, 1998a). La literatura nos va ofreciendo así periódicamente los avances más recientes en un campo apasionante que se abre al futuro lleno de interrogantes y controversias invitando a la realización de nuevos estudios.

La motivación última que ha guiado nuestra investigación ha sido precisamente contribuir a ese cuerpo de conocimientos sobre los PAD en evolución. Para ello nos hemos centrado en el análisis de una asociación poco estudiada hasta el momento entre dos anomalías que aparecen en la lista de la editorial de Peck: la agenesia de un segundo premolar inferior (2Pmi) y la desviación eruptiva distoangular de su antímero (Peck, 2009).

Hemos querido buscar además otras posibles asociaciones de esas alteraciones con distintas anomalías del desarrollo dentario, para lo cual hemos seleccionado tres fácilmente identificables a fin de dar una mayor consistencia a la metodología: Dos de ellas, las agenesias de otros dientes y la infraoclusión de molares temporales, aparecen en la primera lista de Peck (2009). No así la tercera, la rotación del segundo premolar inferior no erupcionado, cuya evaluación nos pareció que podía contribuir a configurar de una forma más completa esa relación entre el fracaso de la odontogénesis de un diente en un cuadrante y una anomalía eruptiva de su antímero en el contralateral.

El estudio se ha realizado en una serie relativamente grande de pacientes diagnosticados en la Unidad de Ortodoncia de la Fundación Jiménez Díaz, lo que ha permitido contar con registros uniformes, algo que no es frecuente en las muestras numerosas.

Al abordar una faceta del estudio de los PAD hemos querido también subrayar la gran trascendencia práctica que tiene para el ortodoncista su conocimiento.

La interpretación adecuada de la expresión clínica de los PAD conlleva una aplicación práctica en el tratamiento de muchos de nuestros pacientes: Todo clínico debe saber que nos encontramos frente a un trastorno complejo de gran prevalencia y cuya detección puede modificar el enfoque preventivo o terapéutico de una maloclusión presente o potencial (Peck y Kataja, 1994).

En efecto, los PAD son muy prevalentes. Expresándose con un mayor o menor número de anomalías entre todas las descritas, forman parte del cuadro clínico de hasta el 20% de las maloclusiones que se diagnostican en ortodoncia (Peck, 2009). De hecho, la más frecuente de esas anomalías, la hipodoncia, llega a afectar a un 25% de la población si se incluye la agenesia de algún tercer molar (Polder, Van't Hof, Van der Linden y Kuijpers-Jagtman, 2004).

El descubrimiento de una de las alteraciones constitutivas de los PAD en un determinado paciente puede influir –tendríamos que decir debe influir– en nuestro plan de tratamiento, incluida la cronología de las actuaciones preventivas en el propio paciente y su familia.

Por ejemplo, si en un niño de corta edad se diagnostica una agenesia, probablemente no esté justificado esperar sin vigilancia para determinar más adelante la opción terapéutica adecuada para ese problema concreto. Lo recomendable será estrechar la supervisión a fin de poder detectar a tiempo –e interceptar en su caso adecuadamente– posibles asociaciones

anormales, como por ejemplo un trastorno en la erupción de los caninos maxilares con riesgo de evolución a la inclusión por palatino.

Además, el tomar conciencia de esas posibles asociaciones de patologías permite al clínico alertar precozmente a los padres de que el tratamiento de la maloclusión del paciente afectado puede ser más complejo o prolongado y de que será necesario descartar ciertas anomalías en otros miembros de la familia.

1.1. Configuración evolutiva del concepto PAD

Ya a comienzos de la década de los 60, cuando todavía quedan muchos años para que se acuñara el término PAD, Garn et al. habían llamado la atención sobre la posibilidad de que determinados polimorfismos en el número de dientes no fueran fenómenos aislados, sino que guardaran una relación fundamental con otras anomalías de tamaño, desarrollo y erupción de la dentición (Garn, Lewis y Vicinus, 1963).

Poco después Bass describe la asociación de algunas alteraciones dentarias heterogéneas constituyendo un cierto patrón. Defiende una posible interrelación entre las anomalías de número, posición y tamaño de los dientes y sugiere su conexión genética. Concretamente señala que los pacientes con caninos impactados por palatino o trasposición del primer premolar, mostrarían un aumento en la frecuencia de agenesias o malformación de otros dientes, especialmente de los incisivos laterales superiores (Bass, 1967).

En 1970 Garn y Lewis retoman la cuestión y publican un primer estudio observacional que pone de manifiesto cómo los pacientes con agenesia de los terceros molares presentan una mayor prevalencia de agenesia de otros dientes permanentes y de reducción del tamaño dentario con respecto a la población general.

Un año después Baum y Cohen (1971) insisten en la frecuente asociación de agenesias dentarias con microdoncia y posteriormente Racek y Sottner (1977) argumentan que la inclusión de los caninos por palatino podría formar parte de un complejo genético de varias anomalías dentarias que con frecuencia ocurren en combinación, entre las cuales mencionan la agenesia dentaria, la microdoncia, los dientes supernumerarios y la erupción ectópica.

A comienzos de la década de los 80, Kuroi y Bjerklin defienden con determinación el origen genético común de ciertas anomalías del desarrollo, posición y patrón eruptivo de algunos dientes –y en concreto del primero molar superior permanente– que aparecen en individuos y sus familias (Kuroi y Bjerklin, 1982). Sobre la base de todas esas investigaciones Brook (1984) postula lo que denomina “*una explicación etiológica unificadora*” para el desarrollo vinculado de dichas alteraciones. A partir de ese momento irán apareciendo numerosos artículos en los que se comunican nuevas asociaciones de anomalías dentarias –algunas ya descritas y otras mencionadas por primera vez– cuyos autores continúan insistiendo en la existencia de una relación etiológica de carácter genético entre todas ellas.

Así, Seow y Lai (1989) relacionan por primera vez el taurodontismo con la hipodoncia. Poco después Bjerklin, Kuroi y Valentin (1992) comunican una gran frecuencia de asociación entre la erupción ectópica de los primeros molares permanentes y otras tres anomalías: agenesia de premolares, erupción ectópica de los caninos maxilares e infraoclusión de los molares temporales.

En la década de los 90 la investigación sobre el tema adquiere un gran impulso gracias al trabajo del grupo de S. Peck. Este grupo comienza a introducir en la literatura un número importante de artículos en los que discuten diversas asociaciones con el objeto de sustentar definitivamente la hipótesis de la etiología genética común de alteraciones heterogéneas y que culminaría en la definición del concepto de PAD.

En 1993, el grupo de Leena Peck comunican una prevalencia elevada de agenesia dentaria e incisivos laterales conoides en pacientes con transposición de caninos y primeros premolares maxilares (Peck L, Peck S y Attia Y, 1993). Poco después, en 1994, ese grupo encabezado por Sheldon Peck, vuelve a defender explícitamente que la desviación eruptiva de los caninos incluidos por palatino responde a una causa genética. Ello explicaría su incidencia familiar frente a las teorías que consideran que esa anomalía es secundaria a factores ambientales de naturaleza local (Peck S, Peck L y Kataja M, 1994).

En 1996 insisten en la elevada prevalencia de la asociación de caninos incluidos por palatino con agenesias dentarias e incisivos laterales conoides (Peck S, Peck L y Kataja M, 1996a) Ese mismo año, en otro artículo, confirman la asociación de hipodoncia con transposición canino maxilar-primer premolar y con canino incluido por palatino (Peck S, Peck L y Kataja M, 1996b).

En un trabajo publicado dos años después, esos investigadores llaman la atención sobre la asociación de una nueva forma de transposición, la del canino y el incisivo lateral superior con otras anomalías dentarias (Peck S, Peck L y Kataja M, 1998) y en otro que ve la luz ese mismo año se centran en el fenómeno de la migración intraósea de dientes no erupcionados en la arcada inferior, haciendo referencia al canino y al segundo premolar. Concretamente reconocen que la migración de este último sigue siempre una dirección distal e insisten en que todos estos fenómenos migratorios, incluida la transmigración del canino mandibular, responderían a causas genéticas comunes (Peck, 1998).

En 1998 Baccetti analiza en una gran muestra de 5.450 pacientes ortodóncicos y 1000 controles las relaciones recíprocas entre 7 anomalías dentarias: agenesias de segundos premolares, microdoncias, caninos maxilares incluidos por palatino, infraoclusión de los molares temporales, defectos congénitos de calcificación, erupción ectópica del primer molar permanente superior y dientes supernumerarios. Las asociaciones entre

las cuatro primeras entidades resultan pluridireccionales, mientras que son limitadas las de los defectos de calcificación con la erupción ectópica de los primeros molares y se descarta toda asociación con los dientes supernumerarios (Baccetti, 1998a). Poco después ese mismo autor registra una nueva alteración hasta entonces no mencionada que aparece asociada con otras previamente evaluadas: el fallo primario de erupción de los molares permanentes (Baccetti 2000).

Mientras tanto el grupo de Peck, encabezado ahora por Shalish, sigue estudiando alteraciones que tienden a aparecer asociadas tales como la infraoclusión de molares temporales que ya había sido analizada (Shalish M, Peck S, Wasserstein A y Peck L, 2010). Previamente habían comunicado la asociación de la desviación eruptiva distoangular del 2Pmi no erupcionado –una anomalía específica del desarrollo del 2PmMb, que por lo general es transitoria– con la agenesia del contralateral (Shalish M, Peck S, Wasserstein A y Peck L, 2002). Más tarde relacionan esa anomalía eruptiva del 2Pmi con los caninos incluidos (Shalish, Chaushu y Wasserstein, 2009).

En 2009 se publica la editorial fundamental de Peck que marca un antes y un después en la configuración del concepto PAD, el cual va adquirir desde entonces una entidad no sólo conceptual, sino incluso taxonómica.

Desde ese momento la literatura va a recoger nuevos trabajos que enriquecen el conocimiento de los PAD y que son dirigidos por los grupos inicialmente implicados en este campo de investigación y por otros que se incorporan con nuevas aportaciones. Las comunicaciones se multiplican debido a las numerosas posibilidades que permite la combinatoria entre todas esas anomalías; las posibles relaciones entre dos o más elementos de una serie creciente de componentes de los que configuran el concepto de PAD permite un gran número de planteamientos a los investigadores. Concretamente se intenta acumular evidencias sobre anomalías menos estudiadas como es la desviación distoangular de los 2PmMb. Esta anomalía, evaluada previamente por Shalish, es retomada por Garib, Pack y Gomes (2009) que analizan la asociación de dicha desviación

eruptiva con diversas alteraciones del desarrollo de los dientes. A su vez Baccetti, Leonardi y Giuntini (2010) lo hacen con los caninos incluidos por palatino.

Muy recientemente dos autores reproducen y amplían el estudio de Shalish relacionando la desviación distoangular de un 2Pmi con la agenesia de su antímero: Navarro, Cavaller, Luque, Tobella y Rivera (2014) que analizan también una posible asociación de agenesia con el retraso eruptivo generalizado y Kure y Arai (2015) que estudian además la relación entre desviación eruptiva del 2Pmi y agenesia del incisivo inferior, descartándola. Estos trabajos, que abordan el tema objeto de esta tesis, serán comentados más adelante en mayor profundidad.

Mientras la literatura registra todas estas publicaciones en favor de una etiología genética en los PAD, también recoge las opiniones de quienes defienden otras teorías basadas en factores ambientales. Excedería los objetivos de esta revisión el mencionar siquiera superficialmente los artículos más importantes publicados por los defensores de una etiopatogenia de carácter puramente local para este tipo de patrones asociativos. Bástenos hacer referencia, como ejemplo, a la “teoría de la guía” defendida por el grupo de Becker para explicar la impactación del canino por palatino que se asocia con microdoncia del incisivo lateral. Según esa teoría dicha asociación no responde a una causa genética común, sino al problema mecánico derivado de la falta de envergadura de la raíz del incisivo microdónico para guiar la erupción del canino, el cual como consecuencia se desvía hacia palatino (Becker, 1981).

La controversia entre esas dos corrientes de opinión sostenidas por las escuelas de Peck y de Becker ha seguido siendo alimentada por esos autores y sus seguidores. Contra la teoría mecánica de Becker, Leena Peck et al. (1993) argumentaron que la falta de guía no explicaría la etiopatogenia de casi la mitad de los casos de caninos incluidos por palatino que se acompañan de incisivos laterales con un tamaño mesiodistal y una longitud radicular normales.

Con todo, Becker no renuncia a su hipótesis (Becker, Gillis y Shapack, 1999) por otra parte continúan apareciendo en la literatura artículos sobre asociaciones de anomalías eruptivas y del desarrollo que son atribuidas a factores ambientales de naturaleza local (Shapira y Kuftinek, 2001; Al-Nimri y Bsoul, 2011; Cho, Chu y Ki, 2012). Sin embargo parece que, considerando en conjunto la información que recoge la literatura, ese desencuentro entre las escuelas de Becker y de Peck se saldaría con un mayor número de partidarios de la visión teórica de éste último y su defensa del condicionamiento genético de los PAD.

1.2. Genética y PAD: ¿Una hipótesis suficientemente confirmada?

Vemos así cómo la observación clínica y los estudios epidemiológicos han ido configurando el concepto de PAD a la vez que ha adquirido fuerza la idea de una base genética compartida. Esta teoría etiopatogénica, aunque repetidamente invocada en la mayoría de los artículos que acabamos de mencionar, se venía apoyando sobre todo en la intuición de clínicos muy observadores, sin encontrar durante mucho tiempo un gran fundamento en hallazgos genéticos suficientemente demostrados.

En efecto, la investigación genética es por lo general mucho más compleja que la clínica y la epidemiológica y, debido a ello, la confirmación de esa teoría etiopatogénica de los PAD venía sustentándose entre los clínicos sobre la base más accesible de los estudios de agrupación familiar y de gemelos. Así, Garib et al. (2009) refieren una importante concordancia en gemelos homocigotos para el rasgo agenesia, mientras que pares de gemelos heterocigotos muestran discordancia. Este hallazgo les lleva a defender el papel desempeñado por los genes en la etiología de las agenesias dentarias y otras alteraciones con las que se asocian.

Hemos de decir, sin embargo, que en los últimos años se han producido grandes avances en el campo de la investigación genética. El descubrimiento de marcadores a lo largo del genoma humano, junto con el desarrollo de

métodos estadísticos sofisticados para analizar la transmisión de rasgos y enfermedades de todo tipo y las innovaciones en la clonación del ADN y su secuenciación, han permitido relacionar las alteraciones del ADN con un determinado fenotipo heredado, lo que ha tenido repercusiones también en el estudio de la transmisión de ciertas anomalías del desarrollo y patrón eruptivo de los dientes.

No obstante, esos avances en genética no se han materializado de manera uniforme en el estudio de la etiopatogenia de todas esas alteraciones de los dientes que aparecen asociadas. La realidad es que por el momento no disponemos de estudios sobre mutaciones específicas y genética molecular en la mayoría de los trastornos constituyentes de los PAD, sino que los conocimientos a ese respecto se han centrado sobre todo en las agencias dentarias familiares (ADF). Esta anomalía constituye un buen ejemplo para la aplicación de los métodos de genética molecular humana debido a que se trata de una alteración claramente reconocible y bien definida con una gran prevalencia entre la población general, lo que facilita la disponibilidad de muestras numerosas. No podemos olvidar, además, que las agencias forman parte de un gran número de síndromes generales que son objeto del interés de los médicos y genetistas, no sólo de los dentistas (Rakhshan, 2015).

Hoy día nadie discute ya el papel desempeñado por la genética en la regulación de la odontogénesis tras haberse identificado numerosos genes implicados. Estos genes intervienen en la morfogénesis y tienen una función reguladora desde la iniciación del primer esbozo del órgano dentario, determinando la identidad, localización, tamaño y forma del diente (Kapadia, Mues y D'Souza, 2007).

En el desarrollo dentario de los mamíferos interviene un proceso de señalización entre dos tejidos adyacentes, el epitelio primitivo que recubre el estomodeo y ciertas células mesenquimales procedentes de las crestas neurales craneales. Algunas de las moléculas de señalización que determinan la posición y forma de los dientes son MSX1, MSX2, DLX1, DLX2, BARX1, and PAX. Concretamente PAX9 y MSX1 ejercen una importante función

reguladora. Además se han identificado otras con funciones menos definidas tales como GLI2 y GLI3 (Chhabra N, Goswami M y Chhabra A, 2014).

MSX1, es una proteína homeobox del cromosoma 4 que, como respuesta a señales epiteliales, se expresa en varios tejidos embrionarios, incluido el mesénquima del germen dentario en distintas fases de su desarrollo, influyendo así en la forma y posición de los dientes (Thomas y Sharpe, 1998; Thesleff, 2003). Por su parte, el gen PAX 9, de la familia PAX, se encuentra en el cromosoma 14 (14q12-q13) y se piensa que podría regular el momento en que empieza la formación del diente y su localización (Tallón-Walton, Manzanares-Céspedes, Arte, Carvalho-Lobato, Valdivia-Gandur y García-Suspérregui, 2007). Las alteraciones de la función de estas proteínas específicas pueden dar lugar a anomalías del número, morfología o estructura de los dientes.

En la etiopatogenia de la ADF se han implicado cientos de genes (Mitsiadis y Luder, 2011) y de hecho, los distintos subfenotipos de agenesia podrían deberse a diversos genes. La mayor parte de las mutaciones se han localizado precisamente en dos factores de transcripción, los ya mencionados MSX1 y PAX9 (Thesleff, 2003). Además se han encontrado mutaciones en los genes AXIN2 (Lammi, Halonen, Pirinen, Thesleff, Arte y Nieminen, 2004) WNT10A (Van der Boogaard, Créton, Bronkhorst, Van der Hout, Hennekam y Lindhout, 2012) y SMOC2 (AlFawaz, Fong, Plagnol, Wong, Fearne y Kelsell, 2013). En función de la molécula afectada o del momento en que falla su expresión, ya sea en el epitelio o en el mesénquima, puede fallar completamente el desarrollo del primordio o interrumpirse la formación del diente en fase de bud, o de campana (Cbfa1/Runx2) tenemos distintas manifestaciones clínicas (Chhabra et al., 2014).

En las agenesias concretas de diferentes dientes o combinaciones de dientes podrían intervenir mecanismos distintos. Así, por ejemplo, las mutaciones de MSX1 afectan sobre todo a las agenesias asociadas de los segundos premolares y terceros molares, a veces en combinación también con los primeros molares, mientras que probablemente no intervienen en

los casos más frecuentes de agenesias de incisivos y segundos premolares inferiores (Shimuzu y Maeda, 2009).

En la forma no sindrómica de hipodoncia se han invocado múltiples patrones de herencia, autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo con una gran variación en cuanto a penetrancia y expresividad. (Rakhshan, 2015). Por otra parte en la hipodoncia, tanto aislada como asociada a síndromes sistémicos, se han implicado también factores epigenéticos capaces de reducir, por ejemplo, la dosis genética y alterar la interacción de ciertos genes y otros agentes moduladores post-transcripcionales (Chhabra et al., 2014).

Pero, ¿cómo explicar la agrupación de anomalías dentarias aparentemente poco relacionadas como las agenesias y microdoncias, las posiciones ectópicas y el retraso eruptivo?. Parece que se acumulan cada vez más pruebas que apuntan a que un solo defecto genético podría conducir a distintas expresiones fenotípicas que incluirían rasgos tan dispares.

Concretamente los incisivos laterales conoides y la agenesia son considerados por algunos autores como manifestaciones diferentes del mismo genotipo (Thesleff, 2003; Tallón-Walton et al., 2010) pero no hemos encontrado una información similar que implique genes concretos en otros patrones asociativos.

1.3. Algunas características de las anomalías integrantes de los PAD

1.3.1. Anomalías evaluadas en esta investigación

Seguidamente comentaremos algunos rasgos importantes que registra la literatura sobre las anomalías constitutivas de los PAD en cuyas relaciones se ha centrado esta investigación: las agenesias dentarias, la infraoclusión de molares temporales y la desviación eruptiva de los 2Pml.

Nos referiremos después a las demás anomalías que recoge la lista inicial de Peck (Peck, 2009) pero que no se han considerado en el presente estudio: las transposiciones, la inclusión del canino maxilar por palatino y el retraso eruptivo.

Por último comentaremos algunos aspectos de tres alteraciones que Peck no reconoció en su primera lista, la rotación del 2Pmi no erupcionado (que forma parte de las asociaciones evaluadas en la presente investigación), las hipoplasias primarias del esmalte y el taurodontismo. Todas estas anomalías se manifiestan asociadas con otras incluidas en la lista de Peck (Peck, 2009).

1.3.1.1. Agenesias dentarias

Las agenesias dentarias, que se definen como la ausencia de dientes temporales o permanentes debido a un trastorno de la odontogénesis, constituyen la anomalía del desarrollo dentario más frecuente en el humano (Khalaf, Miskelly, Voge y Macfarlane, 2014). Sus posibles repercusiones son múltiples: pueden producir alteraciones estéticas, maloclusión, falta de desarrollo del hueso alveolar, problemas periodontales, dificultades en la masticación y pronunciación y con frecuencia afectan la esfera psicológica del paciente.

La agenesia dental limitada a algunos dientes específicos es relativamente común, sobre todo en la dentición permanente, con una prevalencia entre el 1,6% y el 9,6% de la población general. Estas cifras se reducen al 0,5%-0,9% en la dentición temporal (Vastardis, 2000).

