



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PREGRADO**

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

ODONTOLÓGICAS

**ÁREA DE ANATOMÍA Y CENTRO DE ANÁLISIS CUANTITATIVO
EN ANTROPOLOGÍA**

**PREVALENCIA DE LA AGENESIA DE TERCEROS MOLARES EN UNA
MUESTRA DE LA REGIÓN METROPOLITANA: UN ENFOQUE ANALÍTICO**

María Trinidad Moreno Camus

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Viviana Toro Ibacache

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Germán Manríquez

Dr. Alejandro Díaz

**Adscrito a Proyecto FIOUCh 10/2017
Santiago - Chile
2018**



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PREGRADO**

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

ODONTOLÓGICAS

**ÁREA DE ANATOMÍA Y CENTRO DE ANÁLISIS CUANTITATIVO
EN ANTROPOLOGÍA**

**PREVALENCIA DE LA AGENESIA DE TERCEROS MOLARES EN UNA
MUESTRA DE LA REGIÓN METROPOLITANA: UN ENFOQUE ANALÍTICO**

María Trinidad Moreno Camus

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Viviana Toro Ibacache

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Germán Manríquez

Dr. Alejandro Díaz

**Adscrito a Proyecto FIOUCh 10/2017
Santiago - Chile
12 diciembre 2018**

AGRADECIMIENTOS

Cada etapa de la carrera estuvo acompañada por muchísimas personas que hicieron especiales los momentos de dispersión, aprendizaje y maduración. Infinitas gracias a los profesores por entregar sus conocimientos, a cada auxiliar por su entrega infinita de cariño y preocupación y por supuesto, a todos mis amigos que hicieron de la universidad una experiencia intensa, entretenida y de mucho compañerismo en los momentos fáciles y difíciles.

De manera especial agradecer al CA2, lugar de re encanto y reencuentro con la odontología y la ciencia. Gracias al profesor Germán por ser el alma carismática y divertida del centro, a la profe Vivi por toda su dedicación, cariño y entrega a los alumnos. Gracias a ambos por ser grandes ejemplos a seguir y por contagiarnos ese interés por el conocimiento.

Gracias a todo el equipo que trabajó en este proyecto, a la mejor profesora guía y más inteligente y seca; la profesora Vivi, que siempre sacó lo mejor de uno. Al profesor Germán, por su paciencia para enseñar y su capacidad de convertir todo en algo lúdico, al profesor Alejandro Díaz por su tiempo y consejos y a Andrea González por su apoyo al comienzo del proyecto.

Por último, agradecer a mis padres Marcelo y Denise, a mis hermanos Pamela, Joaquín y Manuel y a Joaquín Roca por haber sido pilares fundamentales en todos estos años de educación.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen.....	
2. Marco teórico.....	1
2.1 Introducción.....	1
2.2 Prevalencia.....	2
2.3 Odontogénesis.....	4
2.3.1 Iniciación.....	5
2.3.2 Morfogénesis.....	6
2.3.3 Diferenciación.....	7
2.4 Factores relacionados con la agenesia dentaria.....	9
2.5 Alteraciones morfológicas asociadas a la agenesia.....	15
3. Hipótesis.....	18
4. Objetivo.....	18
5. Objetivos específicos.....	18
6. Metodología.....	19
6.1 Muestra.....	19
6.2 Análisis.....	21
7. Resultados.....	22
8. Discusión.....	25
9. Conclusión.....	29
10. Bibliografía.....	30
11. Anexos.....	33

