

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía y Odontoestomatología



**LA HIPOMINERALIZACIÓN INCISIVO-MOLAR EN
ORTODONCIA: SU ASOCIACIÓN CON LA
HIPOMINERALIZACIÓN DE LOS SEGUNDOS
MOLARES TEMPORALES Y CON OTROS
TRASTORNOS INTEGRADOS EN LOS PATRONES
DE ANOMALÍAS DENTARIAS**

Autor:

MARÍA MARCIANES MORENO

Bajo la dirección de los doctores:

Alberto Albaladejo Martínez

Pablo García-Camba Varela

Margarita Varela Morales

D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

CERTIFICA que:

El Trabajo Doctoral *titulado* " *La Hipomineralización Incisivo-Molar en ortodoncia: su asociación con la hipomineralización de los segundos molares temporales y con otros trastornos integrados en los patrones de anomalías dentarias*" del que es autora **Dña. María Marcianes Moreno** reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca**

Y para que así conste a los efectos oportunos, firma el presente Certificado en Salamanca a tres de Marzo de dos mil veinte.

Fdo.: Prof. Fco. S. Lozano Sánchez

D. Alberto Albadalejo Martínez, Catedrático de la Universidad de Salamanca, **D. Pablo García-Camba** Odontólogo-Ortodoncista adjunto de la Unidad de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y **Dña. Margarita Varela Morales**, Jefe de la Unidad de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Directores de la Tesis Doctoral titulada ***“La Hipomineralización Incisivo-Molar en ortodoncia: su asociación con la hipomineralización de los segundos molares temporales y con otros trastornos integrados en los patrones de anomalías dentarias”***, de la que es autora Dña. **María Marcianes Moreno**.

CERTIFICAN:

Que el Trabajo Doctoral realizado bajo nuestra dirección reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al **Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca**

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman el presente Certificado en Salamanca a tres de Marzo de dos mil veinte.

Fdo: A. Albaladejo Martínez, P. García-Camba, M. Varela Morales

INFORME DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION

Dra. Lucía Llanos Jiménez, Secretaria Técnica del COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

CERTIFICA:

Que en las reuniones del CEIm-FJD que tuvieron lugar el 23 de Julio de 2019 (acta nº 14/19) y 08 de Octubre de 2019 (acta nº 17/19) se evaluó el estudio referido y, ha decidido:

A P R O B A R

La propuesta para que se realice el estudio titulado **“La hipomireralización incisivo-molar como posible integrante de los patrones de anomalías dentarias asociadas”** Version de Octubre de 2019

1. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIm sea válida.
2. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
3. Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
4. El CEImFJD, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm FJD es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen.
5. Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro y los investigadores.
6. Además, este comité recuerda la obligación de realizar el seguimiento del estudio de acuerdo a la legislación vigente.

Lo que firmo en Madrid a 08 de Octubre de 2019


Dra. Lucía Llanos Jiménez
Secretaria Técnica CEImFJD

Anexo I COMPOSICIÓN DEL CEIm

Presidente	Dr. Javier Bécares Martínez. Farmacéutico de FJD
Vicepresidenta	Dra. Macarena Bonilla Porras. Farmacéutica de FJD
Secretaria Técnica	Dra. Lucía Llanos Jiménez. Farmacóloga de la FJD
Vocales	Dr. Nicolás Alejandro Alba. Médico Asistencial. Oftalmología de FJD. Dra. Miriam Blanco Rodríguez. Médico Asistencial. Pediatría de FJD. Dr. Alfonso Cabello Ubeda. Médico Asistencial. Medicina Interna FJD Dr. Raúl Cordoba Mascuñano. Médico Asistencial. Hematología FJD Dra. Ana Díez Alcántara. Farmacéutico de Atención Primaria. Dirección Asistencial Noroeste. Dña. Ana García Díaz, abogada. Dr. Bernard Gastón Doger de Speville. Médico Asistencial. Oncología FJD Dr. Sergio Hoyos Simón. Médico Asistencial. Oncología HRJC Dña. Maria del Mar Jiménez del Castillo. DUE de la FJD D. Carlos Macía de la Asunción. Lego no vinculado a la Institución Dr. Ricardo Pardo García. Médico Asistencial. Cirugía Digestivo FJD Dra. Lorena Pingarrón Martín. Médico Asistencial. Cirugía Maxilofacial HRJC Dr. Gonzalo Pizarro Sánchez. Médico Asistencial. Cardiología HUQM Dr. Francisco Javier Ruiz Homillos. Miembro Comité de Investigación y Miembro del Comité de Ética Asistencial. Médico Asistencial. Alergología del HIE Dra. Olga Sánchez Pernaute. Médico Asistencial. Reumatología de la FJD Dra. Sandra Zazo Hernández. Bióloga. Anatomía Patológica de la FJD

Anexo II

CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES Y COLABORADORES

Título: “La hipomireralización incisivo-molar como posible integrante de los patrones de anomalías dentarias asociadas” Version Octubre de 2019

Fecha de actualización del anexo II: 08 de Octubre de 2019

INVESTIGADOR PRINCIPAL	INVESTIGADORES COLABORADORES	CENTROS DE REALIZACIÓN
Dra. María Marcianes Moreno	Margarita Varela Morales	Hospital U. Fundación Jiménez Díaz
	Pablo García-Camba	Servicio de Unidad de Ortodoncia

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas las personas que de forma directa o indirecta han contribuido a la realización de este trabajo de investigación.

Al Profesor Dr Alberto Albaladejo, por su generosa ayuda y por abrirme las puertas de la Universidad de Salamanca, lo que siempre será un honor en mi trayectoria académica.

A la Dra Margarita Varela por su implicación, constancia y ayuda en esta tesis doctoral; sin ella no hubiera sido posible y sobre todo por hacer que disfrute con esta profesión y enseñarme todo lo que sé.

Al Dr Pablo García – Camba por ofrecerme generosamente todos sus conocimientos y tiempo, así como su apoyo tanto profesional como personal.

A Ignacio Mahillo, Jefe de Servicio de Epidemiología y Bioestadística del HU Fundación Jiménez Díaz, por su inestimable ayuda con los aspectos estadísticos de esta tesis y por su paciencia.

A Luis Varela por su comprensión y palabras de ánimo.

A todo el personal de Ortodoncia del HU Fundación Jiménez Díaz, por sus ánimos y apoyo.

Por último, expresar mi agradecimiento a mi familia, en concreto a mis padres que son un ejemplo de constancia y trabajo y especialmente a mi hermana por su apoyo incondicional. No podría olvidarme de mi abuela, un ejemplo a seguir de mujer luchadora.

ABREVIATURAS

DZ	Dicigotos
EAPD	European Academy of Paediatric Dentistry
HSPM	Hypomineralization of second primary molars
HUFJD	Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
MIH	Molar Incisor Hypomineralization
MZ	Monocigotos
OPG	Ortopantomografía
PAD	Patrón de anomalías dentarias
PMP	Primer/os molar/es permanente/s
SMT	Segundos molares temporales
UO	Unidad de Ortodoncia
2Pmi	Segundo premolar inferior

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipomineralización incisivo molar (MIH) es un trastorno de la odontogénesis que produce defectos en la mineralización del esmalte de los primeros molares permanentes (PMP) que pueden o no ir acompañados de afectación de los incisivos permanentes. Clínicamente se presenta como opacidades delimitadas de color y extensión variable. Sus márgenes de prevalencia comunicados en estudios epidemiológicos difieren mucho (de 2,8 a 44 %), lo que puede deberse en parte a la falta de acuerdo en la definición de esta anomalía, que no fue consensuada hasta el congreso de la *EAPD* en el 2003 (Academia Europea de Odontopediatría).

No se conoce bien su etiología, aunque prevalece la teoría genético-ambiental: la MIH es probablemente un trastorno genético-multifactorial. Junto con causas adquiridas en los periodos prenatal, perinatal y postnatal precoz, podría contribuir también una mutación en alguno de los genes relacionados con la odontogénesis.

Respecto a esta posible influencia genética, ya en el año 1998 Baccetti relacionó ciertas alteraciones congénitas del esmalte, que seguramente incluían la MIH, con otras anomalías dentarias que aparecían asociadas entre sí con mayor frecuencia de lo que cabría esperar por azar. Este hecho se atribuyó a la existencia de una posible causa común de origen genético.

En 2009 Peck, basándose en ese y otros estudios previos, consolidó el concepto PAD (patrones de anomalías dentarias). Los

PAD se definen como un conjunto de alteraciones heterogéneas que afectan a la morfología, el número, y la erupción dentaria; esas alteraciones se asocian en mayor o menor número y comparten un origen genético no determinado. Este autor incluyó inicialmente 8 anomalías en su primera lista de componentes de los PAD, pero entre ellas no figuraba la MIH. Sin embargo, Peck admitía que el concepto PAD no estaba cerrado, sino que podría discutirse la inclusión de nuevas anomalías. Como resultado de esa eventual asociación, cualquiera de esas alteraciones admitidas posteriormente también compartiría una causa de naturaleza genética derivada precisamente de su asociación.

JUSTIFICACION

La falta de consenso respecto a la etiología de la MIH justifica investigar su posible asociación con algunos componentes de los PAD.

De confirmarse dicha asociación podríamos apoyar una contribución genética, o al menos genético-ambiental, a su etiopatogenia. No obstante, sólo los estudios específicamente genéticos permitirían configurar la causa última.

Por otra parte, la asociación de la MIH y la hipomineralización de los segundos molares temporales (HSPM) podría ser también un elemento clarificador de la etiología de ambos trastornos. En cuanto al valor predictivo de la HSPM, ésta puede ser un útil marcador de riesgo con respecto a la MIH, de forma que su identificación precoz permitiría implementar protocolos de prevención.

OBJETIVOS

1. Analizar algunas características de la presentación clínica de la MIH en el paciente ortodóncico.
2. Analizar la asociación entre MIH y HSPM y evaluar el carácter predictivo de esta última respecto a la primera.
3. Comparar la frecuencia en pacientes con y sin MIH de:
 - Agenesias dentarias
 - Microdoncia de incisivos laterales superiores
 - Infraoclusión de los molares temporales
4. Apoyar o no la inclusión de la MIH como una nueva anomalía entre las integrantes de los PAD.

MATERIAL Y MÉTODO

A partir de la base de datos de la Unidad de Ortodoncia (U0) del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HUFJD) se obtuvieron dos muestras de 200 pacientes cada una, con MIH y sin MIH respectivamente, con determinados criterios de inclusión-exclusión: edad de 8 a 14 años, presencia de los 4 PMP, no consanguinidad con otros sujetos de la muestra, registros de calidad óptima y OPGs de seguimiento en determinados casos.

Se analizaron ciertas características de la MIH en pacientes ortodóncicos y se compararon en ambos grupos las respectivas frecuencias de las siguientes anomalías: HSPM, agenesias, microdoncia de incisivos laterales superiores e infraoclusión de molares temporales. Para ello se utilizaron uno o más de los siguientes registros: modelos digitalizados, fotografías intraorales y

radiografías panorámicas (seriadas en ciertos casos de agenesia e infraoclusión). Todas las observaciones clínicas se realizaron por tres evaluadores de forma independiente, previamente entrenados.

RESULTADOS

-Las características de la presentación clínica de la MIH en pacientes ortodóncicos (localización, distribución de los dientes afectados y gravedad) eran similares a las mismas referidas en escolares y pacientes odontopediátricos.

-Se observó una relación significativa entre la MIH y la HSPM.

-La presencia de HSPM demostró una *Odds ratio* significativa para el desarrollo de MIH. El análisis de riesgo puso de manifiesto que los pacientes con HSPM presentaban un riesgo 4 veces superior de sufrir MIH que los que no presentaban HSPM. Sin embargo, la ausencia de HSPM no significaba que el paciente no fuera a mostrar MIH en el futuro.

-No se demostró asociación de la MIH con ninguna de las anomalías componentes de los PAD analizadas: agenesias, microdoncia de incisivos laterales superiores e infraoclusión de molares temporales.

CONCLUSIONES

- La presentación clínica de la MIH en los pacientes ortodóncicos no mostró diferencias con la observada en poblaciones escolares y odontopediátricas comparables.

- La HSPM mostró una asociación significativa con la MIH.

-La HSPM constituye un factor de riesgo para presentar MIH.

-Los resultados de este estudio no apoyan la inclusión de la MIH entre las anomalías constitutivas de los PAD.

-Los resultados de este estudio no apoyan la hipótesis en favor de una etiología genética común de la MIH y los PAD. No se descarta la posibilidad de que la MIH responda a una causa genética, pero ésta sería independiente de la de los PAD.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Molar-incisor hypomineralization (MIH) is defined as a developmental enamel mineralization defect in one or more permanent first molars, with or without involving the permanent incisors. MIH presents clinically as demarcated opacities of variable colour, extent and severity.

Prevalence rates of MIH reported in epidemiologic studies vary widely (2.8–44%), possibly due to differences in the criteria used to define trials. No consensus was reached concerning these criteria until 2003, at the congress of the European Academy of Paediatric Dentistry (*EAPD*).

The etiology of MIH is not well known, although most support the hypothesis of a genetic-environmental cause. MIH is likely a multifactorial genetic condition, with some mutations developing in more than one gene involved in odontogenesis and a variety of environmental influences acting during the prenatal, perinatal and postnatal periods.

In relation to this possible genetic influence, Baccetti (1998) linked some congenital anomalies of the dental enamel—which probably included MIH—with other dental disorders that often tended to appear in association. This finding was attributed to a shared genetic cause.

In 2003, Sheldon Peck, based on these and other studies, consolidated the DAP concept (Dental Anomaly Pattern). DAP are a group of heterogeneous dental abnormalities involving the morphology, number and eruption of teeth; these abnormalities are observed together much more frequently than can be explained by chance alone and appear to have a common genetic cause.

According to Sheldon Peck, these anomalies were initially eight, but MIH was not included in this first list. However, Peck did not close this list, but he accepted the possible inclusion of further anomalies in the future.

As a result of its eventual association with DAP, any new dental disorder added to the list may share a common genetic etiology with the anomalies included under the current concept.

JUSTIFICATION

As there is a disagreement regarding the etiology of MIH, we aim to analyze the possible association between this disorder and certain DAP components.

If this association is confirmed, a genetic or genetic-environmental etiology would be supported. However, only specialists in molecular genetics can provide definitive evidence on this issue.

Moreover, the association of HSPM with MIH could also clarify the etiopathology of both dental disorders. The predictive value of HSPM may be important as a useful risk marker for MIH, an early

identification of MIH can help in efforts to implement preventive protocols.

OBJECTIVES

-To analyze a variety of presentation patterns of MIH in the orthodontic patient.

-To analyze the association of MIH and HSPM and to evaluate the predictive value of HSPM with respect to MIH.

-To compare the frequency of

- hypodontia
- permanent upper lateral incisor microdontia and
- temporary molar infraocclusion

in subjects with and without MIH

-To support or refute the inclusion of MIH as a new anomaly in DAP.

MATERIAL AND METHODS

From the database of patients treated in the UO of HUFJD, two samples of 200 children each were obtained. One such population included 200 patients diagnosed with MIH and the other included 200 unaffected children.

Inclusion criteria were as follows: 8 to 14 years of age, presence of all first permanent molars, no consanguinity with other subjects in the sample, and high-quality diagnostic records.

We analysed certain characteristics of MIH in orthodontic patients and we compared both samples in terms of the frequencies of HSPM, hypodontia, upper permanent lateral incisor microdontia and infraocclusion of temporary molars. The high-quality diagnostic records used included intraoral photos, OPGs (serial OPGs to diagnose infraocclusion and hypodontia) and digital models. All observations were made by three independent evaluators properly trained for the task.

RESULTS

- The patterns of clinical presentation of MIH (location, distribution of affected teeth, severity) showed no differences when compared to schoolchildren or pediatric dentistry populations.

-A significant association between HSPM and MIH was observed.

-The presence of HSPM had a statistically significant *Odds ratio* for the development of MIH. A risk analysis showed that patients with HSPM had a 4-fold higher risk of having MIH than those without HSPM. However, absence of HSPM did not mean that the patient would not develop MIH in the future.

-No association was found between MIH and any of the analyzed DAP anomalies (hypodontia, upper lateral incisors microdontia and infraocclusion of primary molars).

CONCLUSIONS

- The clinical presentation of MIH in orthodontic patients seems comparable to those reported in schoolchildren and odontopediatric patients.
- HSPM and MIH show a significant association.
- HSPM is a risk factor for developing MIH.
- The results of this research do not support the inclusion of MIH as a dental anomaly within DAP.
- The results of this research do not support the hypothesis favoring shared causal genetic factor in the etiology of MIH and DAP. The findings do not rule out the possibility that MIH is attributed to a genetic cause, but do support a cause other than that of DAP.

ÍNDICE

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	3
1.1	Hipomineralización incisivo-molar (MIH).....	3
1.1.1	Definición y prevalencia de la MIH.....	3
1.1.2	Etiología.....	9
1.1.3	Histopatogenia	11
1.2	Hipomineralización de segundos molares temporales (HSPM)	12
1.3	Patrones de Anomalías Dentarias (PAD)	14
1.3.1	Origen y evolución del concepto.....	14
1.3.2	Etiología genética y PAD	20
1.3.3	Importancia del concepto PAD en la clínica	22
1.3.4	La MIH, ¿un trastorno que podría integrarse en los PAD?	24
1.3.5	Algunos trastornos integrados en los PAD objeto de análisis en esta investigación	25
1.3.5.1	Agenesias.....	25
1.3.5.2	Infraoclusión	27
1.3.5.3	Microdoncia de incisivos laterales superiores	30
2	JUSTIFICACIÓN.....	35
3	OBJETIVOS	41
3.1	Objetivos principales	41
3.2	Objetivos secundarios.....	41
4	HIPÓTESIS.....	45
5	MATERIAL Y MÉTODO.....	49
5.1	Diseño del estudio	49
5.2	Población y ámbito: Muestras.....	49
5.2.1	Criterios de inclusión/exclusión.....	50
5.3	Tamaño de las muestras.....	51
5.3.1	Muestras globales.....	51
5.3.2	Submuestras	52
5.4	Material.....	54
5.5	Variables y codificación	55
5.5.1	Criterios diagnósticos de las anomalías evaluadas.....	55
5.5.1.1	MIH y HSPM.....	55

5.5.1.2	Agencias	58
5.5.1.3	Infraoclusión	59
5.5.1.4	Microdoncia de incisivos laterales superiores	60
5.6	Entrenamiento y calibración de los evaluadores para el diagnóstico y gradación de la MIH/HSPM	61
5.7	Análisis estadístico	63
6	RESULTADOS	67
6.1	Características demográficas de la muestra	67
6.1.1	Edad	67
6.1.2	Sexo	68
6.2	Características de la MIH	69
6.2.1	Presentación molar frente a presentación incisivo-molar	69
6.2.2	Relación entre número de molares afectados y la presentación incisivo-molar	69
6.2.3	Localización y número de PMPs afectados	69
6.2.4	Afectación de otros dientes por MIH	70
6.2.5	Molar más frecuentemente afectado	70
6.2.6	Gravedad	71
6.2.6.1	Relación entre número de molares afectados y la gravedad	72
6.2.6.2	Relación entre presentación incisivo-molar y gravedad	73
6.2.6.3	Relación entre la gravedad- edad de los pacientes	73
6.3	Análisis de las asociaciones	74
6.3.1	Frecuencia de HSPM en los pacientes con y sin MIH respectivamente	74
6.3.1.1	Valor predictivo de la HSPM para presentar MIH	76
6.3.2	Frecuencia de agencias en los pacientes con y sin MIH respectivamente	77
6.3.3	Frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en los pacientes con y sin MIH respectivamente	79
6.3.4	Frecuencia de infraoclusión de molares temporales en los pacientes con y sin MIH respectivamente	80
7	DISCUSIÓN	85
7.1	Diseño del estudio	85
7.2	Características de la muestra	89
7.2.1	Edad: márgenes de edad y años de nacimiento	89

7.2.2	Sexo.....	93
7.2.3	Características de la MIH en pacientes ortodóncicos.....	94
7.2.3.1	Prevalencia.....	94
7.3	Distribución de las lesiones de MIH: molares, incisivos y otros dientes ..	98
7.4	Gravedad de las lesiones.....	100
7.5	Análisis de las asociaciones de la MIH: Contribución a la clarificación de su etiología.....	105
7.5.1	HSPM y su asociación con la MIH: Valor predictivo de la HSPM	108
7.5.2	Asociación de MIH con agenesias dentarias	114
7.5.3	Asociación de MIH con microdoncia de incisivos laterales superiores.....	119
7.5.4	Asociación de MIH con infraoclusión de molares temporales	121
8	CONCLUSIONES.....	129
9	BIBLIOGRAFIA.....	133

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Hipomineralización incisivo-molar (MIH)

1.1.1 Definición y prevalencia de la MIH

La hipomineralización incisivo molar (MIH) es un trastorno de origen sistémico caracterizado por defectos en el esmalte de los primeros molares permanentes (PMP) que pueden ir o no ir acompañados de defectos similares en los incisivos permanentes.

Ante la falta de uniformidad respecto a los criterios diagnósticos de este trastorno que se venían aplicando históricamente tanto en clínica como en investigación, la Academia Europea de Odontopediatría (*European Academy of Paediatric Dentistry, EAPD*), en el Congreso celebrado en Atenas en 2003, establece una guía sobre la base de cinco criterios (1)

- a) Opacidades delimitadas. Alteraciones con límites bien definidos de la translucidez del esmalte, el cual tiene un espesor normal y presenta una superficie lisa. Estas alteraciones, de grado variable, pueden mostrar un color blanco, amarillo o marrón.
- b) Fracturas post-eruptivas del esmalte. La pérdida de esmalte afecta por lo general a una mancha delimitada preexistente.
- c) Restauraciones atípicas. No siguen el patrón de las realizadas para tratar caries en otros dientes no afectados

por MIH. Normalmente son grandes, extendiéndose a las cúspides de los molares o a las superficies vestibulares de los incisivos, y en su contorno pueden presentar opacidades características.

- d) Exodoncias de los PMP debido a la MIH. Los incisivos rara vez tienen que extraerse por esta causa.
- e) Presencia de dientes sin erupcionar. Se entiende que serían dientes afectados por MIH, siendo esta anomalía la responsable del trastorno eruptivo.

La figura 1 ejemplifica con varios casos esos criterios definitorios de la MIH.

En la figura 1 a, b y c se observan tres formas clínicas del trastorno que cumplen los tres primeros criterios. Podría tratarse de la evolución natural de la patología en un mismo paciente: (a) cuando erupciona el molar presenta una opacidad delimitada conservándose la anatomía normal, (b) en algún momento se produce el derrumbamiento posteruptivo de una parte de la lesión, (c) lo cual ha exigido la realización de una restauración atípica.

En la figura 1 d vemos las secuelas de la extracción por MIH de los PMP inferiores que ha conducido a la pérdida de espacio.

Por último, en la figura 1 e vemos las dificultades para erupcionar del 46 afectado por MIH en un paciente que mostraba ese trastorno en los restantes molares.