Las agenesias múltiples, con ausencia de cuatro o más dientes son bastante raras, con prevalencias en torno al 0,25% (Karadas, Celikoglu, Akdag y Sarnas, 2014). En todos estos cálculos se excluye la hipodoncia del tercer molar, cuya frecuencia es tan alta –un 20% de los individuos carecen de uno o más cordales– que son consideradas por algunos como una variante de la normalidad.

No es fácil determinar qué diente presenta con mayor frecuencia agenesia, si es el incisivo lateral superior, el segundo premolar mandibular o el incisivo lateral inferior, ya que se han comunicado resultados no coincidentes. Algunas de las discrepancias epidemiológicas podrían deberse a que, al igual que la prevalencia global de las agenesias, el diente más afectado presenta variabilidad interétnica. Así, en afroamericanos se ha estimado una prevalencia global de agenesias en torno al 11%, siendo el segundo premolar mandibular el diente más frecuentemente ausente, (Harris y Clark, 2008) mientras que en Japón se ha reseñado una prevalencia global de 9,2%, siendo el diente más frecuentemente afectado el incisivo lateral mandibular (Salinas y Jorgenson, 1974). La gran mayoría de los autores atribuyen una mayor prevalencia de agenesias a las mujeres, con una proporción 3/2 (Vastardis, 2000). Este hecho se ha utilizado como argumento para considerar que las agenesias se heredarían según un patrón ligado al sexo.

Actualmente se considera que la etiología de la agenesia dentaria es multifactorial. La teoría más defendida va en favor de un modo de herencia poligénica con genes epistáticos y factores ambientales influyendo sobre la expresión fenotípica. Por otra parte la hipodoncia forma parte de más de 120 síndromes y de un gran número de casos de fisuras palatinas (Rakhshan, 2015).

No nos referiremos aquí a lo que conocemos sobre la etiología genética de la hipodoncia que ha sido abordado en el apartado anterior. En cuanto a los factores epigenéticos, los estudios en gemelos discordantes ofrecen una información muy valiosa (Varela, Trujillo-Tiebas y García-Camba, 2011; Markovic, 1982).

Como factores ambientales, se han invocado entre otros los traumatismos locales, infecciones, fármacos y radiaciones (Rakhshan, 2015).

Los problemas en el desarrollo dentario también pueden deberse a alteraciones adquiridas en el periodo embrionario (Bjerklin et al., 1992), teoría ilustrada previamente por Hoffmeister en una serie de publicaciones que salieron a la luz en los años 70 (Hoffmeister, 1977) y 80 (Hoffmeister, 1985). Estos autores encontraron varias anomalías del desarrollo y la erupción dentaria en diversos miembros de una misma familia a lo largo de varias generaciones.

Las agenesias desempeñan un papel protagonista en la configuración del concepto de PAD, ya que la mayor parte de los estudios que han propuesto “candidatos” para incorporarse a la lista de los PAD relacionan dichos candidatos precisamente con las agenesias. A este respecto, junto con los estudios pioneros a que nos hemos referido en el apartado anterior, merece especial mención la publicación de Leena Peck et al. en 1993 en la que se confirma la asociación de la transposición canino y primer premolar maxilares (MXCP1) con la agenesia de los incisivos laterales superiores. En ella se resume lo que en su opinión serían los principales argumentos para defender la existencia de una base genética común que sustentaría dicha relación:

- La frecuencia creciente con que la literatura registra asociaciones de anomalías dentarias como son la agenesia dentaria y los incisivos laterales conoides.
- La aparición bilateral en un alto porcentaje de casos de ciertos trastornos como los caninos incluidos por palatino.
- La agrupación familiar (corroborada en gemelos univitelinos).
- La expresión más frecuente de varias anomalías asociadas en el sexo femenino.
- Las diferencias interétnicas en la prevalencia y formas de presentación de algunas anomalías, en particular las agenesias (Peck et al., 1993).

Desde entonces no han dejado de aparecer en la literatura publicaciones reanalizando asociaciones ya comunicadas y describiendo otras nuevas con el denominador común de las agenesias.

En los albores del siglo XXI, Langberg y Peck corroboran de nuevo la asociación entre los caninos maxilares permanentes incluidos por palatino y las microdoncias y las agenesias dentarias (Langberg y Peck, 2000). Poco después Garib, Zanella y Peck refieren la asociación entre las agenesias dentarias y el retraso en la formación y la erupción de los dientes, subrayando que estas anomalías también compartirían una genética común (Garib et al., 2005). Muy recientemente Lempesi et al. retoman la asociación de agenesias y caninos incluidos por palatino, concluyendo que la hipodoncia en un paciente constituye un buen predictor del desarrollo posterior de inclusión del canino maxilar (Lempesi, Karamolegkou, Pandis y Mavragani, 2014). A su vez Sajani y King (2014) analizan la relación de los caninos incluidos por vestibular y por palatino respectivamente con diversas anomalías entre las que figuran las agenesias y concluyen que ambos tipos de desviación de los caninos se asocian con otras anomalías, entre ellas la hipodoncia. Este hallazgo contrasta con la idea sostenida desde hace mucho tiempo por numerosos autores y reconocida prácticamente por todos los clínicos de que la impactación del canino por vestibular es una entidad totalmente distinta de la inclusión por palatino (Jacoby, 1983). Mientras que la primera respondería simplemente a falta de espacio en la arcada, la segunda sería de causa genética.

En lo que se refiere al tratamiento de las agenesias es fundamental subrayar su carácter interdisciplinar. Sólo con una visión de conjunto es posible considerar desde el momento del diagnóstico los múltiples aspectos clínicos, psicológicos y económicos que comporta una patología caracterizada por un amplio espectro de complejidad y de riesgo de complicaciones y que por lo general va a necesitar el concurso de diferentes especialistas (Rakhshan, 2015).

1.3.1.2. Malposición del segundo premolar inferior: Inclínación distal

El segundo premolar inferior (2Pmi) muestra gran variabilidad en su desarrollo. Su agenesia es relativamente común, afectando a aproximadamente un 2% de los individuos de raza caucásica. De hecho, como ya hemos mencionado, muchos autores sitúan la hipodoncia de este diente como la más prevalente en la población general, sobre todo en algunas etnias, y excluyendo en cualquier caso al tercer molar (Kahlaf et al., 2014). Por otra parte, el 2Pmi es uno de los dientes que erupcionan más tarde en condiciones normales y que presentan con mayor frecuencia retraso eruptivo, una alteración que se observa aún más en aquellos pacientes afectados por hipodoncia de alguno de los premolares (Gelbrich, Hirsch, Dannhauer y Gelbrich, 2015). Esas peculiaridades en la cronología de su erupción hacen que en ocasiones el premolar no encuentre suficiente espacio en la arcada, dando lugar a apiñamiento, desplazamientos anómalos o impactación en el cuadrante correspondiente. Mustafa en una muestra de 3.800 pacientes de 18 a 45 años que habían sido vistos en una Facultad de Odontología de Arabia Saudi cifra la frecuencia de esta anomalía eruptiva del premolar en el 1,2% (Mustafa, 2015).

Sin embargo, la malposición más prevalente del 2Pmi es su inclinación distal. En efecto, en 2002 Shalish et al. comunicaron por primera vez la asociación entre la agenesia de un 2Pmi y la malposición de su antímero no erupcionado en una serie de 17 niños. Este hallazgo es fundamental porque fue esgrimido por dichos autores como un argumento adicional a favor de su teoría de la existencia de un patrón genético común en determinadas asociaciones de anomalías eruptivas y malposiciones dentarias, que se había fundamentado previamente en la relación agenesias/microdoncias con caninos impactados y con transposiciones dentarias. En su artículo, Shalish et al. sugerían que la desviación del antímero en pacientes con agenesia de un 2Pmi probablemente se asociaría también con otros trastornos del desarrollo, pero no demostraban su hipótesis.

La distoinclinación del 2Pmi se autocorrije cuando existe espacio suficiente en la arcada sin que sea precisa la exposición quirúrgica y la

tracción ortodónica directa. De hecho rara vez se observa una migración distal intraósea grave hacia las raíces de los molares con impactación irreversible (Baccetti et al., 2010).

En seres humanos, la migración intraósea de dientes no erupcionados es un fenómeno raro y fascinante. En la arcada inferior este tipo de ectopia dentaria normalmente suele afectar al 2Pmi y al canino mandibular. La migración intraósea del 2Pmi no erupcionado prácticamente siempre se produce en dirección distal aunque en un porcentaje menor de casos lo hace en dirección mesial (Wasserstein, Brezniak, Shalish, Heller y Rakocz, 2004). Por otra parte, dicha migración suele ser mayor cuando el primer molar permanente se ha perdido precozmente antes de la erupción de este 2Pmi (Matteson, Kantor y Proffit, 1982). La prevalencia de la migración intraósea del 2Pmi es del 0,2%. Además dicho fenómeno, al igual que otros trastornos del desarrollo y la erupción presumiblemente genéticos, se da más en mujeres que en hombres (1:1,7) (Matteson et al., 1982). Estos autores no encontraron casos de migración distal bilateral.

No se sabe qué puede causar tal anomalía eruptiva en el desarrollo de los 2Pmi que no parece un hecho azaroso puesto que sigue un patrón constante. Su asociación con otros trastornos del desarrollo y la erupción dentarias nos lleva a pensar en posibles factores de carácter genético frente a la consideración de esta anomalía como un fenómeno secundario a causas estrictamente locales. No obstante, no hemos encontrado en la literatura información sobre investigaciones genéticas centradas específicamente en esta anomalía. Los últimos trabajos que registra la literatura sobre asociación de agenesia de un 2Pmi con agenesia de su antímero son también de carácter clínico (Navarro et al., 2014; Kure y Arai, 2015).

1.3.1.3. Rotación

La rotación de un diente se define como el desplazamiento mesiolingual o distolingual en relación con su eje longitudinal.

La etiología más común de la rotación dentaria es el apiñamiento, pero esta alteración posicional también puede ser secundaria a traumatismos y a otros factores locales.

Sin embargo, al igual que otras alteraciones de la posición de los dientes que aparecen asociadas formando PAD, tales como la transposición dentaria, la inclusión de los caninos maxilares por palatino o los caninos incluidos, responden a causas genéticas, también parece que pueden responder a esas mismas causas. En ese sentido hay que mencionar aquellas rotaciones que se asocian a agenesias de dientes no adyacentes, una anomalía poco estudiada e inicialmente no incluida en la lista de Peck en su definición de los PAD (Peck, 2009).

Baccetti en 1998 estudió la frecuencia de asociación de cuatro combinaciones de rotación de un diente con agenesia de otro no adyacente: rotación de premolares en pacientes con agenesia de uno o más incisivos laterales, rotación de incisivos en pacientes con agenesia de premolares, rotación de un incisivo en presencia de agenesia del contralateral y, por último, rotación de un premolar en presencia de agenesia del contralateral (Baccetti, 1998b). Todas las asociaciones demostraron ser significativamente más frecuentes en la muestra experimental que en los controles.

También se ha confirmado la asociación de rotaciones dentarias no asociadas con factores ambientales con las transposiciones dentarias canino-premolar (Shapira y Kuftinec, 2001) incisivo-canino maxilar (Lin, 2013) e incisivo-canino mandibular (Kansu y Avcu, 2005). Con respecto a esta última asociación Peck et al. (1998) describieron cómo en los estadios iniciales de la transposición del canino con el incisivo inferior se producía además de una inclinación distal, una rotación de 60 a 120° del incisivo.

1.3.1.4. Infraoclusión

La infraoclusión es un trastorno de la erupción dentaria que consiste en el desarrollo de una posición deprimida de la superficie oclusal del diente

afectado con respecto al plano oclusal de la arcada dentaria correspondiente. Este trastorno eruptivo ha recibido diversas denominaciones como dientes sumergidos y dientes retenidos, término éste último restringido a la dentición temporal. También se ha utilizado la denominación “anquilosis dentaria”, aunque habría objetar que este término corresponde más que a una alteración posicional a una anomalía histológica por fusión del hueso y el ligamento periodontal (Shalish et al., 2010).

El grado de depresión en la infraoclusión es variable, pudiendo aparecer como un pequeño escalón de apenas 1 mm, hasta la práctica desaparición del diente en el hueso alveolar.

La infraoclusión afecta con mayor frecuencia a los molares temporales, aunque también se observa en primeros molares permanentes, siendo mucho más rara en otros dientes.

Sin embargo hay que señalar que el concepto de infraoclusión puede ser un tanto confuso y tal como lo emplean algunos autores podría englobar entidades fisiopatológicamente diferentes en dentición temporal y en dentición permanente (Mucedero, Rozzi, Cardoni, Ricchiuti y Cozza, 2015). En realidad un gran número de casos de infraoclusión de los primeros molares permanentes superiores guarda relación con falta de espacio en la arcada y se suele resolver espontáneamente una vez se recupera ese espacio reducido ya sea mediante expansión maxilar, *slicing* distal o extracción del segundo molar temporal o con una combinación de dichos procedimientos. Sin embargo también se han comunicado la asociación de esta anomalía eruptiva del primer molar permanente con otras anomalías que forman parte de los PADs (Baccetti, 1998b).

Dicho esto, la etiopatogenia de la infraoclusión ha sido objeto de controversias desde la primera hipótesis defendida por Bloch-Jorgensen a comienzos de los años 30 del pasado siglo, el cual atribuye a una alteración en la capacidad eruptiva del premolar sucesor la infraoclusión que había observado en molares temporales (Bloch-Jorgensen, 1929). Es decir, no

considera que éstos tuvieran ningún defecto intrínseco que condicione su retención. Por el contrario para Biederman (1968), 20 años después de esa primera descripción, el problema no radicaría en el sucesor permanente, sino en el propio diente que sufre la infraoclusión, cuyo ligamento periodontal presentaría una alteración intrínseca capaz de interferir con el proceso de exfoliación fisiológica.

En los años sucesivos otros autores han ido proponiendo nuevas teorías de muy diversa entidad, atribuyendo la infraoclusión a causas tan distintas como una alteración en la embriogénesis del diente, (Kjaer, Fink-Jensen y Andreasen, 2008) una interferencia con la exfoliación por presión directa de la lengua (Mew, 2006) o incluso una alteración en el hueso mandibular (Leonardi, Armi, Baccetti, Franchi y Caltabiano, 2005)

Hay que señalar que la teoría de Biederman (1968), al inculpar de la anquilosis del antecesor temporal a un defecto en el diente permanente sucesor, no podría explicar aquellos casos de infraoclusión de dientes temporales asociada con agenesia de los sucesores. Por el contrario, las teorías restantes que argumentan que la infraoclusión es un trastorno propio del diente afectado o su entorno por una u otra causa sí que explicarían esos casos.

Las teorías defendidas más recientemente que ya venían invocándose desde hace varias décadas han subrayado el carácter genético de la infraoclusión de molares temporales en base a su frecuente agrupación familiar y a los estudios realizados en gemelos idénticos (Via, 1964; Kurol, 1981; Helpin y Duncan, 1986; Pytlik y Alfter, 1996; Dewhurst, Harris y Bedi, 1997; Cozza, Gatto, Ballanti, Toffol y Mucedero, 2004).

Apoyando la naturaleza genética de la infraoclusión, en los últimos años se han ido comunicando casos de asociación de la infraoclusión dentaria con diversas anomalías tales como hipodoncia, microdoncia, caninos incluidos por palatino y retraso eruptivo generalizado (Lai y Seow, 1989; Bjerklin et al., Baccetti, 1998b; Baccetti, 2000; Sidhu y Ali, 2001) lo

que ha justificado el que esta anomalía haya sido definitivamente incluida en la constelación de alteraciones integrantes de los PAD (Peck, 2009; Shalish et al., 2010).

Desde el punto de vista clínico la infraoclusión no suele tener consecuencias. Cuando afecta a un molar temporal y existe el correspondiente premolar sucesor, por lo general este último acaba por erupcionar, bien espontáneamente o bien tras la extracción del temporal anquilosado y la recuperación del espacio si es preciso (Shalish, Har-Zion, Zini, Harari y Chaushu, 2014).

Cuando por el contrario el diente anquilosado carece de sucesor, con el paso del tiempo puede irse produciendo una inclinación de los dientes adyacentes con agravamiento progresivo de la infraoclusión del molar temporal afectado. En esas circunstancias se plantean varias alternativas terapéuticas. Una de ellas si la oclusión no lo contraindica sería extraer el diente infraocluido cuando las raíces del primer molar permanente están bien desarrolladas para posteriormente cerrar el espacio tal como recomienda Lindqvist (1980). También se puede colocar algún dispositivo mantenedor del espacio hasta que el paciente alcance la edad adecuada para que se ponga un implante, o bien conservar dicho diente retenido posponiendo la decisión sobre la mejor opción terapéutica. En este sentido sería deseable consultar con el especialista que en su momento vaya a realizar el tratamiento rehabilitador para tomar la decisión con mentalidad interdisciplinar. No podemos olvidar las implicaciones que tiene el extraer o mantener el diente retenido de cara a la conservación del hueso alveolar hasta el momento de la cirugía de colocación de un implante. Además hay que tener en cuenta que el proceso de infraoclusión puede detenerse o seguir evolucionando, lo que exige una vigilancia bastante estrecha del caso.

Cuando la infraoclusión primaria –no vinculada a falta de espacio– afecta a un molar permanente y el comportamiento del mismo ante la tracción ortodóncica es de anquilosis, a las opciones de extracción inmediata o

diferida para colocar un implante se une una tercera posibilidad, que es la restauración de la corona del diente infraocluido para darle una nueva dimensión vertical y conseguir así un contacto razonable con su oponente. De esa forma se evitan las consecuencias oclusales indeseables que condicionaría su sobreerupción compensatoria.

1.3.2. Algunas otras anomalías integrantes de los PAD o candidatas a integrarse

1.3.2.1. Caninos maxilares incluidos por palatino

Aunque como mencionamos antes, ya en la década de los del siglo anterior se habían comunicado asociaciones anomalías del desarrollo dentario y la erupción que se observaban en clínica con una frecuencia mayor de lo esperable, el punto de inflexión para comprender la génesis y configuración del concepto de PAD es la controversia sobre la fisiopatología de la desviación eruptiva de los caninos maxilares entre las escuelas de Peck y de Becker respectivamente.

Al analizar la etiopatogenia de la asociación caninos maxilares incluidos por palatino y agenesia/microdoncia de incisivos laterales superiores, surgen dos posturas enfrentadas:

Por una parte la escuela de Becker (Becker, Smith y Behar, 1981; Becker, Ziberman y Tsur, 1984; Brin, Becker y Shalhav, 1986) defiende que ese trastorno eruptivo de los caninos maxilares superiores cuando falta el incisivo lateral superior o éste es muy pequeño se debe a un problema mecánico. El canino se desvía porque no encuentra la necesaria guía que debería prestarle un incisivo normal para facilitar su trayectoria eruptiva fisiológica. Se habla así de la “teoría de la guía”. Esta teoría evolucionó en base a nuevas investigaciones dirigidas a demostrar que la verdadera asociación se da entre caninos incluidos por palatino y microdoncia del incisivo lateral adyacente más que con la agenesia de este último. Sería la raíz pequeña del incisivo y no su ausencia la que actuaría como “falsa guía”,

llevando al canino a desviarse hacia palatino. Con el paso del tiempo, esta escuela también admite que existe una agrupación familiar en la asociación canino incluido con microdoncia de incisivo lateral (Zilberman, Cohern y Becker, 1990). Pero es la escuela de Peck (Peck et al., 1994; Peck et al., 1996a) la que sostiene que esa asociación no responde a ninguna causa mecánica, sino que su etiopatogenia tiene un trasfondo genético común.

Esta batalla entre ambas grandes escuelas parece que se ha librado a favor de los defensores de la vinculación genética entre la inclusión de los caninos maxilares por palatino y la agenesia/microdoncia de los incisivos laterales superiores.

1.3.2.2. *Transposiciones*

La transposición dentaria es una anomalía eruptiva que se caracteriza por el intercambio de posición de dos dientes adyacentes, lo que ocasiona una modificación en el orden natural en la arcada afectada. En algunos casos es fruto de la migración intraosea de un diente con erupción en una posición ectópica, sin que cambie la localización del adyacente al desplazado.

Entre el 70% y el 85% de las transposiciones se dan en el maxilar y sólo entre el 15% y el 30% en la mandíbula (Shapira y Kuftinec, 2001; Peck, 1998). En el maxilar se han descrito hasta 5 patrones de transposición distintos, por orden de frecuencia, canino maxilar con primer premolar, con incisivo lateral y con primer molar, incisivo lateral con incisivo central y canino maxilar con incisivo central. (Peck S y Peck L, 1995). En la mandíbula sólo dos: canino inferior con el incisivo adyacente y transerupción del canino mandibular hacia la línea media sinfisal; además 80% de los caninos mandibulares que sufren transerupción permanecen impactados sin manifestarse la transposición.

En el año 1993, Leena Peck y colaboradores, evaluaron una muestra de 45 pacientes de varias etnias, procedencias continentales y de ambos sexos con transposición canino superior premolar y comprobaron que esta

anomalía se asociaba significativamente con hipodoncia y microdoncia. (Peck et al., 1993).

Las transposiciones mandibulares son raras (la transposición canino inferior con incisivo adyacente afecta al 0,03% de la población general y la transerupción del canino inferior al 0,02%) por lo que los estudios epidemiológicos y casos clínicos sobre posibles asociaciones que se han publicado han sido lógicamente escasos. Entre ellos hay que destacar el trabajo de Sheldon Peck (1998b) que en una muestra de 60 pacientes propios y otros 50 de diferentes autores encontraron una asociación significativa entre la transposición de canino inferior con incisivo adyacente y la agenesia dentaria por una parte y la microdoncia de incisivos laterales por otra.