1. RESUMEN

La agenesia es la anomalía dentaria más común y los dientes más afectados son los terceros molares, seguido por los segundos premolares inferiores e incisivos laterales superiores. Se puede presentar de manera aislada o asociada a síndromes. Se muestra en la literatura que la agenesia del tercer molar varía según la distribución demográfica de la población, encontrándose grandes diferencias según el grupo en estudio. El promedio mundial de agenesia corresponde a 22,6%, pero su prevalencia varía entre un 5,32% y un 56%, dependiendo de la muestra utilizada. Los trabajos realizados en Chile estiman una prevalencia entre 19,8% y 26,7%. El objetivo general es conocer la prevalencia de la agenesia del tercer molar y sus características de presentación en la población chilena, a partir de una muestra de individuos de la Región Metropolitana y describir la forma de presentación según el sexo y anatomía. Se utilizaron radiografías panorámicas de pacientes atendidos en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile para evaluar la presencia de terceros molares. Los criterios de inclusión fueron individuos de ambos sexos, mayores de 14 años, sin malformaciones congénitas craneofaciales ni antecedentes de trauma. Se estimó el tamaño muestral necesario considerando $1-\beta > 0,8$, utilizando el software G*Power. Se calculó la prevalencia de agenesia en la muestra. Mediante el test estadístico Chi-cuadrado, se analizó la presentación de ésta según el sexo, ubicación según el lado (derecho e izquierdo) y hueso afectado (maxilar y mandíbula) y simetría. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología Universidad de Chile. Como resultado se obtuvieron 535 radiografías panorámicas, de las cuales 69 fueron agenésicas (23/224 sexo masculino y 46/311 sexo femenino). Se calculó una prevalencia de 12,89%. No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo, ubicación, simetría ni ubicación respecto al sexo. Fue más frecuente la agenesia de 1, luego de 2, 3 y finalmente de 4 terceros molares. Se concluye que la prevalencia en la muestra estudiada es de 12,89%. Se contrasta positivamente la hipótesis nula, ya que no existe diferencia de distribución de la agenesia según sexo, ubicación y simetría.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

Las anomalías dentarias son alteraciones del desarrollo embriológico de la dentición y pueden ser de número, tamaño, forma, posición, color o corresponder a alguna displasia de un tejido dentario. Se define agenesia como la ausencia de un órgano dentario en el desarrollo embrionario. La agenesia de dientes definitivos es la anomalía dentaria más común (Bailit, 1975), y el diente más afectado es el tercer molar (Larmour et al., 2005). Ésta se puede presentar de manera aislada o asociada a síndromes (Vastardis, 2000).

La agenesia en general conlleva problemas estéticos y funcionales, sobre todo cuando están comprometidos los dientes anteriores, afectando la autoestima, capacidad de comunicación y calidad de vida. También tiene consecuencias funcionales como daño periodontal, problemas en la masticación y fonación (Rakhshan, 2015). A pesar de ser un fenómeno relativamente frecuente, que aún no tiene explicación, no existe un consenso sobre las consecuencias o implicancias que podría tener la agenesia del tercer molar en el ser humano, lo que lo convierte en un tópico interesante de abordar.

El tercer molar es un diente que presenta variaciones en su forma coronal y radicular y en la edad de inicio de su formación (Celikoglu et al., 2010). Su presencia en la cavidad oral también es variable, ya que es el diente que más frecuentemente está agenésico. Se ha calculado un promedio mundial de 22,6% (Carter & Worthington, 2015). Sin embargo, esta cifra cambia según la ubicación demográfica de la muestra. En relación a su distribución y presentación según sexo, ubicación y simetría, generalmente no se describe una preferencia de presentación (García-Hernández & Beltrán Varas, 2008; García-Hernández et al., 2008). En esta tesis se busca establecer estas características de presentación en la población chilena. Para ello se utilizará una muestra de la Región Metropolitana, la cual concentra el 38% de la población chilena.

2.2 Prevalencia

Los estudios de prevalencia señalan que la agenesia dental es la anomalía dentaria más frecuente (Vastardis, 2000; Brook et al., 2014). Se presenta en ambas denticiones, aunque es más común en la dentición definitiva. Su prevalencia fluctúa entre un 0,1% y 1,5% en la dentición primaria, y entre 3,5% y 7% en la dentición permanente (Brook et al., 2014). El tercer molar es el diente que más se presenta agénésico, seguido del segundo premolar inferior (3-4%), incisivo lateral superior (1-2,5%) y segundo premolar superior (1-2%) (Brook et al., 2014).

El estudio del tercer molar no ha sido tan considerado como los otros dientes agénésicos. Sin embargo, en los estudios existentes resulta interesante la gran diferencia en prevalencias reportadas, lo que podría asociarse con la distribución demográfica de la población, el tipo de metodología, muestra empleada y criterios de inclusión (Carter & Worthington, 2015). De este modo, la prevalencia de la agenesia podría estar caracterizando una población y podría pensarse que está afectada por algún factor evolutivo como por ejemplo la selección natural, aunque no se han encontrado estudios concluyentes al respecto.

La prevalencia de la agenesia del tercer molar puede variar entre un 5,32% en población Ugandesa y un 56% en población al sur de India (Carter & Worthington, 2015). Carter y Worthington (2015), a través de una revisión sistemática y un meta análisis, calcularon una prevalencia mundial de 22,6% y luego calcularon la prevalencia para cada continente. Fue posible observar una gran diferencia en los valores de prevalencia entre los continentes. África presenta el valor más bajo (5,74%), mientras que en Asia se observa el más alto (29,71%). Europa presenta una prevalencia de 21,6%, Sudamérica 18,19% y en Norteamérica 17,88%.