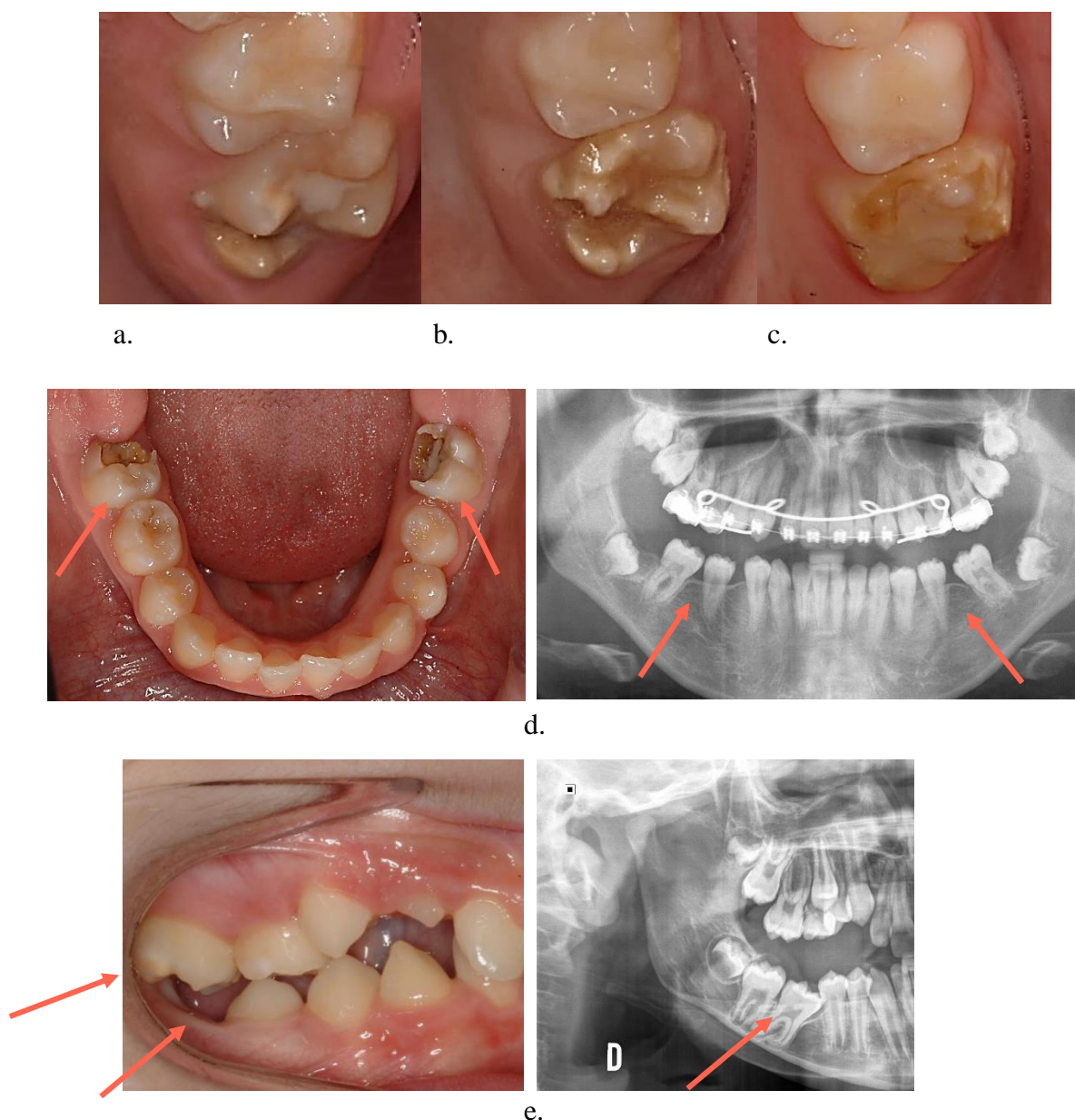


FIGURA 1: *Criterios diagnósticos EAPD. a. Opacidades delimitadas. b. Fractura posteruptiva del esmalte. c. Restauraciones Atípicas. d. Exodoncia de 36 y 46 por MIH. e. Dientes sin erupcionar por MIH.*

Según el consenso de la *EAPD* en 2003, la condición necesaria y suficiente para establecer el diagnóstico de MIH sería la afectación de, al menos, un PMP por las lesiones de hipomineralización o por sus secuelas (restauraciones atípicas o

extracción a consecuencia de la lesión de MIH). No bastaría la afectación de uno o más incisivos fuera cual fuera su gravedad.

En esa definición inicial no se estableció una extensión mínima de las lesiones como criterio diagnóstico consensuado, aunque en algunas investigaciones previas se hablaba de opacidades bien delimitadas y con un diámetro superior a 1 mm (2). Tampoco se definían las características determinantes del grado de gravedad de las lesiones. Sin embargo, en dos revisiones posteriores (3,4) se establece que la gravedad de la patología debe venir dada por la lesión más severa presente en la boca del paciente. Las manchas, sea cual sea su coloración, se considerarían lesiones leves, mientras que el derrumbamiento posteruptivo del esmalte, las caries extensas, las restauraciones atípicas rodeadas por opacidades y las coronas o extracciones a causa de la MIH, se tipificarían como graves.

En este sentido algunos autores habían propuesto ya con anterioridad clasificaciones más complejas en función de la severidad de la expresión del trastorno. Así Preuser y col (5) modificando ligeramente una propuesta previa de Muju y Wright (6) plantean una división en tres grados:

- Grado 1: Las opacidades se localizan en áreas que no suponen tensión para el molar (zonas de no oclusión).
- Grado 2: Existe afectación de las cúspides por la lesión con pérdida leve de sustancia y sensibilidad dental. Las opacidades suelen asentar en el tercio incisivo-oclusal.

- Grado 3: Defectos importantes en la corona con gran pérdida de sustancia y, en algunos casos, destrucción coronaria. En estos casos se suelen producir fracturas posteruptivas de esmalte e hipersensibilidad.

El consenso de la *EAPD* en 2003 estableció las bases para la estandarización de la investigación sobre la MIH, la cual se venía viendo lastrada durante décadas por múltiples limitaciones metodológicas. Tales limitaciones han invalidado, o al menos reducido, el valor de muchos estudios, dificultando además la realización de metaanálisis tan necesarios para el progreso del conocimiento en un campo como el de la MIH, con numerosos interrogantes a la espera de respuesta.

La MIH puede tener importantes repercusiones para la salud bucodental del paciente, en particular hipersensibilidad dentaria y riesgo de destrucción de las coronas por derrumbamiento posteruptivo, caries atípicas y atricción. Todo ello comporta deterioro de la masticación y efectos indeseables, no sólo estéticos, sino también psicológicos y sobre la calidad de vida (7). Por otra parte, el manejo clínico de las lesiones, cuando son severas, es complejo y frustrante para el dentista, el cual ha de llevar a cabo tratamientos que no siempre consiguen controlar el dolor y la evolución destructiva de las lesiones cuyo pronóstico es muchas veces incierto (8).

No podemos olvidar además que la elevada prevalencia de este trastorno en todo el mundo conlleva importantes implicaciones económicas y de salud pública para el paciente y para la comunidad. En recientes revisiones sistemáticas sobre la

prevalencia de la MIH se han calculado cifras medias a nivel mundial del 13%, lo que supone que estarían afectadas 878 millones de personas, de las cuales casi 5 millones precisarían algún tipo de tratamiento. En esas revisiones se ha subrayado la trascendencia clínica y económica de la intervención precoz (9).

Cuando esa prevalencia global se analiza a nivel regional, se observan grandes variaciones. Los márgenes de las cifras registradas en distintos países varían entre el 2,8% y el 44%, aunque esas variaciones se han atribuido en parte a los distintos criterios aplicados a la hora de establecer el diagnóstico. No obstante, en estudios publicados en España esas cifras son bastante similares. Concretamente García-Margarit y col (10), en un grupo de niños de 8 años de la Comunidad de Valencia, encontraron una prevalencia del 21,8 % y Martínez Gómez y col (11), en una muestra de pacientes odontopediátricos en Barcelona, comunicaron una frecuencia de 17,8 %.

Algunos autores, y entre ellos el grupo de ortodoncistas del HUFJD, han referido un posible aumento de frecuencia de la MIH en los últimos años, lo que se ha atribuido a causas diversas. Concretamente en el estudio realizado en población ortodóncica extraída del archivo de pacientes de la UO del HUFJD, se observó un incremento significativo de la prevalencia en una muestra de 130 niños nacidos después de 1995 (18,5%) con respecto a otra de igual número de niños nacidos antes del año 1975 (5,4%) (12). Este incremento se estabilizaría en los últimos años (13).

1.1.2 Etiología

Por el momento la causa de la MIH no se ha determinado de forma clara. A pesar de la evidencia creciente en favor de una etiología genético-ambiental, la mayoría de los estudios publicados siguen centrándose en la comunicación de posibles causas adquiridas en los periodos prenatal, perinatal y postnatal precoz (14,15). Entre ellas se mencionan problemas en la gestación, tales como hemorragia placentaria y prematuridad, déficit de vitamina A, hipocalcemia, diversas infecciones víricas como la varicela, asma tratado con broncodilatadores y corticoides, uso de determinados antibióticos, contaminación medioambiental y episodios febriles diversos en la primera infancia. En cualquier caso, todos los estudios en este sentido han resultado poco concluyentes (16). En la revisión sistemática publicada por da Silva y col (17) para la cual se seleccionaron 28 artículos entre 2254 publicados (25 sobre MIH y 3 sobre hipomineralización de los segundos molares temporales (HSPM), se analizaron las posibles causas en función de su frecuencia en las reseñas bibliográficas. Según estos autores, en un número pequeño de investigaciones se registraban asociaciones significativas entre MIH y factores perinatales, concretamente prematuridad, enfermedades padecidas por la madre durante el embarazo, medicaciones durante el mismo y problemas en el parto.

En un número mayor de estudios se señalaban asociaciones con enfermedades en la primera infancia, en particular fiebre, asma y neumonía. Sin embargo, a pesar de la

abundante literatura sobre presuntas causas adquiridas de la MIH, ha ido cobrando cada vez más fuerza la idea de una etiología multifactorial genético-ambiental, de tal forma que esa hipótesis hoy está asumida por muchos investigadores (18). Así se ha considerado que podría contribuir una mutación en alguno de los genes relacionados con la amelogénesis lo que, junto con algún factor externo incidiendo en el periodo de desarrollo del esmalte, conduciría a la hipomineralización característica del síndrome. En ese sentido se ha implicado un posible locus vinculado a la MIH (Rs13058467), que está localizado cerca del gen SCUBE1 en el cromosoma 22, como un posible locus vinculado con este trastorno (19).

Recientemente también se ha señalado que podrían estar afectados los receptores de los esteroides, que en su mayor parte se expresan en los ameloblastos en función de su estadio de diferenciación. Estos receptores modulan la expresión de los genes que controlan la síntesis del esmalte y, en caso de disrupción, se produciría la hipomineralización (20).

Los análisis familiares también han apuntado a que la susceptibilidad para el desarrollo de la MIH radicaría en variaciones en ciertos genes vinculados a la amelogénesis (21).

Por otra parte, como argumento a favor de una etiología genética, habría que mencionar también los estudios en gemelos que se han utilizado tradicionalmente para explorar la contribución de los genes y el medio ambiente a la etiología de rasgos complejos y que han puesto de manifiesto un importante grado de concordancia (18). En el momento actual, la teoría que

encuentra un apoyo mayor entre los investigadores es la que defiende que algunas personas tendrían la “capacidad genética” de desarrollar este trastorno. Así, la MIH se manifestaría al actuar ciertos factores causales de manera puntual en un determinado momento de la formación de algunos dientes que se desarrollan en un periodo de tiempo relativamente corto, durante el último trimestre de la gestación y antes de los dos años de edad. Sobre esa base multifactorial sería explicable la afectación preferencial de molares e incisivos (22).

1.1.3 Histopatogenia

Las lesiones de hipomineralización propias de la MIH se caracterizan por una anomalía de la calcificación en los primeros estadios de la maduración de los ameloblastos, los cuales funcionan normalmente durante la fase de secreción (23,24).

El defecto de la mineralización empieza en la unión amelodentinaria, no desde la superficie del esmalte, por lo que en los casos menos graves la lesión se limita a las capas más internas, estando relativamente intactos los dos tercios más externos del esmalte. Por el contrario, en los casos graves se afecta todo el espesor del esmalte. A nivel microscópico, aunque la estructura está conservada, se observa una gran desorganización de los cristales, los cuales aparecen menos compactos, con grandes lagunas en los espacios interprismáticos y con escasa concentración de iones calcio y fosfato. En esos espacios lacunares se acumula una matriz rica en proteínas. El resultado es un esmalte poroso de dureza y elasticidad

reducidos, similares a los de la dentina, que ofrecen poca resistencia a la extensión de la caries (14,25).

1.2 Hipomineralización de segundos molares temporales (HSPM)

Los criterios diagnósticos consensuados por la *EAPD* en 2003 para la MIH se amplían en 2008 para incorporar la HSPM (26). Posteriormente, en 2015, se revisarían ambos conceptos (4), estableciéndose como criterio para el diagnóstico de HSPM el que por lo menos un segundo molar temporal (SMT) muestre lesiones con las mismas características enunciadas para la MIH (Figura 2).



FIGURA 2. *HSPM en paciente con MIH.*

Al igual que sucede con la MIH, los datos de prevalencia de la HSPM son muy variables. En una revisión de la literatura publicada en 2015, se encontraron cifras entre el 0% y el 21,8%, atribuyéndose esos amplios márgenes a defectos metodológicos y de definición del trastorno (4). Habría que añadir no obstante que, en la serie con la prevalencia más alta, los datos se habían obtenido en un marco de odontopediatría clínica en el cual los

pacientes eran remitidos para el tratamiento de caries y defectos del desarrollo como la HSPM. Es decir, los niños no representaban a la población general de forma aleatoria. En España, Negre-Barber y col comunicaron una frecuencia de HSPM del 14% (27).

La etiología de la HSPM todavía es desconocida, pero como en el caso de la MIH, recientemente se ha atribuido a una combinación poco definida de causas ambientales en el período prenatal y en los primeros años de vida, junto con factores genéticos y epigenéticos (18,22). En este sentido los estudios de gemelos en el caso de la HSPM han dado resultados discordantes. Así, Silva y col (28) en un estudio prospectivo realizado en Australia en una cohorte de gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ) concluyeron a la luz de los hallazgos de concordancia que en la etiología de la HSPM desempeñarían un papel fundamental los factores ambientales, señalando entre ellos el hábito de fumar de la madre al final del embarazo y el eczema infantil. Esta conclusión podría discrepar con lo defendido con respecto a la MIH por autores como Texeira y col los cuales habían encontrado una mayor concordancia en los gemelos MZ (18).

En definitiva, parece que en el trastorno de la formación del esmalte característico de la MIH/HSPM incidirían uno o más factores etiológicos adquiridos sobre una predisposición genética para que el sujeto desarrollara hipomineralización, siendo clave el momento y duración de la agresión (29).

El primer molar permanente y el segundo molar temporal empiezan a formarse casi simultáneamente, pero la fase de maduración del permanente es más larga (30). De incidir un agente causal en ese periodo en que coincide el desarrollo inicial de ambos molares, aparecería hipomineralización del esmalte en las dos denticiones (31). En principio, los factores que determinan el desarrollo de la HSPM deberían actuar en el periodo pre- y perinatal más que en el postnatal (32). Por otra parte, también se ha señalado que en la génesis de la hipomineralización congénita, el factor o factores responsables de su desarrollo necesitan alcanzar un umbral de intensidad para que se produzcan los defectos en el esmalte (14,15,33,34).

1.3 Patrones de Anomalías Dentarias (PAD)

1.3.1 Origen y evolución del concepto

Los patrones de anomalías dentarias (PAD) son combinaciones de diversas alteraciones de la forma, el número y la erupción de los dientes que se manifiestan asociadas con mayor frecuencia de lo que cabría esperar por azar, mostrando tendencia a la agrupación familiar. Este fenómeno asociativo ha sustentado la hipótesis de que dichas alteraciones tan diversas compartirían orígenes de naturaleza genética relacionados de algún modo, aunque de momento esos orígenes están aún muy poco definidos para la mayor parte de las alteraciones implicadas.

Conocer la génesis y la dinámica evolutiva de ese concepto es fundamental para poder aproximarse al presente estudio.

El término PAD (Patrón de Anomalías Dentarias, traducido de *DAP, Dental Anomaly Pattern*) se debe a S. Peck, que en el año 2009 publica en la revista *Angle Orthodontics* una editorial con el título: *Dental Anomaly Patterns (DAP) A New Way to Look at Malocclusion* (35). En ese artículo histórico S. Peck incluye nueve anomalías que tenderían a aparecer asociadas formando diversas combinaciones o patrones: agenesias, microdoncia generalizada, microformas aisladas y dientes conoides, retraso eruptivo, infraoclusión de dientes temporales, inclusión por palatino del canino permanente superior, angulación distal del germen del segundo premolar inferior y dos tipos de transposición dentaria en la arcada superior: canino con incisivo lateral y canino con premolar. No incluía las “hipoplasias del esmalte” ni otros trastornos congénitos de la mineralización a pesar de los hallazgos de Bacetti previamente publicados (36). Sin embargo, abría la puerta a la inclusión de otras posibles anomalías cuando futuras investigaciones arrojaran nueva luz al respecto.

El concepto PAD no surge por “generación espontánea”. Varias décadas antes de que S. Peck publicara su editorial sentando las bases de lo que sería dicho concepto, Garn y col (37) ya habían planteado la hipótesis de que ciertos polimorfismos en el número de dientes podrían relacionarse con otras alteraciones del desarrollo y de la erupción dentarias. Poco

después Bass (38) defiende también una posible relación genética entre ciertos trastornos eruptivos, tales como los caninos maxilares incluidos por palatino o las trasposiciones y determinadas alteraciones morfológicas como las microdoncias y otras malformaciones de los incisivos laterales superiores. Poco después se publica una investigación de Garn y Lewis (39) los cuales confirman la relación entre agenesias, microdoncia y caninos incluidos descrita por Gran y añaden la asociación de esos trastornos con el retraso eruptivo. Garn y col (37) refieren también que los pacientes con agenesia de cordales presentan una mayor prevalencia de microdoncia generalizada y otras agenesias en comparación con la población general.

Algún tiempo después otros autores, entre ellos Baum y col (40), apoyan la asociación de las agenesias dentarias con la microdoncia y se confirma la relación de esas alteraciones del número y la forma con la inclusión de los caninos maxilares por palatino y con determinadas ectopias eruptivas (41). Por el contrario, otras alteraciones como los dientes supernumerarios se descartan.

La asociación de las anomalías del número y desarrollo de los dientes con los trastornos eruptivos continúa cobrando fuerza en los años sucesivos, a la vez que se siguen añadiendo nuevas alteraciones a esos patrones asociativos. Así Kurol y Bjerklin (42) postulan el origen genético común de las alteraciones mencionadas por otros autores en las dos décadas anteriores, añadiendo la infraoclusión de los PMP superiores. Todas esas

investigaciones conducen a lo que Brook (43) denominaría “*una explicación etiológica unificadora*” para insistir en la hipótesis del origen común de las distintas anomalías asociadas observadas en algunos individuos y sus familias. Más adelante, Seow y Lai relacionan las agenesias con el taurodontismo, un trastorno del desarrollo dentario que no se había implicado hasta el momento (44), y 10 años después de su publicación sobre infraoclusión de los PMP Bjerklin y col añaden la infraoclusión de los molares, en este caso temporales (45). Poco después Leena Peck y col, del grupo de Sheldon Peck, llaman la atención sobre la posible relación de determinadas trasposiciones dentarias con varios de los trastornos previamente mencionados (46). A partir de ese momento, este grupo encabeza a los defensores de la hipótesis del origen genético de la inclusión por palatino de los caninos maxilares (47) frente a los que, liderados por el grupo de Becker, venían atribuyendo ese trastorno de la erupción a factores ambientales de carácter mecánico (48).

En 2002 el grupo de Peck comunica otra posible alteración que podría formar parte de los PAD, la desviación eruptiva distal del segundo premolar inferior (2Pmi) no erupcionado, y la relaciona con la agenesia del premolar contralateral (49). En los últimos años, bastante después de la definición “fundacional” del concepto PAD, sigue vivo entre los investigadores el interés por progresar en su configuración buscando nuevas asociaciones, un interés que se ha visto apoyado en sucesivos estudios. Así Garib y col (50) analizan la asociación entre alteración eruptiva del segundo premolar inferior y otros trastornos, asociación que Bacetti y col (51)

vuelven a comunicar en relación con los caninos incluidos en una publicación que aparece pocos meses después.

Recientemente dos investigaciones realizadas en España reproducen y amplían el estudio de Shalish,(49) confirmando la asociación entre la desviación distoangular del germen de un segundo premolar inferior (2Pmi) y la agenesia de su antímero: en la primera, publicada por Navarro y col (52), se analiza también una posible asociación entre agenesia de un premolar, desviación del contralateral y retraso eruptivo generalizado. Posteriormente Adela Díaz Bruces (53) en su tesis doctoral realizada, al igual que el presente estudio, en la UO del HUFJD, confirma esa asociación, que demuestra darse también entre la rotación del germen del 2Pmi y la agenesia de su antímero.

Pero mientras se va comunicando la participación de nuevas anomalías y diferentes patrones asociativos en el concepto PAD, otros tantos siguen descartándose. Concretamente los dientes supernumerarios parece que quedarían definitivamente fuera de la lista de anomalías constitutivas de los PAD (36), al igual que ciertas asociaciones como la relación entre desviación eruptiva del germen del 2Pmi y la agenesia del incisivo inferior (54). Durante todo este tiempo el grupo de Peck ha seguido publicando sus investigaciones sobre distintas asociaciones con presencia de caninos maxilares incluidos por palatino (55) y de infraoclusión (56) subrayando la hipótesis de su etiología genética. Mantienen así su postura frente a la de la escuela de Becker, que aún bastante recientemente seguía sin renunciar a su teoría de la guía, al

menos como un elemento contribuyente en pacientes con predisposición genética (57).

En definitiva, Peck en su publicación acuñó un concepto y una denominación -los PAD- sustentados en un abundante cuerpo de doctrina que venía de atrás, madurando durante varias décadas (35).

Además, invitó a profundizar en el tema, y en ese sentido muchos autores respondieron y siguen respondiendo a su invitación con el fin de continuar la configuración de una realidad etiopatogénica que hoy todavía no conocemos totalmente y que se nutre de las nuevas aportaciones de clínicos e investigadores atraídos por esta cuestión. Una cuestión que pone sobre la mesa el interrogante clave: la etiología presuntamente genética compartida -o relacionada- de trastornos aparentemente muy distintos por su naturaleza y en muchos casos por su localización, uno de los cuales podría ser la MIH.

Para dilucidar ese interrogante, los ortodoncistas y dentistas en general podemos aportar pruebas circunstanciales de carácter clínico o epidemiológico, siendo los genetistas quienes en definitiva disponen de las armas que específicamente permiten confirmar o descartar el carácter genético de un trastorno y la forma en que una enfermedad se hereda o se adquiere por la acción de agentes externos, actuando o no sobre el terreno de una predisposición genética.

1.3.2 Etiología genética y PAD

La literatura sigue recogiendo estudios epidemiológicos que mantienen viva la controversia entre las hipótesis etiopatogénicas genética y ambiental de los PAD y de sus alteraciones integrantes, pero, en definitiva, somos conscientes de que la respuesta última no está en manos de los clínicos. En este sentido los estudios genéticos más numerosos se han centrado en las agenesias dentarias, siendo escasísimos los realizados sobre las demás alteraciones constitutivas de los PAD.

Sin embargo, los avances que se están produciendo en el estudio del genoma humano y los progresos en los modelos matemáticos aplicados a la investigación en este campo resultan muy prometedores, tanto en las ciencias básicas como en la investigación traslacional y, aunque nos queda mucho camino, hay que pensar que también avanzaremos en la comprensión de las causas últimas de los trastornos del desarrollo y erupción de los dientes y de sus patrones asociativos. De momento la mayor parte de los estudios se han centrado en las agenesias de causa familiar por su importante prevalencia -que en la población general alcanza cifras en torno al 6% en mujeres y 7% en varones- (58) y por sus implicaciones clínicas tanto en sujetos sanos como en los afectados por los numerosísimos síndromes que incluyen la anodoncia entre sus anomalías constitutivas (59).

En el momento actual se conocen bastante bien los genes que intervienen en la morfogénesis de los dientes regulando la formación del germen dentario desde el comienzo del proceso y que rigen la identidad, forma y tamaño del diente (60). Así se han

definido las moléculas de señalización MSX1, MSX2, DLX1, DLX2, BARX1, y PAX GLI2 y GLI3 (61) de las cuales concretamente MSX1, una proteína homeobox presente en el cromosoma 4, influye sobre el mesénquima del germen en desarrollo condicionando la forma y posición del futuro diente (62). Por su parte PAX 9, presente en el cromosoma 14, interviene en la iniciación de la formación del germen y su localización (63). Cuando se alteran estos genes, aparecen trastornos en la estructura, forma y número de los dientes. De hecho, en la mayor parte de las agenesias dentarias en las que se detectan alteraciones genéticas, éstas se localizan en esas dos proteínas (64,65), aunque también se han comunicado mutaciones en otros genes como WNT10A (66), AXIN2 (67) y SMOC2 (68). Las mutaciones de MSX1 producen sobre todo agenesias de los segundos premolares superiores y terceros molares y no tanto de incisivos y segundos premolares inferiores (69).

Las investigaciones sobre concordancia en gemelos, otro puntal importante de los análisis genéticos, también ofrecen datos muy valiosos en las agenesias (50).