La evidencia acumulada sobre agrupación familiar y casos en gemelos en relación con otras alteraciones incluidas en los PAD llevó finalmente a incorporar las transposiciones entre ellos y admitiendo por tanto su naturaleza genética.

1.3.2.3. Hipoplasias del esmalte

Las hipoplasias del esmalte no relacionadas con fluorosis, tratamientos antibióticos u otros agentes etiológicos demostrados, parece que también se asocian con algunas alteraciones dentales incluidas en los PAD con una frecuencia superior a lo esperado. Así Baccetti, 10 años antes de la publicación de la editorial de Peck, mencionaba la asociación de los defectos de calcificación de ciertos dientes con las agenesias, la microdoncia y determinadas ectopias eruptivas como los caninos incluidos por palatino (Baccetti, 1998a). Sin embargo Peck no incluyó esta alteración entre las 9 que enumeraba en su editorial (Peck, 2009).

1.3.2.4. Taurodontismo

El taurodontismo es una anomalía de la morfología interna de la cámara pulpar que aparece desproporcionadamente grande extendiéndose

hacia el área radicular de los dientes multiradicales, siendo las raíces anormalmente cortas.

La prevalencia del taurodontismo en la población general varía entre el 0,2 y el 11,3% sin que se observe predominio en ningún sexo. Afecta a dientes temporales y permanentes y en el mismo individuo puede aparecer en uno o múltiples dientes (Haskova, Gill, Figueiredo, Tredwin y Naini, 2009).

El taurodontismo se presenta bien como un rasgo aislado con o sin agrupación familiar, o bien enmarcado en numerosos síndromes complejos y se han postulado distintos tipos de herencia para explicar su transmisión: autosómica recesiva, autosómica dominante y asociada con aneuploidía del cromosoma X.

No se conoce bien la fisiopatología de esta anomalía, aunque se atribuye a un trastorno de la vaina epitelial de Hertwig que daría lugar a un retraso en el desarrollo radicular. Tampoco se sabe mucho sobre los mecanismos moleculares de la morfogénesis radicular, si bien en estudios en ratones se han detectado numerosos factores de crecimiento y transcripción tales como *Shh*, *Dlx2*, *Patched2*, *Patched1*, *Nfic*, *Gli1* y *Smoothed* que son expresados por células que intervienen en el proceso morfogenético de la raíz (Gomes, Habckost, Junqueira, Leite, Figueiredo, Paula y Acevedo, 2012). En el momento actual parece existir consenso sobre la naturaleza poligénica de la transmisión del taurodontismo.

En cuanto a la asociación del taurodontismo con otras alteraciones incluidas en los PAD, la primera referencia se remonta a 1989, cuando Seowy Lai (1989) demuestran en un estudio controlado que el 35% de una muestra de 66 pacientes con hipodoncia presentaban al menos un diente con taurodontismo frente al 7% de los controles.

Posteriormente la literatura recoge pocos estudios sobre la asociación de taurodontismo con agenesia y otros trastornos del desarrollo y la erupción

y además los resultados son discordantes. De hecho esta anomalía no es recogida en la primera lista de Peck (Peck, 2009).

En una investigación realizada en la Fundación Jiménez Díaz sobre posible asociación entre hipodoncia y taurodontismo en una muestra de 100 pacientes con una o más agenesias excluidos los terceros molares y otros tantos controles con dentición completa, se encontraron diferencias llamativas, ya que el 9% de los casos presentaban taurodontismo frente a sólo el 3% de los controles, pero estas diferencias no llegaban a alcanzar significación estadística (Cotrina, Gutiérrez, García-Rosas, LLidó, García-Camba, Díaz de Atauri, Mahillo y Varela, 2011). Hay que señalar sin embargo que en este estudio el taurodontismo se evaluaba en un único diente, el molar 36, y no en “cualquier diente” como en el trabajo de Seow y Lai (1989). Es muy posible que si Cotrina et al. hubieran evaluado todos los dientes bastando solo el hallazgo en uno cualquiera para considerar el caso como positivo, el porcentaje de casos de agenesia asociada con taurodontismo con casi toda certeza habría aumentado.

1.4. Trascendencia clínica del concepto PAD

El que el ortodoncista se familiarice con ese concepto de asociación de anomalías dentarias con una base genética común y lo asuma como una realidad fisiopatológica básica tiene una gran importancia práctica. Y ello es así porque, aisladamente o formando parte de distintas combinaciones, las alteraciones integrantes de los PAD aparecen, según Peck (2009), en un 10-20% de las maloclusiones a que se enfrentan los clínicos y hasta en un 25% de los casos según otros autores (Navarro et al., 2014) lo que hace necesario considerar esta posibilidad cuando en un paciente se diagnostica una o más de esas anomalías.

El admitir el concepto de PAD como una realidad incontrovertible en ortodoncia debe conducir a un cambio de mentalidad sobre como el ortodoncista ha de abordar las maloclusiones incipientes cuando tiene

la oportunidad de valorar a niños pequeños en dentición temporal o mixta precoz. Con tal mentalidad, la observación de una o varias de esas alteraciones constitutivas de los PAD en un determinado paciente conducirá a la búsqueda, y en su caso al seguimiento, de otras aún no desarrolladas y que, de no sospecharse, no podrían prevenirse, diagnosticarse a tiempo o ser tenidas en cuenta al elaborar el plan de tratamiento. Más aún, esa búsqueda podría extenderse a otros familiares del paciente, en particular a sus hermanos, debido a la frecuente agrupación familiar que manifiestan los PAD.

Peck recomienda 4 actuaciones en ese 20% de nuestros pacientes en los que podemos sospechar un posible PAD oculto: Primero realizar una radiografía panorámica en torno a los 7 u 8 años de edad: en ella se pueden detectar numerosos patrones de anomalías del desarrollo y la erupción que exigirían una intervención preventiva precoz. En segundo lugar hay que elaborar un gráfico que resulte descriptivo visualmente sobre la cronología del desarrollo dentario desde los 7 hasta los 12 años (Peck, 2009). Comparando los datos de ese gráfico sobre calcificación y patrón eruptivo de los dientes de un paciente con otro gráfico de referencia como el de Massler y Schour (1944) se pueden detectar precozmente alteraciones en ese sentido. En tercer lugar Peck recomienda medir con un calibre preferiblemente digital la dimensión mesiodistal de los dientes. Si se contrastan esas medidas con las de una muestra de referencia local, se puede determinar si su tamaño es pequeño, normal o grande. La última recomendación de Peck es obtener una historia dental de la familia del paciente, lo cual es fundamental teniendo en cuenta la tendencia a la agrupación familiar que tienen los PAD. Esta historia debe ser lo suficientemente extendida, ya que es muy común que la expresión de alguna de estas alteraciones incluidas en los PAD se salten una o más generaciones.

2. JUSTIFICACIÓN

El concepto de PAD sigue evolucionando desde que fue enunciado por Peck (Peck, 2009). Para su consolidación, tan importante es tratar de identificar nuevas anomalías y patrones asociativos como reevaluar otros ya establecidos pero insuficientemente estudiados.

De las múltiples asociaciones que se han comunicado entre dos o más de las anomalías constitutivas de los PAD, la que se produce entre la agenesia del 2Pmi con la inclinación distoangular de su antímero no erupcionado apenas ha sido analizada. Esto puede resultar sorprendente teniendo en cuenta la gran prevalencia de la agenesia del 2Pmi en las poblaciones de origen caucásico (Polder et al., 2004).

Pero es que, además, se trata de dos anomalías totalmente dispares –el fracaso de la odontogénesis de un diente y un trastorno eruptivo del contralateral– que se manifiestan en uno y otro cuadrante de la mandíbula, lo que debería suscitar un gran interés entre quienes defienden la etiología genética común de las entidades integrantes de los PAD frente a los que siguen argumentando el protagonismo de los factores locales en muchas de ellas.

Resulta razonable defender la intervención de elementos ambientales de carácter local en algunas asociaciones, como la que se da entre el canino incluido por palatino y la agenesia o microdoncia del incisivo lateral homolateral (Becker et al., 1999) o en la transposición de dientes adyacentes, (Shapira y Kuftinec, 2001). Por el contrario es difícil explicar la etiopatogenia de dos anomalías asociadas como la ausencia congénita de un diente y un trastorno de la erupción del contralateral en base simplemente a factores ambientales cuando la estadística ha descartado el simple azar. La hipótesis de una causa genética común para explicar algunas alteraciones del desarrollo y la erupción dentaria, adquiere en este caso mucho peso dentro de esa gran controversia genética-ambiente.

Indudablemente la respuesta última a los múltiples interrogantes que plantea la etiopatogenia de los PAD la van a ofrecer los especialistas en genética molecular. Sin embargo los estudios de los genetistas se basan en la información clínica y epidemiológica que les ofrecemos los dentistas, sobre todo los ortodoncistas, y en este sentido son fundamentales los análisis rigurosos de asociaciones entre anomalías, muchas veces dispares y distantes.

Esa reflexión es lo que nos ha llevado a acometer esta investigación para analizar la asociación de la agenesia del 2Pmi con la desviación distoangular del antímero.

Hemos evaluado además otras tres asociaciones de la agenesia del 2Pmi con sendas anomalías: la rotación del 2Pmi no erupcionado, la infraoclusión de molares temporales y la agenesia de otros dientes permanentes. Entre las varias anomalías posibles, hemos seleccionado estas tres por resultar fácilmente identificables, con lo que se evitan debilidades metodológicas vinculadas a errores de identificación, y porque los estudios publicados sobre esas asociaciones registran resultados no siempre coincidentes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos generales

1. Aportar nuevos datos que apoyen el carácter genético de los patrones de anomalías dentarias (PAD).
2. Apoyar o no la inclusión de la desviación distoangular del 2Pmi no erupcionado entre las anomalías incluidas en los PAD.

3.2. Objetivos específicos

1. Estudiar si la agenesia de un 2 Pmi se asocia con la desviación distoangular de su antímero no erupcionado.
2. Establecer si los pacientes con agenesia de un sólo 2Pmi presentan con mayor frecuencia otras agenesias dentarias.
3. Evaluar si la agenesia de un 2 Pmi se asocia con la rotación de su antímero no erupcionado.
4. Analizar si la agenesia un 2 Pmi se asocia con la infraoclusión de su diente antecesor.
5. Comprobar si la desviación distoangular del germen del 2 Pmi se va corrigiendo espontáneamente a medida que progresa el estadio de desarrollo del mismo.

4. HIPÓTESIS

En esta investigación se plantean las siguientes hipótesis nulas:

- 1) La desviación eruptiva con angulación distal del 2Pmi no erupcionado no es más frecuente en los individuos con agenesia de su antímero que en los que no presentan tal agenesia.
- 2) La rotación del 2Pmi no erupcionado no es más frecuente en los pacientes con agenesia de su antímero que en los que no presentan tal agenesia.
- 3) La presencia de agenesia de otros dientes no es más frecuente en pacientes con agenesia de un 2Pmi que en los que tienen ambos 2Pmi.
- 4) La presencia de infraoclusión de los segundos molares temporales no es más frecuente en niños con agenesia de un 2Pmi que en los que tienen ambos 2Pmi.
- 5) Los segundos premolares inferiores no erupcionados que presentan inclinación distoangular no tienden a corregir su trayectoria espontáneamente.

5. MATERIAL Y MÉTODO

Esta investigación se ha realizado conjuntamente en el Departamento de Profilaxis, Odontopediatría y Ortodoncia de la facultad de Odontología de la UCM y la Unidad de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital docente de la Universidad Autónoma de Madrid.

5.1. Diseño del estudio

Corresponde a un estudio retrospectivo de casos y controles, evaluados en la última década.

5.2. Población y ámbito: Muestras

Para la realización de este estudio se recurrió a la base de datos informatizada de la Unidad de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Esta base de datos incluye, junto con la información demográfica de todos los pacientes diagnosticados en la Unidad, sus antecedentes, datos clínicos, registros radiográficos seriados, plan de tratamiento y evolución del mismo si se lleva a cabo.

Para la selección de pacientes se realizó un muestreo sistemático. En un primer filtro se seleccionaron todos los pacientes con agenesia de un segundo premolar mandibular (2Pmi) tratados en los últimos 10 años. Se obtuvieron así 540 pacientes de ambos sexos y diversas edades.

A partir de este grupo de 540 pacientes con agenesias, se seleccionó la muestra experimental y del grupo total de pacientes se obtuvo la muestra control. Se aplicaron en cada caso los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

5.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Para la muestra experimental

Criterios de inclusión

- (a) Ser de etnia caucásica.
- (b) Tener agenesia de un 2Pmi.
- (c) Que el contralateral se encontrara en un estadio de formación entre D y G de acuerdo con la clasificación de Demirjian, Goldstein y Tanner (1973). En dicha clasificación, el estadio D corresponde a la formación completa de la corona por debajo de la unión amelocementaria. En el estadio G las paredes de las raíces aparecen paralelas y el ápice se encuentra abierto (Figura 1).
- (d) Ambos segundos molares temporales inferiores debían encontrarse presentes para evitar una eventual influencia de la pérdida del antecesor temporal sobre la dirección eruptiva del sucesor
- (e) Disponer de radiografías panorámicas de control de más de 3 años después de detectarse la agenesia, (con un límite inferior de 13 años y sin límite superior) para confirmar que se habían descartado aquellos casos de formación tardía de un 2Pmi o de otros dientes supuestamente agenésicos, excluidos los cordales.

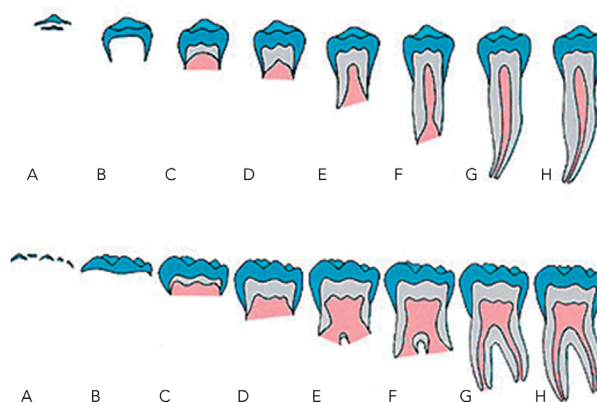


Figura 1. Esquema de evaluación de la edad dental de Demirjian.

Criterios de exclusión

- (a) Tratamiento de ortodoncia previo.
- (b) Exfoliación del molar temporal correspondiente a la agenesia.
- (c) Calidad subóptima de las radiografías.
- (d) Padecer algún síndrome o enfermedad sistémica que se asocian con agenesias.
- (e) Haber recibido radioterapia local u otros condicionantes de lesión del germen dentario.

Para la muestra control

Para el grupo control se aplicaron los mismos criterios de inclusión y exclusión que para la muestra experimental, a excepción de que todo paciente seleccionado como control, debería tener ambos 2 Pmi y ausencia de otras agenesias, a excepción de los terceros molares.

5.2.2. Tamaño de las muestras

La estimación del tamaño de las muestras se basó en el cálculo del tamaño muestral.

Se considera inicialmente que se van a usar el triple de elementos del grupo de control respecto al número de casos.

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 ($\alpha = 0,05$) y un riesgo beta de 0,2 ($\beta = 0,2$), potencia ($1-\beta$) del 80%, en contraste bilateral, se precisan 42 sujetos en el grupo de CASOS y 126 en el grupo CONTROL, para detectar una diferencia igual o superior a 7 unidades (grados de desviación).

Así, el grupo experimental quedó constituido por 50 pacientes, 32 niñas y 18 niños, con edades comprendidas entre 7,92 y 12,75 años (edad media 10,1, desviación típica (SD) 1,2. Error típ. de la media (T),172.

El grupo control consistió en 150 pacientes –tres controles por cada caso–, 96 niñas y 54 niños, con una distribución de edades y sexos comparables a las de los sujetos de la muestra experimental. La diferencia de edad máxima entre los sujetos pareados fue de 0,5 años. La edad media del grupo control fue de 10,08, Desviación estándar (SD) 1,14. El estadio eruptivo de los gérmenes de los 2PMI en el grupo control era asimismo comparable al de los correspondientes casos asignados de la muestra experimental.

5.3. Material

El estudio se llevó a cabo sobre radiografías panorámicas, todas las cuales fueron realizadas en el mismo centro radiológico especializado en radiología maxilofacial (Diagnóstico Bucofacial SL). La radiografía panorámica se realizó con un aparato modelo ORTOPHOS de la marca SIRONA (Sirona Dental Systems GmbH; Germany); dispone de diferentes programas para distintas aplicaciones; concretamente las radiografías panorámicas del estudio fueron efectuadas con el programa nº 1. El aparato dispone de selección automática de la forma planigráfica mediante el ajuste del apoyasienes para arcos maxilares diferentes.

Sus características técnicas más importantes son las siguientes:

- Tensión nominal 208/220/230/240 V.
- Corriente nominal 12 A.
- Frecuencia 50/60 HZ.
- Tensión del tubo 60-90 kV.
- Corriente del tubo 9-16 mA.

- Filtro equivalente de aluminio: 2,5 mm.
- Tamaño focal: 0,5 x 0,5 mm.
- Colocación del paciente: estándar (según manual del aparato).
- Técnica media utilizada: 65 kV y 12 mA. Tpo: fijo= 12 sg.

El formato de chasis fue 15x30 y como captador de la imagen se utilizó una placa de fósforo fotoestimulable. La placa de fósforo se procesa con un sistema digital de radiología computarizada (CR) de la marca AGFA, modelo DX-S y procesadas con el software específico de este digitalizador. Las imágenes se imprimieron en película radiográfica mediante una cámara multiformato KODAK DryView 6800 Laser Imagen.

Se cumplieron estrictamente las normas establecidas para la realización de esta técnica siguiendo las indicaciones del fabricante. La cabeza del paciente se colocó de forma estándar, de tal manera que el plano de Frankfurt fuera exactamente paralelo al suelo. Con ello se aseguraba el mismo grado de magnificación y la uniformidad de todos los aspectos técnicos, evitando sesgos (posición de la cabeza, etc.).

La totalidad de las medidas fueron obtenidas por la misma investigadora, autora de esta tesis, tras un entrenamiento previo. Todos los trazados sobre las radiografías panorámicas fueron realizados con el transportador de ángulos de la regla de Ricketts en un papel de acetato de 0,003 y con un lápiz de 0,5. Siempre se utilizó el mismo negatoscopio (Starblitz[®], Sant Feliu de Llobregat, Barcelona) con las mismas condiciones lumínicas.

5.4. Variables y codificación

La variable principal de este estudio fue la inclinación (en grados) del 2Pmi contralateral a la agenesia. La edad (en años) fue la segunda variable cuantitativa utilizada.

Se registraron además otras variables categóricas (otras agenesias, infraoclusión de molares temporales y rotación del germen del 2Pmi), que se midieron como presencia/ausencia, y se codificaron con ceros y unos para su tratamiento estadístico.

5.4.1. Definición de agenesia

5.4.1.1. Agenesia del 2Pmi

El diagnóstico de agenesia del 2Pmi se estableció siempre en la radiografía panorámica. Aunque la agenesia dentaria se define como falta de visualización del germen del diente a la edad en que debería ser visible en la radiografía, en esta investigación modificamos el criterio diagnóstico de agenesia del 2Pmi según se expone en el apartado “criterios de inclusión”. Se aceptó inicialmente el diagnóstico de agenesia de dicho premolar sólo cuando el paciente tenía más de 8 años (Küchler, 2008) y se confirmó con una nueva radiografía panorámica después de los 13.

En todos los pacientes, mediante la historia dental previa, se había descartado la extracción del 2Pmi ausente y otras agresiones locales que pudieran haber condicionado la falta de desarrollo del germen dentario (cirugía local, radioterapia, etc.).

5.4.1.2. Otras agenesias

El diagnóstico de agenesia de otros dientes se realizó asimismo de forma visual en la radiografía panorámica.

En este estudio se excluyeron los casos de agenesia de terceros molares, por lo que también se admitió ese mismo límite mínimo de edad en los 13 años para la confirmación radiográfica del diagnóstico de agenesia de cualquier otro diente.

Como en el caso de la agenesia del 2Pmi, la historia dental previa había descartado la extracción y otras agresiones locales que pudieran haber condicionado la falta de desarrollo del germen dentario considerado agénésico.

5.4.2. Determinación de la inclinación del 2Pmi no erupcionado

Para medir el grado de inclinación distoangular del 2PMI no erupcionado (Figura 2) se utilizó el método descrito por Salish et al. (Shalish et al., 2002).

Sobre las radiografías panorámicas de los pacientes del grupo experimental se calcularon los contornos de:

- el germen del único 2 Pmi presente (antímero del agénésico),
- su antecesor temporal, es decir el segundo molar temporal y
- los dientes adyacentes, es decir, el primer molar definitivo y el primer molar temporal.



Figura 2. Radiografía panorámica donde se observa la asociación de agenesia del 35 e inclinación distoangular del 45.

Se trazó, por una parte, la tangente al borde inferior del cuerpo mandibular, determinado por el punto más inferior y anterior del ángulo goníaco y el punto más sobresaliente del mentón óseo en ese hemilado. Asimismo se trazó el eje longitudinal del 2Pmi, determinado mediante la línea que conecta el punto más alto de su cámara pulpar y el punto medio de la distancia mesiodistal del ápice. Con estas dos medidas lineales se calculó el ángulo distal, que es tanto menor cuanto mayor es la inclinación distoangular (Figura 3).