La mayoría de los estudios publicados hacen referencia a población caucásica. Harris y Clark (2008) compararon la presentación de agenesia entre individuos americanos estadounidenses de origen africano y europeo, mostrando que estos últimos presentan coronas más pequeñas, mayor frecuencia de agenesia y un desarrollo más lento. Esto último coincide con lo descrito por González

Espangler y cols (2014) y Olze y cols. (2007). En el estudio observaron que el 89,2% de individuos de ancestría africana presenta una fórmula dentaria completa, mientras que en los individuos de ancestría europea sólo el 78% lo hacía. Específicamente en la agenesia del tercer molar, la población de ancestría africana presenta un 5% de agenesia, mientras que la de ancestría europea un 8,9%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los autores señalan al tercer molar como el único tipo de diente que presenta dimorfismo sexual de manera estadísticamente significativa, pero sólo en la población de origen europeo (Harris & Clark, 2008).

En países de América Latina, los números son similares al promedio mundial. Por ejemplo, en Colombia existe un 21% de agenesia (Espinal Botero et al., 2009) y un estudio mexicano señala una prevalencia de 26% (Ramiro-Verdugo et al., 2015). Para Cuba se calcula un 29,3% (González Espangler et al., 2014).

En Chile existen pocos estudios respecto de la prevalencia de agenesia del tercer molar. El primero fue realizado por Martínez en 1995, quien señala un 19,8% de agenesia, con una muestra de 116 individuos y sus radiografías retroalveolares. Solo fue diagnosticada la agenesia mandibular, sin analizar asociaciones con otras variables demográficas o morfológicas (Martínez et al., 1995). Posteriormente, se realizaron nuevas investigaciones en el norte del país, estableciendo una prevalencia de 24,75% en población Chilena de Antofagasta (García-Hernández et al., 2008), 26,7% en población de etnia atacameña (García-Hernández & Beltrán Varas, 2008) y 21,79% en población aymara (García-Hernández & Beltrán Varas, 2009). Por otra parte, en la zona central, se ha reportado un 36,17% de prevalencia de agenesia del tercer molar (Sagal & Schilling, 2005). Sin embargo, en este estudio no se contó con antecedentes de exodoncia y se contabilizó la ausencia como agenesia, otorgando posiblemente un valor mayor a la prevalencia.

2.3 Odontogénesis

Para conocer las causas de la agenesia, es necesario considerar el proceso de formación dentaria, ya que la anomalía se genera por una alteración en alguna de sus etapas. Éstas pueden ocurrir al inicio de la formación dentaria, por un potencial odontogénico reducido de la lámina dental, o una detención del desarrollo del germen dentario. Además, la reducción progresiva del potencial de la lámina dental podría explicar por qué los últimos dientes de cada grupo son los más propensos a presentarse agenésicos. A continuación se detalla el proceso de odontogénesis, para comprender cómo y dónde podría estar ocurriendo la anomalía.

La formación de los dientes comienza en la vida intrauterina. Entre la sexta y octava semana de vida intrauterina se pueden observar los primeros esbozos de los dientes deciduos. Posteriormente, a los cuatro meses, aparece el primer molar permanente, seguido de incisivos y caninos permanentes durante el quinto mes. A los diez meses aparece el segundo molar y a los cinco años el tercer molar (Nanci, 2013).

La odontogénesis es un proceso regulado por interacciones entre el ectoderma y el mesénquima subyacente. Es secuencial y recíproco y permite el correcto desarrollo y crecimiento del diente (Thesleff, 2003). Comprende una serie de señales moleculares y factores de crecimiento que permiten el correcto desarrollo del germen dentario (Thesleff, 2006) y está influenciado por muchos genes (Nanci, 2013; Juuri & Balic, 2017), hasta ahora se han detectado más de 200 (<http://bite-it.helsinki.fi/>). La odontogénesis puede ser dividida en tres grandes etapas para su estudio: iniciación, morfogénesis y diferenciación (Sharpe, 2001) (Figura1).