Desde el punto de vista genético es muy poco o nada lo que se sabe sobre otras alteraciones incluidas en los PAD tales como el taurodontismo, las infraoclusiones o las desviaciones eruptivas de caninos, incisivos y premolares. Sin embargo, se ha postulado que, debido a que se asocian entre sí de una manera tan consistente, en todas ellas podría subyacer un solo defecto genético capaz de conducir a distintas expresiones fenotípicas. Eso es más fácil de entender cuando nos referimos a alteraciones como las agenesias y las microdoncias, pues parece razonable

considerar que se trataría de dos alteraciones de igual genotipo con un grado de gravedad variable en su expresión (65,70). Sin embargo, no es tan fácil atribuir una base genética similar a anomalías aparentemente tan poco relacionadas como una agenesia, la inclusión de un canino maxilar por palatino y un trastorno de la mineralización del esmalte. ¿Qué parecen tener en común esas y otras alteraciones que se presentan asociadas que justifique el buscar una relación etiológica de carácter genético entre ellas? Probablemente dispongamos pronto de la respuesta si tenemos en cuenta el avance exponencial de la investigación genética al que estamos asistiendo en los últimos años en muy diversos campos de las ciencias de la salud. Mientras tanto, los clínicos tenemos que seguir aportando estudios observacionales y epidemiológicos realizados con el máximo rigor metodológico, que en definitiva son los que generan los interrogantes a los que han de dar respuesta los genetistas.

1.3.3 Importancia del concepto PAD en la clínica

El que se acepte que un conjunto de trastornos aparentemente poco relacionados entre sí pueda compartir un origen genético y aparezcan asociados en un determinado paciente y en sus familiares en forma de patrones asociativos, tiene una evidente trascendencia clínica.

En primer lugar, por la elevada prevalencia de estos patrones, que según los autores afecta a entre un 20% (35) y un 25% de los pacientes estudiados por una maloclusión (52). Bajo el paraguas de este concepto, si en un paciente se diagnostica una

de las alteraciones constitutivas de los PAD, deberían someterse a escrutinio todas las demás y realizar al menos un *screening* básico en los familiares directos de ese paciente. Cambia así la perspectiva del ortodoncista frente al diagnóstico precoz y la actitud preventiva. Asimismo, cambia su visión a la hora de elaborar un plan de tratamiento que, en muchos casos, debido a las características de los trastornos asociados, tendrá que diseñarse desde una visión interdisciplinar, con las consiguientes implicaciones clínicas y económicas.

Todos estos aspectos deben ser conocidos por la familia desde el momento del diagnóstico. El propio Peck (35) recomienda 4 actuaciones cuando se sospecha el diagnóstico de PAD: (a) realizar al paciente una radiografía panorámica en torno a los 7 u 8 años de edad para, en caso necesario, implementar medidas preventivas precoces; (b) registrar gráficamente la cronología de la erupción a partir de los 7 años de edad o desde que se identifique el problema. De este modo se podrán determinar los cambios en el desarrollo de los gérmenes en comparación con algún patrón de referencia y se podrán detectar así otras posibles anomalías; (c) medir la dimensión transversal de los dientes y compararla con los datos de una muestra de referencia para evaluar si el tamaño es normal o presenta desviaciones y (d) recoger la historia dental lo más amplia posible de la familia del paciente, teniendo en cuenta que estas alteraciones asociadas pueden saltarse una o más generaciones.

1.3.4 La MIH, ¿un trastorno que podría integrarse en los PAD?

En 1998 Baccetti (36) publica una extensa investigación en la que, partiendo de una muestra de 5.450 pacientes ortodóncicos, evalúa las relaciones recíprocas entre 7 anomalías dentarias presentes en 7 submuestras de 100 pacientes cada una. Esas anomalías eran: agenesias de segundos premolares, microdoncias, caninos maxilares incluidos por palatino, infraoclusión de los molares temporales, erupción ectópica del primer molar permanente superior, dientes supernumerarios e “hipoplasias”. El autor habla de “hipoplasias” cuando “existe al menos un diente afectado con falta de continuidad de la superficie del esmalte o fractura del mismo no relacionada con caries o traumatismo previo”. Esta definición no parece corresponder al concepto que, con posterioridad a esa investigación, consensuaría la *EAPD* para definir la MIH, pero es muy probable que teniendo en cuenta su gran prevalencia, cercana al 18%, y la muy inferior de la hipoplasia en sentido estricto, de apenas el 1%, (71) muchos de los casos que Baccetti tipificó como hipoplasias correspondieran en realidad a MIH con derrumbamiento posteruptivo del esmalte y, como consecuencia, falta de continuidad. En esa investigación las asociaciones entre las cuatro primeras entidades resultaban pluridireccionales, mientras que los defectos de mineralización del esmalte -las “hipoplasias”- se relacionaban con la infraoclusión de los primeros molares temporales, las agenesias, la microdoncia y determinadas ectopias eruptivas como los caninos incluidos por palatino. Finalmente, los dientes supernumerarios no parecían

guardar relación con ningún otro trastorno. Apenas dos años después ese mismo autor menciona otra alteración no incluida en su investigación anterior y que también podría formar parte de asociaciones: la impactación de los primeros y segundos molares permanentes (72).

Lo cierto es que a partir de esas investigaciones de Baccetti, y tras su desgraciado fallecimiento que puso fin a una brillante carrera investigadora, nada parece recoger la literatura sobre posibles asociaciones de anomalías dentarias incluidas en los PAD con trastornos de mineralización del esmalte. De hecho, Peck no registra las hipoplasias ni otras alteraciones de la mineralización entre los trastornos incluidos en su artículo histórico sobre los PAD (35) publicado una década después del mencionado de Baccetti, ni lo ha hecho posteriormente su grupo que ha seguido investigando sobre otras posibles anomalías que tampoco se incluían en esa primera lista. Ello llama mucho la atención teniendo en cuenta la gran prevalencia de la MIH y su trascendencia clínica y en salud pública.

1.3.5 Algunos trastornos integrados en los PAD objeto de análisis en esta investigación

1.3.5.1 Agenesias

La agenesia constituye la anomalía del desarrollo dentario más prevalente en el ser humano, con amplios márgenes entre las poblaciones analizadas (73). En dientes permanentes, excluidos los cordales, su prevalencia oscila entre

el 1,6% y el 9,6% de la población general y en dientes temporales se sitúa en torno al 1% (74).

Las cifras de prevalencia en muestras de pacientes ortodóncicos son por lo general superiores a las reseñadas en población general, lo cual se explica porque la propia ausencia congénita de dientes (sobre todo de incisivos laterales) condiciona maloclusiones y es motivo de consulta con el ortodoncista o referencia al mismo por otros especialistas.

Las agenesias dentarias suelen presentarse como una anomalía aislada, pero también forman parte de numerosos síndromes. En las hipodoncias no sindrómicas las formas de herencia son diversas -autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al sexo- como lo es el grado de penetrancia y expresividad de las anomalías genéticas implicadas (59). Además, actuarían factores epigenéticos y otros agentes moduladores post-transcripcionales (61).

Por otra parte, en las diferentes agenesias podrían subyacer mecanismos genéticos distintos y así, entre los genes implicados, MSX1 afectaría sobre todo a las agenesias de cordales y otros dientes, pero no intervendría en las agenesias más prevalentes entre la población, las de agenesias de incisivos y segundos premolares inferiores (69).

Las agenesias se encuentran presentes con mucha frecuencia en los PAD y así se ha comunicado su asociación con microdoncia de incisivos laterales superiores, retraso eruptivo, caninos maxilares incluidos por palatino, otras desviaciones eruptivas en particular de los segundos premolares inferiores,

infraoclusión de molares temporales y permanentes y taurodontismo (36).

1.3.5.2 Infraoclusión

La infraoclusión es un trastorno de la erupción dentaria que consiste en el desarrollo de una posición más baja de la superficie oclusal del diente afectado con respecto al plano oclusal de la arcada dentaria correspondiente. Otras denominaciones utilizadas en la literatura para nombrar este trastorno eruptivo han sido anquilosis, dientes sumergidos y dientes retenidos, término este último restringido a la dentición temporal. El grado de depresión del molar en infraoclusión es variable, desde un pequeño desnivel de apenas 1 mm, hasta la práctica desaparición del diente en el hueso alveolar (75).

La infraoclusión afecta a los molares temporales, pero también se observa una expresión clínica similar en los PMP y más raramente en los segundos, aunque en ese caso se prefiere aplicar el término de impactación más que el de infraoclusión.

Según algunos autores el término infraoclusión aplicado indistintamente a dientes temporales y permanentes se prestaría a confusión, ya que estaría definiendo dos entidades con diferente fisiopatología (76). Una proporción significativa de casos que se tipifican como infraoclusión de molares permanentes serían más bien problemas de impactación como consecuencia de falta de espacio en los sectores posteriores de los maxilares. Estas impactaciones responden a los procedimientos de ganancia de espacio y quizá no deberían ser

conceptualizados ni denominados como infraoclusión primaria.

La etiopatogenia de la infraoclusión ha estado marcada históricamente por el desacuerdo. Bloch-Jorgensens (77) defendió la hipótesis de que en la infraoclusión la alteración primaria radicaría en una menor capacidad eruptiva del premolar sucesor, la cual provocaría la retención de un molar temporal sin ningún defecto intrínseco que condicionara su retención. Sin embargo, este autor no tuvo en cuenta los numerosos casos de infraoclusión de un molar temporal que se asocian con agenesia del premolar sucesor. Por su parte Biederman (78), 40 años después, atribuyó el problema a una anomalía en el ligamento periodontal del propio molar temporal anquilosado que impediría su normal exfoliación. Otras hipótesis más recientes se han centrado en factores tan diversos como un defecto en la odontogénesis (79), una alteración del crecimiento del hueso mandibular (80), o el efecto de una excesiva presión de la lengua (81).

En cualquier caso, muchos autores basándose en observaciones sobre agrupación familiar y estudios en gemelos, han venido defendiendo desde hace más de 50 años el carácter genético de la infraoclusión de los molares temporales (80-84).

Por otra parte, la infraoclusión ha estado presente de manera casi constante en la génesis del concepto PAD y en su consolidación, lo que ha supuesto un argumento indirecto adicional a favor de su naturaleza genética. Así han aparecido en la literatura numerosos artículos sobre asociación de infraoclusión de molares temporales con agenesias dentarias,

microdoncia, caninos incluidos por palatino y retraso eruptivo generalizado (36,44,45,56,72,82). Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio que relacione la infraoclusión con la MIH u otro trastorno congénito de la mineralización fuera del mencionado de Baccetti (36).

En cuanto a las repercusiones clínicas de la infraoclusión suelen ser escasas cuando existe un diente sucesor, ya que el molar temporal infraocluido, o bien se exfolia espontáneamente dando lugar a la erupción por lo general normal o poco ectópica del premolar sucesor, o en el peor de los casos para que dicha erupción se produzca basta con extraer el molar anquilótico (75).

Por el contrario, en los casos de agenesia de un premolar, el molar temporal antecesor en infraoclusión no siempre se exfolia espontáneamente y no es raro observar su sumersión progresiva en el hueso alveolar con inclinación de los dientes adyacentes que, al irse agravando, puede condicionar una maloclusión importante. En esos casos es fundamental extraer el diente anquilótico y sumergido y plantear el cierre ortodóncico, o en su caso el mantenimiento del espacio, de cara a su substitución protética en su momento (83).

En los casos de infraoclusión con anquilosis de un molar permanente no debida a falta de espacio, las posibilidades de tratamiento que se plantean son la extracción con posterior cierre o mantenimiento del espacio para un futuro implante o, si las condiciones lo permiten, recuperación de la dimensión vertical del molar afectado mediante algún tipo de restauración

para obtener una razonable oclusión y control de la sobreerupción del oponente. No podemos olvidar, no obstante, que la infraoclusión es un proceso cuya evolución puede tardar en estabilizarse y que por tanto hay que vigilar estrechamente.

1.3.5.3 Microdoncia de incisivos laterales superiores

La microdoncia de incisivos laterales superiores puede presentarse en clínica en el marco de una microdoncia generalizada o de forma aislada. Los incisivos microdóncicos pueden tener una anatomía normal, mostrando simplemente un tamaño reducido, o adoptar formas anómalas, siendo la más frecuente el diente conoide o en clavija que se da en el 1,72% de la población general (84). Esta alteración morfológica forma parte también de los PAD desde la definición de estos por Peck (35), habiéndose relacionado en numerosas investigaciones con trastornos tales como la agenesia, el canino maxilar incluido por palatino, el retraso eruptivo, la infraoclusión y la desviación distoangular del 2Pmi entre otros (36,48,56).

En la controversia largamente sostenida entre los grupos de Peck y de Becker sobre la etiología genética o adquirida de la inclusión del canino superior por palatino, la microdoncia del incisivo lateral ha sido considerada la base de la teoría de la guía defendida por Becker y col (85).

Según esta hipótesis la inclusión del canino por palatino que se asocia con microdoncia del incisivo lateral se debería a que la pequeña raíz del incisivo microdóncico sería incapaz de “guiar” la erupción del canino, el cual “se desorientaría” en su

trayectoria eruptiva en el maxilar (85). Contra esa teoría mecánica, Leena Peck (46) argumentó que un gran número de casos de caninos incluidos por palatino se dan en sujetos con incisivos homolaterales de tamaño y forma normales, los cuales podrían haber actuado como una guía adecuada y sin embargo no habían impedido la desviación. La controversia entre las dos escuelas todavía se mantiene y algunos autores afines a Becker han seguido defendiendo los factores etiológicos de naturaleza local, tanto en el caso de los caninos maxilares incluidos por palatino como en el de las transposiciones (85–88). No obstante, la participación de las agenesias y la microdoncia de incisivos laterales en un gran número de las asociaciones estudiadas e incluidas dentro del concepto PAD, ha alentado a los partidarios de la hipótesis de una causa genética defendida por Peck (89–92) que parece haber ganado la partida.

JUSTIFICACIÓN

2 JUSTIFICACIÓN

La MIH, por su gran prevalencia global y por las connotaciones clínicas y económicas que comporta, debe ser considerada como un problema de salud pública en odontología (9,25). Sin embargo, todavía no se ha dilucidado totalmente su verdadera etiología.

Aunque la mayor parte de los estudios publicados sobre la etiopatogenia de la MIH sigue centrándose en la determinación de posibles causas adquiridas, cada vez encuentra más apoyo la hipótesis multifactorial genético-ambiental (18,22,93).

En tanto los genetistas lleguen a definir con precisión los mecanismos genéticos implicados, los dentistas, y en particular los ortodoncistas, podemos aportar datos epidemiológicos y clínicos, si no concluyentes, al menos sugerentes, que ayuden a ir consolidando el carácter multifactorial de la etiología de la MIH.

En este sentido sería importante determinar si la MIH presenta asociaciones con otros trastornos constitutivos de los patrones de anomalías dentarias (PAD), que hasta el momento comprenden alteraciones del número, erupción, posición y anatomía de los dientes (35). De confirmarse una o más de esas asociaciones, podría plantearse la incorporación de la MIH a los PAD. Esto sería un paso adelante, no sólo en la configuración del propio concepto PAD, cuyo creador Sheldon Peck dejó abierta la posible incorporación de nuevos trastornos en el futuro, sino también en el conocimiento de la etiopatogenia de la MIH. Ello es así porque hoy prevalece la opinión de que todos los

trastornos constitutivos de los PAD, a pesar de la heterogeneidad de su naturaleza y su expresión fenotípica, comparten de algún modo una etiología genética común, aunque dicha etiología solo esté bien definida en el caso de las agenesias.

Sin embargo, las posibles asociaciones de la MIH con esos trastornos prácticamente no han sido estudiadas (36), lo que resulta sorprendente teniendo en cuenta la controversia que preside la discusión de su etiopatogenia.

Para esta investigación se han seleccionado tres anomalías entre las componentes de los PAD -agenesias, microdoncia de incisivos laterales superiores e infraoclusión de molares temporales - por ser relativamente frecuentes en la población ortodóncica y fácilmente identificables. Ambas circunstancias son muy ventajosas de cara a evitar las limitaciones metodológicas que restan valor a una gran parte de la investigación publicada sobre los patrones asociativos en odontología (94).

Por otra parte, se ha analizado la asociación MIH y HSPM. La conceptualización de la MIH ha estado marcada por una gran confusión a lo largo de los años hasta el establecimiento de una normativa diagnóstica y de denominación en el congreso de la *EAPD* en 2003 y sus posteriores revisiones (3). La HSPM, a pesar de su similitud clínica y anatomopatológica con la MIH, ha sido mucho menos estudiada y es necesario que la investigación clínica y epidemiológica contribuya al mayor conocimiento de la relación entre ambos trastornos. Los resultados de algunos estudios publicados sobre esta relación han sido controvertidos

(29,95), por lo que el análisis de su eventual asociación podría ser un elemento clarificador de la etiología de ambos trastornos y el carácter predictor de la HSPM con respecto a la MIH.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos principales

- Evaluar el carácter predictivo de la hipomineralización de los segundos molares temporales (HSPM) respecto a la hipomineralización incisivo-molar (MIH).
- Apoyar o no la inclusión de la hipomineralización incisivo-molar (MIH) entre las anomalías integrantes de los Patrones de Anomalías Dentarias (PAD).

3.2 Objetivos secundarios

- Analizar algunas características de la MIH en el paciente ortodóncico.
- Comparar la frecuencia de HSPM en pacientes con y sin MIH en población ortodóncica.
- Comparar la frecuencia de agenesias dentarias (excluidos los cordales) en pacientes con y sin MIH en población ortodóncica.
- Comparar la frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en pacientes con y sin MIH en población ortodóncica.
- Comparar la frecuencia de infraoclusión de molares temporales en pacientes con y sin MIH en población ortodóncica.

HIPÓTESIS

4 HIPÓTESIS

En esta investigación se plantean las siguientes hipótesis:

- 1) Los pacientes ortodóncicos con MIH presentan HSPM con mayor frecuencia que los no afectados por MIH.
- 2) La presencia de HSPM es predictiva de la aparición posterior de MIH.
- 3) Los pacientes ortodóncicos con MIH presentan agencias dentarias con mayor frecuencia que los no afectados por MIH.
- 4) Los pacientes ortodóncicos con MIH presentan microdoncia de uno o ambos incisivos laterales superiores con mayor frecuencia que los no afectados por MIH.
- 5) Los pacientes ortodóncicos con MIH presentan infraoclusión de molares temporales con mayor frecuencia que los no afectados por MIH.
- 6) La MIH se podría incluir entre las anomalías constitutivas de los PAD.

MATERIAL Y MÉTODO

5 MATERIAL Y MÉTODO

Esta investigación se ha realizado en la Unidad de Ortodoncia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Aprobación ética

El estudio se ha llevado a cabo con la aprobación del Comité Ético del Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz, procedimiento número EO131-19_FJD.

5.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal comparativo.

5.2 Población y ámbito: Muestras

Para la realización de esta investigación se partió de la base de datos de la UO del HUFJD. En ella se recogen los datos de todos los pacientes que acuden a consulta con fines de prevención o de evaluación para posible tratamiento de una maloclusión o una alteración del desarrollo dentofacial. Incluye información demográfica -fecha de nacimiento, edad en el momento del estudio, sexo, etnia- junto con historia médica, datos de la exploración clínica y antecedentes relativos a la maloclusión/deformidad dentofacial. Asimismo, recoge información derivada de los registros radiográficos, cefalométricos y fotográficos seriados junto con los datos codificados sobre el plan de tratamiento inicial. Cuando se producen variaciones en las características clínicas del caso o se

introducen modificaciones en el tratamiento inicialmente planificado, los cambios se van añadiendo a la correspondiente ficha.

Para la preparación de la muestra global se realizó un muestreo sistemático. En un primer filtro se seleccionaron todos los pacientes codificados como afectados por una “alteración congénita del esmalte”, cuyo número ascendía a 1.275 individuos. A partir de ese grupo se seleccionó la muestra de pacientes cuya patología podía calificarse de MIH en base a los criterios diagnósticos de Weerheijm y col (1) establecidos en el Congreso de la *EAPD* de 2003 y modificados posteriormente (3).

5.2.1 Criterios de inclusión/exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Etnia caucásica
- Edades comprendidas entre 8 y 14 años
- Años de nacimiento entre 2005 y 2011
- Presencia en boca de los 4 PMP o, si se hubiera extraído alguno de ellos, tener constancia documental de que la causa de la extracción había sido derrumbamiento o caries secundarios a afectación por MIH
- No ser familiar de primer grado de ningún sujeto ya incluido en la muestra de pacientes con MIH

- Disponer de modelos digitalizados, registros fotográficos intraorales estandarizados y una radiografía panorámica inicial, todo ello de calidad óptima.
- En pacientes de menos de 10 años a los que se había diagnosticado agenesia de algún diente excluidos los cordales, disponer de una segunda radiografía panorámica de seguimiento después de los 12 años para descartar la eventual formación tardía del germen del diente o dientes considerados inicialmente agenésicos.

Criterios de exclusión:

- Presentar síndromes generales o craneofaciales y/o fisuras labiopalatinas
- Haber recibido tratamiento de ortodoncia previo
- Calidad insuficiente de las radiografías y de las fotografías intraorales

5.3 Tamaño de las muestras

5.3.1 Muestras globales

El grupo de pacientes con MIH global quedó constituido por 200 pacientes, 116 niñas y 84 niños, con edades comprendidas entre 8 y 14 años (edad media $9,04 \pm 1,84$ años).

El grupo de pacientes sin MIH global consistió asimismo en 200 pacientes, 113 niñas y 87 niños, (edad media del grupo sin MIH fue de $10,1 \pm 1,63$ años).

Se utilizó la muestra de pacientes con MIH global para el análisis de la relación de la MIH con las agenesias y a partir de ella se prepararon submuestras para el análisis de otras anomalías.

5.3.2 Submuestras

A partir de las muestras globales de pacientes con y sin MIH, se obtuvieron 3 submuestras y sus correspondientes controles.

Estas submuestras eran diferentes entre sí, como también lo eran los requisitos que debían cumplir los pacientes incluidos en cada una de ellas en función de los respectivos objetivos. Concretamente para el análisis de la asociación de la MIH con HSPM (submuestra A), microdoncia de incisivos laterales superiores (submuestra B) e infraoclusión de molares temporales (submuestra C).

- Submuestra A: Para el análisis de la frecuencia de HSPM en pacientes con MIH se seleccionaron:

1) Aquellos individuos de la muestra con MIH global que presentaban los cuatro SMT en boca, por ser esos los dientes susceptibles de presentar HSPM.

2) Aquellos individuos con algún SMT exfoliado o extraído cuando existía en boca alguno afectado por HSPM.

La submuestra A quedó así constituida por 161 pacientes.

- Submuestra B: Para el análisis de la frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en pacientes con MIH se seleccionaron:

- 1) Aquellos individuos de la muestra global de pacientes con MIH que presentaban la totalidad de los incisivos.

La submuestra B quedó así constituida por 175 pacientes.

- Submuestra C: Para el análisis de la frecuencia de infraoclusión de molares temporales en pacientes con MIH se seleccionaron:

- 1) Aquellos individuos de la muestra de pacientes con MIH global que presentaban los ocho molares temporales en boca, por ser esos los dientes susceptibles de presentar infraoclusión.

- 2) Aquellos individuos con algún molar temporal exfoliado o extraído cuando existía en boca algún otro afectado por infraoclusión.

La submuestra C quedó así constituida por 144 pacientes.

Las correspondientes submuestras de sujetos sin MIH para esos análisis de asociaciones se obtuvieron a partir de la muestra total de sujetos sin MIH, seleccionando pacientes correlativos con edades y sexos comparables a los de las submuestras correspondientes de sujetos de estudio. Se aplicaron los criterios previamente mencionados para cada trastorno evaluado. El número de sujetos sin MIH para cada una

de las tres submuestras A- “control”, B- “control” y C- “control” fue respectivamente 137, 191 y 110.

El tamaño de las submuestras obtenidas y sus correspondientes controles era en mayor o menor medida inferior al de las muestras iniciales. A pesar de ello, en el estudio de la asociación entre HSPM y MIH, la potencia estadística era casi del 100%. Por lo tanto, dichas submuestras eran más que suficientes para responder a los objetivos de la investigación.

5.4 Material

Para establecer el diagnóstico de las anomalías evaluadas se utilizaron uno o más de los siguientes registros en función del trastorno: modelos digitalizados, radiografías panorámicas y fotografías intraorales.

Los modelos se obtuvieron mediante el Scanner intraoral Itero® y el software OrthoCAD ®. Las radiografías panorámicas se realizaron con un aparato modelo ORTOPHOS de la marca SIRONA (Sirona Dental Systems GmbH; Germany). El aparato dispone de selección automática de la forma planigráfica mediante el ajuste del apoya-sienes para arcos maxilares diferentes. El formato de chasis fue 15x30 y como captador de la imagen se utilizó una placa de fósforo fotoestimulable.

Las fotografías intraorales se realizaron con una máquina fotográfica digital Canon EOS 6D y un macro de 100 mm.

Los registros digitalizados, radiográficos y fotográficos se analizaron sobre una pantalla de ordenador LENOVO Ideacentre de 27 pulgadas.