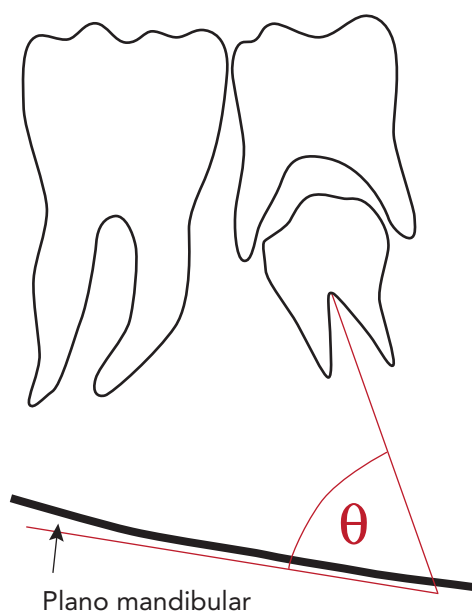


Figura 3. Método de medición de la inclinación distoangular del 2Pmi según Shalish (2002): Ángulo Theta

En las radiografías de cada paciente del grupo control, se realizaron idénticas mediciones en el 2Pmi del mismo lado que se encontraba afectado por agenesia en su paciente experimental correspondiente.

Se calculó la media y la desviación estándar (SD) de la inclinación mesiodistal del 2Pmi en ambas muestras, experimental y control. La diferencia entre las medias de los dos grupos se analizó estadísticamente.

No empleamos otras mediciones complementarias de la inclinación del germen del 2Pmi, como el ángulo *gamma* de Baccetti (Bacetti et al., 2010), para eliminar posibles sesgos vinculados a malposiciones del primer molar que pudieran producir falsos positivos o negativos (Figura 4).

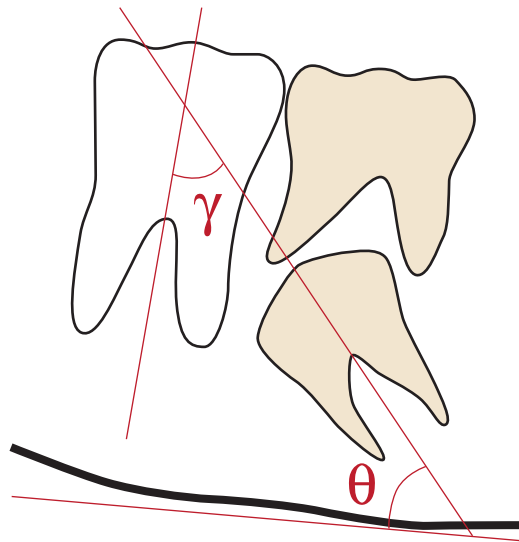


Figura 4. *Modificación del método de medición de la inclinación distoangular del 2Pmi de Shalish según Baccetti (2010): Ángulo Gamma.*

5.4.3. Diagnóstico de la infraoclusión de molares temporales

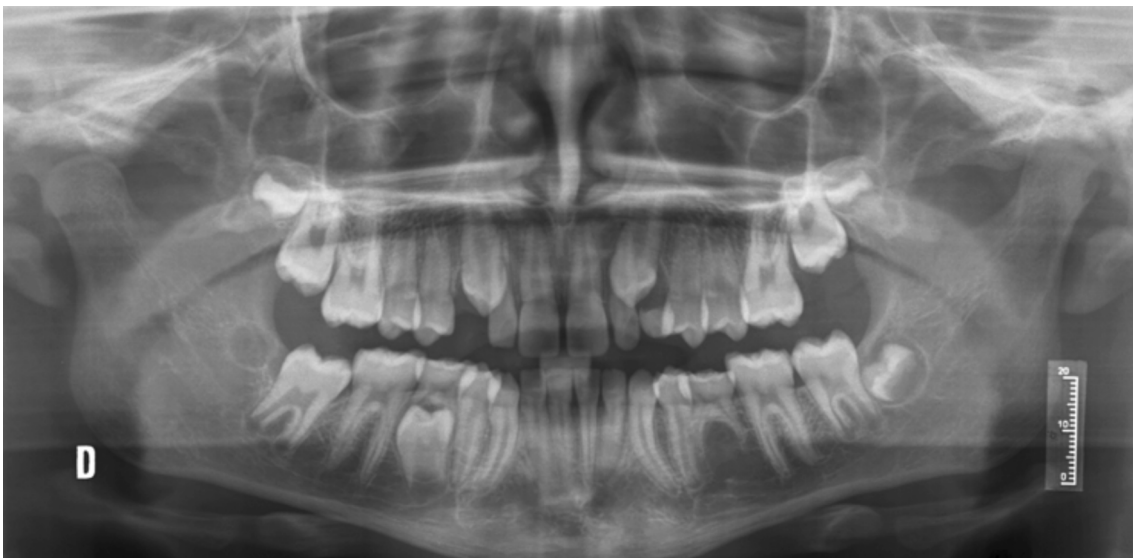
Se determinó si existía infraoclusión del segundo molar temporal tanto en el grupo experimental como en el grupo control, medido siempre en el mismo lado.

Se consideró infraoclusión de los primeros molares temporales la pérdida de su posición en sentido vertical con respecto a los dientes adyacentes en la arcada dental, con falta gradual de contacto con los oponentes y adopción de una posición inferior en relación con el plano oclusal (Baccetti, 1998b).

Se siguió el método descrito por Shalish para evaluar el grado de infraoclusión en la radiografía panorámica, (Shalish et al., 2010), pero estableciendo como límite mínimo 5 mm.

5.4.4. Diagnóstico de la rotación del Pmi no erupcionado

La rotación (Figura 5) se define subjetivamente, observando el desplazamiento mesiolingual o distolingual del germen dentario a lo largo de su eje longitudinal dentro del alveolo, tal como describió Bacceti (1998b).



***Figura 5.** Radiografía panorámica donde se observa la rotación del 45 no erupcionado*

5.4.5. Determinación del estadio de desarrollo del germen del 2Pmi y correlación con el grado de inclinación del mismo

Para analizar el grado de desarrollo radicular, se utilizó el método de Demirjian et al. (1972) que establece los siguientes estadios (para dientes monoradiculares)

- Estadio A:

El estadio “A” señala el inicio de la calcificación coronaria, observada en el nivel superior de la cripta con forma cónica en dientes monocuspídeos o de conos sin fusión en dientes multicuspidados

- Estadio B:

Presencia de fusión entre los puntos de calcificación cuspidada con límite regular en la superficie oclusal.

- Estadio C:

- a) Se observa formación completa del esmalte en la superficie oclusal con extensión y convergencia hacia la región cervical.

- b) Se observa inicio de calcificación de la dentina.

- c) El límite de la cámara pulpar se curva siguiendo al borde oclusal.

- Estadio D:

- a) Calcificación coronaria completa, sobrepasando la unión amelocementaria.

- b) El borde superior de la cámara pulpar en dientes unirradiculares tiene una forma curva bien definida, cóncava hacia la región cervical. La proyección de la cámara pulpar se presenta puntiaguda, como la punta de un paraguas.

- c) Iniciando formación radicular, se observan espículas verticales que marcan el inicio de la formación radicular.

- Estadio E:

- a) Las paredes de la cámara pulpar (de los dientes unirradiculares) se observan como líneas rectas que cambian de dirección en la base

de los cuernos pulpares. Los cuernos pulpares se aprecian más definidos que en el estadio anterior.

b) La longitud radicular es menor que la longitud coronaria.

- Estadio F:

a) La morfología de las paredes de la cámara pulpar es similar a la de un triángulo isósceles. Su porción apical es más amplia que el diámetro del canal radicular.

b) La longitud radicular es igual o mayor que la longitud coronaria.

- Estadio G:

Las paredes del canal radicular son paralelas y se mantienen así hasta el ápice. Cierre apical incompleto.

En una tabla de Excel se registraron la edad del paciente, el grado de desviación y el estadio de maduración dentaria del 2Pmi (de la A a la G) según la mencionada clasificación de Demirjian et al. (1972).

5.5. Análisis estadístico

Para aumentar la precisión de las determinaciones de la desviación del germen del premolar, en grados, se realizaron dos medidas a cada paciente con un mes de diferencia y se calculó la media aritmética como variable final.

La reproducibilidad de estas mediciones se valoró mediante el coeficiente de correlación intraclase de acuerdo absoluto (sus valores oscilan de 0 a 1).

Se realizaron la estadística descriptiva y pruebas de normalidad para las variables cuantitativas (edad y grados de desviación), separando las muestra por grupos. Para las variables categóricas, se utilizó la distribución de frecuencias, separando por grupos también.

Para comparar las primeras, una vez comprobada la normalidad, se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes. Para comparar las segundas, se utilizó el test de la Chi cuadrado. En este último caso, y para las variables dicotómicas, se calculó de forma indirecta el riesgo de presentar las respuestas estudiadas (rotación, otras agenesias, e infraoclusión) mediante el Odds ratio, que expresaba de forma indirecta el riesgo de padecer alguna de las anomalías estudiadas en relación con la presencia (grupo caso) o no (grupo control) de agenesia de 2º PM inferior.

Para valorar si existía una correlación lineal entre el grado de desviación del germen y el estadio de desarrollo del paciente, se utilizó el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Dicho coeficiente varía entre 0 y 1, indicando altos valores cercanos al uno una relación más fuerte de correlación entre las mediciones:

1. Valores $<0,01$ indican poca concordancia entre las mediciones.
2. Valores entre 0,01 y 0,2 indican ligera concordancia.
3. Valores entre 0,21 y 0,40 indican una concordancia leve.
4. Valores entre 0,41 y 0,60 indican una concordancia moderado.
5. Valores entre 0,61 y 0,8 indican una concordancia buena.
6. Valores entre 0,81 y 0,99 indican una concordancia entre las mediciones casi perfecta.
7. Valor de 1 indica una concordancia perfecta entre las mediciones.

Valores negativos indican que conforme aumenta una medida, disminuye la otra.

6. RESULTADOS

El capítulo de resultados está desarrollado según los siguientes apartados:

6.1. Características demográficas de la muestra.

6.1.1. Distribución por sexos.

6.1.1.1. Distribución por sexo en la muestra.

6.1.1.2. Distribución por sexo y grupo.

6.1.2. Distribución por edad.

6.1.3. Distribución por edad y sexo.

6.2. Desviación del gérmen del premolar.

6.2.1. Reproducibilidad de los registros.

6.2.1.1. Coeficiente de correlación intraclase.

6.2.2. Angulación del 2Pmi.

6.2.2.1. Prueba T para comparar los valores medios de la angulación entre los grupos casos y controles (sin especificar sexo).

6.2.2.2. Prueba T para comparar los valores medios de la angulación entre los grupos de casos y controles en función del sexo (cada sexo por separado).

6.2.2.3. Prueba T para comparar los valores medios de la angulación ente mujeres y hombres respecto de los grupos casos y controles.

6.3. Rotación del gérmen del premolar.

6.4. Presencia de otras agenesias.

6.5. Presencia de infraoclusión del segundo molar temporal inferior.

6.6. Relación entre el desarrollo del germen dentario y su inclinación distoangular.

6.1. Características demográficas de la muestra

6.1.1. Distribución por sexos

6.1.1.1. Distribución por sexo en la muestra

La Tabla 1 nos muestra la distribución por sexos en la muestra de pacientes incluidos en el estudio, considerando ambos grupos, casos y controles.

TABLA 1. Distribución por sexos de la muestra.				
		Mujer	Hombre	Significación
Grupo: total	Recuento	128	72	0,000*
	%	64%	36%	

La muestra estaba formada por un 64% de mujeres y un 36% de hombres. El test de Chi cuadrado nos muestra que la diferencia entre el número de hombres y mujeres era estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La figura 6 nos muestra la distribución por sexos en la muestra de pacientes incluidos en el estudio, tanto de la muestra de casos como de la muestra controles.

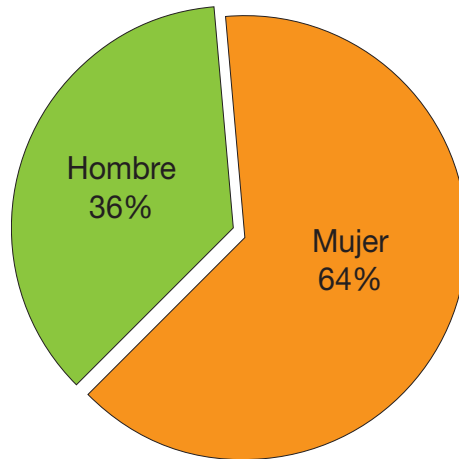


Figura 6. Distribución por sexos.

6.1.1.2. Distribución por sexo y grupo:

La tabla 2 muestra la distribución por sexos en los grupos de casos y controles independientemente. En ambos, el número de mujeres es significativamente mayor que el de hombres (Test Chi cuadrado).

TABLA 2. Distribución por sexo y grupo.				
		Mujer	Hombre	Significación
Casos	Recuento	32	18	0,004*
	%	64%	36%	
Control	Recuento	96	54	0,000*
	%	64%	36%	

6.1.2. Distribución por edad

La tabla 3 presenta las edades medias con sus correspondientes desviaciones estándar e intervalos de confianza al 95% (límite superior e inferior) para cada uno de los dos grupos estudiados.

TABLA 3. Media y desviación estándar, con intervalo de confianza al 95% para la variable edad, medida en años.

	Media	Desv. estándar	IC		Significación
			Inf.	Sup.	
Edad casos	10,18	1,22	9,84	10,53	0,600
Edad control	10,08	1,15	9,90	10,27	

A continuación se representa el diagrama de barras (Figura 7) para la variable edad. Queda patente que las edades en el grupo de casos y en los controles eran equiparables.

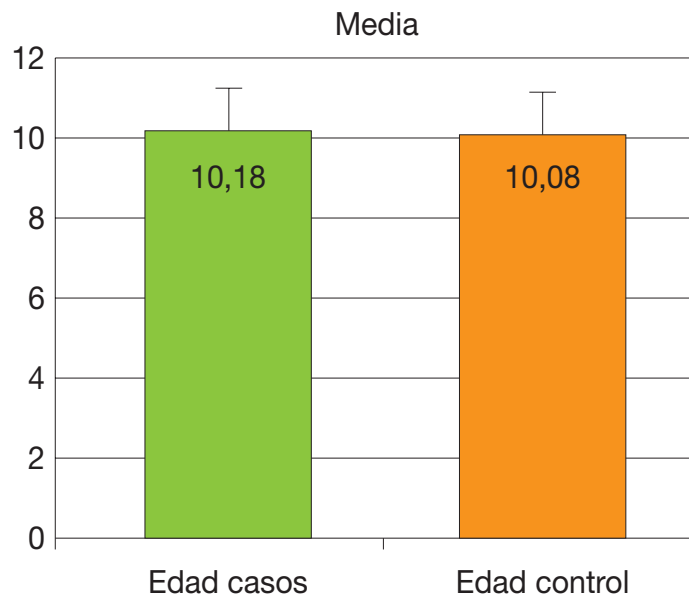


Figura 7. Distribución de la edad con desviación típica por grupos.

6.1.3. Distribución por edad y sexo

La tabla 4 y el gráfico de barras de la figura 8 presentan las medias y desviaciones estándar de las edades de los sujetos incluidos en cada uno de los dos grupos, casos y controles, en función del sexo.

Podemos observar como las edades medias fueron comparables en el grupo de casos y en el grupo control tanto en el grupo de los hombres, como en el de las mujeres. No existen diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 4. Valores medios de edad por sexo y grupo.

	Media	Desv. estándar	IC		Significac.
			Inf.	Sup.	
Edad mujeres casos	10,13	1,18	9,71	10,56	0,821
Edad mujeres control	10,08	1,09	9,86	10,30	
Edad hombres casos	10,27	1,33	9,61	10,93	0,592
Edad hombres control	10,09	1,25	9,75	10,43	

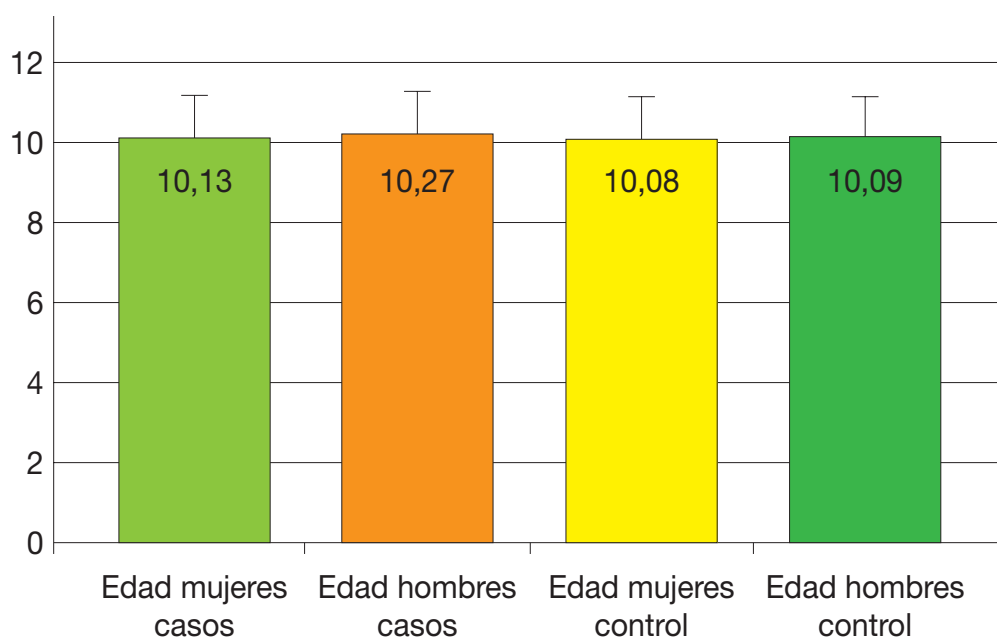


Figura 8. Medias de edad con desviación típica por sexo y grupo.

6.2. Desviación del germen del premolar

6.2.1. Reproducibilidad de los registros

6.2.1.1. Coeficiente de correlación intraclase

TABLA 5. Correlación intraclase.			
	Correlación intraclase	IC (al 95%)	
		Inferior	Superior
Medida únicas	1,000	0,999	1,000

Esta tabla tiene como objetivo medir la fiabilidad de los instrumentos empleados a la hora de medir la desviación eruptiva del germen.

Se han comparado dos medidas (una primera y una segunda medición separadas en el tiempo y tomadas por la misma persona) obteniendo una correlación perfecta (1,000).

Esto indica que el método de medición ha sido perfectamente fiable.

6.2.2. Angulación del 2Pmi

6.2.2.1. Prueba T para comparar los valores medios de la angulación del 2Pmi entre los grupos casos y controles (sin especificar sexo)

La tabla 6 muestra el valor medio de la angulación en los casos y los controles. El valor medio en los casos es significativamente menor que el valor medio en los controles, como expresión de una mayor inclinación distoangular en los primeros.

TABLA 6. Comparación de valores medios de angulación del 2Pmi por grupos.

	Casos Media	Controles Media	Dif. medias	IC dif. de medias		Significación
				Inf.	Sup.	
Angulación	79,42	87,11	-7,69	-11,55	-3,83	0,002*

6.2.2.2. Prueba T para comparar los valores medios de la angulación del 2Pmi entre los grupos de casos y controles en función del sexo (cada sexo por separado)

Las tablas 7 y 8 nos ofrecen dicha información pero ahora diferenciando los datos en varones y mujeres.

El valor medio de la angulación es de nuevo significativamente menor en los datos del grupo de casos, tanto en mujeres como en hombres, lo que significa que en dicho grupo existe un mayor grado de desviación distoangular del germen dentario.

TABLA 7. Comparación de valores medios de angulación del 2Pmi en mujeres por grupos.

	Mujeres					
	Casos Media	Controles Media	Dif. medias	IC dif. de medias		Significación
				Inf.	Sup.	
Angulación mujeres	79,42	85,75	-6,33	-11,25	-1,41	0,012*

TABLA 8. Comparación de valores medios de angulación del 2Pmi en hombres por grupos.

	Hombres					
	Casos Media	Controles Media	Dif. medias	IC dif. de medias		Significación
				Inf.	Sup.	
Angulación hombres	79,43	89,52	-10,09	-16,34	-3,86	0,002*

6.2.2.3. Prueba T para comparar los valores medios de la angulación del 2Pmi entre mujeres y hombres respecto de los grupos casos y controles

La tabla 9 nos muestra la comparación de los datos de la angulación del 2Pmi entre los varones y las mujeres dentro de cada grupo.

La media de la angulación del 2Pmi es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres en los datos del grupo control; eso expresa que cuando no existe agenesia, en el caso de los hombres el germen dentario se encuentra en una mejor trayectoria eruptiva que en las mujeres.

Respecto a los datos de los pacientes del grupo de casos, las diferencias entre sexos no son estadísticamente significativas, es decir, el grado de desviación distoangular del 2Pmi cuando existe agenesia de su antecesor es comparable en los dos sexos.

TABLA 9. Angulación del 2Pmi por sexo y por grupos.

	Angulación					
	Mujeres Media	Hombres Media	Dif. medias	IC dif. de medias		Significación
				Inf.	Sup.	
Casos	79,42	79,43	-0,01	-9,43	9,42	0,998
Control	85,75	89,52	-3,77	-7,25	-0,3	0,033*

6.3. Rotación del germen del 2Pmi no erupcionado en los grupos de casos y controles

La tabla 10 muestra la frecuencia de rotación del germen del 2Pmi no erupcionado en los pacientes de los grupos casos y controles. Para valorar la significación se ha usado la Prueba Chi-Cuadrado de Pearson.