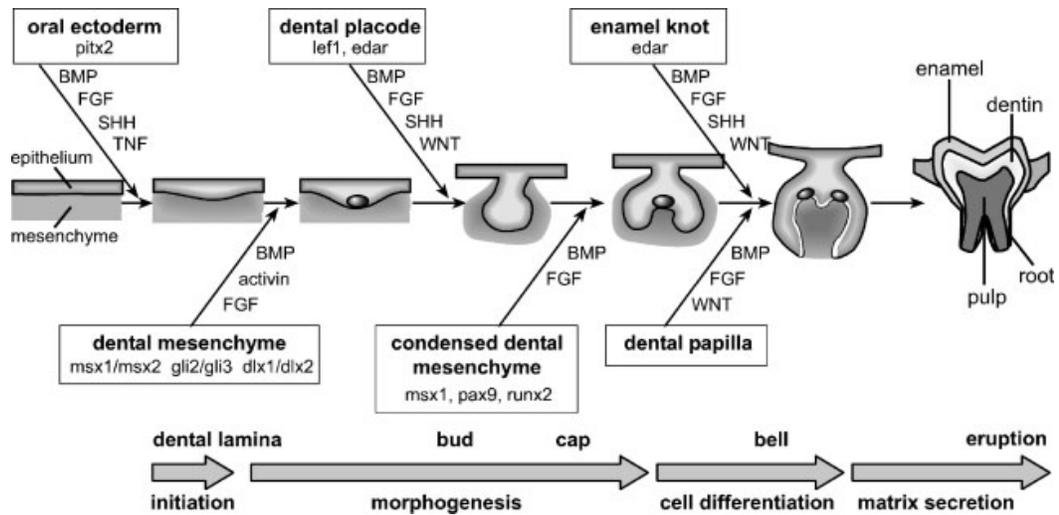


Figura 1. Odontogénesis. Para su estudio se divide en tres grandes etapas; iniciación, morfogénesis y diferenciación. El proceso se inicia con un engrosamiento del epitelio oral y continúa con una invaginación del mismo en el mesénquima subyacente. De este modo se forma el germen dentario y comienza la morfogénesis, con el germen dentario en estado de copa. Continúa su desarrollo y morfogénesis pasando al estado de copa y finalmente comienza la histodiferenciación y pasa al estado de campana. Una vez formado el diente, está listo para erupcionar. En la imagen se muestran diferentes factores de transcripción que están actuando en cada proceso. (Thesleff, 2006)

2.3.1 Iniciación

Lo primero que se forma es una banda epitelial primaria en la zona mandibular y maxilar, rodeada de mesénquima no diferenciado, cuyas células provienen de la cresta neural (Sharpe, 2001; Nanci, 2013). Esta banda epitelial se divide en una lámina vestibular, que dará origen al vestíbulo oral y una lámina dentaria, la cual posteriormente dará comienzo a la odontogénesis.

Para la iniciación es necesaria la formación de zonas de engrosamientos o “placodas” dentro de la banda epitelial primaria. Éstas están unidas por la lámina dentaria (Juuri & Balic, 2017). Cada placoda representa un tipo o familia dentaria; existe entonces la placoda incisal, placoda canina y placoda molar (Juuri & Balic, 2017). El sitio que ocupan estas placodas es determinado por la relación entre señales estimuladoras (FGFs, Wnts) e inhibitoras (BMPs). Placodas más grandes pueden inducir a la formación de supernumerarios o dientes más grandes, y al

contrario, una placoda más pequeña podría sugerir la formación de dientes más pequeños o agenesias dentarias (Nanci, 2013) (Figura 2).

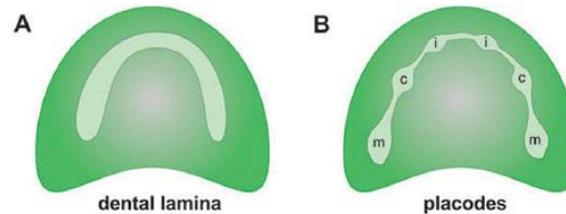


Figura 2. Iniciación de la odontogénesis. A. Primero se forma la lámina dentaria, que posteriormente originará los dientes. B. Se observa la formación de las placodas, que corresponden a zonas de engrosamiento en la lámina dental, correspondientes a cada tipo o familia dentaria. (Juuri & Balic, 2017)

En la séptima semana de vida intrauterina, la lámina dentaria continúa proliferando y se condensa, formando los primeros veinte esbozos de los dientes primarios, pasando al estado de brote o yema. Estos quedan rodeados por el ectomesénquima, que a su vez también está condensado.