5.5 Variables y codificación

La variable principal de este estudio, de carácter cualitativo, fue la MIH. Otras variables cualitativas medidas fueron HSPM, agenesias, microdoncia de incisivos laterales superiores e infraoclusión de molares temporales. Estas variables se evaluaron como presencia/ausencia y se codificaron con ceros y unos. Otras variables cualitativas fueron el sexo y la gravedad de la MIH.

Las variables cuantitativas fueron la edad y el número de dientes afectados por los distintos trastornos analizados (MIH, HSPM, agenesias, infraoclusión).

5.5.1 Criterios diagnósticos de las anomalías evaluadas

5.5.1.1 MIH y HSPM

Los criterios diagnósticos de MIH fueron los consensuados por la *EAPD* en 2003 (1) y revisados en 2010 (3). A saber: (a) presencia de opacidades delimitadas de color blanco, amarillo/crema o marrón, (b) destrucción posteruptiva del esmalte unida a manchas como las descritas, (c) caries atípicas extensas con lesiones de MIH en su límite externo o alternativamente caries extensas en localizaciones atípicas y/o (d) tratamiento de coronas en algún diente, existiendo en otras

lesiones compatibles con MIH. A ello se añadía (e) la extracción por una lesión de MIH documentada.

Para establecer el diagnóstico de MIH, según los criterios de la *EAPD*, tenía que estar afectado al menos un PMP.

La afectación de uno o más incisivos u otros dientes sin estar afectado ningún PMP no permitía catalogar la alteración de la mineralización como MIH.

En esta investigación se sumaba a estos criterios el que las manchas debían medir más de 1mm en su dimensión mayor, un criterio que ya venía defendiendo la FDI (96) una década antes del consenso de la *EAPD* (1). Para diagnosticar HSPM, (26) adaptó los criterios de Weerheijm y col para MIH (1). En este caso las lesiones debían localizarse en al menos un SMT.

En la presente investigación un ortodoncista con experiencia clínica había establecido previamente el diagnóstico de MIH/HSPM en todos los pacientes de la muestra de estudio tras la exploración de los dientes previamente humedecidos, utilizando como instrumental espejo intraoral, sonda y una fuente de luz halógena. Dicha investigación había dejado constancia de la existencia de MIH y en su caso HSPM en la ficha de exploración y en la base de datos, especificando los dientes afectados. Ese diagnóstico debía ser confirmado por dos investigadores del grupo, los cuales analizaban las fotografías intraorales estandarizadas (97).

Los criterios de gravedad asumidos de la MIH fueron los definidos por Mathu-Muju y Wright (6) que establecen tres

grados de menor a mayor gravedad en el momento del diagnóstico:

- Grado 1: Leve. Las opacidades delimitadas se localizan en áreas sin carga masticatoria y con esmalte íntegro (zonas de no oclusión). Sin historia de hipersensibilidad dentaria. No hay caries asociada al defecto del esmalte. Si existe afectación de los incisivos, es leve.
- Grado 2: Moderado. Pueden estar presentes restauraciones atípicas. Las opacidades suelen localizarse en el tercio incisio-oclusal. Fracturas posteruptivas de esmalte limitadas a 1 o 2 superficies.
- Grado 3: Grave. Grandes defectos de la corona con importante pérdida de esmalte y, en algunos casos, destrucción coronaria que puede afectar rápidamente a la pulpa. Historia de hipersensibilidad dentaria. Caries extensas asociadas con el defecto del esmalte. Presencia de restauraciones atípicas defectuosas (Figura 3).

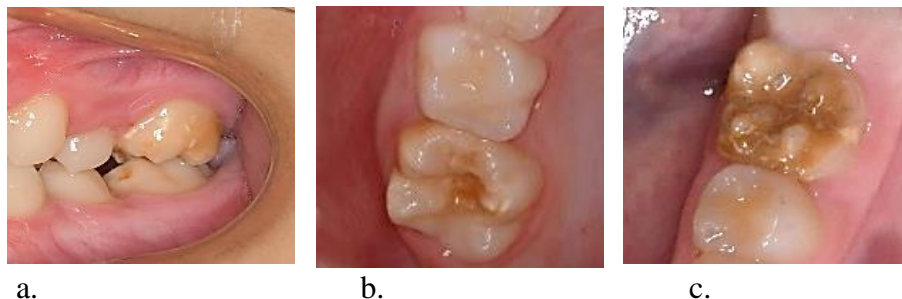


FIGURA 3. Grados de gravedad: a. Leve b. Moderado c. Grave

5.5.1.2 Agenesias

Se definió como agenesia la ausencia congénita de uno o varios dientes permanentes, utilizando para su observación la radiografía panorámica inicial. Cuando la agenesia se había detectado en un niño menor de 10 años era preciso confirmar el diagnóstico y descartar posibles casos con formación anormalmente tardía de gérmenes dentarios mediante una segunda panorámica de seguimiento después de los 12 años (98).

Analizando historia dental previa, se habían descartado en todos los pacientes agresiones locales que pudieran haber condicionado la falta de desarrollo del germen dentario (cirugía local, radioterapia, etc) (Figura 4).

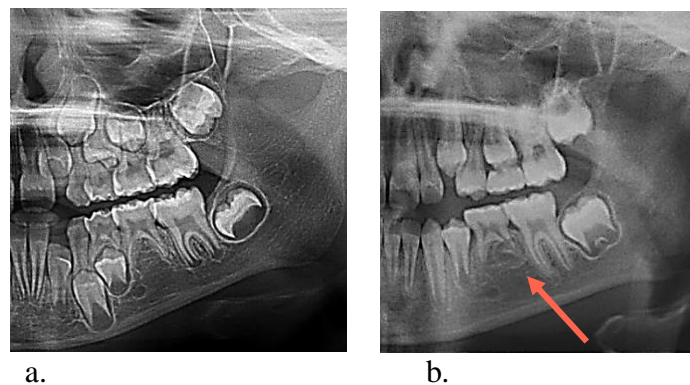


FIGURA 4. *Radiografías panorámicas de seguimiento. a. Paciente con aparente agenesia del 35. b. El mismo paciente en el que se ha descartado la agenesia por formación tardía del 35.*

5.5.1.3 Infraoclusión

Se definió como infraoclusión de molares temporales la determinación de una distancia vertical desde la cresta marginal mesial del primer molar permanente más cercano al diente afectado, igual o superior a 1 mm. (56). Tras la observación de la anomalía clínicamente, la medición se realizaba en la radiografía panorámica (Figura 5).

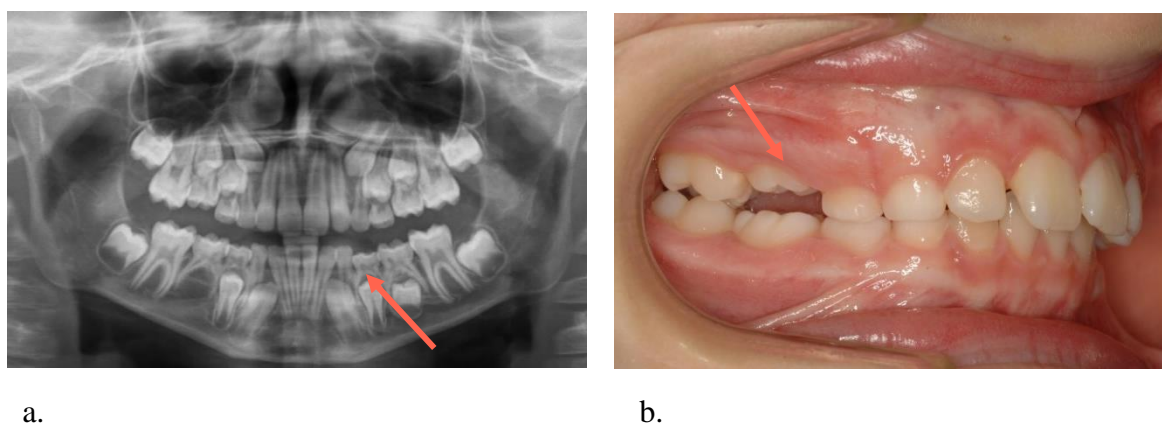


FIGURA 5. *a. Infraoclusión del 74 en radiografía panorámica. b. Infraoclusión de 55 en fotografías intraorales.*

Para la evaluación de la infraoclusión en la radiografía panorámica se utilizó el método propuesto por Odeh y col (99).

En primer lugar se traza el "plano oclusal", que corresponde a una línea que se extiende desde la cresta marginal mesial del PMP a la cúspide del canino temporal correspondiente. En el caso de que el canino temporal no estuviera presente, el trazado se extendería hasta el incisivo lateral. A partir de ahí se dibuja una línea perpendicular desde el

punto medio de la cara oclusal de los molares temporales a dicho "plano oclusal" y se mide esa distancia con la correspondiente corrección para la magnificación. Para diagnosticar infraoclusión esta cifra corregida debe ser igual o superior a 1 mm. Se utilizó el programa Keynote® para el trazado de dichas líneas, previamente calibrado (Figura 6).

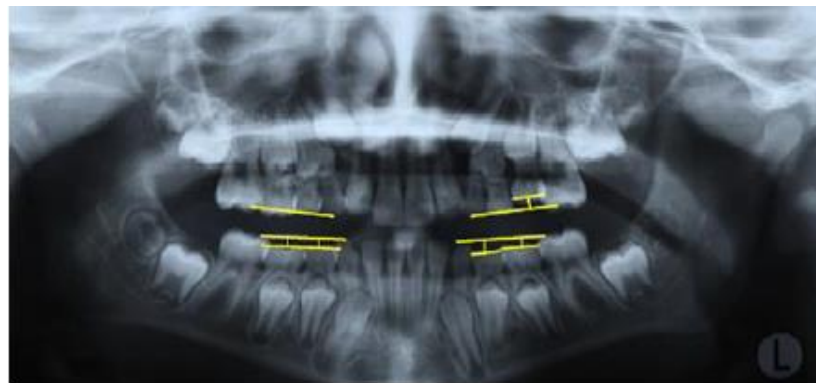


FIGURA 6. *Metódo de Odeh para la evaluación radiográfica de Infraoclusión.*

5.5.1.4 Microdoncia de incisivos laterales superiores

Se definió como microdoncia de incisivos laterales superiores la presencia de microformas (dientes conoides o en clavija) o una dimensión mesiodistal de uno o ambos incisivos laterales superiores menor o igual que la del incisivo lateral inferior correspondiente (50), aceptándose una desviación en la medición de +/- 0,2 mm.

La dimensión mesiodistal de los incisivos se determinó digitalmente mediante el software informático OrthoCAD ® que

permite medir la distancia (en milímetros) entre dos puntos de referencia: en este caso el más distal y el más mesial de los incisivos laterales superiores e inferiores (Figura 7).

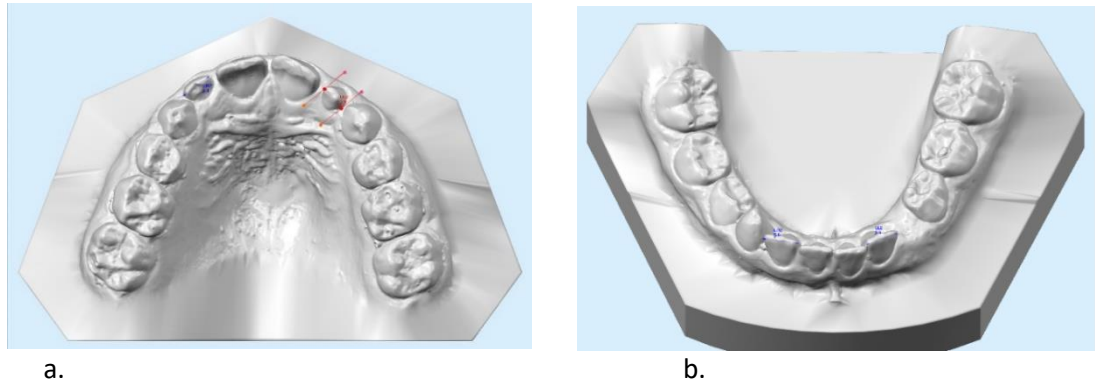


FIGURA 7. *Medición de diámetro mesiodistal de incisivos laterales en modelos digitales.*

5.6 Entrenamiento y calibración de los evaluadores para el diagnóstico y gradación de la MIH/HSPM

Para estandarizar los criterios diagnósticos de la MIH/HSPM, un ortodoncista de mayor experiencia que ofrecería el *gold standard* entrenó a dos evaluadores de forma que:

- a) Conocieran los criterios de la *EAPD* para MIH y HSPM
- b) Fueran capaces de identificar en fotografías ampliadas las lesiones de MIH/HSPM distinguiéndolas del esmalte sano, la fluorosis, las hipocalcificaciones adquiridas precaries, las hipoplasias del esmalte y la amelogénesis imperfecta.
- c) Conocieran el sistema de gradación de gravedad de Mathu-Muju y Wright adoptado para la presente investigación (6).

Los dos evaluadores tenían que determinar de forma independiente si el paciente presentaba o no lesiones de MIH y/o HSPM, qué dientes estaban afectados y su grado de gravedad.

Los ensayos diagnósticos de los evaluadores se realizaron con 30 fotografías intraorales ampliadas en una pantalla de ordenador de 27 pulgadas, de las cuales 25 correspondían a MIH/HSPM y el resto a todas las patologías antes referidas y a dientes sanos. La prueba se repitió al cabo de 15 días. La Figura 8 recoge cuatro de las imágenes incluidas en el cartel de valoración de los evaluadores.

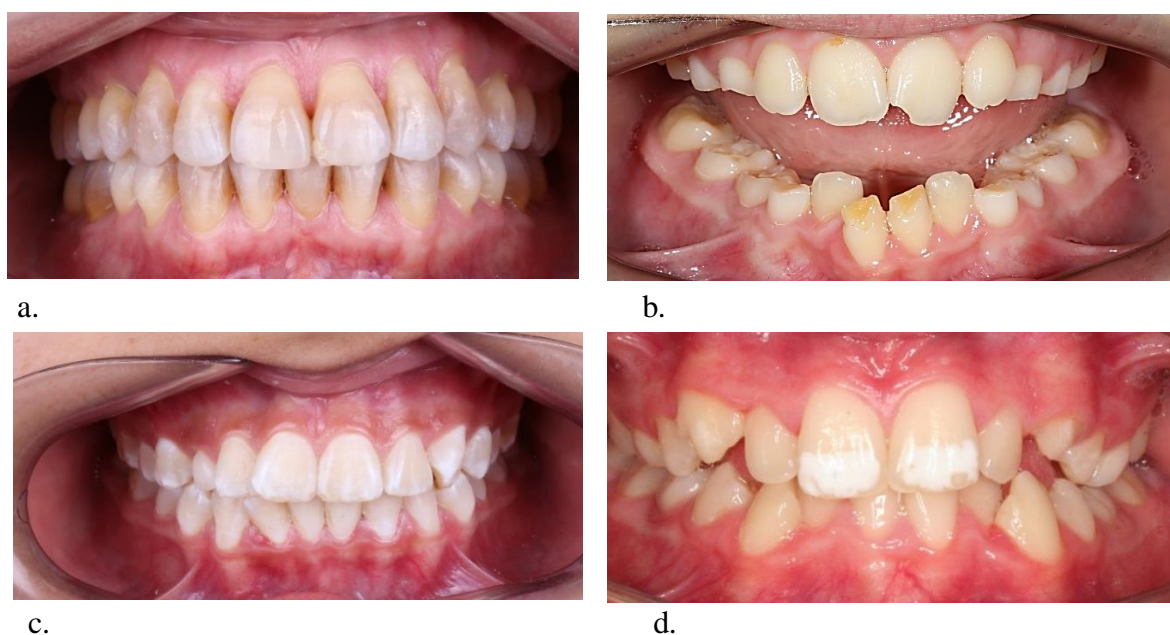


FIGURA 8. *Algunas Imágenes para el entrenamiento del diagnóstico diferencial; a. tinciones leves por tetraciclinas; b. hipoplasias del esmalte en incisivos inferiores; c. fluorosis; d. lesiones incisales en paciente con MIH.*

Se evaluó el grado de concordancia entre los tres observadores a la vez y comparándolos dos a dos. Para ello se calcularon los correspondientes coeficientes Kappa de Cohen.

En la tabla 1 se muestran los resultados. Tanto al comparar los tres observadores de forma conjunta, como dos a dos, se observa un grado de concordancia elevado (0,85).

TABLA 1. *Análisis de la concordancia entre los evaluadores*

Comparación	Kappa
Global	0,85
Observador 1 - Observador 2	0,93
Observador 1 - Observador 3	0,84
Observador 2 - Observador 3	0,77

5.7 Análisis estadístico

La descripción de los datos se ha realizado mediante la media y la desviación típica, en el caso de la edad, y mediante frecuencias y porcentajes en el caso del resto de variables.

Para estudiar las relaciones entre variables cualitativas se ha utilizado la prueba de la Chi-cuadrado, o la prueba exacta de Fisher. Se ha recurrido a esta última cuando no se cumplían los requisitos para utilizar la prueba de la Chi-cuadrado.

Las comparaciones de la edad entre grupos de pacientes se han realizado con la prueba de la t de Student.

En el estudio de la relación entre HSPM y MIH se valoró la capacidad predictiva de HSPM para MIH. Para ello se calculó la *Odds ratio*, así como los índices de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo. Junto con estas medidas se calcularon sus respectivos intervalos de confianza al 95% $p < 0,05$.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Características demográficas de la muestra

6.1.1 Edad

La tabla 2 muestra las edades medias de los pacientes incluidos en las muestras con y sin MIH, todos los cuales habían nacido entre 2005 y 2011 y por tanto tenían entre 8 y 14 años de edad. Se recogieron datos correspondientes a dos tiempos:

(a) Momento en que se estudió la maloclusión y, por tanto, se incorporó *el dato edad* a la base de datos

(b) Momento en el que se constituyeron las muestras para la presente investigación.

TABLA 2. *Edades medias de los pacientes de las muestras con y sin MIH en el momento de su incorporación a la base de datos de la UO del HUFJD y en el momento del diseño de la presente investigación.*

Edad	Grupo con MIH	Grupo sin MIH	p
Base de datos	9,04 ± 1,84	10,1 ± 1,63	<0,001
Investigación	11,4 ± 2,12	11,6 ± 1,72	0,435

Aunque existían diferencias en el momento de la incorporación a la base de datos ($p < 0,001$), no se observan en el momento del diseño de la presente investigación ($p = 0,435$).

6.1.2 Sexo

La tabla 3 recoge la distribución por sexos del grupo de pacientes incluidos en la base de datos de la UO del HUFJD, en los márgenes de años acotados para la presente investigación.

TABLA 3. *Sexo de los pacientes incluidos en la base de datos de la UO del HUFJD y en las muestras con y sin MIH.*

Muestra		Total	Mujeres	Hombres	Relación
Base de datos	N	845	470	375	1,24/1
	%		55,6%	44,4%	

Hay una mayor proporción de mujeres que de hombres (1,24/1).

La tabla 4 a su vez recoge la distribución por sexos en las muestras de pacientes con y sin MIH.

TABLA 4. *Sexo de los pacientes en las muestras con y sin MIH.*

Muestra		Total	Mujeres	Hombres	Relación	p
Grupo con MIH	N	200	116	84	1,38/1	0,762
	%		58%	42%		
Grupo sin MIH	N	200	112	88	1,27/1	
	%		56%	44%		

No se observan diferencias entre ambas muestras (p= 0,762).

Además, se mantiene la proporción superior de mujeres respecto a hombres observada en la población de pacientes comparables incluidos en la base de datos. Ello nos indica que no existe otra diferencia entre las proporciones de hombres y mujeres de ambas muestras de pacientes con y sin MIH más que las propias de la población de pacientes ortodóncicos de la que se extraen dichas muestras (1,24/1 -1,38/1 -1,27/1).

6.2 Características de la MIH

6.2.1 Presentación molar frente a presentación incisivo-molar

El 47% de los pacientes de la muestra de sujetos con MIH presentaban afectación exclusivamente molar mientras que el 53% mostraban afectación de molares e incisivos y eventualmente de otros dientes.

6.2.2 Relación entre número de molares afectados y la presentación incisivo-molar

No se encontró ninguna relación entre el número de molares afectados y la presencia de defectos en los incisivos ($p > 0,05$).

6.2.3 Localización y número de PMPs afectados

El 60% de los pacientes presentaban MIH en molares superiores e inferiores simultáneamente. En cuanto al número de PMP afectados, la tabla 5 expone los resultados obtenidos.

TABLA 5. *Distribución de los pacientes de la muestra con MIH en función del número de molares afectados.*

Nº de molares con MIH	Nº de pacientes	%	p
1	54	27,0 %	
2	69	34,5 %	
3	34	17,0 %	
4	43	21,5 %	
TOTAL	200		>0,05

No se registraron diferencias significativas ($p > 0,05$).

6.2.4 Afectación de otros dientes por MIH

El 14,5 % de los pacientes presentaban afectación de otros dientes permanentes y temporales excluidos los SMT. De esos dientes los más frecuentemente afectados eran los caninos permanentes (9%).

6.2.5 Molar más frecuentemente afectado

La tabla 6 recoge el número de pacientes con cada uno de los PMP afectados, sin que se registraran diferencias significativas en las correspondientes frecuencias ($p > 0,05$).

TABLA 6. *Frecuencia de afectación de cada uno de los PMP de forma aislada o en asociación con otros dientes.*

Molar afectado	Nº de pacientes	%	p
16	127	63,5 %	
26	122	61,0 %	
36	104	52,0 %	
46	113	56,5 %	
TOTAL	200		>0,05

6.2.6 Gravedad

La tabla 7, recoge el número de pacientes con MIH leve, moderada o grave.

TABLA 7. *Distribución de los pacientes de la muestra con MIH en función de la gravedad de la MIH.*

Gravedad	Nº de pacientes N=200	%
Leve	74	37%
Moderada	78	39%
Grave	48	24%
p		
Leve + Moderada - Grave	0,157	
Leve - Grave	0,258	
Moderada - Grave	0,258	

No se observaron diferencias significativas en cuanto a frecuencia entre la suma de casos leves + moderados frente a los graves ($p= 0,157$). Tampoco entre los casos leves y graves ($p= 0,258$) ni entre los moderados y graves ($p= 0,258$).

6.2.6.1 Relación entre número de molares afectados y la gravedad

La tabla 8 registra la proporción de casos leves, moderados y graves en función del número de PMP afectados.

TABLA 8. *Relación entre el número de molares afectados por MIH y el grado de gravedad.*

GRAVEDAD					
Molares afectados	N	Leve	Moderada	Grave	p
1	54	36 (67%)	13 (24%)	5 (9%)	
2	69	27 (39%)	33 (48 %)	9 (13%)	
3	34	8 (24%)	16 (47%)	10 (29%)	
4	43	2 (5%)	15 (35%)	26 (60%)	<0,001

Se observa una tendencia consistente entre el número de PMPs afectados y la gravedad de la MIH ($p<0,001$). Es decir, cuantos más molares con MIH, más grave es la enfermedad.

6.2.6.2 Relación entre presentación incisivo-molar y gravedad

La tabla 9 registra la proporción de casos leves, moderados y graves en función de la afectación por MIH sólo molar o de molares e incisivos simultáneamente (incisivo-molar).

TABLA 9. *Relación entre la presentación molar o incisivo-molar de la MIH y su gravedad.*

AFECTACION								p	
	N	%	Leve	%	Mod.	%	Grave		%
M*	94	47%	31	33 %	44	47%	19	20%	0,224
I-M**	106	53%	42	40%	34	32%	30	28%	

**Molar **Incisivo-Molar*

La presentación incisivo-molar no presupone mayor gravedad que la presentación exclusivamente molar de la MIH ($p=0,244$).

6.2.6.3 Relación entre la gravedad- edad de los pacientes

La tabla 10 muestra la distribución de los pacientes en dos grupos de edad - de 8 a 10 y de 11 a 14 años- y el grado de gravedad de la MIH en cada uno de dichos grupos.

TABLA 10. *Relación entre la edad y la gravedad de la MIH*

GRUPOS DE EDAD		GRAVEDAD						p
N		Leve	%	Moderada	%	Grave	%	
8 -10 años	158	59	37%	60	38%	39	25%	>0,05
11 - 14 años	42	13	30%	18	43%	11	26%	

No se observa ninguna diferencia significativa en las proporciones de casos leves, moderados y graves respectivamente entre ambos grupos ($p>0,05$).

6.3 Análisis de las asociaciones

6.3.1 Frecuencia de HSPM en los pacientes con y sin MIH respectivamente

La tabla 11 expone las respectivas frecuencias de HSPM en las submuestras A y A- “control”, con MIH y sin MIH respectivamente. (submuestra A, con MIH: N=161; submuestra A- “control” sin MIH: N=137).