La frecuencia de rotación del 2Pmi es significativamente mayor en el grupo de casos que en el grupo control. [Odds Ratio (OR): Sí es significativo; no incluye el 1 en el intervalo de confianza]. Es decir, los pacientes con agenesia del 2Pmi muestran con mayor frecuencia rotación del germen de su antímero no erupcionado que los que no presentan dicha agenesia.

TABLA 10. Rotación del 2Pmi por grupos.

		Rotación		Significac.	Odds ratio	IC de OR	
		Sí	No			Inf.	Sup.
Casos	Recuento	17	33	0,000	0,095	0,036	0,248
	% del total	8,50%	15,50%				
Control	Recuento	7	143				
	% del total	3,50%	71,50%				

6.4. Presencia de otras agenesias en los grupos casos y control

La tabla 11 muestra la frecuencia de agenesias de otros dientes, excluidos los cordales, en los pacientes de los grupos casos y controles. No se observan diferencias significativas entre ambos grupos (OR: No es significativo; incluye el 1 en el intervalo de confianza). Es decir, los pacientes de la muestra experimental con agenesia de un 2Pmi no tienen más agenesias de otros dientes que los controles.

TABLA 11. Frecuencia de otras agenesias por grupos.

		Agenesia		Significac.	Odds ratio	IC de OR	
		Sí	No			Inf.	Sup.
Casos	Recuento	6	44	0,110	0,413	0,136	1,255
	% del total	3,00%	22,00%				
Control	Recuento	8	142				
	% del total	4,00%	71,00%				

6.5. Presencia de infraoclusión del segundo molar temporal inferior en los grupos casos y controles

La tabla 12 muestra la frecuencia de infraoclusión del segundo molar temporal inferior en los pacientes de los grupos casos y controles. Los pacientes con agenesia del 2Pmi presentan una frecuencia significativamente superior de infraoclusión del antecesor temporal que los controles sin agenesia. (OR: Sí es significativo; no incluye el 1 en el IC).

TABLA 12. Frecuencia de infraoclusión del 2º molar temporal inferior por grupos.

		Infraoclusión		Significac.	Odds ratio	IC de OR	
		Sí	No			Inf.	Sup.
Casos	Recuento	11	39	0,000	0,122	0,040	0,373
	% del total	5,50%	19,50%				
Control	Recuento	5	145				
	% del total	2,50%	72,50%				

6.6. Relación entre el desarrollo del germen dentario y su inclinación distoangular

La tabla 13 y las figuras 9 y 10 registran la distribución por estadio de desarrollo del 2Pmi según Demirjian.

TABLA 13. Distribución del estadio de desarrollo del 2Pmi.

Estadio	Casos		Control	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
C	4	2,7	0	-
D	14	9,3	11	7,3
E	14	9,3	49	32,7
F	17	11,3	74	49,3
G	1	0,7	16	10,7
Significación	0,001*			

En los pacientes de la muestra de casos se analizó el estadio de desarrollo del 2Pmi presente y en la muestra control en el 2Pmi del mismo lado observándose diferencias significativas entre casos y controles especialmente entre los estadios E, F y G de Demirjian.

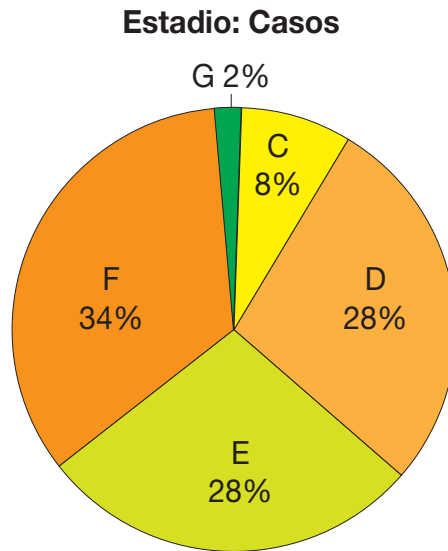


Figura 9. Distribución del estadio de desarrollo del 2Pmi en el grupo casos.

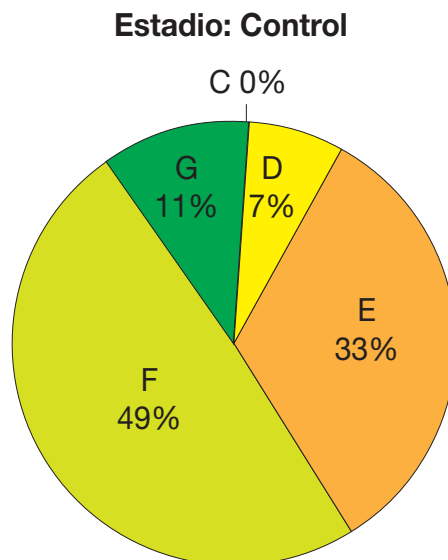


Figura 10. Distribución del estadio de desarrollo del 2Pmi en el grupo control.

La tabla 14 muestra la correlación entre estadio de desarrollo y desviación eruptiva.

TABLA 14. Correlación entre estadio y desviación del 2Pmi.		
	Coefficiente Spearman	Significación
Casos	0,342	0,015*
Controles	-0,081	0,326
Total muestra	0,065	0,360

Cuando el coeficiente de correlación tiene un valor positivo comprendido entre 0,2 y 0,4 como ocurre en el grupo de los casos (0,342) existe una concordancia leve entre las dos variables, es decir que al ir aumentando el estadio de desarrollo del germen del 2Pmi, aumenta el ángulo theta y en consecuencia disminuye el grado de desviación. Eso significa que la trayectoria eruptiva del germen se iría corrigiendo espontáneamente a medida que progresa su desarrollo.

En el caso de los controles, no existe una correlación apreciable o en todo caso ésta es muy leve y de sentido contrario (-0,081) es decir que al aumentar el estadio de desarrollo aumentaría la inclinación distoangular del 2Pmi.

Considerando el total de la muestra, se detecta una correlación positiva casi inexistente (0,065).

7. DISCUSIÓN

7.1. Selección y tamaño de las muestras

Nuestras muestras fueron obtenidas a partir de la base de datos informatizada de la Unidad de Ortodoncia de la Fundación Jiménez Díaz. En ella se registran de forma sistemática numerosos parámetros diagnósticos junto con datos estandarizados sobre el plan de tratamiento de todos los pacientes estudiados y la evolución de los que son tratados. Los registros se actualizan cada vez que se produce un cambio que pueda modificar la descripción diagnóstica o el plan de tratamiento.

Concretamente cuando se diagnostican agenesias en un niño en dentición mixta precoz, se realiza una segunda radiografía después de los 10 años de edad para confirmar o descartar el diagnóstico, y si existen nuevos hallazgos se registran en la base de datos. La actualización de datos es particularmente importante para asegurar que el diagnóstico de agenesia de un 2Pmi se mantiene en el tiempo. Y es que es precisamente el 2Pmi el diente que con mayor frecuencia presenta un desarrollo muy tardío, sobre todo en individuos con otras agenesias, lo que hace que puedan diagnosticarse casos de hipodoncia de 2Pmi pacientes que con un adecuado seguimiento demostrarían no tenerla (Bicakci, Doruk y Babacan, 2012).

No hay acuerdo general sobre el momento en que se inicia la calcificación del germen del 2Pmi. Mientras que para Nolla (1960) la cripta normalmente se hace evidente en torno a los 3 años, Morrees, Fanning y Hunt (1963) sitúan el comienzo de la calcificación entre los 2 y los 2.5 años de edad y su terminación entre los 6 y los 8 años. A su vez Ravin y Nielsen (1977), apoyándose en los resultados de un estudio longitudinal sobre el proceso de mineralización de estos dientes, localizan su inicio entre los 3 y los 3.5 años. Por otra parte la variación en la diferenciación y calcificación de los

2Pmi es la mayor de todos los dientes si se exceptúan los cordales, con desviaciones standard de al menos 3,5-4 años (Moyers, 1972). Por todo ello no se recomienda diagnosticar la agenesia de un 2Pmi antes de los 8-9 años a fin de evitar falsos positivos (Ravin y Nielsen, 1977). De hecho, debido a las ocasionales comunicaciones sobre formación muy tardía de los gérmenes de los premolares (Bicakci et al., 2012; Alexander, 1999; Uner, Yücel-Eroolu y Caravaca, 1994; Coupland, 1982) en nuestra investigación se fijó un margen de seguridad muy tardío para confirmar del diagnóstico de cualquier agenesia excluidos los cordales, estableciendo como criterio de inclusión el disponer de una ortopantomografía a los 13 años (Rakhshan, 2013). Dicho requisito ha sido seguido en otras investigaciones comparable a la nuestra (Navarro et al., 2014; Kure y Arai, 2015).

Para cumplir el objetivo de obtener una información adicional a la ya aportada por otros autores sobre una asociación poco estudiada entre los PAD como es la agenesia de un 2Pmi y la inclinación distoangular de su antímero, nos propusimos apoyar nuestros resultados en una metodología muy rigurosa, superando en lo posible las limitaciones de otros estudios similares previamente publicados.

El primer paso era obtener unas muestras de características uniformes y bien controladas y a la vez más numerosas que las utilizadas en investigaciones comparables. Nuestra muestra experimental se obtuvo retrospectivamente, seleccionando todos los pacientes que presentaban agenesia unilateral de un 2Pmi con presencia de su antímero a partir del último caso incluido en la base de datos de la Unidad de Ortodoncia de la FJD. Este sistema de selección a partir de una única base de datos asegura la uniformidad de la fuente y fue utilizado en algunos estudios parecidos al nuestro como los de Baccetti (1998a) o de Kure (2015) que obtuvieron sus muestras de las base de datos de los Departamentos de Ortodoncia de la Universidad de Florencia y del Nippon Dental University Hospital respectivamente. Otros autores no mencionan el origen de sus muestras (Navarro et al., 2014) o las obtienen de fuentes heterogéneas,

como Garib et al. (2009) que combinan casos procedentes de los archivos de una escuela dental y de ocho consultas privadas.

En el periodo acotado de 10 años establecido en el diseño del estudio se extrajeron de la mencionada base de datos 540 pacientes que presentaban agenesia unilateral de un 2Pmi con presencia de su antímero. De estos 540 pacientes se eliminaron aquellos que ya no estaban en dentición mixta, algo que no queda claro en otras investigaciones como la de Garib et al. (2009) cuya muestra incluye pacientes de hasta 22 años. También se eliminaron los pacientes que presentaban algún síndrome o enfermedad sistémica asociados con agenesias, y los que habían sufrido agresiones locales como cirugías o radioterapia que pudieran haber impedido el desarrollo del germen. Por último se prescindió de algunos casos cuyos registros no se consideraban de máxima calidad. La muestra quedó finalmente constituida por 50 pacientes. El tamaño de nuestra muestra experimental, con 50 pacientes, es mayor que el de las correspondientes a los estudios de Shalish et al. (2002), de Navarro et al. (2014) y de Kure y Arai. (2015), todos ellos comparables al nuestro, que estaban formadas por 17, 38 y 22 pacientes respectivamente. La muestra de Garib et al. (2009), con 203 pacientes, era mucho mayor que la nuestra, pero como contrapartida no cumplía el criterio de homogeneidad étnica, ya que incluía pacientes de origen caucásico, afroamericano y oriental. A esa limitación –mencionada como tal por los propios autores– se une el que el rango de edades, entre 8 y 22 años, era muy grande.

Además en la investigación de Garib et al. (2009) se estudian posibles asociaciones de la agenesia de un 2Pmi con otras anomalías y concretamente para evaluar dos de ellas, las agenesias de cordales y la inclusión de caninos por palatino, se seleccionan a partir de muestra experimental global sendas submuestras con los pacientes de más edad, a fin de no incurrir en errores diagnósticos falsos negativos. Por ejemplo, evalúan la agenesia de cordales únicamente en el subgrupo de pacientes de más de 14 años, con lo cual la muestra inicial de 203 pacientes se reduce a 77; también reducen la muestra para estudiar los caninos incluidos por

palatino seleccionando sólo aquellos pacientes de más de 10 años (Garib et al., 2009). Sin embargo las mediciones de la angulación del 2Pmi no parece que las realicen sólo en la submuestra de pacientes con esos dientes no erupcionados como en los estudios de Shalish et al., (2002), Navarro et al. (2014), Kure y Arai (2015) y en el nuestro, sino en toda la serie que, como hemos dicho, incluía pacientes de hasta 22 años. Eso significa que en un número mayor o menor de sus casos estarían midiendo la inclinación en premolares erupcionados, con el consiguiente riesgo de incurrir en falsos negativos. En efecto, se estaría perdiendo un número indeterminado de casos que pudieron haber mostrado inclinación distoangular del 2Pmi durante su desarrollo intraóseo y que habrían normalizado su posición axial al erupcionar. Y es que se sabe que la inclinación del germen del 2Pmi se va corrigiendo progresivamente durante las sucesivas fases de su formación intraosea (Wasserstein, 2004) Es más, se ha comprobado que cuando se retrasa la odontogénesis de un 2Pmi, éste suele desarrollarse bien y llega a erupcionar normalmente, aunque presentara una mayor o menor alteración posicional en las primeras fases de su formación (Silva, Filho, Delauris, Ferrari Jr. y Ozawa, 2004).

En lo que se refiere al tamaño grupo control, con el fin de fortalecer nuestra metodología se decidió que debía triplicar el número de pacientes de la experimental, por lo que quedó constituido por 150 pacientes. Este criterio no se aplicó tan estrictamente en otros trabajos comparables al nuestro, y así las muestras control de Shalish et al. (2002) y de Kure y Arai (2014) eran iguales que sus respectivas muestras experimentales, mientras que la de Navarro et al. (2015) sólo la duplicaba. Otros autores no utilizaron muestras control sino que compararon sus resultados con valores de referencia (Garib et al., 2009).

7.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

Los estrictos criterios de inclusión aplicados en nuestro estudio no son mencionados por todos los autores. Concretamente rara vez se señala la necesidad de utilizar radiografías panorámicas de calidad óptima y

características técnicas estandarizadas, un requisito fundamental cuando la posibilidad de cometer errores de identificación al diagnosticar casos de no es desdeñable (Abdelkarim, 2015). También es fundamental que la calidad de la radiografía sea óptima para analizar las posibles rotaciones de premolares no erupcionados. El diagnóstico de esta anomalía posicional es puramente visual, en base a la disposición de las cúspides del germen del 2Pmi en relación con los dientes adyacentes, y para establecerlo con fiabilidad es imprescindible que la imagen del germen del premolar sea perfectamente nítida. En ese sentido hay que señalar que nuestro estudio se realizó sobre radiografías de calidad óptima estandarizada en cuanto a requerimientos técnicos y y de manipulación.

En lo que se refiere al criterio de homogeneidad étnica tampoco es respetado en todas las investigaciones, como ya hemos referido en el caso de Garib et al. (2009) que mezcla pacientes de origen caucásico, afroamericano y oriental. Por su parte Shalish et al. (2014) en su estudio sobre asociaciones biológicas de la infraoclusión grave de molares temporales, evalúan una muestra de pacientes americanos e israelíes, señalando simplemente que todos son de origen “europeo” o de “oriente medio”. Por el contrario nuestra muestra estaba compuesta exclusivamente por pacientes de origen caucásico, habiéndose excluido de la misma varios pacientes de etnias oriental y amerindia.

7.2. Características de la muestra

7.2.1. Edad

El rango de edades de los pacientes de nuestra muestra era de 7,92 a 12,75. Aunque tal como explicamos en el apartado de Material y Método en este estudio no se consideraba definitivo el diagnóstico de agenesia hasta que se había confirmado en radiografías de seguimiento obtenidas a los 13 años o más, el análisis se realizó sobre las radiografías hechas cuando los pacientes aún se encontraban en dentición mixta, muchos de ellos con

edades inferiores a 9 años. Ello nos permitió evaluar la desviación eruptiva de los gérmenes en niños cuyos 2Pmi se encontraban en distintas fases de desarrollo intraóseo a fin responder así a uno de los objetivos de nuestra investigación, que era estudiar la evolución de la inclinación distoangular en relación con la progresión evolutiva de la formación del germen.

La mayoría de las investigaciones similares a la nuestra se realizan en muestras con rangos de edades también parecidos. Por ejemplo el rango de edades de la muestra de Baccetti era de 7 a 14 años (1998a), el de Shalish et al. de 10 a 15 años (2002), el de la de Kure y Arai de 8,1 a 13,6 (2015) y el de Navarro et al. de 8 a 15 (2014). Sólo Garib et al. (2009), como ya hemos comentado, amplía el rango de edades desde los 8,8 a los 22 años

7.2.2. Sexo

Nuestra muestra comprendía 32 mujeres y 18 hombres lo cual, teniendo en cuenta la forma de selección de pacientes a partir de la base de datos, representa la proporción de la patología buscada (agenesia unilateral del 2Pmi y otras anomalías asociadas) en dicha base.

Cuando se evalúan las diferencias por género de la frecuencia de cualquier anomalía en poblaciones ortodóncicas, lo primero que hay que analizar es si uno de los dos géneros se ve más representado que el otro en la propia fuente de la que se obtiene la muestra experimental. Es decir, si en esa determinada población ortodóncica las niñas (o los niños) solicitan más tratamientos de ortodoncia. En la Unidad de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz podrían existir ciertas diferencias entre los dos géneros a favor de la mujer en cuanto al índice de demanda de tratamiento por parte de pacientes infantiles y adolescentes, tal como se han constatado en otros países de nuestro entorno (Krey y Hircsh, 2012) Sin embargo esas diferencias en la demanda son muy pequeñas y no bastarían para explicar las que se constatan en nuestra investigación con respecto a la frecuencia de las anomalías analizadas en uno y otro género.

El predominio de las mujeres en nuestra muestra podría atribuirse más bien a la mayor tasa de agenesias en el sexo femenino que ha sido repetidamente registrada en numerosos estudios epidemiológicos (Polder et al., 2004) y que se ha observado en casi todas las demás anomalías incluidas en los PAD. Concretamente en las microdoncias (Brook, 1984) los caninos incluidos por palatino (Peck et al., 1996a) y las transposiciones maxilares (Peck et al., 1993) En la transposición canino mandibular con incisivo inferior la frecuencia en mujeres llega a alcanzar el 75% (Peck et al., 1998). En cuanto a la infraoclusión de molares temporales el predominio de mujeres se ha constatado en series en las que esa anomalía se acompañaba de agenesia del sucesor (Hvaring, Øgaard, Stenvik y Birkeland, 2014) pero no así en la infraoclusión de dientes temporales no asociada con agenesias que parece afectar por igual a los dos géneros (Odeh, Mihailidis, Townsend, Lähdesmäki, Hughes y Brook, 2015). Por último, el retraso eruptivo que se asocia con hipodoncia, es más grave en las niñas que en los niños, sobre todo en lo que se refiere al canino y al segundo molar (Daugaard, Christensen y Kjaer, 2010).

Si nos ceñimos a los estudios publicados sobre asociación de agenesia de 2PmMb con inclinación distal del contralateral, en todas las muestras en que se ofrece ese dato la proporción de mujeres era superior. Así por ejemplo la muestra de Shalish et al. (2002) de 17 pacientes incluía 9 mujeres y 8 varones, la de Garib et al. (2009) de 203 pacientes, 134 mujeres y 69 varones y la de Kure y Arai (2015), de 22 pacientes, comprendía 15 niñas y 7 niños. Es decir, prácticamente todos ellos tenían una proporción de 2/1 mujeres/hombres. Sin embargo no hemos encontrado en la literatura datos específicos sobre el predominio de uno u otro sexo en los pacientes que presentaban sólo desviación eruptiva del 2Pmi. El número de pacientes que en nuestra muestra control de sujetos sin agenesia de ningún premolar presentaban desviación eruptiva no nos permite extraer conclusiones válidas a este respecto.

Se ha esgrimido ese predominio femenino observado en muchas de las alteraciones incluidas en los PAD para defender que la posible alteración

genética causal común a todas ellas esté ligada de algún modo al sexo (Chhabra et al., 2014). Sin embargo todavía no hay acuerdo general al respecto y de hecho concretamente la agenesia dentaria familiar –la más estudiada entre las anomalías integrantes de los PAD– se ha relacionado también con defectos de un sólo gen dominante o recesivo a la vez que se ha especulado sobre un posible modelo poligénico (Vastardis, 2000). Es de esperar que en los próximos años vayamos obteniendo nuevos datos que ayuden a definir con exactitud la base genética de los PAD más allá de las agenesias y que los dentistas sigamos aportando una información clínica y epidemiológica rigurosa a los genetistas, que en definitiva serán quienes puedan acceder a las auténticas respuestas.

7.2.3. Etnia

Los sujetos incluidos en nuestras muestras eran todos de etnia caucásica, con lo que eliminamos posibles sesgos derivados de las diferencias interétnicas en las anomalías evaluadas. Este hecho es reconocido por Garib et al. como una de las limitaciones de su estudio realizado sobre una muestra multiétnica (Garib et al., 2009).