TABLA 11. *Frecuencia de HSPM en las submuestras A y A- “control”, con y sin MIH respectivamente*

HSPM	Submuestra A	Subm. control A	
	Con MIH	Sin MIH	
Sí	59 (36,6%)	16 (11,7%)	<0,0001
No	102 (63,4%)	121 (88,3%)	
TOTAL	161	137	

Los pacientes de la submuestra A con MIH presentan con mayor frecuencia HSPM respecto a los incluidos en la submuestra A- “control” sin MIH ($p < 0,0001$).

La tabla 12 expone las correspondientes frecuencias de HSPM en los pacientes de las submuestras A y A “control” (con y sin MIH) analizadas en función del sexo.

TABLA 12. *Asociación entre HSPM y MIH estratificada por sexo.*

		Submuestra A	Subm. Control A	p
		Grupo con MIH	Grupo sin MIH	
Mujeres	Sin HSPM	58 (62%)	71 (89%)	<0,001
	Con HSPM	35 (38%)	9 (11%)	
Hombres	Sin HSPM	44 (65%)	50 (88%)	0,001
	Con HSPM	24 (35%)	7 (12%)	

Se observaron diferencias significativas entre la frecuencia de HSPM en pacientes hombres y mujeres con y sin MIH ($p < 0,001$ y $p = 0,001$ respectivamente).

No se observaron, por el contrario, diferencias entre el porcentaje de mujeres y hombres con y sin HSPM respectivamente entre los grupos de pacientes y de controles (Mujeres 11% - Hombres 12% con HSPM) (Mujeres 89%- Hombres 88% sin HSPM).

6.3.1.1 Valor predictivo de la HSPM para presentar MIH

La tabla 13 muestra los índices que permiten informar sobre la capacidad predictiva de la HSPM, junto con sus intervalos de confianza al 95%.

TABLA 13. *Valor predictivo de la HSPM con respecto a la MIH.*

	Con MIH	Sin MIH
No HSPM	102	121
HSPM	59	16
Sensibilidad (Se) = 37% (29% - 44%)		
Especificidad (Es) = 88% (83% - 94%)		
Valor predictivo +(VPP) = 79% (69% - 89%)		
Valor predictivo -(VPN) = 54% (48% - 61%)		
Odds Ratio (OR) = 4,4 (2,3 - 8,6)		

(Se = 37%; IC95% = (29% - 44%)), (Es = 88%; IC95% = (83% - 94%)), (VPP = 79%; IC95% = (69% - 89%)) y (VPN = 54%; IC95% = (48% - 61%)).

Los valores registrados indican que los niños con HSPM podrían tener aproximadamente 4,4 veces más riesgo de desarrollar MIH, que los niños sin HSPM. Los resultados de la tabla 13 ponen de manifiesto que utilizar HSPM para predecir MIH es un método poco sensible pero muy específico.

6.3.2 Frecuencia de agenesias en los pacientes con y sin MIH respectivamente

La tabla 14 muestra la frecuencia de agenesias de cualquier diente, excluidos los cordales, en los pacientes de los grupos con y sin MIH.

TABLA 14. *Frecuencia de agenesias de cualquier diente excluidos los cordales en las muestras con y sin MIH respectivamente*

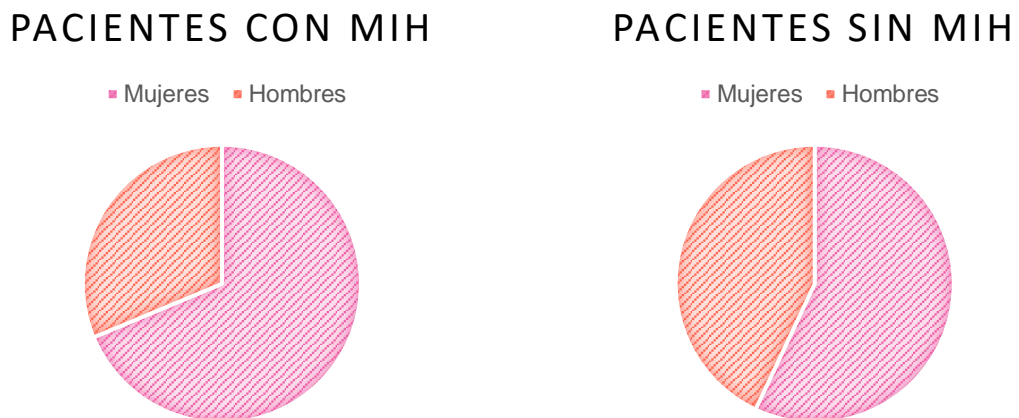
Ag	Grupo con MIH	Grupo sin MIH	p
Sí	16 (8,0%)	14 (7,0%)	0,849
No	184 (92,0%)	186 (93,0%)	

No se observan diferencias entre ambos grupos. ($p=0,849$). Es decir, los pacientes de la muestra con MIH no presentan una frecuencia superior de agenesias de cualquier diente con respecto al grupo de pacientes sin MIH.

En cuanto a la distribución por sexos de los pacientes con agenesias, la figura 6 muestra que el 68,7% de los sujetos con MIH eran mujeres y en el grupo de pacientes sin MIH eran mujeres el 57% (Figura 9).

Esta diferencia no era significativa ($p>0,05$).

FIGURA 9. *Distribución por sexos de los pacientes con agenesias en los grupos de pacientes con y sin MIH respectivamente ($p>0,05$).*



La tabla 15 registra la frecuencia de agenesia de premolares en ambos grupos, con y sin MIH, evaluada de forma independiente y pone de manifiesto que tampoco se observaron diferencias ($p=0,469$).

TABLA 15. *Frecuencia de agenesias de premolares en las muestras del grupo con y sin MIH. respectivamente*

Ag Pm	Grupo con MIH	Grupo sin MIH	p
Sí	11 (5,5%)	7 (3,5%)	0,469
No	189 (94,5%)	193 (96,5%)	

6.3.3 Frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en los pacientes con y sin MIH respectivamente

La tabla 16 muestra la frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en las submuestras B y B- "control", con MIH y sin MIH respectivamente. (Submuestra B, con MIH: N=175; submuestra B- "control" sin MIH: N=190).

TABLA 16. *Frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en las submuestras B y B- "control" (con y sin MIH) respectivamente*

Microdoncia	Submuestra B	Subm. B control	p
12 y/o 22	Con MIH	Sin MIH	
Sí	48 (27,4%)	34 (17,9%)	0,040
No	127 (72,6%)	156 (82,1%)	
Total	175	190	

No se observan diferencias entre ambos grupos ($p=0,040$). Es decir, los pacientes de la submuestra B con MIH no presentan una frecuencia superior de microdoncia de incisivos laterales superiores con respecto a los pacientes de la submuestra B- “control” sin MIH.

6.3.4 Frecuencia de infraoclusión de molares temporales en los pacientes con y sin MIH respectivamente

La tabla 17 recoge la frecuencia de infraoclusión de los molares temporales en las submuestras C y C- “control”, con MIH y sin MIH respectivamente. (submuestra C, con MIH: $N=144$; submuestra C- “control” sin MIH: $N=111$).

TABLA 17. *Frecuencia de infraoclusión de molares temporales en las submuestras C y C- “control” de los pacientes con y sin MIH respectivamente.*

	Submuestra C	Subm. C control	
Infraoclusión	Grupo con MIH	Grupo sin MIH	p
Sí	43 (29,9%)	31 (27,9%)	0,843
No	101 (70,1%)	80 (72,1%)	
Total	144	111	

No se observan diferencias entre ambos grupos ($p=0,843$). Es decir, los pacientes de la submuestra C con MIH no presentan una frecuencia superior de infraoclusión de los molares temporales con respecto a los pacientes de la submuestra C- "control" sin MIH.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

7.1 Diseño del estudio

En el diseño y desarrollo de esta investigación, que se ha realizado sobre una amplia muestra de pacientes ortodóncicos, se ha buscado no incurrir en las limitaciones metodológicas señaladas en revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos y clínicos de la MIH publicadas en los últimos años. En ellas se descartan numerosas investigaciones precisamente a causa de tales limitaciones.

Así, Crombie y col en una revisión sistemática sobre la etiología de la MIH para la cual seleccionan 53 de 1123 artículos, no encuentran evidencia suficiente como para establecer de forma concluyente los factores etiológicos de la MIH (14). Señalan la falta de precisión diagnóstica entre las causas relevantes que los habían llevado a invalidar muchas investigaciones sobre MIH, y afirman que en un buen número de ellas *“lo que se investigaba no era específicamente MIH en todos los casos”*. Es decir, muchos estudios simplemente partían de errores en el diagnóstico. La conclusión de este estudio es que, para mejorar el nivel y potencia de la evidencia, sería necesario perfeccionar la estandarización de los protocolos de diagnóstico y exploración clínica.

Varios años después, Silva y col retoman la cuestión de la etiología de la MIH en otra revisión sistemática. Para ello seleccionan 28 de 2254 artículos, e insisten también en que la

validez de sus hallazgos se ve afectada por limitaciones metodológicas tales como el diseño del estudio, la falta de ajuste para compensar factores de confusión, errores de detalle y consistencia de los elementos investigados, así como defectos en la comunicación (17).

En el estudio objeto de la presente tesis se partió de un riguroso entrenamiento y la adecuada calibración de los evaluadores, aspectos fundamentales que se han pasado por alto con frecuencia en investigaciones previas. Este hecho ha sido señalado como una importante causa de la inconsistencia que ha marcado la investigación sobre la MIH a lo largo de los años(100).

El entrenamiento tenía por finalidad garantizar la capacidad de los evaluadores para el reconocimiento de las diversas formas de presentación de la MIH/HSPM de acuerdo con la definición consensuada por la *EAPD* en 2003 (1) y sus ulteriores revisiones en 2008 para HSPM (26) y en 2015 para ambos trastornos (4). En estas publicaciones se establecen las guías para el diagnóstico diferencial con otras patologías con las que con frecuencia se confunden la MIH y la HSPM y se abordan las relaciones entre ambas.

Por su parte, el objeto de la calibración consistía en valorar el grado de concordancia interobservador en el reconocimiento de imágenes de MIH y otros trastornos con los que la MIH puede prestarse a confusión. En este caso, puso de manifiesto una gran concordancia de los evaluadores en el

reconocimiento de las imágenes mostradas, tal como expresan los índices Kappa de Cohen correspondientes.

En los pacientes incluidos en la presente investigación el diagnóstico de MIH había sido establecido previamente por un ortodoncista miembro de la UO del HUFJD en el momento de la primera consulta del paciente. Ese diagnóstico aparecía registrado en la base de datos de la Unidad dentro del epígrafe “*Alteraciones congénitas del esmalte/ síndrome incisivo-molar*”.

Es decir, ese grupo de pacientes incluía, además de los diagnosticados de MIH, los afectados por otras patologías congénitas del esmalte tales como hipoplasias, amelogénesis imperfecta y otras lesiones poco comunes.

En la presente investigación el entrenamiento previo de los evaluadores se centró en evitar posibles confusiones en el diagnóstico diferencial de la MIH con las patologías que, de acuerdo con la mayoría de los autores, más problemas plantean en este sentido: concretamente fluorosis, hipoplasias del esmalte, amelogénesis imperfecta y manchas blancas precaries (100). El diagnóstico diferencial de la MIH con estas anomalías no siempre resulta sencillo cuando los evaluadores no se han sometido a un adecuado entrenamiento previo. Esa dificultad es otra de las causas de inconsistencia en los resultados de las investigaciones, en particular las anteriores a la definición consensuada de la *EAPD*.

La fluorosis produce opacidades lineales o manchas no confluentes que, a diferencia de lo que sucede en la MIH, no presentan límites definidos. Además, la MIH/HSPM afecta a

determinados dientes, no a todos como sucede con la fluorosis, y en ésta hay antecedentes de ingestión excesiva de flúor (101).

Por su parte, las hipoplasias corresponden a defectos cuantitativos del esmalte con una disminución del grosor del mismo, que ya es evidente en el momento de la erupción del diente afectado. Es decir, en las hipoplasias del esmalte la pérdida de sustancia afecta al diente antes de su erupción, no es consecuencia de un derrumbamiento posteruptivo como sucede en los casos graves de MIH. Además, los márgenes de las hipoplasias son definidos, a diferencia de lo que sucede con las pérdidas de esmalte posteruptivas que se dan en los casos de MIH más severos, en los cuales los límites de la lesión son irregulares (102).

La amelogénesis imperfecta, una enfermedad genética poco prevalente, se caracteriza por lesiones diversas de hipoplasia, hipomaduración e hipocalcificación que condicionan muy distintas presentaciones clínicas, alguna de las cuales son, en efecto, difíciles de diferenciar de la MIH (103).

Finalmente, las manchas blancas, que constituyen las lesiones más precoces de la caries, muestran un aspecto que varía en función de su grado de evolución, pero, junto con otras características, su localización, cerca de los márgenes gingivales en relación con zonas de acúmulo de placa, es clave para el diagnóstico diferencial, ya que las lesiones propias de la MIH asientan en otras zonas (104).

En esta investigación se consideró que la extensión de las manchas debía ser superior a 1mm en su dimensión mayor. Este

aspecto, no incluido en los criterios de la *EAPD*, ya era tenido en cuenta con anterioridad por la FDI cuando propuso el índice DDE (Defectos del Desarrollo del Esmalte) para evaluar los trastornos de la formación del esmalte (96). Algunos autores como Costa-Silva y col (103) han añadido este criterio de la superficie de las lesiones en sus investigaciones sobre MIH, pero por lo general la consideración de la extensión de las manchas ha sido poco frecuente en las investigaciones publicadas.

Para el diagnóstico y evaluación de las lesiones de MIH y HSPM se utilizaron registros fotográficos de muy buena calidad evaluados a alta magnificación. Este requisito es fundamental y de hecho se ha señalado la idoneidad de las fotografías intraorales de buena calidad para el establecimiento del diagnóstico de esta patología. Así mismo se ha subrayado la baja calidad o calidad no uniforme de los registros como limitación metodológica (97).

7.2 Características de la muestra

7.2.1 Edad: márgenes de edad y años de nacimiento

A partir del conjunto de pacientes codificados en la base de datos de la UO del HUFJD, se acotaron los márgenes preestablecidos en el diseño del estudio para el factor edad en el momento del registro del paciente, -entre 8 y 14 años. A su vez, los límites del factor periodo de tiempo de nacimiento se fijaron entre 2005 y 2011.

Se ha señalado que a los 8 años se puede ya establecer perfectamente el diagnóstico de MIH, dado que a esa edad en la inmensa mayoría de los niños están totalmente erupcionados los cuatro PMP, además de la totalidad de los incisivos superiores e inferiores, aunque la formación de las raíces sea aún incompleta (105).

La *EAPD* (1) recomendaba realizar los análisis de prevalencia precisamente a los 8 años porque las posibilidades de que el defecto se viera enmascarado por la evolución de las lesiones -deterioro, complicaciones o el propio tratamiento restaurador- eran mucho menores. Sin embargo, para esta investigación, cuyo objetivo no era el análisis de la prevalencia de la MIH sino el estudio de posibles asociaciones de la misma con trastornos que se manifiestan a edades posteriores, se estableció el margen superior del límite de edad en 14 años. Este límite permitía evaluar adecuadamente los trastornos incluidos en el estudio de las asociaciones seleccionadas. A la vez posibilitaba manejar pacientes lo suficientemente jóvenes como para que no hubieran sufrido todavía mutilaciones dentarias por causas distintas de la MIH que dificultaran un diagnóstico preciso y seguro de ese trastorno. Con esos márgenes ampliados, la muestra todavía era bastante homogénea, un hecho importante ya que la inclusión de pacientes de todas las edades se ha invocado también como fuente de errores metodológicos (14,17).

Por otra parte, los márgenes temporales establecidos para los años de nacimiento -un total de sólo 6 años- eran

bastantes estrechos. Este aspecto parecía importante, ya que en algunos estudios (11) -y entre ellos en uno realizado en la UO del HUFJD (12) - se había constatado un aumento de la prevalencia entre los sujetos nacidos en los años 70 con respecto a los nacidos en los 90.

En efecto, cuando estamos analizando una patología de probable etiología multifactorial, que con mucha probabilidad está condicionada en mayor o menor medida por diversos factores ambientales además de genéticos, es conveniente reducir en lo posible los márgenes de tiempo en que hayan podido actuar esos factores ambientales en las muestras analizadas. Por ejemplo, si estudiamos la prevalencia de lesiones dentarias producidas por la administración de tetraciclinas y no establecemos unos márgenes bien definidos en los años de nacimiento de los sujetos, tendremos una información sobre la prevalencia de esta patología que será cuanto menos confusa. Eso es así porque dicho antibiótico sólo se administró durante un periodo de tiempo determinado a niños pequeños que aún tenían gérmenes dentarios en formación susceptibles de desarrollar el trastorno (106). Una vez que se conoció el efecto de ese fármaco sobre los dientes en formación, la Academia Americana de Pediatría prohibió su administración a niños menores de 8 años y mujeres gestantes pasando a ser prácticamente 0 la prevalencia de esas anomalías del esmalte en niños nacidos desde mediados de los 70. Lo mismo podría suceder en el caso de la MIH si estuviera efectivamente condicionada, al menos en parte, por un agente o agentes cuya incidencia o grado de actividad hubieran podido variar sensiblemente en los últimos

años, como podrían ser determinados compuestos añadidos a alimentos procesados, contaminantes medioambientales, vacunas, medicamentos, alérgenos etc. Al reducir los márgenes de tiempo en que habían nacido los sujetos seleccionados para el presente estudio, se trataba de disminuir el riesgo de que algunos resultados se pudieran ver influidos por ese presunto factor etiológico de naturaleza no estable.

Para esta investigación analizamos la edad de los pacientes de las muestras con MIH y sin MIH en dos tiempos. Por una parte, en el momento en que dichos pacientes se estudiaron en la UO y se incorporó su información a la base de datos, y por otra en el momento de iniciación de la presente investigación.

El registro de la edad en el momento de la selección de las muestras para la investigación nos garantizaba que todos los pacientes tuvieran edades comprendidas en los márgenes acotados preestablecidos, entre 8 y 14 años. Como los pacientes se obtenían directamente de la base de datos, era fundamental conocer también la edad en el momento de su incorporación a dicha base para asegurar que su fecha de nacimiento se encontrara comprendida entre los años 2005-2011. Esto nos aseguraba una asumible homogeneidad en las circunstancias “medioambientales” de todos los sujetos.

Si bien existían diferencias en la edad media de los pacientes con MIH con respecto a los pacientes sin MIH en el momento de su incorporación a la base de datos, no se dan en el momento del diseño de la presente investigación.

7.2.2 Sexo

En cuanto a la distribución por género, en la muestra de sujetos con MIH analizada en el presente estudio predominaban las mujeres en una proporción aproximada de 1,4/1. A este respecto los resultados de los estudios publicados no son concordantes. Así, en la investigación de Hernández y col (2018) sobre prevalencia de MIH en escolares españoles sí se encontró predominio de las niñas (1,5/1), al igual que en otras investigaciones realizadas también en población escolar en Bosnia(107) (1,5/1), en Dubai (108) (1,7/1) y en Irán (109) (56%). Sin embargo, otros investigadores, en Austria (110), en Nigeria (111) y en España (10,11,27) no encontraron diferencias de frecuencia entre ambos géneros.

Hay que insistir en que las muestras en la presente investigación se habían obtenido de una base de datos de pacientes ortodóncicos y por ello, para interpretar adecuadamente la mayor proporción de mujeres registrada en los pacientes con MIH, era necesario comprobar si dicha proporción reflejaba simplemente una distribución similar de ambos géneros en la población de la que se había obtenido las muestras. En efecto, en la población de pacientes ortodóncicos de la UO del HUFJD de edades comparables y en el periodo acotado para este estudio -de 2005 al 2011- la proporción mujer/varón era 1,24/1, un hallazgo que confirma lo que se ha comunicado en la literatura: que todavía se tratan con ortodoncia más mujeres que varones, no sólo en pacientes adultos, (112) sino también en niños (113).

Pues bien, las proporciones respectivas de sexos en la muestra acotada de la base de datos y en las muestras de pacientes con y sin MIH objeto de esta investigación eran comparables. Como consecuencia, los resultados obtenidos en este estudio no permiten atribuir el predominio del sexo femenino observado entre los pacientes ortodóncicos con MIH a una mayor sensibilidad de las mujeres frente a los posibles agentes externos condicionantes de esta patología. Tampoco a una forma de herencia ligada al sexo. Podría deberse simplemente a la mayor presencia de niñas en la población ortodóncica analizada.

7.2.3 Características de la MIH en pacientes ortodóncicos

7.2.3.1 Prevalencia

La prevalencia de la MIH en la población ortodóncica de la UO del HUFJD de la que se obtuvieron las muestras para esta investigación -18% en un estudio previamente publicado- (13), es bastante similar a las cifras referidas en España por García-Margarit y col (10) en escolares de Valencia -21,8%- y por Martínez Gómez (11) en pacientes odontopediátricos de Barcelona -17,8%-. En otros países europeos los datos publicados presentan amplios márgenes. Por ejemplo, en Escandinavia las cifras comunicadas, entre el 15% y el 25% (114,115), son bastante similares a las referidas por autores españoles, mientras que en otros países como Alemania son mucho más bajas, en torno al 6% (5). Los datos de prevalencia en otros continentes también son muy dispares. Mientras los

comunicados por da Costa Silva (116) en Brasil (19,8%) y por Ghanim (109) en Irán (20,2%) son muy parecidos a los obtenidos en España y Países Nórdicos, otros autores refieren frecuencias muy bajas como Cho y col (117) en Hong Kong (2%) o muy elevadas, como Soviero y col (118) en Brasil (40%). Esta última cifra tan alta probablemente pueda atribuirse a algunas de las limitaciones metodológicas previamente comentadas, en particular el reconocimiento de falsos diagnósticos.

En el metaanálisis publicado por Schwendicke y col (119) sobre MIH en el mundo en base a 99 estudios seleccionados entre 2239 con datos registrados en 44 países, se constataron grandes diferencias regionales y también en función del nivel socioeconómico de los sujetos evaluados.

Esos autores observaron las prevalencias más altas en países de ingresos medios y bajos, un hallazgo que coincidía con la conclusión del estudio de Balmer y col (120) realizado en el Norte de Inglaterra. Aunque la cifra de prevalencia calculada en pacientes de la UO del HUFJD (13) sea comparable a las registradas por otros autores en España y en varios países de nuestro entorno, hay que mencionar la heterogeneidad de las muestras: las del presente estudio procedían de población ortodóncica, mientras que las demás se habían obtenido, bien de población escolar o bien de pacientes odontopediátricos.

Este hecho debe ser subrayado, ya que las muestras de estos tres tipos de población pueden incluir una proporción distinta de individuos con MIH. En principio las muestras odontopediátricas lógicamente incluirían un número mayor de

pacientes con MIH -sobre todo casos graves- que las de escolares y pacientes ortodóncicos debido a sus mayores necesidades de odontopediatría y odontología conservadora.

En cuanto a las series de pacientes ortodóncicos, podrían incluir menos pacientes con MIH grave que las obtenidas de la población general debido a que algunos odontopediatras y padres, ante la presencia de lesiones de MIH de cierta gravedad, desestimarían el comienzo de un tratamiento de ortodoncia. Sin embargo, también podría suceder lo contrario, de forma que las muestras ortodóncicas incluyeran una mayor proporción de individuos con MIH por diversas causas: la propia MIH da lugar a más consultas con el odontopediatra, lo que supondría más oportunidades de referencia al ortodoncista. Además, los padres de los niños con MIH de cierta gravedad por lo general desarrollan una mayor preocupación y capacidad de alerta frente a toda la patología dental, incluidas las posibles maloclusiones. Esto los llevaría a solicitar tratamiento de ortodoncia con más frecuencia que a los padres de niños sin MIH con maloclusiones similares.

En el presente estudio se comprobó que la edad de los niños con MIH en el momento en que consultaban con la UO era inferior a la de los niños sin MIH. Esto podría conducir a la conclusión de que, en efecto, las familias o los referidores de los niños con MIH son conscientes más precozmente de las necesidades odontológicas del niño.

Sin embargo, hay que señalar que, como se ha demostrado en éste y otros estudios, la mayoría de los casos de

MIH son de carácter leve. Muchos de ellos pasan incluso desapercibidos a los padres de los niños, por lo que la influencia de la MIH sobre el perfil del paciente ortodóncico probablemente no sea importante y las muestras de escolares y de pacientes ortodóncicos -no tanto los odontológicos- puedan considerarse relativamente homogéneas.

Por último, si se hubiera confirmado la hipótesis de que la MIH se asocia con una frecuencia superior a la esperada con alguna de las diversas anomalías componentes de los PAD, el niño afectado por MIH podría estar más presente en la población ortodóncica, no ya por su anomalía de la formación del esmalte, sino como consecuencia de esas otras alteraciones morfológicas y eruptivas que condicionan maloclusiones susceptibles de tratamiento de ortodoncia. En este estudio se ha descartado la asociación de la MIH con tres de esas anomalías, concretamente las agenesias, la microdoncia de incisivos laterales superiores y la infraoclusión, pero no se han analizado otras como pueden ser la inclusión del canino por palatino, el taurodontismo, la desviación del segundo premolar inferior y el retraso eruptivo. Walshaw y col (121), en su estudio sobre asociaciones de la MIH, sí encontraron una mayor frecuencia de ciertas anomalías, en concreto agenesias, sobre todo de premolares inferiores, infraoclusión de molares temporales, erupción ectópica de PMPs y micro y macrodoncia.

Sin embargo, este trabajo de carácter prospectivo observacional no incluía el análisis de una muestra comparable de pacientes sin MIH que permitiera, como en la presente

investigación, definir si la presencia de asociaciones era más frecuente en los pacientes con MIH que en otras poblaciones de individuos sin MIH.

En definitiva, no se pueden extrapolar estrictamente las cifras de prevalencia de la MIH/HSPM en poblaciones de pacientes ortodóncicos con las de pacientes odontológicos, a pesar de lo cual, en muchos estudios epidemiológicos, incluso en metaanálisis, no se establece esa diferencia de forma rigurosa al discutir los resultados (95).

7.3 Distribución de las lesiones de MIH: molares, incisivos y otros dientes

Algo menos de la mitad de los pacientes de la muestra de estudio (47%) mostraba afectación por MIH únicamente de uno o más de los PMP. En el resto (53%) el trastorno afectaba a uno o más PMP y uno o más incisivos simultáneamente (y eventualmente a otros dientes).

Los resultados comunicados por otros autores españoles son muy coincidentes con este hallazgo. Así, en la muestra de 90 niños con MIH de Martínez Gómez y col (11), 41% presentaban afectación exclusiva de molares y 59% tenían afectados molares e incisivos. Estas proporciones son prácticamente iguales a la comunicada por Negre-Barber y col (27) (40 y 60% respectivamente). En la muestra de 183 pacientes de García Margarit (10), las correspondientes proporciones eran también muy similares: 43,2% y 56,8% respectivamente. Por el contrario, Mishra y col en la India encontraron una frecuencia menor de

afectación de los PMP y los incisivos simultáneamente que de los primeros de forma aislada (67% y 27,7% respectivamente) (122).

Aunque algunos autores han comunicado una asociación entre el número de molares afectados y la presencia de defectos en los incisivos (10,123) en el presente estudio, no se ha encontrado ninguna relación en ese sentido.

Ciñéndonos a los PMP, en la presente muestra la afectación de los molares maxilares era más frecuente que la de los mandibulares (10/6) coincidiendo con los resultados de otros autores como García-Margarit y col y Martínez Gómez y col en España (10,11) y Hussain y col en Dubai (108). Por el contrario, Calderara y col (124) en Italia encontraron una mayor frecuencia de afectación de los molares mandibulares. Por último, otros autores como Ghanim y col en Irán (109), Mulic y col en Escandinavia (107) y Buchgraber y col en Austria (110) no demostraron diferencias en cuanto a la frecuencia de afectación de los PMP superiores e inferiores.

Alrededor del 60% de los pacientes con MIH incluidos en este estudio presentaban lesiones en molares superiores e inferiores simultáneamente, una proporción parecida a la registrada por Martínez-Gómez y col (11).

En cuanto al molar más frecuentemente afectado en la presente investigación las diferencias observadas no resultaron significativas. En ese sentido coincide con lo publicado por Mulic y col (107) y Negre- Barber y col (27), en el que en ambas publicaciones a pesar de que el primer molar superior derecho

aparecía más frecuentemente afectado, las diferencias con los demás PMP no eran significativa. Por último, otros autores como Ghanim y col en Iran (109) y Martínez Gómez y col en España (11) si registraron una afectación mayor del primer molar superior derecho.

Además de los PMP y los incisivos, el 14,5% de los pacientes de la muestra presentaban afectación de otros dientes, tanto temporales como permanentes. Quedaron excluidos de este cálculo los SMT, cuya afectación correspondía al diagnóstico específico de HSPM. De esos dientes, los más frecuentemente afectados eran los caninos permanentes. Este hallazgo coincidía con lo comunicado por Buchgraber y col (110) y Schmalfuss y col (125). En este último estudio, realizado en Escandinavia, la proporción de caninos permanentes afectados era muy alta: 22,8 % de los pacientes con MIH frente a 9% en la presente muestra. No obstante, los pacientes escandinavos, a diferencia de los de este estudio, eran adolescentes y por tanto no conservaban ya dientes temporales, lo que modificaba el cálculo de la proporción. Esta circunstancia pone de nuevo de relieve la heterogeneidad en muchos aspectos de la metodología que hemos mencionado y que dificulta la valoración de investigaciones por medio de metaanálisis.

7.4 Gravedad de las lesiones

Uno de los aspectos que ha sido objeto de controversia en la literatura es la conceptualización del factor gravedad en una patología como la MIH que comporta síntomas clínicos de

distinta intensidad, efectos estéticos muy variables en función de la localización de las lesiones, riesgo de complicaciones de mayor o menor entidad y todo ello evolucionando en el tiempo.

Las cuestiones que se plantean a este respecto son muy diversas: ¿Cómo se puede definir en un determinado paciente el grado de gravedad de este trastorno? ¿Cómo adjetivar efectos en gran medida subjetivos como la hipersensibilidad dentaria o las repercusiones psicológicas? ¿En qué momento de la evolución de la patología? Una MIH evaluada en un determinado momento y considerada de gravedad leve o moderada puede sufrir en pocas semanas un derrumbamiento del esmalte afectado que comporte automáticamente su gradación como grave.

Para analizar la severidad de la MIH en esta investigación se plantearon dudas sobre qué criterios seguir entre los que registra la literatura. Estos criterios son muy heterogéneos, tanto en lo que se refiere al número de grados de gravedad incluidos en la clasificación, bien dos (23,27,126) o alternativamente tres (5,127), como en otros aspectos. Todo ello constituye una gran fuente de confusión.

El manual de entrenamiento para estudios de campo sobre MIH de Ghanim y col (100), en el párrafo "*Gravedad de las lesiones*", establece sólo dos grados de gravedad: la MIH es leve cuando el diente únicamente presenta manchas (sea cual sea su color, blanco, crema, amarillo o marrón, o su extensión) y grave cuando existe pérdida posteruptiva del esmalte o restauraciones, caries atípicas o pérdida del diente, todo ello como consecuencia de la MIH.

En el momento actual, la mayoría de los autores determinan de ese modo la gravedad, atendiendo a la presencia de derrumbamiento posteruptivo de las cúspides afectadas o la existencia de grandes restauraciones o extracción por lesiones de MIH. Sin embargo, en algunos estudios también se valoran el número de dientes afectados (118,128), la extensión de las lesiones (15,116,129) o la hipersensibilidad térmica (130) a pesar de la subjetividad de esa última variable.

Entre las posibles objeciones a algunas escalas de gravedad, cabría argumentar el que no tienen en cuenta que el grado de afectación varía de unos dientes a otros en el mismo paciente. Eso es así, aunque todos ellos dependan de la misma influencia genética y en principio puedan haberse visto sometidos a agresiones similares del entorno sistémico(34). También llama la atención el que muchos autores no consideren como un factor de menor o mayor gravedad la presencia de manchas en los dientes más visibles con discoloración severa, aunque ello pueda afectar en gran medida a la calidad de vida del niño por sus connotaciones psicosociales (131).

Teniendo en cuenta los pros y contras de las diversas clasificaciones evaluadas, en esta investigación se adoptaron los criterios definidos por Mathu-Muju y Wright (6) que establecen tres niveles de gravedad y tienen en cuenta el grado de hipersensibilidad y también la afectación estética. Esta misma clasificación fue usada también por Martínez Gomez y col (11) y por Gutiérrez y col (131) con alguna pequeña modificación.

En este estudio una proporción significativa de los pacientes -las tres cuartas partes- mostraban lesiones leves o moderadas y sólo el 24% presentaban lesiones graves. Este hallazgo concuerda con lo que registra la literatura: si bien la prevalencia global de la MIH en la población general es muy elevada, en la mayoría de los pacientes las lesiones no revisten gravedad. Así, en el estudio de Martínez-Gómez y col en España, 50% de los niños presentaban lesiones leves, 29% moderadas y sólo 21 % graves (11). Los hallazgos de Hussain y col en escolares de Dubai (108) y de Gutiérrez y col en Méjico (132) también eran similares, con una proporción de casos graves inferior al 30%. Por su parte Buchgraber B y col (110) ,en su estudio sobre una muestra de 1111 escolares austriacos de 6 a 12 años, comprobaron que las lesiones en los molares eran con mayor frecuencia de gravedad moderada, mientras que en los incisivos eran más a menudo leves, pero en cualquier caso las lesiones graves también eran poco frecuentes.

En esta investigación se observó una relación directa entre el número de PMPs y la gravedad de la MIH: mientras que en la muestra total de pacientes con MIH únicamente el 24% se clasificaron como graves, esta proporción ascendía al 59% cuando sólo se consideraban aquellos niños con los 4 molares afectados. Este hecho ha sido constatado por otros autores como Lygidakis y col (23), Ghanim y col (109).

En cuanto a la relación entre la gravedad de la MIH y la afectación incisivo-molar frente a la exclusivamente molar, en el presente trabajo no se pudo demostrar una tendencia

consistente al incremento de la gravedad en el primer caso. Por el contrario, Chawla y (133) col sí encontraron un predominio de las formas moderadas-graves en los pacientes con afectación incisivo-molar que en la afectación exclusivamente molar (89% y 73% respectivamente).

También se observó que la proporción de casos graves en los pacientes con edades entre 11 y 14 años era solo ligeramente mayor que dicho porcentaje en los pacientes de 8 a 10 años, una diferencia no significativa. Este hallazgo no permitía confirmar que la gravedad aumenta progresivamente con la edad del paciente, como parecería lógico. Ello es así porque las posibilidades de sufrir complicaciones por derrumbamiento posteruptivo del esmalte y aparición de caries, grandes restauraciones y extracciones son mayores a medida que aumenta la edad del sujeto (116,123,127,134). No obstante, hay que señalar que el grupo de pacientes de 8 a 10 años prácticamente cuadruplicaba al grupo de los que tenían entre 11 y 14 años, lo que podría influir de algún modo en estos resultados.

Otro aspecto a destacar en este sentido es que como la evolución de las lesiones marca la gravedad de las mismas en función de las complicaciones sufridas a lo largo del tiempo, se puede deducir que la proporción de casos graves en una determinada población puede verse influida por el nivel educacional de los padres (135) y por la calidad de la pediatría de familia, la odontopediatría y la odontología preventiva en el entorno en el que se realiza el estudio. A mayor atención

preventiva en una comunidad sería de esperar una mejor evolución de las lesiones, o al menos de algunas de ellas. Este aspecto no ha sido analizado en la presente investigación.

7.5 Análisis de las asociaciones de la MIH: Contribución a la clarificación de su etiología

La determinación precisa de las posibles alteraciones genéticas responsables del desarrollo de la MIH es patrimonio de los genetistas y sólo ellos pueden dar una respuesta definitiva a la cuestión de su etiología genética, ambiental o genético-ambiental.

La información que sí podría aportar el ortodoncista clínico para argumentar en favor de una posible etiología genética de este trastorno es, por una parte, la derivada del análisis del árbol genealógico de los pacientes y, por otra, la búsqueda de posibles asociaciones con otros trastornos de causa genética demostrada (35).

En la presente investigación el análisis del árbol genealógico se veía muy limitado por las dificultades que comporta el diagnóstico de la MIH en adultos. La MIH condiciona riesgo de derrumbamiento posteruptivo de los molares afectados como consecuencia de factores mecánicos y por caries secundaria. Esta degradación es directamente proporcional a la gravedad de las lesiones originales, pero también al tiempo de vida del sujeto, por lo que es razonable esperar que los individuos afectados adultos muestren con mayor frecuencia que los niños grandes reconstrucciones o ausencia por

extracción de dichos dientes. No podemos olvidar que en la definición de MIH consensuada por la *EAPD* (1) basta con la afectación de un sólo molar para establecer el diagnóstico. Es decir, incluso estando presentes e íntegros tres primeros molares y faltar o presentar una restauración atípica por MIH sólo uno, no podríamos afirmar que un adulto no estuviera afectado por MIH.

En nuestro entorno, la frecuencia de ausencia por extracción de uno o más PMPs o de grandes restauraciones por causas diversas en sujetos adultos es alta, y por otra parte resulta excepcional el contar con una historia odontológica bien registrada en personas mayores. Ello hacía inviable la valoración fiable de una posible afectación por MIH en los padres y abuelos de los niños de nuestra muestra porque ¿Cómo determinar si esos dientes ausentes o muy reconstruidos en padres o abuelos presentaban o no originalmente MIH?

Al no poder disponer de muchos datos sobre el árbol genealógico de los pacientes, la información derivada del análisis de las asociaciones de la MIH podría suponer la única aportación valiosa de los ortodoncistas clínicos en el camino a la clarificación de la etiología presumiblemente genética (o genético-ambiental) de este trastorno.

El concepto PAD propuesto por Sheldon Peck (35), según el cual distintos trastornos dentarios se manifiestan asociados formando patrones de dos o más componentes, implica una teoría etiológica y es que esos trastornos compartirían una causa genética común. Como ya se ha comentado, el grupo de Peck, en

su artículo inicial que acuñó el concepto PAD, no dio por cerrada la lista de alteraciones incluidas en los patrones asociativos reconocidos, sino que invitó a los investigadores clínicos a buscar nuevos trastornos candidatos. La posibilidad de vincular la MIH con dichos patrones asociativos ofrecería argumentos a favor de una etiología genética compartida entre un trastorno congénito de la mineralización del esmalte y otras alteraciones de la forma, el número y la erupción de los dientes (las incluidas en los PAD).

Por supuesto esos argumentos sólo constituirían una prueba “circunstancial”: en modo alguno los resultados de este análisis, de ser positivos, permitirían confirmar de forma fehaciente la etiología genética de la MIH, ni por supuesto descartarla en el caso de ser negativos.

Por otra parte, el haber podido apoyar la inclusión de la MIH entre los trastornos constitutivos de los PAD tendría consecuencias prácticas ya que, como afirma el propio Peck, la detección en un paciente de uno o más de los trastornos que eventualmente se asocian, cambia el enfoque preventivo y/o terapéutico de una maloclusión presente o potencial, no sólo en el paciente, sino también en sus familiares. (47).

7.5.1 HSPM y su asociación con la MIH: Valor predictivo de la HSPM

Uno de los objetivos de la presente investigación era analizar la co-ocurrencia de la MIH y la HSPM y el posible carácter predictivo de la segunda con respecto a la primera.

La frecuencia de HSPM en la muestra de pacientes con MIH- 36,6%- resultó significativamente superior a la observada en los sujetos sin MIH -11,7%-. Este hallazgo coincidía con los resultados reseñados en la revisión sistemática y metaanálisis de Garot y col (136) y en la investigación de Negre-Barber y col en España(27).

Cuando se analiza aisladamente la prevalencia de la HSPM, los márgenes que registra la literatura son muy amplios. Así en la revisión sistemática de Ghanim y col se encontraron cifras entre 0 y 21,8 % (95). La mayoría de los estudios objeto de esta revisión se habían realizado en núcleos urbanos y un número menor en áreas rurales y, como en el caso de otras revisiones sistemáticas sobre el tema, los autores detectaron variaciones y limitaciones en la metodología que dificultaban la estandarización: heterogeneidad de las muestras con pacientes escolares o de clínicas odontológicas, calibración, tamaños muestrales y protocolos. En una investigación reciente con una metodología más controlada se comunicó una frecuencia del 6,8% (137). En España, donde existen pocos datos registrados sobre prevalencia de HSPM, a diferencia de lo que sucede con respecto a la de MIH, Negre y col comunicaron una cifra del 14,5% (27).

En el presente estudio, para analizar la frecuencia de HSPM en las muestras de pacientes con y sin MIH, extrajimos dos submuestras, denominadas respectivamente A y A- “control”, que incluían todos aquellos individuos que tenían en boca los cuatro SMT.

También se incluían los pacientes con un número menor de SMT cuando al menos uno de los presentes estuviera afectado. Eso es así porque el criterio diagnóstico de la HSPM establece que debe presentar las lesiones de hipomineralización al menos un SMT. Si hubiéramos incluido en la submuestra sujetos con algún SMT ya exfoliado y los restantes no mostraran lesiones, no podríamos concluir que el paciente no estuviera afectado por HSPM, ya que no sería posible descartar que el SMT exfoliado no sufriera el trastorno. Este requisito de calidad metodológica no es asumido como tal por ninguna de las investigaciones incluidas en el metaanálisis de Garot (136).

En el presente estudio este aspecto era particularmente importante, ya que el rango de edad de los pacientes (entre 8-14 años) era mayor que la edad recomendada para la evaluación de la HSPM que es de 5 años, edad a la cual los 4 SMT ya han erupcionado y ninguno ha sufrido exfoliación fisiológica (26). Al incorporar ese requisito en la selección de las muestras, se evitaba el error de estimación del diagnóstico de HSPM.

En algunos de los pacientes que presentaban afectación aislada de uno o más SMT, estando los cuatro PMP libres de MIH, y que por tanto fueron descartados en la selección de la muestra de sujetos de estudio con MIH, las lesiones de hipomineralización

en dichos dientes temporales eran con frecuencia muy significativas y clínicamente indistinguibles de las observadas en los PMP de pacientes con MIH, un argumento a favor de considerar ambos trastornos estrechamente relacionados, si no afectados por la misma patología. En este sentido sería razonable inferir que, tal como actualmente defienden algunos investigadores (18), en el trastorno de la formación del esmalte característico de la MIH/HSPM uno o más factores etiológicos adquiridos incidirían sobre una predisposición genética para que el sujeto desarrollara hipomineralización del esmalte y en ese caso sería clave el momento y duración de la agresión (29). Ello es así porque en la cronología de la odontogénesis de los SMT y los PMPs la calcificación de los SMT comienza más o menos en el 4º mes de gestación, (Figura 10) mientras que la de los PMPs lo hace alrededor del nacimiento, existiendo un periodo de solapamiento entre los dos procesos (138). Así, una misma causa actuando algo más precozmente, cuando se están formando las coronas de los SMT, y de forma limitada en el tiempo, podría conducir al desarrollo de HSPM sin MIH. El mismo factor causal actuando durante un periodo también corto, pero en un momento ligeramente posterior, durante la formación de la corona de los PMP, provocaría el desarrollo de MIH en sujetos que no mostrarían lesiones de HSPM.

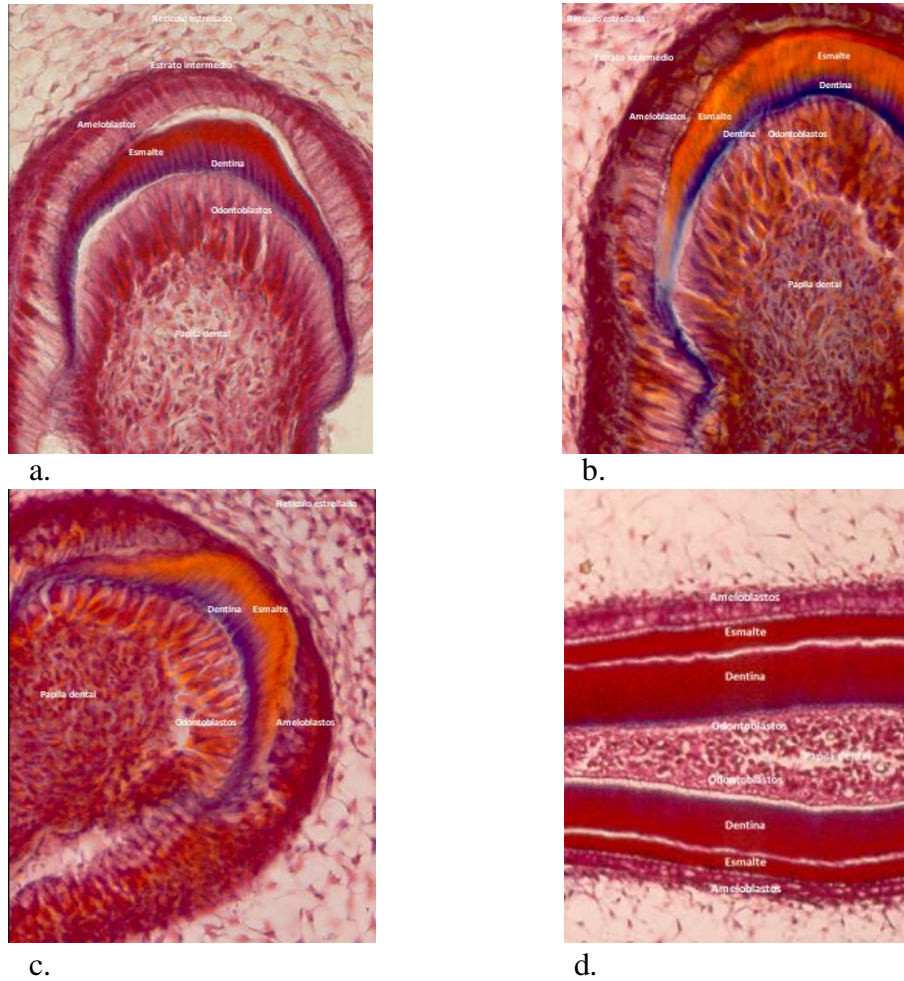


FIGURA 10. *Odontogénesis entre las semanas de gestación 15 y 17 donde se puede ver el proceso inicial del desarrollo del esmalte.*

a. 15^a semana. Germen del 74/84. Se inicia la formación de los tejidos duros. Sobre las primeras capas de dentina, se deposita el esmalte secretado por los ameloblastos. **b.** 16^a semana. Germen del 53/63. Histodiferenciación del esmalte y la dentina. **c.** 16^a semana. Germen del 52/62. Sobre la banda azulada, el esmalte secretado por los ameloblastos en naranja. **d.** 17^a semana. Germen del 51/61. Se observan las distintas capas que constituirán los tejidos duros; en su interior las células de la papila.

(Imágenes cedidas por el Pr Dr José María Botella Pérez).

Por último, ese agente causal incidiendo precozmente, pero manteniéndose durante un periodo mayor daría lugar a la combinación de MIH y HSPM. Otros autores han señalado que los casos más leves de HSPM se asocian con mayor frecuencia con MIH, lo que atribuyen a que en esos casos la causa actuaría en un momento tal del solapamiento que ya afectaría poco a los SMT más formados y sin embargo actuaría mucho sobre los PMP en etapas más vulnerables de su formación cuando los ameloblastos son más activos (139).

La definición consensuada de la *EAPD* (1) establece como condición necesaria y suficiente para el diagnóstico de MIH la afectación de un PMP y no hace referencia a la HSPM como una patología estrechamente relacionada. Sin embargo, se ha señalado que los pacientes que muestran lesiones compatibles con esta forma de hipomineralización en los segundos molares temporales y los caninos temporales tienen de 6 a 10 veces más posibilidades de desarrollar MIH (137). Esto apuntaría al carácter predictivo de la HSPM con respecto a la MIH.

En efecto en la presente investigación se ha demostrado dicho carácter predictivo de la HSPM (*Odds ratio* 4.4), de tal forma que cuando un niño presenta dicho trastorno de la mineralización del esmalte en los SMT, cuadruplica al menos sus posibilidades de presentar MIH en los PMP.

Según los datos del análisis de riesgo realizados, tendríamos un número bastante elevado de “falsos negativos”, es decir, niños que sin tener HSPM presentarían MIH, y, por el contrario, un número bajo de “falsos positivos”, niños que

teniendo HSPM no tendrán MIH en el futuro. Esto se traduce a su vez en un valor predictivo positivo alto: que un niño presente HSPM indica que hay bastantes posibilidades de que presente MIH, y un valor predictivo negativo bajo, que un niño no presente HSPM no es indicativo de que no vaya a tener MIH.

Los primeros autores que comunicaron datos sobre la relación entre la HSPM y la MIH fueron Elfrink y col (29), los cuales encontraron una *Odds ratio* de 4.4, igual a la observada en la presente investigación. Posteriormente otras investigaciones han confirmado estos hallazgos y en ese sentido hay que mencionar la revisión sistemática y metaanálisis de Garot y col. (136) y los estudios de Negre Barber y col., (27) y Mittal y col., (139). No obstante, otros investigadores no han encontrado evidencias a favor de esa hipótesis (140).