En ese sentido está demostrada una mayor prevalencia de agenesia de los 2Pmi en individuos caucásicos con respecto a la observada en otras etnias. De hecho los estudios epidemiológicos sitúan al incisivo lateral inferior como el diente más frecuentemente afectado por hipodoncia en los individuos de origen asiático (Endo, Ozoe, Kubota, Akiyama y Shimooka, 2006) frente al 2Pmi que ocupa ese puesto, no sólo en los de origen europeo como ya hemos dicho, sino también en los afroamericanos (Salinas y Jorgenson, 1974). Asimismo son más frecuentes en los sujetos caucásicos que en los orientales otras anomalías incluidas en los PAD, entre ellas el retraso eruptivo (Daugaard et al., 2010; Wasserstein et al., 2004) y algunas malposiciones y trastornos de la erupción (Matteson et al., 1982; Shalish et al., 2009). También se ha demostrado variabilidad interétnica en la infraoclusión, que resulta, por ejemplo, más común en los niños kurdos que en los norteamericanos (Koyoumdjisky-Kaye y Steigman,

1982) y es más infrecuente en los niños italianos (Tollaro, Mitsi, Antonini, Vichi y Bassarelli, 1979).

No disponemos de datos sobre posibles diferencias interétnicas en cuanto a la desviación distoangular del 2Pmi. De los escasos estudios realizados sobre esa anomalía, la mayoría, al igual que el nuestro, están hechos en pacientes caucásicos (Baccetti, 1998a; Shalish et al., 2002; Navarro et al., 2014). El de Kure y Arai (2015) se realizó con una muestra homogénea de pacientes japoneses y el de Garib et al. (2009) en una muestra heterogénea de pacientes caucásicos, afroamericanos y orientales; en ninguno de ellos se mencionan las frecuencias en las diferentes etnias.

7.3. Agenesia del 2Pmi

Recientemente Rakhshan (2013) ha publicado un meta-análisis sobre los factores que sesgan los estudios epidemiológicos sobre agenesias dentarias. Siguiendo también a Baccetti (1998a) no analizamos la frecuencia de las anomalías evaluadas en esta investigación en la población de pacientes de la que se extrajeron las muestras porque no era un aspecto importante para responder a los objetivos de este estudio y porque realmente las cifras obtenidas no se podrían comparar con los datos de prevalencia de hipodoncia de los 2Pmi de otras investigaciones; en primer lugar por la heterogeneidad de la población analizada por los distintos autores, que puede ser población ortodóncica como en nuestro caso, población general o pacientes dentales de otras características. Además en muchas de las grandes series de poblaciones ortodóncicas por lo general sólo se ofrecen datos sobre agenesias de “uno o más premolares inferiores”. Únicamente se cuantifican a veces de forma independiente las agenesias de un sólo premolar inferior, bien de forma aislada o bien con otras agenesias pero con presencia del antímero. Así Stritzel et al. tras analizar una muestra de niños de ambos sexos, señalan que la forma más común de agenesia de los 2Pmi es la que afecta a un solo premolar

y la menos frecuente la que afecta a tres (Stritzel, Symons y Gage, 1990). Por su parte Bergstrom (1977) en una muestra de 2.589 niños de 8 a 9 años refiere que 143 niños presentaban agenesia de uno o ambos 2Pm, siendo bilateral en el 60% de los casos. Pero la mayoría de las series dan una información menos concreta: por ejemplo, Symmons et al. afirma que en su muestra de 5.127 pacientes un 3,4% presentaban agenesia de los 2Pmi (Symons, Stritzel, Stamatiou, 1993). Por su parte Grahnén (1956) comunica que el 2,8% de una muestra de 1.006 escolares suecos presentaban agenesia de “al menos” un 2Pmi.

Los análisis comparativos de frecuencias se enfrentan con otras limitaciones. Incluso si nos ceñimos a analizar sólo aquellos estudios realizados en poblaciones ortodóncicas y de una sola etnia, hay que tener en cuenta otras características vinculadas con el tipo de patología estudiada en cada consulta. Por ejemplo, en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz donde se tratan pacientes complejos procedentes de los departamentos de Cirugía Maxilofacial, pediatría etc puede haber más casos de determinadas patologías que se asocian frecuentemente con agenesias como fisuras labiopalatinas, síndromes o trastornos eruptivos graves que en consultas privadas donde se estudian por lo general niños sanos con maloclusiones más convencionales. Ciertamente uno de los criterios de selección de nuestra muestra fue precisamente que el paciente no presentara síndromes generales o enfermedades sistémicas que se acompañan de agenesias, un criterio que se especifica o queda implícito en la mayor parte de los estudios. Sin embargo nuestra fuente presenta la peculiaridad de incluir un número significativo de pacientes con patología interdisciplinar quirúrgica (impactaciones dentarias y otros trastornos eruptivos), agenesias múltiples no sindrómicas etc lo que podría modificar la composición de nuestra muestra con respecto a las de otros autores. Además hay que tener en cuenta que nos encontramos ante una patología familiar, por lo que la agrupación de varios miembros de una misma familia con esa patología en la misma clínica puede aumentar la proporción de casos.

7.4. Desviación distoangular del 2Pmi

En esta investigación no hemos analizado la prevalencia de la desviación distoangular del 2Pmi por las razones que hemos aducido con anterioridad, pero no es una anomalía infrecuente. Ya en a comienzos de los 70, Stemm (Stemm, 1971) evaluó las radiografías panorámicas de una muestra de 181 pacientes y encontró que 29 presentaban inclinación distal del 2Pmi, 12 inclinación mesial y 24, agenesia, lo que le llevó a concluir que las desviaciones eruptivas del 2Pmi –la inclinación distoangular y en menor medida la mesioangular– eran anomalías relativamente comunes Sin embargo en los estudios más recientes no hemos encontrado información sobre la frecuencia de esa alteración en la población general u ortodóncica (Baccetti, 1998a; Shalish et al., 2002; Navarro et al., 2014; Kure y Arai, 2015). Únicamente Garib et al., (2009) hablan de un 0,2% de casos con desviación distoangular del 2Pmi en la “población de referencia”, refiriéndose como tal a la de Matteson et al. (1982). En nuestra opinión podría tratarse de un error ya que Matteson cifra en el 0,2% la frecuencia de inclinaciones extremas conducentes a la impactación, no la frecuencia de desviaciones eruptivas menos graves.

Para determinar el grado de inclinación distoangular del 2Pmi, en esta investigación hemos utilizado el método de Shalish (2002) que consiste en medir en la radiografía panorámica el ángulo distal θ entre el eje longitudinal del 2Pmi y la tangente al borde inferior de la mandíbula (plano mandibular). Ciertamente el plano mandibular no es una línea anatómica exacta, pero se traza más fácilmente que otras referencias que se han propuesto como la cresta alveolar, la línea de contacto de los dientes, el borde anterior de la rama de la mandíbula y el contorno del nervio dentario (Wasserstein et al., 2004). El plano mandibular es un referente estable en la cefalometría si la radiografía se ha obtenido adecuadamente, de forma que el ángulo θ depende exclusivamente de la inclinación del 2Pmi. No sucede lo mismo con otras determinaciones que se han propuesto y que dependen de otros

referentes inestables que pueden influir sobre la medición, dando lugar a errores en el diagnóstico.

Por ejemplo Baccetti junto con el ángulo θ de Shalish introduce el ángulo γ premolar-molar, que es el formado entre el eje longitudinal del 2Pmi y el del primer molar permanente (Baccetti et al., 2010). Sin embargo ese ángulo γ depende tanto de la inclinación del premolar como de la del molar. De esa forma, con una misma desviación distoangular del premolar podemos tener ángulos γ distintos.

También presenta esa misma dependencia de la posición del molar una tercera determinación que realiza Bacetti y que consiste en el punto de intersección del eje del 2Pmi con el borde mesial del primer molar adyacente. En algunos estudios como el de Kure y Arai (2015) y el de Navarro et al. (2014) se utilizan las tres mediciones propuestas por Bacetti, mientras que en otros como el de Garib et al. (2009) vuelve a utilizarse únicamente el ángulo θ de Shalish (2002).

La precisión de las medidas angulares en la radiografía puede verse afectada también por otros factores tales como la rotación o inclinación de la cabeza y el canteo lateral del plano oclusal (Stramotas, Geenty, Petocz y Darendeliler, 2002; Mckee, Glover, Williamson, Lam, Heo y Major, 2001). Sin embargo el grado de distorsión como consecuencia de esos factores afecta menos a los dientes posteriores y concretamente al 2Pmi (Wasserstein et al., 2004). En cualquier caso nosotros sólo empleamos radiografías panorámicas con un máximo control de calidad en origen.

En la presente investigación no se estableció un determinado ángulo θ como límite entre lo normal y lo patológico, sino que se comparó la desviación distoangular entre casos y controles. En otros estudios se define como angulación distoangular anómala del 2Pmi todo ángulo distal del eje del premolar con el plano mandibular inferior a 75% y de algún modo se dividen los sujetos de la muestra entre “normales” y “patológicos” con respecto a esa alteración (Shalish et al., 2002; Wasserstein et al., 2004;

Shalish, Will y Shustermann, 2007). Consideramos que nuestro tipo de diseño era ventajoso ya que sabemos que los 2Pmi en condiciones normales presentan un cierto grado de desviación eruptiva que se va autocorrigiendo hasta que el premolar erupciona, casi siempre de forma espontánea, tal como demostraron Wasserstein et al. (2004). Estos autores analizaron el desarrollo del germen del 2Pmi en una muestra de 101 pacientes mediante dos panorámicas obtenidas secuencialmente con al menos 9 meses de diferencia y observaron que en los estadios más precoces de la formación del germen se produce con mucha frecuencia una inclinación según su eje longitudinal. Esa desviación eruptiva, que es a distal en el 56,5% de los casos y a mesial en el 25%, se va autocorrigiendo, aunque es mayor cuando existe retraso eruptivo. Por otra parte, la persistencia de una desviación importante es muy poco común en la población general, afectando a apenas el 0,2% de los individuos (Matteson et al., 1982). Se entiende así que el establecimiento de un límite entre lo normal y lo patológico, por ejemplo en 75°, tendría que aplicarse a un determinado estadio de desarrollo del germen en todos los pacientes de la muestra porque, después de ese estadio, dientes que han mostrado una marcada inclinación con ángulos inferiores a 75°, podrían haberse enderezado espontáneamente mostrando angulaciones ya normales. Esa limitación no existe cuando comparamos los casos con distintos estadios de desarrollo con sus correspondientes controles en el mismo estadio de tal como se hizo en nuestra investigación.

7.5. Análisis de asociaciones entre anomalías

Un aspecto importante de la investigación en el campo de los PAD es la búsqueda de nuevas asociaciones entre las distintas anomalías ya descritas y eventualmente con otras nuevas entidades que pudieran relacionarse por primera vez. El objetivo último de esta búsqueda es siempre confirmar la existencia de una relación genética común, que en el caso de nuestro estudio prestaría un soporte adicional a la consideración de la inclinación distoangular del 2PmMb como miembro de “pleno derecho” de los PAD.

Las anomalías que se han asociado con la agenesia del 2Pmi son varias: agenesia de otros dientes y en concreto del incisivo lateral superior y los cordales, microdoncia de los incisivos laterales, canino maxilar incluido por palatino y retraso del desarrollo dentario e infraoclusión de dientes temporales (Garib et al., 2009; Baccetti, 1998b). Más infrecuentemente se han comunicado otras asociaciones con anomalías tales como la erupción ectópica del primer molar maxilar permanente o las hipoplasias del esmalte (Baccetti, 1998a). De todas ellas nosotros hemos evaluado las de la agenesia de un 2Pmi, además de con otras agenesias, con la desviación distoangular del antímero no erupcionado, con la infraoclusión del molar temporal antecesor y con la rotación del antímero.

7.5.1. Asociación de agenesia de un 2Pmi con desviación distoangular del antímero no erupcionado

La literatura recoge apenas cuatro investigaciones fundamentales en las que se analiza el grado de inclinación distal del 2Pmi no erupcionado en pacientes con agenesia del contralateral (Shalish et al., 2002; Garib et al., 2009; Navarro et al., 2014; Kure y Arai, 2015) y sus resultados coinciden básicamente con los nuestros: es decir, se observa en todas ellas una mayor distoangulación en los sujetos experimentales que en los controles. Hay que señalar que nuestro estudio se inició antes de la publicación de dos de esas investigaciones que la literatura ha recogido en los años 2014 y 2015 (Navarro et al., 2014; Kure y Arai, 2015), a pesar de lo cual mantiene las ventajas metodológicas que nos habíamos propuesto como uno de los principales objetivos de esta tesis y que se argumentan en esta discusión.

En el año 2002 Miriam Shalish y colaboradores estudian la asociación de agenesia de un 2Pmi con desviación distoangular de su antímero, para lo cual seleccionan una pequeña muestra de 17 pacientes, 9 niñas y 8 niños, con agenesia de un P2mi y presencia del contralateral no erupcionado junto con un grupo control de otros 17 pacientes de edades y sexos comparables pero sin agenesias. Las edades de estos pacientes eran de 10 a 15 años y todos ellos eran de origen caucásico. Mediante un método de medición

propio, encuentran una diferencia de 10° en la inclinación distoangular del germen del 2PmMb entre las muestras experimental y control, que es estadísticamente significativa ($P = 0,003$). Su conclusión es que estos hallazgos:

“identifican un nuevo fenotipo de desarrollo dental que añadir a la evidencia acumulada en favor de un mecanismo genético común para los PADs” (Shalish, 2002)

Si bien es cierto que la muestra de Shalish et al. es bastante pequeña –tres veces inferior a la nuestra– esa investigación es fundamental porque analiza por primera vez de forma sistemática una asociación apenas referida. Además en ella se describe el método de medición de la desviación eruptiva del 2Pmi que se utilizará prácticamente en todos los demás trabajos sobre el tema, incluida esta tesis.

Sin embargo en ese estudio, en contraste con el nuestro y los otros tres que vamos a discutir a continuación, se evalúa únicamente la asociación de agenesia de un 2Pmi con inclinación del germen de su antímero, sin abordar otras posibles asociaciones.

En 2009, Garib y colaboradores estudian una muestra multiétnica de 203 niños brasileños con agenesia de al menos un 2Pmi para buscar diversas anomalías dentarias asociadas, entre las que figura también la desviación distoangular de los 2Pmi.

Estos autores no utilizan, como nosotros, un grupo control, sino que comparan sus hallazgos con las correspondientes prevalencias de cada anomalía en “muestras de referencia” y a este respecto la falta de uniformidad étnica, como los propios autores reconocen, puede constituir una limitación metodológica. Por otra parte la muestra experimental utilizada en ese estudio tiene un rango de edades muy amplio –de 8 a 22 años– y aunque los autores la dividen en dos submuestras estableciendo un punto de corte en los 14 años, para poder determinar con certeza si existe o no

agenesia de cordales y otro a los 10 para evaluar los posibles casos de inclusión de caninos maxilares, la valoración de la inclinación distoangular del 2PmMb se realiza sorprendentemente en toda la muestra de pacientes. Eso significa que, teniendo en cuenta el rango de edades, esa muestra total podría incluir, junto con una subpoblación de niños en dentición mixta, un número indeterminado de sujetos con los dos 2Pmi totalmente erupcionados, ya que es difícil imaginar un retraso eruptivo con el germen en desarrollo –sin impactación– que siga evolucionando después de los 15 años.

Garib et al. (2009) encuentran que el 7,9% de los pacientes de la muestra experimental presentan inclinación distoangular del 2Pmi frente al 0.20% en la población de referencia (la de Matteson, que como hemos dicho se refiere a desviaciones extremas), lo que supone un incremento de 40 veces. Su conclusión es que *“la angulación distal de los 2PM representa un fenotipo diferente del mismo defecto genético que produce las agenesias, respondiendo a los mismos mecanismos genéticos que la agenesia del 2Pmi”*.

En el trabajo de Garib et al. (2009) se evalúan además posibles asociaciones de la agenesia de un 2Pmi con otras agenesias, microdoncia de incisivos laterales superiores, infraoclusión de molares temporales, dientes supernumerarios y otros dos tipos de desviaciones eruptivas: caninos superiores incluidos por palatino e inclinación mesial de los segundos molares mandibulares. Es decir, estos autores analizan, entre otras, dos de las anomalías que se evalúan en esta tesis –la infraoclusión y otras agenesias– pero no así la rotación del germen del premolar. Sus resultados ponen de manifiesto una frecuencia significativamente superior de todas las anomalías evaluadas en la muestra experimental con respecto a la población general, con la única excepción de los dientes supernumerarios.

Por otra parte constatan que la inclinación distoangular del 2PmMb se asocia, no sólo con la agenesia del premolar contralateral, sino también con la de los segundos premolares maxilares aunque con menor

frecuencia: Mientras que sólo 25% de los sujetos con angulación distal del 2Pmi presentan agenesia de algún segundo premolar superior, esa proporción alcanza el 75% cuando la agenesia afecta al 2Pmi. En nuestra investigación analizamos la asociación de la agenesia de un 2Pmi con otras agenesias en general sin especificar diferencias individuales o sectoriales.

Como ya hemos comentado, el estudio objeto de la presente tesis se inició cuando sólo se habían publicado el trabajo clásico de Shalish et al. (2002) y el de Garib et al. (2009), es decir, abordamos un tema realmente muy poco estudiado. En los últimos dos años han visto la luz otras dos investigaciones dirigidas a confirmar los resultados de la investigación pionera de Shalish.

Recientemente Joana Navarro y colaboradores (2014) aplican el método de medición de Shalish et al. (2002) junto con las determinaciones adicionales introducidas por Baccetti et al. (2010) para estudiar su muestra de 38 pacientes ortodóncicos españoles de etnia caucásica con agenesia de un 2Pmi y presencia de su antímero y un grupo de 82 controles sin agenesias. Estos autores encuentran una disminución del ángulo distal del premolar de $9,5^{\circ}$ y un incremento del ángulo premolar-molar de $13,2^{\circ}$ en los sujetos experimentales frente a los controles como expresión de una inclinación distoangular del 2Pmi mayor en los casos que en los controles.

El rango de edades de los pacientes de la muestra de Navarro y colaboradores, de 8 a 15 años, es mayor que el de la nuestra nuestro que es 7,92 a 12,75 pero, a diferencia de lo que sucede en el trabajo de Garib et al. (2009), en ese estudio se especifica que todos los sujetos conservaban el segundo molar temporal en el lado contralateral a la agenesia. Es decir, los autores se aseguran de que el 2Pmi cuya inclinación se va a medir se mantiene sin erupcionar en la totalidad de los pacientes, aunque algunos de ellos pudieran estar afectados por retraso eruptivo.

En nuestro estudio buscamos una mayor uniformidad en cuanto a la edad cronológica de los pacientes incluidos en las muestras, eliminando así aquellos con un retraso del desarrollo dentario muy significativo. Los individuos con retraso madurativo podrían de algún modo pertenecer a un “subgrupo distinto” precisamente por esa característica en la cronología del desarrollo y la erupción, lo que restaría validez a las conclusiones sobre una asociación limitada a determinadas anomalías consideradas en nuestra investigación y que no incluían el retraso eruptivo.

De hecho Navarro y col evalúan precisamente el retraso generalizado del desarrollo dentario asociado con la agenesia del 2Pmi: Para determinar el estadio de desarrollo dentario aplican el método de Haavikko (1970) y demuestran que la edad dentaria de los sujetos de su muestra experimental está retrasada 0,5 años con respecto a la de los controles. Esta observación confirma los hallazgos de Wasserstein et al. (2004) y Daugaard et al. (2010) que encontraron también un claro retraso en el desarrollo en los pacientes con agenesia de los 2Pm. Navarro y col concluyen que la agenesia de los 2Pmi, la inclinación distal de los mismos en el periodo pre-eruptivo y el retraso en el desarrollo dentario forman parte de un patrón de anomalías dentarias genéticamente relacionadas.

En 2015, Kure y Arai realizan una doble investigación en pacientes japoneses evaluando la inclinación mesiodistal del 2Pmi no erupcionado en dos muestras distintas. La primera de ellas está constituida por 22 pacientes que presentan agenesia del premolar contralateral (7 niños y 15 niñas con un rango de edades entre 8,1 y 13,6 años). La segunda está formada por 36 pacientes con agenesia de un incisivo inferior con presencia de los dos 2PmMb (10 niños y 26 niñas con un rango de edades entre 7 y 12,1 años). Es decir, por una parte reproducen en la primera submuestra el planteamiento de Shalish et al. (2002) y por otra evalúan la asociación de agenesia de un incisivo inferior con la desviación eruptiva del 2Pmi en la segunda.

Utilizan como correspondientes controles sendos grupos de 22 y 36 sujetos respectivamente que no presentan ninguna agenesia (a excepción de algún cordal) con edades y sexos comparables. Seleccionan sus casos retrospectivamente a partir de los registros de 5000 pacientes del Departamento de Ortodoncia de su institución. Se trata por tanto de muestras con una fuente claramente definida, con edades muy similares a las de las nuestras y obtenidas de forma similar a partir de registros informatizados muy numerosos. En este estudio se utiliza también el método de Shalish para determinar el ángulo distal (Shalish et al., 2002) y el de Baccetti y colaboradores para determinar el ángulo premolar-molar (Baccetti, 2010).

En el primer grupo de pacientes con agenesia unilateral de un 2Pmi, Kure y Arai observan una reducción del ángulo de inclinación distal del premolar contralateral de $12,3^\circ$ y un incremento del ángulo premolar-molar de $13,3^\circ$ con respecto a los controles, un hallazgo similar al nuestro que pone también de manifiesto el aumento de la inclinación distoangular del 2Pmi en los casos respecto a los controles. Por el contrario en el segundo grupo de pacientes con agenesia de un incisivo inferior no encuentran diferencias significativas en esos dos parámetros con respecto a los controles.