La confirmación definitiva del valor predictivo de la HSPM tendría consecuencias importantes en odontopediatría y salud pública, ya que permitiría implementar programas preventivos para reducir el riesgo de hipersensibilidad, caries graves y derrumbamiento del esmalte derivados de la MIH, así como la afectación psicológica frecuentemente asociada con este trastorno.

En ese sentido se ha comprobado que la detección precoz de pacientes con riesgo de desarrollar MIH conduce a una disminución marcada de sus complicaciones (136).

7.5.2 Asociación de MIH con agencias dentarias

En la presente investigación las frecuencias respectivas de agencias en las muestras de pacientes con y sin MIH resultaron prácticamente iguales, lo que descartaba la hipótesis de una posible asociación entre ambos trastornos.

El hecho de no demostrar esta asociación sería un argumento en contra de la inclusión de la MIH entre los PAD y por tanto no se puede contar con esa prueba “circunstancial” en favor de una etiología genética compartida o relacionada entre ambos trastornos.

En este sentido son muy escasos los estudios que recoge la literatura en los cuales se analiza la posible relación de las agencias con un trastorno congénito de la mineralización. Por una parte, está el ya mencionado de Baccetti (36) y, por otra parte, existe además una investigación “recíproca”, (141) en la cual no se partía de una muestra de sujetos con MIH para evaluar la proporción de casos con hipodoncia, sino de una muestra de niños con hipodoncia para analizar la frecuencia de hipoplasias del esmalte. En ambos estudios, el de Baccetti y el de Lai y Seow se confirmaba una asociación, pero el trastorno de la mineralización analizado se tipificaba como “hipoplasias del esmalte”, no como MIH. Hay que señalar que esos dos estudios se publicaron respectivamente en los años 1998 y 1989, es decir, antes del establecimiento de unos criterios definidos por parte de la *EAPD* lo que, como ya se ha señalado sucedió en 2003. Ello hace muy probable que bajo la denominación de “hipoplasias del

esmalte” se incluyeran patologías muy diversas y entre ellas la MIH.

Recientemente Walshaw y col (121) comunicaron que en una muestra de 101 pacientes con MIH 12% de ellos presentaban hipodoncia, una proporción algo superior a la detectada en la muestra de sujetos con MIH de esta investigación. Sin embargo en ese estudio, como ya se ha mencionado, no existía un grupo control que permitiera establecer conclusiones sobre la existencia de una asociación entre ambas patologías.

También comparamos la frecuencia de agenesias en nuestras muestras de pacientes con y sin MIH y la calculada en la totalidad del archivo de pacientes de la UO del HUFJD analizada en un estudio previo. Esa cifra era 7,8%, similar a las comunicadas por otros autores en diferentes muestras de pacientes ortodóncicos (9%) (142), (7,54%) (143), que a su vez son algo superiores a las referidas en muestras de población general (5% en EEUU y 7% en Europa en dientes permanentes) (72).

Las diferencias en cuanto a frecuencia de las agenesias en población general y población ortodóncica podrían atribuirse a que la propia ausencia congénita de dientes (sobre todo de incisivos laterales) condiciona maloclusiones y es motivo de consulta con el ortodoncista o referencia al mismo por otros especialistas. En este sentido, el hallazgo de una proporción de agenesias similar en los pacientes ortodóncicos con MIH y sin MIH no apoya el argumento de que la presencia de MIH propiciaría del mismo modo la consulta con el ortodoncista que

la presencia de agenesias. Ello puede deberse a que en una proporción muy elevada de los pacientes ortodóncicos la MIH era leve por lo que no debería haber condicionado por sí misma una mayor frecuencia de consulta con el ortodoncista.

Cuando se analizó la asociación de la MIH con las agenesias desglosadas en función del diente o dientes afectados, concretamente premolares, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a su frecuencia en pacientes con y sin MIH. En la investigación de Baccetti (36) sí se había registrado específicamente una relación significativa entre la agenesia de premolares y los trastornos congénitos de la mineralización que el autor había agrupado bajo la denominación de hipoplasias del esmalte. Así mismo en el ya citado estudio de Walshaw y col (121), también se menciona que son los premolares los dientes más frecuentemente ausentes en los pacientes con MIH e hipodoncia.

La agenesia más común entre los pacientes con MIH de nuestro estudio fue la del segundo premolar inferior, al igual que en la población ortodóncica de la UO del HUFJD de la que se habían obtenido las muestras. En la literatura se han registrado resultados que varían entre etnias. Así, en caucásicos, la agenesia más prevalente es la del incisivo lateral superior, mientras que en afroamericanos lo es la del segundo premolar mandibular (144) y en asiáticos la del incisivo lateral mandibular (145). Para la presente investigación se estableció como criterio de inclusión en ambas muestras el pertenecer a la

etnia caucásica con el fin de uniformar en lo posible las características de los sujetos evaluados.

En cuanto a la distribución por sexos, en la presente investigación no observaron diferencias significativas en las proporciones de varones y mujeres observadas en las muestras de pacientes con agenesias y presencia o ausencia de MIH respectivamente, predominando en ambas el sexo femenino. Este predominio femenino ya se había constatado cuando se analizó la distribución por sexos de la muestra global de sujetos con MIH aislada.

En los estudios publicados sobre prevalencia de la hipodoncia casi siempre se señala también un predominio mayor o menor de las agenesias en la mujer, lo que ha sustentado la hipótesis etiológica de una forma de transmisión ligada al sexo (74). Sin embargo, no hay acuerdo general entre los autores en lo que se refiere al tipo de herencia en este trastorno. Actualmente se admite que las agenesias responden a una etiología multifactorial con la intervención de genes epistáticos modificados por factores ambientales. A ese respecto hay que mencionar los estudios en gemelos discordantes (146,147). Como factores ambientales se han referido traumatismos, infecciones, radiaciones y algunos fármacos (59), así como trastornos embrionarios (45). Por otra parte, la hipodoncia forma parte de un gran número de síndromes y afectan con gran frecuencia a los pacientes fisurados (59).

Las agenesias constituyen uno de los trastornos más estudiados en la configuración evolutiva del concepto PAD sobre

el que se ha sustentado la hipótesis de una etiología genética común, motivo por el cual las incluimos en nuestra investigación sobre asociaciones de la MIH.

En ese sentido hay que mencionar el artículo publicado por Leena Peck y cols (46) en el cual, a propósito de la asociación de ciertas transposiciones dentarias con agenesia de incisivos laterales, los autores exponían los argumentos que en su opinión sustentarían una etiología genética compartida. Entre ellos subrayan la agrupación familiar en particular en gemelos univitelinos, la expresión más frecuente de varias anomalías asociadas en el sexo femenino y las diferencias interétnicas en la prevalencia y presentación clínica.

Desde entonces han sido muy numerosas las asociaciones comunicadas entre agenesias y otras alteraciones, en particular los caninos maxilares permanentes incluidos por palatino y las microdoncias (148). En este sentido, Lempesi y col (149) consideran la hipodoncia en dentición mixta como un factor predictivo de la inclusión del canino maxilar por palatino. A su vez Sajnani y col (150), 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 y, en particular, 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 totalmente distinta de la inclusión por palatino (151).

Mientras que la primera respondería simplemente a falta de espacio en la arcada, la segunda sería de causa genética. Otro trastorno que se ha puesto en relación con las agenesias es el retraso en la formación y erupción dentarias (152).

7.5.3 Asociación de MIH con microdoncia de incisivos laterales superiores

En la presente investigación tampoco se demostró una relación entre la MIH y la microdoncia de los incisivos laterales superiores, ya fuera con morfología normal o con formas conoides o en clavija. Por tanto, tampoco en este caso los resultados aportaban una prueba circunstancial en favor de la inclusión de la MIH en los PAD.

De nuevo la literatura es muy poco lo que recoge al respecto: Baccetti (36), en su excelente publicación ya mencionada, registró una asociación entre la microdoncia de incisivos laterales superiores y lo que en aquel momento él denominó hipoplasias del esmalte. Por su parte, Walshaw y col (121) en su ya citado estudio sobre asociación de MIH con ciertas anomalías dentales, también refiere una relación no azarosa entre la microdoncia y la MIH.

Ya hemos dicho que ese trabajo incurre en la limitación metodológica de no incluir un grupo control.

La microdoncia de los incisivos laterales superiores es otra de las alteraciones incluidas en los PAD más estudiada y que más se ha asociado con diversas patologías del mismo grupo. Como en el caso de la infraoclusión y las agenesias, ese hecho es

una de las causas por las que en esta investigación sobre posibles patrones asociativos de la MIH se eligió la microdoncia como uno de los trastornos analizados.

Concretamente la asociación de agenesias dentarias y microdoncia generalizada, y en particular la de incisivos laterales superiores, se ha conocido desde hace varias décadas y ha sido confirmada posteriormente por numerosos autores. Garn y col. (39) ya habían llamado la atención sobre la existencia de un “gradiente” en el tamaño de los dientes de un número significativo de pacientes con agenesias, de tal forma que los incisivos laterales superiores tienden a presentar microdoncia siendo normal el tamaño de los dientes situados en los sectores laterales y posteriores. Por otra parte, la bien demostrada asociación de microdoncia de incisivos laterales superiores con caninos maxilares incluidos por palatino ha sido un argumento fundamental en la controversia sobre la etiología genética o adquirida de esa forma de inclusión (57).

La observación por el grupo de Peck de dicha asociación junto con otras circunstancias tales como la agrupación familiar, ha inclinado la balanza en contra de aquellos que seguían sosteniendo que la inclusión por palatino del canino se debe a la resistencia a la reabsorción del antecesor temporal en un marco de falta localizada de espacio. Hoy se considera que la agenesia, la microdoncia y la inclusión por palatino de los caninos son covariables que podrían compartir el mismo origen genético, aunque aún existe una cierta controversia al respecto (153). La trascendencia clínica de esta realidad es importante ya que se ha

visto que un tercio de los niños con microdoncia severa de los incisivos laterales superiores desarrollará potencialmente caninos incluidos (84), una patología cuyo diagnóstico precoz permite poner en marcha actuaciones preventivas con ciertas posibilidades de éxito.

Otros trastornos cuya asociación con microdoncia de incisivos laterales superiores ha sido señalada son la erupción ectópica de los primeros molares superiores (36), las transposiciones dentarias (154), la distoangulación del segundo premolar inferior (55), el retraso eruptivo y la infraoclusión (36).

7.5.4 Asociación de MIH con infraoclusión de molares temporales

La diferencia en cuanto a la frecuencia de infraoclusión de molares temporales en nuestras muestras de pacientes con MIH y sin MIH tampoco resultó significativa. Tal hallazgo constituye un nuevo argumento contra la inclusión de la MIH entre los PAD como en el caso de la relación agenesias/MIH no descartaría per se la hipótesis de la etiología genética o genético-ambiental de la MIH.

En este estudio limitamos el análisis a los casos de infraoclusión en molares temporales, al considerar que esta entidad es un trastorno independiente de la impactación de los molares permanentes, que puede ser de etiología genética o secundaria a falta de espacio (72). También lo es del fallo eruptivo primario de los mismos que es de causa reconocidamente genética (155).

Las razones por las que se eligió la infraoclusión de dientes temporales entre los trastornos incluidos en los PAD para analizar su posible asociación con la MIH en esta investigación eran dos, como en el caso de las agenesias y la microdoncia de incisivos laterales superiores: La primera es la posibilidad de establecer el diagnóstico de forma precisa y reproducible sin incurrir en una de las principales limitaciones metodológicas propias de este tipo de estudios que es el error diagnóstico.

En este sentido hemos de mencionar que en las frecuencias de infraoclusión encontradas en la presente investigación, (29,9% en pacientes con MIH y 27,9% en pacientes sin MIH) podrían resultar en principio un tanto elevadas. Sin embargo, la literatura registra algunas cifras parecidas en muestras comparables: así Cardoso Silva y col en una muestra de 472 niños españoles con dentición mixta, encontraron una frecuencia de infraoclusión, por lo general leve como en este estudio, del 21,8% (156).

Por otra parte, y para explicar los amplios márgenes de prevalencia de infraoclusión comunicados, es importante señalar que esta alteración eruptiva es una patología que puede evolucionar con el tiempo, desarrollándose o agravándose a partir de una situación inicialmente normal.

Es decir, molares temporales que alcanzan en los primeros momentos de su erupción completa un nivel normal en el plano oclusal van desarrollando con posterioridad el desnivel que caracteriza el trastorno. Por ese motivo, para descartar la

existencia de infraoclusión en los niños de más corta edad, es conveniente realizar un seguimiento clínico y en caso necesario radiológico. Este hecho es fundamental a la hora de valorar las investigaciones sobre la infraoclusión: El mismo paciente puede presentar o no infraoclusión dependiendo del momento evolutivo en el cual se evalúa el trastorno. En la presente investigación, al establecer el límite mínimo de edad de las muestras en 8 años, se evitaba en parte esa limitación metodológica.

Asimismo, hay que tener en cuenta que la evolución de la infraoclusión no es la misma cuando subyace agenesia del sucesor. En ese caso el trastorno suele agravarse progresivamente y el diente afectado permanece más tiempo en boca, a diferencia de lo que sucede cuando existe un diente sucesor, en cuyo caso por lo general acaba produciéndose la exfoliación espontánea (157). De hecho, algunos autores, al estudiar la infraoclusión, diferencian los pacientes en los que coexiste con agenesias de aquellos con dotación dentaria normal. Así Al-Abdallah y col evaluaron 3335 pacientes odontológicos de 8 a 25 años y compararon la prevalencia de ciertas anomalías entre los sujetos con agenesias maxilares y mandibulares encontrando que la infraoclusión de molares temporales era significativamente superior en los segundos (158).

Otra razón por la que se eligió la infraoclusión de los molares temporales para esta investigación además de la ya mencionada metodológica, es que se trata de otra de las anomalías cuya asociación con diversos trastornos de la forma,

número y erupción de los dientes más se ha estudiado con resultados positivos, lo que se ha aducido para apoyar su etiología genética. Así Shalish, en una muestra de 99 pacientes ortodóncicos con infraoclusión de al menos un molar temporal y un decalaje vertical mínimo de 1 mm, detectó una asociación significativa con agenesia, microdoncia de incisivos laterales, impactación del canino maxilar y desviación distoangular del segundo premolar mandibular (56). Un año antes, Garib comunicaba hallazgos similares, pero en ese caso partía de una muestra de 203 pacientes con agenesia de al menos un segundo premolar inferior: 24,6% de los pacientes presentaban infraoclusión de uno o más molares temporales (50).

A pesar de ser muy numerosas las investigaciones en las que se han estudiado las posibles asociaciones de la infraoclusión con otros trastornos, al revisar la literatura sólo se han encontrado dos en la que se comunica una asociación existente entre infraoclusión e “hipoplasias” (36) o entre infraoclusión y MIH Walshaw y col (121). En la primera, con mayor rigor metodológico e incluyendo un grupo control, se encontró que de 100 pacientes con infraoclusión 12 presentaban “hipoplasias”, una proporción significativamente superior a la del grupo control. En la segunda, presentaban infraoclusión 9% de un grupo de 101 pacientes con MIH, pero no existía un grupo control. Sin embargo, los autores concluían que se podía hablar de una asociación infraoclusión-MIH. Esa conclusión es cuanto menos discutible ya que, si no conocemos la frecuencia de infraoclusión en la población general de la que se obtuvo la muestra de sujetos con MIH, no se puede descartar que la

proporción hallada de pacientes con infraoclusión en dicha muestra refleje simplemente la frecuencia de esta alteración eruptiva en dicha población general.

En definitiva, no se ha podido demostrar que la MIH se asocie con algunos de los trastornos que forman parte de patrones asociativos de anomalías dentarias, concretamente la agenesia, la microdoncia y la infraoclusión de dientes temporales. Ese hallazgo en modo alguno permite descartar la etiología genética o genético-ambiental de la MIH. Sólo constituye un argumento a favor de la independencia etiológica de los trastornos estudiados -agenesia, microdoncia e infraoclusión- con la MIH.

Por otra parte, en esta investigación no se han analizado posibles asociaciones con otros trastornos constitutivos de los PAD, como los caninos incluidos, el taurodontismo, la desviación eruptiva distal de los segundos premolares o el retraso eruptivo.

Esto es importante porque los estudios sobre patrones asociativos publicados que han conducido a la inclusión de determinados trastornos en los PAD relacionan un número limitado de anomalías, no todas las ya confirmadas.

Hay que insistir una vez más en que estos hallazgos, aunque no apoyen una etiología genética compartida de la MIH con algunas de las alteraciones constitutivas de los PAD, no descartan en modo alguno que la MIH responda a una causa genética o genético-ambiental. Se trataría de procesos genéticamente condicionados pero mediados por mecanismos independientes.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

1. La presentación clínica de la MIH en los pacientes ortodóncicos no mostró diferencias con la observada en poblaciones escolares y odontopediátricas comparables.
2. La frecuencia de la HSPM fue significativamente superior en los pacientes con MIH que en los que no presentaban MIH.
3. La HSPM mostró valor predictivo con respecto a la MIH, de tal forma que un paciente con HSPM tendría 4 veces más posibilidades de presentar MIH en el futuro.
4. La frecuencia de agenesias dentarias (excluidos los cordales), tanto consideradas globalmente como limitadas a los premolares, no fue superior en los pacientes con MIH que en los que no presentaban MIH.
5. La frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores permanentes no fue superior en los pacientes con MIH que en los que no presentaban MIH.
6. La frecuencia de infraoclusión de molares temporales no fue superior en los pacientes con MIH que en los que no presentaban MIH.
7. El no haber demostrado una asociación entre la MIH y tres de las anomalías constitutivas de los PAD no apoya la inclusión de la MIH en los mismos. No obstante, la demostración de otras asociaciones no evaluadas en esta tesis podría

apoyarla.

8. Los resultados de esta investigación no apoyan una etiología genética compartida de la MIH con los PAD, pero no descartan que la MIH responda a una causa genética independiente.

BIBLIOGRAFIA

9 BIBLIOGRAFIA

1. Weerheijm KL, Duggal M, Mejàre I, Papagiannoulis L, Koch G, Martens LC, et al. Judgement criteria for molar incisor hypomineralisation (MIH) in epidemiologic studies: a summary of the European meeting on MIH held in Athens, 2003. *Eur J Paediatr Dent.* 2003;4(3):110-3.
2. Organization WH. Oral health surveys : basic methods. World Health Organization; 1997. 35 p.
3. Jälevik B. Prevalence and Diagnosis of Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):59-64.
4. Elfrink MEC, Ghanim A, Manton DJ, Weerheijm KL. Standardised studies on Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) and Hypomineralised Second Primary Molars (HSPM): a need. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):247-55.
5. Preusser SE, Ferring V, Wleklinski C, Wetzel W-E. Prevalence and severity of molar incisor hypomineralization in a region of Germany -- a brief communication. *J Public Health Dent.* 2007;67(3):148-50.
6. Mathu-Muju K, Wright JT. Diagnosis and treatment of molar incisor hypomineralization. *Compend Contin Educ Dent.* 2006;27(11):604-10; quiz 611.
7. Portella PD, Menoncin BLV, de Souza JF, de Menezes JVNB, Fraiz FC, Assunção LR da S. Impact of molar incisor hypomineralization on quality of life in children with early mixed dentition: A hierarchical approach. *Int J Paediatr Dent.* 2019;29(4):496-506.
8. Rao MH, Aluru SC, Jayam C, Bandlapalli A, Patel N. Molar Incisor Hypomineralization. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(7):609-13.

9. Schneider P, Silva M. Endemic Molar Incisor Hypomineralization: a Pandemic Problem That Requires Monitoring by the Entire Health Care Community. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(3):283-8.
10. Garcia-Margarit M, Catalá-Pizarro M, Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM. Epidemiologic study of molar-incisor hypomineralization in 8-year-old Spanish children. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(1):14-22.
11. Martínez Gómez TP, Guinot Jimeno F, Bellet Dalmau LJ, Giner Tarrida L. Prevalence of molar-incisor hypomineralisation observed using transillumination in a group of children from Barcelona (Spain). *Int J Paediatr Dent.* 2012;22(2):100-9.
12. Díaz Bruces, A, Tarjuelo, I, Thams,V, Rico,M, García-Camba, JM, García-Hoyos,F, et al. El síndrome de hipomineralización incisivo molar): ¿Un problema cada vez más frecuente en las consultas de ortodoncia? En Valencia: 55 Congreso de la Sociedad Española de Ortodoncia; 2009.
13. Marcianes,M, Varela,M, García-Camba, JM. Análisis de la prevalencia del síndrome de hipomineralización incisivo-molar en los pacientes ortodóncicos. Influencia de los nuevos factores etiológicos implicados. En Tarragona: 64º Congreso de la Sociedad Española de Ortodoncia; 2018.
14. Crombie F, Manton D, Kilpatrick N. Aetiology of molar-incisor hypomineralization: a critical review. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(2):73-83.
15. Alaluusua S. Aetiology of Molar-Incisor Hypomineralisation: A systematic review. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010;11(2):53-8.
16. Tourino LFPG, Corrêa-Faria P, Ferreira RC, Bendo CB, Zarzar PM, Vale MP. Association between Molar Incisor Hypomineralization in Schoolchildren and Both Prenatal and Postnatal Factors: A Population-Based Study. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0156332.

17. Silva MJ, Scurrah KJ, Craig JM, Manton DJ, Kilpatrick N. Etiology of molar incisor hypomineralization – A systematic review. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. 2016;44(4):342-53.
18. Teixeira RJPB, Andrade NS, Queiroz LCC, Mendes FM, Moura MS, Moura L de FA de D, et al. Exploring the association between genetic and environmental factors and molar incisor hypomineralization: evidence from a twin study. *Int J Paediatr Dent*. 2018;28(2):198-206.
19. Kühnisch J, Thiering E, Heitmüller D, Tiesler CMT, Grallert H, Heinrich-Weltzien R, et al. Genome-wide association study (GWAS) for molar-incisor hypomineralization (MIH). *Clin Oral Investig*. 2014;18(2):677-82.
20. Babajko S, Jedeon K, Houari S, Loiodice S, Berdal A. Disruption of Steroid Axis, a New Paradigm for Molar Incisor Hypomineralization (MIH). *Front Physiol [Internet]*. 2017 [citado 23 de enero de 2020];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00343/full>
21. Jeremias F, Pierri RAG, Souza JF, Fragelli CMB, Restrepo M, Finoti LS, et al. Family-Based Genetic Association for Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res*. 2016;50(3):310-8.
22. Vieira AR, Kup E. On the Etiology of Molar-Incisor Hypomineralization. *Caries Res*. 2016;50(2):166-9.
23. Lygidakis NA, Wong F, Jälevik B, Vierrou A-M, Alaluusua S, Espelid I. Best Clinical Practice Guidance for clinicians dealing with children presenting with Molar-Incisor-Hypomineralisation (MIH): An EAPD Policy Document. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2010;11(2):75-81.
24. Elfrink MEC, Moll HA, Jong JCK, Jaddoe VWV, Hofman A. Pre- and Postnatal Determinants of Deciduous Molar Hypomineralisation in 6-Year-Old Children. The Generation R Study. *PLOS ONE*. 2014;9(7):8.

25. Elhennawy K, Manton DJ, Crombie F, Zaslansky P, Radlanski RJ, Jost-Brinkmann P-G, et al. Structural, mechanical and chemical evaluation of molar-incisor hypomineralization-affected enamel: A systematic review. *Arch Oral Biol.* 2017;83:272-81.
26. Elfrink MEC, Schuller AA, Weerheijm KL, Veerkamp JSJ. Hypomineralized second primary molars: prevalence data in Dutch 5-year-olds. *Caries Res.* 2008;42(4):282-5.
27. Negre-Barber A, Montiel-Company JM, Boronat-Catalá M, Catalá-Pizarro M, Almerich-Silla JM. Hypomineralized Second Primary Molars as Predictor of Molar Incisor Hypomineralization. *Sci Rep.* 2016;6:31929.
28. Silva MJ, Kilpatrick NM, Craig JM, Manton DJ, Leong P, Burgner D, et al. Etiology of Hypomineralized Second Primary Molars: A Prospective Twin Study. *J Dent Res.* 2019;98(1):77-83.
29. Elfrink MEC, ten Cate JM, Jaddoe VWV, Hofman A, Moll HA, Veerkamp JSJ. Deciduous molar hypomineralization and molar incisor hypomineralization. *J Dent Res.* 2012;91(6):551-5.
30. Butler PM. Dental merism and tooth development. *J Dent Res.* 1967;46(5):845-50.
31. Aine L, Backström MC, Mäki R, Kuusela A-L, Koivisto A-M, Ikonen R-S, et al. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2000;29(8):403-9.
32. Ghanim AM, Morgan MV, Mariño RJ, Bailey DL, Manton DJ. Risk factors of hypomineralised second primary molars in a group of Iraqi schoolchildren. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2012;13(3):111-8.
33. Beentjes VE, Weerheijm KL, Groen HJ. Factors involved in the aetiology of molar-incisor hypomineralisation (MIH). *Eur J Paediatr Dent.* 2002;3(1):9-13.

34. William V, Messer LB, Burrow MF. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*. 2006;28(3):224-32.
35. Peck S. Dental Anomaly Patterns (DAP). A new way to look at malocclusion. *Angle Orthod*. 2009;79(5):1015-6.
36. Baccetti T. A controlled study of associated dental anomalies. *The Angle Orthodontist*. 1998;68(3):267-74.
37. Garn SM, Lewis AB, Vicinus JH. Third molar polymorphism and its significance to dental genetics. *J Dent Res*. 1963;42:SUPPL1344-1363.
38. Bass TB. Observations on the misplaced upper canine tooth. *Dent Pract Dent Rec*. 1967;18(1):25-33.
39. Garn SM, Lewis AB. The gradient and the pattern of crown-size reduction in simple hypodontia. *Angle Orthod*. 1970;40(1):51-8.
40. Baum BJ, Cohen MM. Agenesis and tooth size in the permanent dentition. *Angle Orthod*. 1971;41(2):100-2.
41. Racek J, Sottner L. [Heredity of canine teeth retention]. *Cesk Stomatol*. 1977;77(3):209-13.
42. Kurol J, Bjerklin K. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars: familial tendencies. *ASDC J Dent Child*. 1982;49(1):35-8.
43. Brook AH. A unifying aetiological explanation for anomalies of human tooth number and size. *Arch Oral Biol*. 1984;29(5):373-8.
44. Seow WK, Lai PY. Association of taurodontism with hypodontia: a controlled study. *Pediatr Dent*. 1989;11(3):214-9.
45. Bjerklin K, Kurol J, Valentin J. Ectopic eruption of maxillary first permanent molars and association with other tooth and developmental disturbances. *Eur J Orthod*. 1992;14(5):369-75.

46. Peck L, Peck S, Attia Y. Maxillary canine-first premolar transposition, associated dental anomalies and genetic basis. *Angle Orthod.* 1993;63(2):99-109; discussion 110.
47. Peck S, Peck L, Kataja M. The palatally displaced canine as a dental anomaly of genetic origin. *Angle Orthod.* 1994;64(4):249-56.
48. Becker A, Smith P, Behar R. The Incidence of Anomalous Maxillary Lateral Incisors in Relation to Palatally-Displaced Cuspids. *The Angle Orthodontist.* 1981;51(1):24-9.
49. Shalish M, Peck S, Wasserstein A, Peck L. Malposition of unerupted mandibular second premolar associated with agenesis of its antimere. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;121(1):53-6.
50. Garib DG, Peck S, Gomes SC. Increased occurrence of dental anomalies associated with second-premolar agenesis. *Angle Orthod.* 2009;79(3):436-41.
51. Baccetti T, Leonardi M, Giuntini V. Distally displaced premolars: A dental anomaly associated with palatally displaced canines. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;138(3):318-22.
52. Navarro J, Cavaller M, Luque E, Tobella ML, Rivera A. Dental anomaly pattern (DAP): agenesis of mandibular second premolar, distal angulation of its antimere and delayed tooth formation. *Angle Orthod.* 2014;84(1):24-9.
53. Díaz Bruces, A AD. Patrón de anomalías dentarias (PAD): Agenesia del segundo premolar inferior, distoangulación de su antímero y otras asociaciones. 2015. Universidad Complutense de Madrid.
54. Kure K, Arai K. Mesiodistal inclination of the unerupted second premolar in the mandible of Japanese orthodontic patients with incisor agenesis. *Angle Orthod.* 2015;85(6):949-54.

55. Shalish M, Chaushu S, Wasserstein A. Malposition of unerupted mandibular second premolar in children with palatally displaced canines. *Angle Orthod.* 2009;79(4):796-9.
56. Shalish M, Peck S, Wasserstein A, Peck L. Increased occurrence of dental anomalies associated with infraocclusion of deciduous molars. *Angle Orthod.* 2010;80(3):440-5.
57. Becker A, Chaushu S. Etiology of maxillary canine impaction: A review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 1 de octubre de 2015;148(4):557-67.
58. Rakhshan V, Rakhshan A. Systematic review and meta-analysis of congenitally missing permanent dentition: Sex dimorphism, occurrence patterns, associated factors and biasing factors. *Int Orthod.* 2016;14(3):273-94.
59. Rakhshan V. Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dent Res J (Isfahan).* 2015;12(1):1-13.
60. Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res.* agosto de 2007;10(3):105-13.
61. Chhabra N, Goswami M, Chhabra A. Genetic basis of dental agenesis--molecular genetics patterning clinical dentistry. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014;19(2):e112-119.
62. Thomas BL, Sharpe PT. Patterning of the murine dentition by homeobox genes. *Eur J Oral Sci.* 1998;106 Suppl 1:48-54.
63. Tallón-Walton V, Manzanares-Céspedes MC, Arte S, Carvalho-Lobato P, Valdivia-Gandur I, Garcia-Susperregui A, et al. Identification of a novel mutation in the PAX9 gene in a family affected by oligodontia and other dental anomalies. *Eur J Oral Sci.* diciembre de 2007;115(6):427-32.
64. Mitsiadis TA, Luder HU. Genetic basis for tooth malformations: from mice to men and back again. *Clin Genet.* 2011;80(4):319-29.

65. Thesleff I. Developmental biology and building a tooth. *Quintessence Int.* 2003;34(8):613-20.
66. Van den Boogaard M-J, Créton M, Bronkhorst Y, van der Hout A, Hennekam E, Lindhout D, et al. Mutations in WNT10A are present in more than half of isolated hypodontia cases. *J Med Genet.* 2012;49(5):327-31.
67. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2004;74(5):1043-50.
68. AlFawaz S, Fong F, Plagnol V, Wong FSL, Fearne J, Kelsell DP. Recessive oligodontia linked to a homozygous loss-of-function mutation in the SMOC2 gene. *Archives of Oral Biology.* 2013;58(5):462-6.
69. Shimizu T, Maeda T. Prevalence and genetic basis of tooth agenesis. *Japanese Dental Science Review.* 2009;45(1):52-8.
70. Tallón-Walton V, Nieminen P, Arte S, Carvalho-Lobato P, Ustrell-Torrent JM, Manzanares-Céspedes MC. An epidemiological study of dental agenesis in a primary health area in Spain: estimated prevalence and associated factors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(4):e569-574.
71. Jälevik B, Szigyarto-Matei A, Robertson A. The prevalence of developmental defects of enamel, a prospective cohort study of adolescents in Western Sweden: a Barn I TANadvarden (BITA, children in dental care) study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2018;19(3):187-95.
72. Baccetti T. Tooth anomalies associated with failure of eruption of first and second permanent molars. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2000;118(6):608-10.
73. Khalaf K, Miskelly J, Voge E, Macfarlane TV. Prevalence of hypodontia and associated factors: a systematic review and meta-analysis. *J Orthod.* 2014;41(4):299-316.

74. Vastardis H. The genetics of human tooth agenesis: new discoveries for understanding dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000;117(6):650-6.
75. Shalish M, Har-Zion G, Zini A, Harari D, Chaushu S. Deep submersion: severe phenotype of deciduous-molar infraocclusion with biological associations. *Angle Orthod.* 2014;84(2):292-6.
76. Mucedero M, Rozzi M, Cardoni G, Ricchiuti MR, Cozza P. Dentoskeletal features in individuals with ectopic eruption of the permanent maxillary first molar. *Korean J Orthod.* 2015;45(4):190-7.
77. Bloch-Jorgensen. Retained deciduous molars. *Dental Cosmos.* 1929;71:1186-8.
78. Biederman W. The problem of the ankylosed tooth. *Dent Clin North Am.* 1968;409-24.
79. Kjaer I, Fink-Jensen M, Andreassen JO. Classification and sequelae of arrested eruption of primary molars. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18(1):11-7.
80. Leonardi M, Armi P, Baccetti T, Franchi L, Caltabiano M. Mandibular growth in subjects with infraoccluded deciduous molars: a superimposition study. *Angle Orthod.* 2005;75(6):927-34.
81. Mew J. Re: Infraocclusion and the tongue. *Angle Orthod.* 2006;76(3):following 541.
82. Baccetti T, Tollaro I. Infraocclusion of primary molars as a dental anomaly of genetic origin. *Proceedings of the 10th International Symposium on Dental Morphology.*; 1995.
83. Lindqvist B. Extraction of the deciduous second molar in hypodontia. *Eur J Orthod.* 1980;2(3):173-81.

84. Kim J-H, Choi N-K, Kim S-M. A Retrospective Study of Association between Peg-shaped Maxillary Lateral Incisors and Dental Anomalies. *J Clin Pediatr Dent.* 2017;41(2):150-3.
85. Becker A, Gillis I, Shpack N. The etiology of palatal displacement of maxillary canines. *Clin Orthod Res.* 1999;2(2):62-6.
86. Shapira Y, Kuftinec MM. Maxillary tooth transpositions: characteristic features and accompanying dental anomalies. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2001;119(2):127-34.
87. Al-Nimri KS, Bsoul E. Maxillary palatal canine impaction displacement in subjects with congenitally missing maxillary lateral incisors. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2011;140(1):81-6.
88. Cho S, Chu V, Ki Y. A retrospective study on 69 cases of maxillary tooth transposition. *J Oral Sci.* 2012;54(2):197-203.
89. Peck S, Peck L, Kataja M. Site-specificity of tooth agenesis in subjects with maxillary canine malpositions. *Angle Orthod.* 1996;66(6):473-6.
90. Peck S, Peck L, Kataja M. Prevalence of tooth agenesis and peg-shaped maxillary lateral incisor associated with palatally displaced canine (PDC) anomaly. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1996;110(4):441-3.
91. Peck S, Peck L, Kataja M. Mandibular lateral incisor-canine transposition, concomitant dental anomalies, and genetic control. *Angle Orthod.* octubre de 1998;68(5):455-66.
92. Peck S. On the phenomenon of intraosseous migration of nonerupting teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;113(5):515-7.
93. Brook AH. Multilevel complex interactions between genetic, epigenetic and environmental factors in the aetiology of anomalies of dental development. *Arch Oral Biol.* 2009;54(Suppl 1):S3-17.

94. Goncalves-Filho AJ, Moda LB, Oliveira RP, Ribeiro ALR, Pinheiro JJ, Alver-Junior SRM. Prevalence of dental anomalies on panoramic radiographs in a population of the state of Pará, Brazil. *Indian J Dent Res.* 2014;25(5):648-52.
95. Ghanim A, Manton D, Mariño R, Morgan M, Bailey D. Prevalence of demarcated hypomineralisation defects in second primary molars in Iraqi children. *Int J Paediatr Dent.* 2013;23(1):48-55.
96. A review of the developmental defects of enamel index (DDE Index). Commission on Oral Health, Research & Epidemiology. Report of an FDI Working Group. *Int Dent J.* 1992;42(6):411-26.
97. Elfrink MEC, Veerkamp JSJ, Aartman IHA, Moll HA, Ten Cate JM. Validity of scoring caries and primary molar hypomineralization (DMH) on intraoral photographs. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2009;10 Suppl 1:5-10.
98. Küchler EC, Risso PA, Costa M de C, Modesto A, Vieira AR. Studies of dental anomalies in a large group of school children. *Arch Oral Biol.* 2008;53(10):941-6.
99. Odeh R, Mihailidis S, Townsend G, Lähdesmäki R, Hughes T, Brook A. Prevalence of infraocclusion of primary molars determined using a new 2D image analysis methodology. *Aust Dent J.* 2016;61(2):183-9.
100. Ghanim A, Silva MJ, Elfrink MEC, Lygidakis NA, Mariño RJ, Weerheijm KL, et al. Molar incisor hypomineralisation (MIH) training manual for clinical field surveys and practice. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2017;18(4):225-42.
101. Rozier RG. Epidemiologic indices for measuring the clinical manifestations of dental fluorosis: overview and critique. *Adv Dent Res.* 1994;8(1):39-55.
102. Elcock C, Smith RN, Simpson J, Abdellatif A, Bäckman B, Brook AH. Comparison of methods for measurement of hypoplastic lesions. *Eur J Oral Sci.* 2006;114 Suppl 1:365-9; discussion 375-376, 382-3.

103. Crawford PJM, Aldred M, Bloch-Zupan A. Amelogenesis imperfecta. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:17.
104. Seow WK. Clinical diagnosis of enamel defects: pitfalls and practical guidelines. *Int Dent J.* 1997;47(3):173-82.
105. Garg N, Jain AK, Saha S, Singh J. Essentiality of Early Diagnosis of Molar Incisor Hypomineralization in Children and Review of its Clinical Presentation, Etiology and Management. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2012;5(3):190-6.
106. Stewart DJ. Prevalence of tetracyclines in children's teeth. II. A resurvey after five years. *Br Med J.* 1973;3(5875):320-2.
107. Mulic A, Cehajic E, Tveit AB, Stenhagen KR. How serious is Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) among 8- and 9- year-old children in Bosnia-Herzegovina? A clinical study. *European Journal of Paediatric Dentistry.* 2017;2:153-7.
108. Hussain G, Al-Halabi M, Kowash M, Hassan A. The Prevalence and Severity of Molar Incisor Hypomineralization and Molar Hypomineralization in Dubai, UAE. *J Dent Child (Chic).* 2018;85(3):102-7.
109. Ghanim A, Bagheri R, Golkari A, Manton D. Molar-incisor hypomineralisation: a prevalence study amongst primary schoolchildren of Shiraz, Iran. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2014;15(2):75-82.
110. Buchgraber B, Kqiku L, Ebeleseder KA. Molar incisor hypomineralization: proportion and severity in primary public school children in Graz, Austria. *Clin Oral Investig.* 2018;22(2):757-62.
111. Temilola OD, Folayan MO, Oyedele T. The prevalence and pattern of deciduous molar hypomineralization and molar-incisor hypomineralization in children from a suburban population in Nigeria. *BMC Oral Health.* 2015;15.

112. Lagorsse A, Gebeile-Chauty S. [Does gender make a difference in orthodontics? A literature review]. *Orthod Fr.* 2018;89(2):157-68.
113. Krey K-F, Hirsch C. Frequency of orthodontic treatment in German children and adolescents: influence of age, gender, and socio-economic status. *Eur J Orthod.* 2012;34(2):152-7.
114. Jälevik B, Klingberg G, Barregård L, Norén JG. The prevalence of demarcated opacities in permanent first molars in a group of Swedish children. *Acta Odontol Scand.* 2001;59(5):255-60.
115. Alaluusua S, Lukinmaa P-L, Koskimies M, Pirinen S, Hölttä P, Kallio M, et al. Developmental dental defects associated with long breast feeding. *European Journal of Oral Sciences.* 1996;104(5-6):493-7.
116. Costa-Silva CMD, Jeremias F, Souza JFD, Cordeiro RDCL, Santos-Pinto L, Zuanon ACC. Molar incisor hypomineralization: prevalence, severity and clinical consequences in Brazilian children. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2010;20(6):426-34.
117. Cho S-Y, Ki Y, Chu V. Molar incisor hypomineralization in Hong Kong Chinese children. *Int J Paediatr Dent.* 2008;18(5):348-52.
118. Soviero V, Haubek D, Trindade C, Da Matta T, Poulsen S. Prevalence and distribution of demarcated opacities and their sequelae in permanent 1st molars and incisors in 7 to 13-year-old Brazilian children. *Acta Odontol Scand.* 2009;67(3):170-5.
119. Schwendicke F, Elhennawy K, Reda S, Bekes K, Manton DJ, Krois J. Global burden of molar incisor hypomineralization. *J Dent.* 2018;68:10-8.
120. Balmer R, Toumba J, Godson J, Duggal M. The prevalence of molar incisor hypomineralisation in Northern England and its relationship to socioeconomic status and water fluoridation. *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2012;22(4):250-7.

121. Walshaw EG, Noble F, Conville R, Anne Lawson J, Hasmun N, Rodd H. Molar incisor hypomineralisation and dental anomalies: A random or real association? *Int J Paediatr Dent.* 2019;
122. Mishra A, Pandey RK. Molar Incisor Hypomineralization: An Epidemiological Study with Prevalence and Etiological Factors in Indian Pediatric Population. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2016;9(2):167-71.
123. Jasulaityte L, Weerheijm KL, Veerkamp JS. Prevalence of molar-incisor-hypomineralisation among children participating in the Dutch National Epidemiological Survey (2003). *Eur Arch Paediatr Dent.* 2008;9(4):218-23.
124. Calderara PC, Gerthoux PM, Mocarrelli P, Lukinmaa PL, Tramacere PL, Alaluusua S. The prevalence of Molar Incisor Hypomineralisation (MIH) in a group of Italian school children. *Eur J Paediatr Dent.* 2005;6(2):79-83.
125. Schmalfluss A, Stenhagen KR, Tveit AB, Crossner C-G, Espelid I. Canines are affected in 16-year-olds with molar-incisor hypomineralisation (MIH): an epidemiological study based on the Tromsø study: «Fit Futures». *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016;17(2):107-13.
126. Petrou MA, Giraki M, Bissar A-R, Wempe C, Schäfer M, Schiffner U, et al. Severity of MIH findings at tooth surface level among German school children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(3):271-6.
127. Leppäniemi A, Lukinmaa PL, Alaluusua S. Nonfluoride hypomineralizations in the permanent first molars and their impact on the treatment need. *Caries Res.* 2001;35(1):36-40.
128. Wogelius P, Haubek D, Poulsen S. Prevalence and distribution of demarcated opacities in permanent 1st molars and incisors in 6 to 8-year-old Danish children. *Acta Odontol Scand.* 2008;66(1):58-64.

129. Koch G, Hallonsten AL, Ludvigsson N, Hansson BO, Holst A, Ullbro C. Epidemiologic study of idiopathic enamel hypomineralization in permanent teeth of Swedish children. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987;15(5):279-85.
130. Oliver K, Messer LB, Manton DJ, Kan K, Ng F, Olsen C, et al. Distribution and severity of molar hypomineralisation: trial of a new severity index. *Int J Paediatr Dent.* 2014;24(2):131-51.
131. Leal SC, Oliveira TRM, Ribeiro APD. Do parents and children perceive molar–incisor hypomineralization as an oral health problem? *International Journal of Paediatric Dentistry.* 2017;27(5):372-9.
132. Gutiérrez TV, Ortega CCB, Pérez NP, Pérez AG. Impact of Molar Incisor Hypomineralization on Oral Health-Related Quality of Life in Mexican Schoolchildren. *J Clin Pediatr Dent.* 2019;43(5):324-30.
133. Chawla N, Messer LB, Silva M. Clinical studies on molar-incisor-hypomineralisation part 1: distribution and putative associations. *Eur Arch Paediatr Dent.* diciembre de 2008;9(4):180-90.
134. Ghanim A, Morgan M, Mariño R, Bailey D, Manton D. Molar-incisor hypomineralisation: prevalence and defect characteristics in Iraqi children. *Int J Paediatr Dent.* 2011;21(6):413-21.
135. Wuollet E, Laisi S, Alaluusua S, Waltimo-Sirén J. The Association between Molar-Incisor Hypomineralization and Dental Caries with Socioeconomic Status as an Explanatory Variable in a Group of Finnish Children. *Int J Environ Res Public Health.* 25 de 2018;15(7).
136. Garot E, Denis A, Delbos Y, Manton D, Silva M, Rouas P. Are hypomineralised lesions on second primary molars (HSPM) a predictive sign of molar incisor hypomineralisation (MIH)? A systematic review and a meta-analysis. *J Dent.* 2018;72:8-13.
137. da Silva Figueiredo Sé MJ, Ribeiro APD, Dos Santos-Pinto LAM, de Cassia Loiola Cordeiro R, Cabral RN, Leal SC. Are Hypomineralized Primary Molars and Canines Associated with

- Molar-Incisor Hypomineralization? *Pediatr Dent.* 2017;39(7):445-9.
138. Dental Growth and Development. *Pediatr Dent.* 2017;39(6):456.
139. Mittal N, Sharma BB. Hypomineralised second primary molars: prevalence, defect characteristics and possible association with Molar Incisor Hypomineralisation in Indian children. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(6):441-7.
140. Sidhu N, Wang Y, Barrett E, Casas M. Prevalence and presentation patterns of enamel hypomineralisation (MIH and HSPM) among paediatric hospital dental patients in Toronto, Canada: a cross-sectional study. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2019;
141. Lai PY, Seow WK. A controlled study of the association of various dental anomalies with hypodontia of permanent teeth. *Pediatr Dent.* diciembre de 1989;11(4):291-6.
142. Gracco ALT, Zanatta S, Forin Valvecchi F, Bignotti D, Perri A, Baciliero F. Prevalence of dental agenesis in a sample of Italian orthodontic patients: an epidemiological study. *Prog Orthod.* 2017;18(1):33.
143. Sisman Y, Uysal T, Gelgor IE. Hypodontia. Does the Prevalence and Distribution Pattern Differ in Orthodontic Patients? *Eur J Dent.* 2007;1(3):167-73.
144. Harris EF, Clark LL. Hypodontia: an epidemiologic study of American black and white people. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;134(6):761-7.
145. Salinas ,CF, Jorgenson, RJ. Dental anomalies in a black population. *Journal of Dental Research.* 1974;(53):237.
146. Varela M, Trujillo-Tiebas MJ, Garcia-Camba P. Case report: identical twins revealing discordant hypodontia. The rationale of dental arch differences in monozygotic twins. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2011;12(6):318-22.

147. Markovic M. Hypodontia in twins. *Swed Dent J Suppl.* 1982;15:153-62.
148. Langberg BJ, Peck S. Tooth-size reduction associated with occurrence of palatal displacement of canines. *Angle Orthod.* 2000;70(2):126-8.
149. Lempesi E, Karamolegkou M, Pandis N, Mavragani M. Maxillary canine impaction in orthodontic patients with and without agenesis: a cross-sectional radiographic study. *Angle Orthod.* 2014;84(1):11-7.
150. Sajnani AK, King NM. Dental anomalies associated with buccally- and palatally-impacted maxillary canines. *J Investig Clin Dent.* 2014;5(3):208-13.
151. Jacoby H. The etiology of maxillary canine impactions. *Am J Orthod.* 1983;84(2):125-32.
152. Garib DG, Zanella NLM, Peck S. Associated dental anomalies: case report. *J Appl Oral Sci.* 2005;13(4):431-6.
153. Consolaro A, Cardoso MA, Consolaro RB. "Maxillary lateral incisor partial anodontia sequence": a clinical entity with epigenetic origin. *Dental Press J Orthod.* 2017;22(6):28-34.
154. Peck S, Peck L, Kataja M. Concomitant occurrence of canine malposition and tooth agenesis: evidence of orofacial genetic fields. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002;122(6):657-60.
155. Hanisch M, Hanisch L, Kleinheinz J, Jung S. Primary failure of eruption (PFE): a systematic review. *Head Face Med.* 2018;14(1):5.
156. Cardoso Silva C, Maroto Edo M, Soledad Alvaro Llorente M, Barbería Leache E. Primary molar infraocclusion: frequency, magnitude, root resorption and premolar agenesis in a Spanish sample. *Eur J Paediatr Dent.* 2014;15(3):258-64.

157. Kuroi J, Thilander B. Infraocclusion of primary molars with aplasia of the permanent successor. A longitudinal study. *Angle Orthod.* 1984;54(4):283-94.
158. Al-Abdallah M, AlHadidi A, Hammad M, Al-Ahmad H, Saleh R. Prevalence and distribution of dental anomalies: A comparison between maxillary and mandibular tooth agenesis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2015;148(5):793-8.

FE DE ERRATAS

TABLA 16. *Frecuencia de microdoncia de incisivos laterales superiores en las submuestras B y B- "control" (con y sin MIH) respectivamente.*

TABLA CORRECTA

A

Microdoncia	Submuestra B	Subm. B control	
12 y/o 22	Con MIH	Sin MIH	p
Sí	48 (27,4%)	35 (18,4%)	0,054
No	127 (72,6%)	155 (81,6%)	
Total	175	190	

TABLA INCORRECTA que hay que sustituir

B

Microdoncia	Submuestra B	Subm. B control	
12 y/o 22	Con MIH	Sin MIH	p
Sí	48 (27,4%)	34 (17,9%)	0,040
No	127 (72,6%)	156 (82,1%)	
Total	175	190	