Estos autores concluyen que:

“En pacientes japoneses hay razones para apoyar la existencia de una relación entre la agenesia de un 2Pmi y la inclinación distoangular del germen del contralateral, pero no así entre tal inclinación y la agenesia de un incisivo inferior” (Kure y Arai, 2015).

Así mismo afirman que los factores implicados en el control genético de la agenesia del 2Pmi y el incisivo inferior podrían no ser los mismos, aunque consideran que sus resultados a ese respecto necesitarían confirmación.

En principio nuestra investigación, hecha con una muestra mayor que las de Shalish et al., Navarro et al. y Kure y Arai y especificando claramente

las características de los sujetos (edad cronológica entre 7,92 y 12,75 y dentición mixta), respalda los hallazgos de esos estudios en lo que se refiere a la relación entre agenesia de un 2PmMb y la inclinación distoangular de su antímero, lo cual nos debería llevar a la misma conclusión: la existencia de una dependencia genética común para explicar la etiología de ambas alteraciones vinculadas.

No obstante algunos autores han defendido que la inclinación distoangular del 2Pmi no estaría mediada por factores genéticos, sino que podría responder a una interferencia de carácter simplemente mecánico producida por la pérdida prematura del molar temporal correspondiente. Concretamente Matteson et al. ya en el año 1982 habían apoyado esa tesis. Como contraargumento a estas teorías mecánicas hay que mencionar la investigación de Wasserstein et al. (2002), y Shalish et al. (2002), publicada 20 años después de la de Matteson et al. (1982). Estos autores evaluaron las radiografías panorámicas de 85 niños que habían perdido un segundo molar temporal mandibular para comprobar si la posición axial del 2Pmi sucesor no erupcionado dependía o no de la presencia de aquel. Para ello midieron el grado de inclinación del premolar no erupcionado en el lado en que se había producido la pérdida prematura de un segundo molar temporal usando como control el antímero del mismo paciente que conservaba su antecesor. Aunque detectaron una pequeña diferencia entre los dos lados, ésta no alcanzaba significación estadística, lo que sustentaba la hipótesis de que los cambios en la inclinación del 2Pmi no erupcionado responden más a factores genéticos que ambientales.

7.5.2. Asociación de agenesia de un 2Pmi y otras agenesias

Los datos obtenidos en nuestro estudio con respecto a la posible asociación entre la agenesia de un 2Pmi y la de otros dientes, no alcanzaron significación como para poder confirmarla. Estos hallazgos contrastan con los de Garib et al. (2009) que encontraron que el 21% de los sujetos de su muestra de 203 pacientes con agenesia de un 2Pmi presentaba agenesia de otros dientes excluyendo los cordales, frente a un 5% en su población de

referencia. El 16% presentaba agenesia de uno o ambos incisivos laterales frente al 2% en la población de referencia.

7.5.3. Asociación de agenesia de 2Pmi e infraoclusión de molares temporales

El estudio de una posible asociación entre la infraoclusión de los molares temporales y la agenesia de los 2Pmi ha despertado algunas controversias:

En nuestro estudio, los pacientes con agenesia de un 2Pmi mostraban infraoclusión del segundo molar temporal correspondiente con una frecuencia significativamente superior a la observada en los controles que no tenían agenesia.

La interpretación de este hallazgo podría ser que, o bien la infraoclusión comparte una etiopatogenia común con la agenesia, o que la discrepancia vertical del molar temporal es una simple consecuencia espacial y funcional de la falta del premolar sucesor que no “empujaría” a su antecesor desplazándolo de su espacio natural hasta su exfoliación natural.

Ya Kuroi, en una investigación pionera publicada a principios de la década de los 80 (Kuroi, 1981) había comunicado un aumento de la prevalencia de infraoclusión de molares temporales entre los familiares de sujetos afectados por ese mismo trastorno. Este se asociaba además con agenesia de segundos premolares, erupción ectópica de los primeros molares permanentes superiores y desviación eruptiva de los caninos mostrando todo ello tendencia a la agrupación familiar. Por su parte Hoffmeister (1977) había encontrado que 69 de los 80 pacientes de una familia con diversas anomalías asociadas seguida durante tres generaciones, presentaban infraoclusión de molares temporales. A su vez Lai y Seow (1989) encontraron que en una muestra de pacientes con distintas agenesias el 65.7% presentaban infraoclusión. Por su parte Baccetti (1998b) encuentra que el 18% de su muestra de pacientes con agenesia de 2Pmi presentaban

infraoclusión confirmando los hallazgos de un estudio previo donde esa cifra alcanzaba el 22% (Baccetti, 1998b; Tollaro et al., 1995). En la serie de Garib et al. (2009) el 24,6% de los pacientes presentaban infraoclusión frente al 8,9% en su población de referencia. Hay que comentar de nuevo aquí que esta muestra de Garib incluía pacientes entre 8 y 22 años y que por tanto se estaba analizando la frecuencia de una anomalía que desaparece al exfoliarse en diente afectado, algo que pudo haber sucedido en los pacientes de mayor edad. Bjerklin et al. (1992) encontraron también una asociación recíproca entre agenesia de premolares e infraoclusión de molares temporales que fué confirmada posteriormente en una muestra mayor (Bjerklin y Bennett, 2000).

Shalish et al., en una muestra de 99 pacientes, 43 norteamericanos y 56 israelíes (54 mujeres, 45 varones, rango de edades de 8 a 15 años), analizaron la asociación de infraoclusión de al menos un molar temporal diagnosticada en radiografías con agenesias de otros dientes, microdoncia de incisivos laterales, caninos incluidos e inclinación distoangular del 2Pmi utilizando como control muestras de referencia para cada anomalía. En este estudio se consideraba infraoclusión la discrepancia vertical entre el reborde marginal del molar temporal infraocluido y el del primer molar permanente adyacente de al menos 1 mm, siendo leves las discrepancias entre 1 y 2 mm, moderadas entre 2 y 5 y graves las superiores a 5 mm. El diente más afectado era el 2Pmi que presentaba algún grado de infraoclusión en 98 de los 99 pacientes. Todas las anomalías eran significativamente más frecuentes (de dos a seis veces más) en la muestra experimental con infraoclusión que en los grupos de referencia. Shalish y colaboradores concluían que la infraoclusión debería alertar sobre el posterior desarrollo de otras anomalías. (Shalish et al., 2010). Más tarde ese mismo grupo (Shalish et al., 2014) retoma el tema de la infraoclusión de molares temporales y sus posibles asociaciones con otras anomalías, pero en este caso los investigadores se centran en el fenotipo de infraoclusión grave denominada submersión. En una muestra de 24 pacientes ortodóncicos con una submersión superior a 5 mm encontraron una frecuencia de agenesias –incluida la del antecesor del molar infraocluido– 5 veces superior a los

valores de referencia, de microdoncia de incisivos laterales 6 veces superior y de caninos incluidos doce veces superior. La frecuencia de distoangulación del 2Pmi quintuplicaba los valores de referencia. Es decir, esos autores comprobaron que la frecuencia de asociación de las submersiones graves con otras anomalías era claramente superior a la observada con fenotipos de infraoclusión más leves. De hecho concluyeron que la submersión podría no ser exactamente una entidad idéntica a la infraoclusión convencional (Shalish et al., 2010).

Parecen, pues, muy abundantes los hallazgos que apoyan la hipótesis de una etiología genética común a la infraoclusión y la hipodoncia. Sin embargo también hay quienes han defendido teorías mecánicas, argumentando que la falta del premolar subyacente condiciona la anquilosis del antecesor temporal que queda progresivamente sumergido en el hueso alveolar (Biederman, 1968).

Otros autores simplemente no encuentran una relación entre infraoclusión y agenesia de premolares, no coincidiendo así con nuestros hallazgos. Tal es el caso de Odeh y colaboradores, los cuales realizaron una investigación publicada muy recientemente para evaluar posibles asociaciones de la infraoclusión con otras anomalías (Odeh et al., 2015). Mientras que confirmaron la asociación con la desviación eruptiva de los caninos, la microdoncia y la agenesia de incisivos laterales, la descartaron con la agenesia de premolares.

Es importante mencionar que en nuestra investigación se analizó únicamente la infraoclusión del segundo molar temporal correspondiente a la agenesia en comparación con el mismo molar de los sujetos control que no tenían agenesia. En este sentido hay que mencionar el trabajo de Bjerklin y Bennett (2000) que estudiaron durante varios años la evolución de los segundos molares temporales en 41 sujetos que presentaban agenesia de uno o ambos 2Pmi (total= 59 2Pmi agénésicos). Al principio del estudio tenían de 11 a 12 años y al final una media de 20,5 años. Se investigó por una parte el patrón de reabsorción radicular de los molares temporales así

como la posible existencia de infraoclusión y su eventual infraoclusión. En la primera determinación, a los 11-12 años, algo menos del 20% de los niños presentaban infraoclusión de 1 mm o más; como algunos de los molares temporales fueron extraídos durante el periodo de observación, los autores establecen sus conclusiones con cierta reserva pero afirman que después de los 20 años no aumenta ni la infraoclusión ni la reabsorción radicular, lo cual tiene un gran interés de cara al plan de tratamiento a medio y largo plazo.

7.5.4. Asociación de agenesia de un 2Pmi y rotación del antímero

En la presente investigación se observó que el germen del 2Pmi de los sujetos con agenesia del contralateral presentaba además rotación con una frecuencia significativamente superior a la que se observaba en el 2Pmi correspondiente de los sujetos controles.

Al igual que la rotación, también se observan otras alteraciones posicionales genuinas de algunos dientes asociadas sin una causa aparente con algunas alteraciones que forman parte de los PAD. Así, la transposición del canino mandibular con el incisivo lateral adyacente se acompaña de rotación mesiolingual del incisivo implicado sin que dicha malposición pueda ponerse en relación con falta de espacio o con un exceso de presión por parte de otros dientes (Peck S. et al., 1998).

También se observan rotaciones sin justificación aparente en los caninos incluidos por palatino (Peck S. et al., 1994) y en las transposiciones maxilares –en este caso rotación mesiovestibular– (Peck L. et al., 1993). Tales rotaciones presentes en estos trastornos constitutivos de los PAD se han atribuido a alteraciones del sistema de inserción periodontal que estarían condicionadas genéticamente (Peck et al., 1998).

Es importante señalar que cuando hablamos de rotación de un diente nos estamos refiriendo al giro del mismo en torno a su eje mayor de y decimos eso porque se ha utilizado erróneamente ese término de rotación

cuando se ha querido hacer referencia a la inclinación mesioangular o distoangular, usando ambas denominaciones de manera indistinta (Wasserstein et al., 2004).

7.6. Por qué no se analizan en esta investigación otras posibles asociaciones evaluadas en otros estudios

En esta investigación no se estudió la asociación mencionada por otros autores entre el canino maxilar incluido por palatino y la agenesia del 2Pmi debido a que, de acuerdo con Ericson y Kurol (1986) el tratar de determinar radiográficamente la vía anómala de erupción del canino superior en niños de menos de 10 años generalmente es de escaso valor. Según eso, hubiéramos tenido que extraer de nuestra muestra un subgrupo que incluyera exclusivamente los niños mayores de esa edad (entre 10 y 13 años), lo que reduciría el tamaño muestral. Eso es precisamente lo que hicieron Garib et al. (2009) para evaluar la desviación eruptiva del canino superior en su serie multiétnica de 203 pacientes de 8 a 22 años, de la cual eliminaron todos los que tenían menos de 10 años, con lo que su muestra se redujo a 185 pacientes.

El grupo de Shalish por una parte (2009) y casi simultáneamente el de Baccetti (2010) comunicaron la asociación de canino maxilar incluido por palatino y desviación eruptiva del 2Pmi. Poco antes la propia Miriam Shalish y sus colaboradores (2007) habían comunicado la asociación de desviación distoangular del 2Pmi no erupcionado con fisura labiopalatina y caninos incluidos por palatino en pacientes de etnia caucásica. Estos autores especificaban que esa asociación se daba también en pacientes que no presentaban agenesia del premolar contralateral para dejar claro que no se trataba de la relación ya descrita entre el trastorno eruptivo de un 2Pmi y la hipodoncia de su antímero.

Tampoco analizamos por motivos metodológicos una asociación mencionada por otros investigadores entre la agenesia del 2Pmi y la

microdoncia de los incisivos laterales superiores. Por ejemplo Baccetti (1998a) en su estudio sobre asociaciones recíprocas observó que el 18% de los pacientes que tenían agenesia de un 2Pmi presentaban además microdoncia de uno o ambos incisivos laterales superiores y que el 42% de los que tenían esa microdoncia presentaban también agenesia del 2Pmi. Por su parte Garib et al. (2009) comprobaron que la frecuencia de microdoncia del incisivo lateral superior entre los pacientes con agenesia del 2Pmi era 8 veces superior a la de su población de referencia. Sin embargo sabemos que aunque los incisivos laterales superiores erupcionan por término medio entre los $8 \pm 1,06$ años en niñas y $8,32 \pm 1,06$ en niños (Bravo, 2003), cuando existe retraso madurativo, la erupción del incisivo lateral se puede retrasar incluso varios años. La microdoncia del incisivo no erupcionado no siempre se diagnostica con fiabilidad en la radiografía panorámica. Por ejemplo, una rotación de 90 grados del germen puede llevar al diagnóstico erróneo de microdoncia. Para poder establecer con total certeza la presencia de microdoncia de un incisivo lateral en nuestra muestra tendríamos que haber eliminado aquellos pacientes en los que dicho diente no hubiera erupcionado, lo que mermaría el tamaño muestral.

No consideramos tampoco reevaluar otras asociaciones que habían sido previamente descartadas en estudios suficientemente sólidos, sobre todo la que podría darse entre diversas anomalías incluidas en los PAD y los dientes supernumerarios (Bacetti, 1998a; Garib et al, 2009). Con respecto a esta última asociación se han publicado algunas series pequeñas de pacientes que presentaban simultáneamente agenesias y dientes supernumerarios (Ranta, 1988; Gokkaya y Kargul, 2015) una de ellas estudiada en la Unidad de Ortodoncia de la Fundación Jiménez Díaz (Varela, Arrieta y Ventureira, 2009). Por lo general los autores de esos trabajos no han considerado que existiría una etiología genética común responsable de ambos trastornos del número de dientes, sino que podría tratarse de algún defecto adquirido en el periodo embrionario.

7.7. Interpretación de los PADs y su importancia para el diagnóstico y el plan de tratamiento

En realidad, la mayoría de las anomalías que forman parte de los PAD no tienen una gran trascendencia clínica, e incluso pueden no requerir un tratamiento específico. La clave práctica de su interpretación es que aquellas alteraciones que se manifiestan más precozmente deben alertar sobre la posible aparición o desarrollo de otras que se hacen patentes más tarde (Shalish et al., 2002). El clínico podrá ejercer así un seguimiento más estrecho del caso, reconocer el grado de complejidad del problema, diseñar las estrategias profilácticas e interceptivas adecuadas e informar a los padres de que la maloclusión del niño puede tener componentes no aparentes por el momento que exijan un plan de tratamiento abierto y un procedimiento más largo.

Por ejemplo, una de las anomalías que hemos analizado en esta investigación, la infraoclusión de los molares temporales, a menos que sea muy importante y se asocie con una inclinación excesiva de los dientes adyacentes, casi siempre se resuelve espontáneamente cuando existe un premolar sucesor (Lindquist, 1980; Shalish et al., 2010). En caso de que la infraoclusión se asocie con agenesia del premolar sucesor no siempre es fácil responder a los padres a la pregunta de si el molar temporal durará siempre o si en cualquier caso conviene extraerlo. Por lo general serán las circunstancias vinculadas al plan de tratamiento de la maloclusión lo que va a condicionar la decisión de mantenerlo o no ya que estos molares infraocuidos no suelen exfoliarse espontáneamente (Bjerklin y Bennett, 2000). Ahora bien, si se observa infraoclusión de los molares temporales o retraso eruptivo en un niño en dentición temporal o mixta precoz, se deberán descartar otras alteraciones del desarrollo dentario tales como microdoncia de incisivos laterales o incluso agenesia de bicúspides que sólo se harán evidentes a medida que progrese el recambio dentario. Asimismo habrá que pensar en la posibilidad de que se manifieste más adelante retraso

madurativo de la dentición permanente o un trastorno de la erupción o de la posición de los caninos u otros dientes.

Tampoco tienen trascendencia clínica *per se* otras dos anomalías evaluadas en nuestro estudio: la angulación distoangular de 2Pmi no erupcionado y su rotación, cuya evolución espontánea es favorable en casi la totalidad de los casos (Wasserstein et al., 2004). Sin embargo esta anomalía, como hemos dicho en el caso de la infraoclusión, nos pone sobre la pista de otras que sí pueden condicionar maloclusiones graves o tratamientos más complejos y prolongados, en particular trastornos eruptivos del canino maxilar. La detección precoz de una desviación incipiente del germen del canino superior amplía las posibilidades de prevención y de tratamiento, con lo que se evita en un porcentaje significativo de casos el desarrollo de la inclusión del canino desviado. Hay que mencionar a este respecto los trabajos de Ericson y Kurol (1988) los cuales demostraron que cuando en niños de 9 o 10 años de edad se detectaba una desviación de la vía eruptiva de uno o ambos caninos permanentes sin que existiera una discrepancia oseodentaria negativa que la justificara, la extracción precoz de los antecesores temporales favorecía la rectificación y erupción espontánea de los caninos desviados. El porcentaje de éxitos con esa acción profiláctica dependía en gran medida de la angulación del eje del canino permanente desviado con respecto al eje vertical central a nivel interincisal y el grado de superposición de su corona sobre las raíces de los incisivos en la radiografía panorámica. También se ha sugerido extraer los primeros molares temporales además de los caninos temporales y en caso necesario expandir el maxilar (O'Neill, 2010).

La vigilancia de las anomalías constitutivas de los PAD que se manifiestan muy precozmente exige con frecuencia la realización de radiografías seriadas al propio paciente y a sus familiares (Shalish et al., 2002), algo que puede generar resistencia en los padres y plantear dudas razonables en los clínicos que no siempre están familiarizados con estos patrones de anomalías asociadas. En efecto, la utilización de exploraciones radiográficas precoces ha sido objeto de controversias entre los odontopediatras, ortodoncistas,

pediatras y radiólogos maxilofaciales debido a los riesgos potenciales de las radiaciones para el niño (Abdelkarim, 2015). Sin embargo cuando se sospecha el diagnóstico de un PAD, la obtención de una radiografía panorámica a edades tempranas está totalmente justificada, más aún si con una cuidadosa anamnesis. se han registrado antecedentes familiares de uno o varios de los componentes de los PAD.

En definitiva, el detectar precozmente aquellas anomalías constitutivas de los PAD que se manifiestan a una edad temprana, como la infraoclusión de molares temporales, la desviación distoangular incipiente del premolar no erupcionado o su rotación, puede ser fundamental. Esas anomalías, aunque con frecuencia carecen de trascendencia clínica y evolucionan favorablemente de forma espontánea, constituyen un marcador capaz de conducir al reconocimiento a tiempo y la posible profilaxis o intercepción de otras alteraciones asociadas más importantes que normalmente se manifestarían más tarde. El carácter presumiblemente genético de los PADs justifica además la búsqueda de posibles anomalías asociadas en familiares de los pacientes afectados.

8. CONCLUSIONES

1. El segundo premolar inferior no erupcionado en los pacientes con agenesia del contralateral mostró una inclinación distoangular significativamente superior a la observada en los sujetos control sin agenesia de ningún premolar inferior.
2. La frecuencia de agenesias de otros dientes excluidos los cordales no fue significativamente mayor en los pacientes con agenesia de un segundo premolar inferior que en los sujetos control sin agenesia de ningún premolar inferior.
3. El segundo premolar inferior no erupcionado en los pacientes con agenesia del contralateral mostró una tendencia a la rotación significativamente superior a la observada en los sujetos control sin agenesia de ningún premolar inferior.
4. El segundo molar temporal correspondiente a un segundo premolar inferior agenésico mostró una mayor tendencia a la infraoclusión que el equivalente en los sujetos control sin agenesia de ningún premolar inferior.
5. La desviación distoangular del segundo premolar inferior no erupcionado cuando existía agenesia del contralateral mostró tendencia a la autocorrección a medida que progresaba el desarrollo del germen.
6. La confirmación de la asociación de la desviación distoangular del germen del segundo premolar inferior no erupcionado con otras anomalías apoya la inclusión de esa alteración eruptiva entre las anomalías constitutivas de los PADs.
7. Los resultados de esta investigación se suman a la evidencia acumulada en favor de una etiología genética compartida de la agenesia de los segundos premolares inferiores, la inclinación distoangular del

segundo premolar inferior no erupcionado, la rotación del mismo y la infraoclusión de molares temporales, entre otras alteraciones incluidas en los PADs.

9. BIBLIOGRAFÍA

Abdelkarim, A. (2015). "Appropriate use of ionizing radiation in orthodontic practice and research". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 147(2), 166-168.

Alexander-Abt J. (1999). "Apparent hypodontia: a case of misdiagnosis". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 116, 321-323.

AlFawaz, S., Fong, F., Plagnol, V., Wong, FS., Fearne, J., Kelsell, DP. (2013). "Recessive oligodontia linked to a homozygous loss-of-function mutation in the SMOC2 gene". *Archives of Oral Biology*, 58, 462-426.

Al-Nimri, KS., Bsoul, E. (2011). "Maxillary palatal canine impaction displacement in subjects with congenitally missing maxillary lateral incisors". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(1), 81-86.

Baccetti, T. (1998a). "A controlled study of associated dental anomalies". *Angle Orthodontics*, 68, 267-274.

Baccetti, T. (1998b). "Tooth rotation associated with aplasia of nonadjacent teeth". *Angle Orthodontics*, 68(5), 471-474.

Baccetti, T. (2000). "Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molars". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 118, 608-610.

Baccetti, T., Leonardi, M., Giuntini, V. (2010). "Distally displaced premolars: a dental anomaly associated with palatally displaced canines". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 138, 318-322.

Bass, TB. (1967). "Observations on the misplaced upper canine tooth". *Dental Practitioner and Dental Record*, 18, 25-33.

Baum, BJ., Cohen, MM. (1971). "Agenesis and tooth size in the permanent dentition". *Angle Orthodontics*, 41(2), 100-102.

Becker, A., Smith, P., Behar, R. (1981). "The incidence of anomalous maxillary lateral incisors in relation to palatally-displaced cuspids". *Angle Orthodontics*, 51(1), 24-29.

Becker, A., Zilberman, Y., Tsur, B. (1984). "Root length of lateral incisors adjacent to palatally-displaced maxillary cuspids". *Angle Orthodontics*, 54(3), 218-225.

Becker, A., Gillis, I., Shpack, N. (1999). "The etiology of palatal displacement of maxillary canines". *Clinical Orthodontics and Research*, 2(2), 62-66.

Bergström, K. (1977). "An orthopantomographic study of hypodontia, supernumeraries and other anomalies in school children between the ages of 8-9 years". *Swedish Dental Journal*, 1, 145-157.

Bicakci, AA., Doruk, C., Babacan, H. (2012). "Late development of a mandibular second premolar". *Korean Journal Orthodontics*, 42(2), 94-98.

Biederman, W. (1968). "The problem of the ankylosed tooth". *Dental Clinics of North America*, 409-424.

Bjerklin, K., Kurol, J., Valentin, J. (1992). "Ectopic eruption of maxillary first permanent molars and association with other tooth and developmental disturbances". *European Journal of Orthodontics*, 14(5), 369-375.

Bjerklin, K., Bennett, J. (2000). "The long-term survival of lower second primary molars in subjects with agenesis of the premolars". *European Journal of Orthodontics*, 22(3), 245-255.

Bloch-Jorgensen, K. (1929). "Retained deciduous molars". *Dental Cosmos*, 71, 1186-1188.

Bravo, LA. (2003). *Manual de ortodoncia*. Madrid, Síntesis.

Brin, I., Becker, A., Shalhav, M. (1986). "Position of the maxillary permanent canine in relation to anomalous or missing lateral incisors: a population study". *European Journal of Orthodontics*, 8(1), 12-16.

Brook, AH. (1984). "A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size". *Archives of Oral Biology*, 29(5), 373-378.

Chhabra, N., Goswami, M., Chhabra, A. (2014). "Genetic basis of dental agenesis--molecular genetics patterning clinical dentistry". *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 19(2), e112-e119.

Cho, SY., Chu, V., Ki, Y. (2012). "A retrospective study on 69 cases of maxillary tooth transposition". *Journal of Oral Science*, 54(2), 197-203.

Cotrina Llorente, MD., Gutiérrez Mosquera, B., García Rosas, S., Llidó Tejedor, B., García-Camba, P., Díaz de Aauri, M., Mahílllo, I., Varela, M. (2011). "Asociación de taurodontismo con hipodoncia: ¿puede incluirse el taurodontismo en los "patrones de anomalías dentarias asociadas?" *Científica Dental*, 8(2), 101-106.

Coupland, MA. (1982). "Apparent hypodontia". *British Dental Journal*, 152, 388.

Cozza, P., Gatto, R., Ballanti, F., Toffol, L., Mucedero, M. (2004). "Case report: severe infraocclusion ankylosis occurring in siblings". *European Journal of Paediatric Dentistry*, 5, 174-178.

Da Silva Filho, OG., de Lauris, RC., Ferrari Júnior FM., Ozawa, TO. (2004). "Delayed formation of a lower second premolar". *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 28(4), 299-301.

Daugaard, S., Christensen, IJ., Kjaer, I. (2010). "Delayed dental maturity in dentitions with agenesis of mandibular second premolars". *Orthodontics and Craniofacial Research*, 13, 191-196.

Demirjian, A., Goldstein, H., Tanner, JM. (1972). "A new system of dental age assesment". *Human Biology*, 45(2), 211-227.

Dewhurst, SN., Harris, JC., Bedi, R. (1997). "Infraocclusion of primary molars in monozygotic twins: report of two cases". *International Journal of Paediatrics Dentistry*, 7, 25-30.

Endo, T., Ozoe, R., Kubota, M., Akiyama, M., Shimooka, S. (2006). "A survey of hypodontia in Japanese orthodontic patients". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 129, 29-35.

Ericson, S., Kurol, J. (1988). "Early treatment of palatally erupting maxillary canines by extraction of primary canines". *European Journal of Orthodontics*, 10, 283-295.

Ericson, S., Kurol, J. (1986). "Radiographic assessment of maxillary canine eruption in children with clinical signs of eruption disturbance". *European Journal of Orthodontics*, 8, 133-140.

Garib, DG., Zanella, NLM., Peck, S. (2005). "Associated dental anomalies: case report". *Journal of Applied Oral Science*, 13, 431-436.

Garib, DG., Peck, S., Gomes, SC. (2009). "Increased occurrence of dental anomalies associated with second-premolar agenesis". *Angle Orthodontist*, 79, 436-441.

Garn, SM., Lewis, AB., Vicinus, JH. (1963). "Third molar polymorphism and its significance to dental genetics". *Journal of Dental Research*, 42, 1344-1363.

Garn, SM., Lewis, AB. (1970). "The gradient and the pattern of crown-size reduction in simple hypodontia". *Angle Orthodontist*, 40(1), 51-58.

Gelbrich, B., Hirsch, A., Dannhauer, KH., Gelbrich, GB. (2015). "Agenesis of second premolars and delayed dental maturation". *Journal of Orofacial Orthopedics*, 76(4), 338-350.

Gomes, RR., Habckost, CD., Junqueira, LG., Leite, AF., Figueiredo, PT., Paula, LM., Acevedo, AC. (2012). "Taurodontism in Brazilian patients with tooth agenesis and first and second-degree relatives: a case-control study". *Archives of Oral Biology*, 57(8), 1062-1069.

Gokkaya, B., Kargul, B. (2015). "Prevalence of concomitant hypo-hyperdontia in a group of Turkish orthodontic patients" *European Archives of Paediatrics Dentistry*. Sep 29. [En prensa]

Grahnén, H. (1956). "Hypodontia in the permanent dentition. A clinical and genetical investigation". *Odontologisk Revy*, 7, Suppl. 3.

Harris, EF., Clark, LL. (2008). "Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(6), 761-767.

Haskova, JE., Gill, DS., Figueiredo, JA., Tredwin, CJ., Naini, FB. (2009). "Taurodontism – a review". *Dental Update*, 36, 235-243.

Havikko K. (1970). "The formation and the alveolar and clinical eruption of the permanent teeth: An orthopantomographic study". *Proceedings of the Finnish Dental Society*, 66, 103-170.

Helpin, ML., Duncan, WK. (1986). "Ankylosis in monozygotic twins". *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 53, 135-139.

Hoffmeister, H. (1977). "Microsymptoms as an indication for familial hypodontia, hyperdontia and tooth displacement". *Dtsch Zahnarztl Z*, 32(7), 551-561.

Hoffmeister, H. (1985). "Undermining resorption of the 2d deciduous molar by the permanent molars as a microsymptom of hereditary dentition disorders". *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 95(2), 151-4.

Hvaring, CL., Øgaard, B., Stenvik, A., Birkeland, K. (2014). "The prognosis of retained primary molars without successors: infraocclusion, root resorption and restorations in 111 patients". *European Journal of Orthodontics*, 36(1), 26-30.

Jacoby, H. (1983). "The etiology of maxillary canine impactions". *American Journal of Orthodontics*, 84(2), 125-132.

Karadas, M., Celikoglu, M., Akdag, MS., Sarnas KV. (2014). "Evaluation of tooth number anomalies in a subpopulation of the North-East of Turkey". *Journal of Dentistry*, 8(3), 337-341.

Kansu, O., Avcu, N. (2005). "Mandibular lateral incisor-canine transposition associated with dental anomalies". *Clinical Anatomy*, 18(6), 446-448.

Kapadia, H., Mues, G., D'Souza, R. (2007). "Genes affecting tooth morphogenesis". *Orthodontics and Craniofacial Research*, 10(4), 237-244.

Khalaf, K., Miskelly, J., Voge, E., Macfarlane, T. (2014). "Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis". *Journal of Orthodontics*, 41(4), 299-316.

Kjaer, I., Fink-Jensen, M., Andreasen, JO. (2008). "Classification and sequelae of arrested eruption of primary molars". *International Journal of Paediatrics Dentistry*, 18, 11-17.

Koyoumdjisky-Kaye, E., Steigman, S. (1982). "Ethnic variability in the prevalence of submerged primary molars". *Journal of Dental Restorative*. 61, 1401-1404.

Krey, KF., Hirsch, C. (2012). "Frequency of orthodontic treatment in German children and adolescents: influence of age, gender, and socio-economic status". *European Journal of Orthodontics*, 34(2), 152-7.

Küchler, EC., Risso, PA., Costa, C., Modesto, A., Vieira, AR. (2008). "Studies of dental anomalies in a large group of school children". *Archives of Oral Biology*, 53(10), 941-946.

Kure, K., Arai, K. (2015). "Mesiodistal inclination of the unerupted second premolar in the mandible of Japanese orthodontic patients with incisor agenesis". *Angle Orthodontics*, Marzo 10. [En prensa]

Kurol, J. (1981). "Infraocclusion of primary molars: an epidemiologic and familiar study". *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 9, 94-102.

Kurol, J., Bjerklin, K. (1982). "Ectopic eruption of maxillary first permanent molars: familial tendencies". *ASDC Journal of Dentistry for Children*, 49(1), 35-38.

Lai, PY., Seow, WK. (1989). "A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth". *Pediatrics Dentistry*, 11, 291-296.

Lammi, L., Halonen, K., Pirinen, S., Thesleff, L., Arte, S., Nieminen, P. (2004). "Mutations in Axin2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer". *American Journal of Human Genetics*, 74, 1043-1050.

Langberg, BJ., Peck, S. (2000). "Tooth-size reduction associated with occurrence of palatal displacement of canines". *Angle Orthodontics*, 70, 126-128.

Lempesi, E., Karamolegkou, M., Pandis, N., Mavragani, M. (2014). "Maxillary canine impaction in orthodontic patients with and without agenesis: a cross-sectional radiographic study". *Angle Orthodontics*, 84(1), 11-7.

Leonardi, M., Armi, P., Baccetti, T., Franchi, L., Caltabiano M. (2005). "Mandibular growth in subjects with infraoccluded deciduous molars: a superimposition study". *Angle Orthodontics*, 75, 927.

Lin, YT. (2013). "Maxillary canine-to-maxillary incisor transposition" *Pediatrics Dentistry*. 35(5), 408-410.

Lindqvist, B. (1980). "Extraction of the deciduous second molar in hypodontia". *European Journal of Orthodontics*, 2(3), 173-181.

Mckee, IW., Glover, KE., Williamson, PC., Lam, EW., Heo, G., Major, PW. (2001). "The effect of vertical and horizontal head positioning in panoramic radiography on mesiodistal tooth angulations". *Angle Orthodontics*, 71(6), 442-451.

Markovic, M. (1982). "Hypodontia in twins". *Swedish Dental Journal Supplement*, 15, 153-162.

Massler, M., Schour, I. (1944). "*Atlas of the Mouth and Adjacent Parts in Health and Disease*". Chicago, IL, American Dental Association.

Matteson, SR., Kantor, ML., Proffit, WR. (1982). "Extreme distal migration of the mandibular second bicuspid. A variant of eruption". *Angle Orthodontics*, 52(1), 11-18.

Mew, J. (2006). "Infraocclusion and the tongue [letter]". *Angle Orthodontics*, 76, following 541.

Mitsiadis, TA., Luder, HU. (2011). "Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again". *Clinical Genetics*, 80(4), 319-329.

Moorrees, CF., Fanning, EA., Hunt, EE. (1963). "Age variation of formation stages for ten permanent teeth". *Journal Dental Research*, 42, 1490-1502.

Moyers, RE. (1972). *Handbook of orthodontics*. Tercera Edición. Chicago, Yearbook Medical Publishers.

Mucedero, M., Rozzi, M., Cardoni, G., Ricchiuti, MR., Cozza, P. (2015). "Dentoskeletal features in individuals with ectopic eruption of the permanent maxillary first molar". *Korean Journal of Orthodontics*, 45(4), 190-197.

Mustafa, AB. (2015). "Prevalence of Impacted Pre-Molar Teeth in College of Dentistry, King Khalid University, Abha, Kingdom of Saudi Arabia" *Journal International Oral Health*, 7(6), 1-3.

Navarro, J., Cavaller, M., Luque, E., Tobella, ML., Rivera, A. (2014). "Dental anomaly pattern (DAP): agenesis of mandibular second premolar, distal angulation of its antimere and delayed tooth formation". *Angle Orthodontics*, 84(1), 24-29.

Nolla, CM. (1960). "The development of the permanent teeth". *Journal of Dentistry for Children*, 27, 254-266.

Odeh, R., Mihailidis, S., Townsend, G., Lähdesmäki, R., Hughes, T., Brook, A. (2015). "Prevalence of infraocclusion of primary molars determined using a new 2D image analysis methodology". *Australian Dental Journal*, Jul 14. doi: 10.1111/adj.12349. [En prensa].

O'Neill, J. (2010). "Maxillary expansion as an interceptive treatment for impacted canines". *Evidence Based Dentistry*, 11(3), 86-87.

Pakbaznejad, E., Ekholm, M., Haukka, J., Waltimo-Sirén, J. (2015). "Quality assessment of orthodontic radiography in children". *European Journal of Orthodontics*, pii: cjv033. [En prensa]

Peck, L., Peck, S., Attia, Y. (1993). "Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis". *Angle Orthodontics*, 63, 99-109.

Peck, S., Peck, L., Kataja, M. (1994). "The palatally displaced canine as a dental anomaly of genetic origin". *Angle Orthodontics*, 64, 249-256.

Peck, S., Peck, L. (1995). "Classification Of Maxillary Tooth Transpositions". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 107, 505-17.

Peck, S., Peck, L., Kataja, M. (1996a). "Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 110, 441-443.

Peck, S., Peck, L., Kataja, M. (1996b). "Site-specificity of tooth agenesis in subjects with maxillary canine malpositions". *Angle Orthodontics*, 66, 473-476.

Peck, S., Peck, L., Kataja, M. (1998). "Mandibular lateral incisor-canine transposition, concomitant dental anomalies, and genetic control". *Angle Orthodontics*, 8, 455-466.

Peck, S. (1998). "On the phenomenon of intraosseous migration of nonerupting teeth". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 113, 515-517.

Peck, S. (2009). "Dental anomaly patterns (DAP): a new way to look at malocclusion." *Angle Orthodontics*, 79, 1015-1016.

Polder, B.J., Van't Hof, M.A., Van der Linden, F.P., Kuijpers- Jagtman, A.M. (2004). "A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth". *Community Dent al Oral Epidemiology*, 32, 217-226.

Pytlik, W., Alfter, G. (1996). "Impairment of tooth eruption: pathogenetic aspects". *Journal of Orofacial Orthopedics*, 57, 238-245.

Racek, J., Sottner, L. (1977). "Heredity of canine teeth retention". *Cesk Stomatol*, 77(3), 209-213.

Rakhshan, V. (2013). "Meta-analysis and systematic review of factors biasing the observed prevalence of congenitally missing teeth in permanent dentition excluding third molars". *Progress in Orthodontics*, 14, 33.

Rakhshan, V. (2015). "Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment". *Dental Research Journal (Isfahan)*, 12(1), 1-13.

Ranta, R. (1988). "Numeric anomalies of teeth in concomitant hypodontia and hyperdontia". *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology*, 8, 245-251.

Ravin, JJ., Nielsen, HG. (1977). "A longitudinal radiographic study of the mineralization of 2nd premolars". *Scandinavian Journal of Dental Research*, 85, 232-236.

Sajnani, AK., King, NM. (2014). "Dental anomalies associated with buccally- and palatally-impacted maxillary canines". *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 5(3), 208-213.

Salinas, CF., Jorgenson, RJ. (1974). "Dental anomalies in a black population". *Journal Dental Research*, 53, 237.

Seow, WK., Lai, PY. (1989). "Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study". *Pediatric Dentistry*, 11(3), 214-219.

Shalish, M., Will, LA., Shustermann, S. (2007). "Malposition of unerupted mandibular second premolar in children with cleft lip and palate". *Angle Orthodontics*, 77(6), 1062-1066.

Shalish, M., Peck, S., Wasserstein, A., Peck, L. (2002). "Malposition of unerupted mandibular second premolar associated with agenesis of its antimere". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 121, 53-56.

Shalish, M., Chaushu, S., Wasserstein, A. (2009). "Malposition of unerupted mandibular second premolar in children with palatally displaced canines". *Angle Orthodontics*, 79, 796-799.

Shalish, M., Peck, S., Wassertein, A., Peck, L. (2010). "Increased occurrence of dental anomalies associated with infraocclusion of deciduous molars". *Angle Orthodontist*, 80(3), 440-445.

Shalish, M., Har-Zion, G., Zini, A., Harari, D., Chaushu, S. (2014). "Deep submersion: severe phenotype of deciduous-molar infraocclusion with biological associations". *Angle Orthodontics*, 84(2), 292-296.

Shapira, Y., Kuffinec, MM. (2001). "Maxillary tooth transpositions: characteristic features and accompanying dental anomalies". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 119(2), 127-134.

Shimizu, T., Maeda, T. (2009). "Prevalence and genetic basis of tooth agenesis". *Japanese Dental Science Review*, 45, 52-58.

Sidhu, HK., Ali A. (2001). "Hypodontia, ankylosis and infraocclusion: report of a case restored with a fibre-reinforced ceromeric bridge". *British Dental Journal*, 191, 613-616.

Stemm, RM. (1971). "The frequency of malposed unerupted lower pre-molar teeth". *Angle Orthodontics*, 41, 157-158.

Stewart, RE., Hansen, RW. (1974). "Ankylosis and partial anodontia in twins". *Journal of the California Dental Association*, 2, 50-52.

Stramotas, S., Geenty, JP., Petocz, P., Darendeliler, MA. (2002). "Accuracy of linear and angular measurements on panoramic radiographs taken at various positions in vitro." *European Journal of Orthodontics*, 24, 43-52.

Stritzel, F., Symons, AL., Gage, JP. (1990). "Agenesis of the second premolar in males and females: distribution, number and sites affected". *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15, 39-41.

Symons, AL., Stritzel, F., Stamatiou, J. (1993). "Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar". *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 17, 109-111.

Tallón-Walton, V., Manzanares-Céspedes, MC., Arte, S., Carvalho-Lobato, P., Valdivia-Gandur, I., Garcia-Susperregui, A. (2007). "Identification of a novel mutation in the PAX9 gene in a family affected by oligodontia and other dental anomalies". *European Journal of Oral Science*, 115, 427-432.

Thesleff, I. (2003). "Developmental biology and building a tooth". *Quintessence International*, 34, 613-620.

Thomas, BL., Sharpe, PT. (1998). "Patterning of the murine dentition by homeobox genes". *European Journal Oral Sciences*, 106, 48-54.

Tollaro, I., Mitsi, U., Antonini, A., Vichi, M., Bassarelli, V. (1979). "Supernumerary teeth and orthodontic problems". *Mondo Odontostomatol*, 21(3), 9-44.

Uner, O., Yücel-Eroglu, E., Karaca, I. (1994). "Delayed calcification and congenitally missing teeth. Case report". *Australian Dental Journal*, 39, 168-171.

Van der Boogaard, MJ., Créton, M., Bronkhorst, Y., Van der hout, A., Hennekam, E., Lindhout, D. (2012). "Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases". *Journal of Medical Genetics*, 49, 327-331.

Varela, M., Arrieta, P., Ventureira, C. (2009). "Non-syndromic concomitant hypodontia and supernumerary teeth in an orthodontic population" *European Journal of Orthodontics*, 31(6), 632-637.

Varela, M., Trujillo-Tiebas, MJ., Garcia-Camba, P. (2011). "Case report: identical twins revealing discordant hypodontia. The rationale of dental arch differences in monozygotic twins". *European Archives of Paediatric Dentistry*, 12(6), 318-322.

Vastardis, H. (2000). "The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies". *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedic*, 117, 650-656.

Via, NF. (1964). "Submerged deciduous molars: familial tendencies". *Journal of the American Dental Association*, 69, 127-129.

Walton, V., Nieminen, P., Arte, S., Carvalho-Lobato, P., Ustrell-Torrent, JM., Manzanares-Céspedes, MC. (2010). "An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area in Spain: estimated prevalence and associated factors". *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal.*, 15(4), e569-e574.

Wasserstein, A., Brezniak, N., Shalish, M., Heller, M., Rakocz, M. (2004). "Angular changes and their rates in concurrence to developmental stages of the mandibular second premolar". *Angle Orthodontics*, 74(3), 332-336.

Zilberman, Y., Cohen, B., Becker, A. (1990). "Familial trends in palatal canines, anomalous lateral incisors, and related phenomena" *European Journal of Orthodontics*, 12(2), 135-139.