2.3.2 Morfogénesis

Posteriormente, en la novena semana de vida intrauterina, sucede la transición del estado de yema a estado de copa, estado en el cual se generan las diferencias en los gérmenes dentarios relacionadas con la formación de cada tipo de diente.

Dos genes comúnmente mencionados en la literatura como causantes de la agenesia están presentes en esta etapa de la odontogénesis; *MSX1* y *PAX9*. El mesénquima condensado alrededor de los brotes dentarios expresa conjuntamente *Msx-1* y *Bmp-4* (Nanci, 2013), ambas proteínas que se han visto afectadas en individuos con agenesia. (De Coster et al., 2009). *Pax9*, también se ha visto implicado en esta transición, y se ha observado que una mutación del gen provoca la detención del desarrollo dental, quedando todos los dientes en estado de botón (Nanci, 2013).

En la etapa de copa temprana, se produce una extensión de la lámina dentaria, llamada “lámina lateral” (Nanci, 2013; Juuri & Balic, 2017). Los dientes permanentes se forman a partir de esta prolongación de la lámina dentaria del diente predecesor (Juuri & Balic, 2017)

El epitelio crece y se forma una especie de “copa” rodeado de ectomesénquima condensado. Se hace referencia a esta estructura como órgano dentario. El ectomesénquima condensado comienza a llamarse papila dental, la cual da origen a los odontoblastos y será quien formará la dentina y la pulpa a partir de estas células. La lámina dental, por su parte, da paso para la formación del órgano del esmalte, el cual se ubica superior a la papila dentaria. Éste se compone de tres estructuras; el epitelio dental externo, el epitelio dental interno y el retículo estrellado. El epitelio dental interno será el que formará los ameloblastos, células secretoras de esmalte (Nanci, 2013).

En este estado aparece en el epitelio dental interno del órgano del esmalte una estructura llamada nódulo del esmalte, presente en los gérmenes de molares, y cumple una función organizadora para la formación de cúspides (Nanci, 2013) y entrega información acerca de la posición en la formación dentaria (Vaahtokari et al., 1996).

2.3.3 Diferenciación

Finalmente, viene la etapa de la diferenciación. El germen dentario pasa del estado de copa al estado de campana temprana. Es aquí donde se produce la diferenciación y la corona adquiere su forma final. Las células del epitelio dental interno poseen actividad mitótica, lo que permite que la corona crezca y el cese de estas mitosis determina la forma del diente. Estas células se citodiferencian y pasan a formar los preameloblastos. Por otro lado, las células mesenquimáticas que están en contacto con el órgano del esmalte también sufren una modificación morfológica, pasando a ser odontoblastos.

El epitelio dental externo y epitelio dental interno son continuos y se unen en el borde del órgano del esmalte, formando una estructura conocida como zona de

reflexión o loop cervical, o vaina radicular de Hertwig. Su función radica en la posterior formación de las raíces de los dientes. Entre el epitelio dental interno y el retículo estrellado se forma una capa intermedia, llamado estrato intermedio, y cuyas células son formadoras de esmalte (Nanci, 2013).

Luego viene la etapa de “campana avanzada”, donde se forma la dentina y esmalte mineralizado. Lo primero que se forma es una matriz de esmalte y dentina, y luego la mineralización de éstas.

La porción de la lámina dental que no forma dientes finalmente se fragmenta y puede formar clusters de células epiteliales, las que normalmente degeneran. Sin embargo, estas pueden persistir y formar las perlas de esmalte. Éstas pueden desarrollarse y convertirse en pequeños quistes, retrasando la erupción normal del diente. También son capaces de generar odontomas o hasta dientes supernumerarios (Nanci, 2013).

El proceso antes descrito corresponde a la formación de dientes primarios. La odontogénesis para los dientes permanentes continúa un desarrollo similar a sus antecesores, variando solamente el inicio. Aquellos dientes que tienen predecesores, como los incisivos o caninos, se forman a partir de una prolongación lingual de la lámina dental y tienen un crecimiento en dirección vertical llamada *sucesional lamina* o lámina sucesiva, cuando el germen se encuentra en estado de copa temprana. En cambio, los dientes que deben ser añadidos, como los molares, se forman a partir de una extensión horizontal y posterior de la lámina dental, llamada *continual lamina* o lámina continua (Figura 3). Juuri y Balic (2017) mencionan como hipótesis que la lámina dental podría ir perdiendo su potencial odontogénico, por lo que los dientes más distales serían los más propensos a presentarse agenésicos.

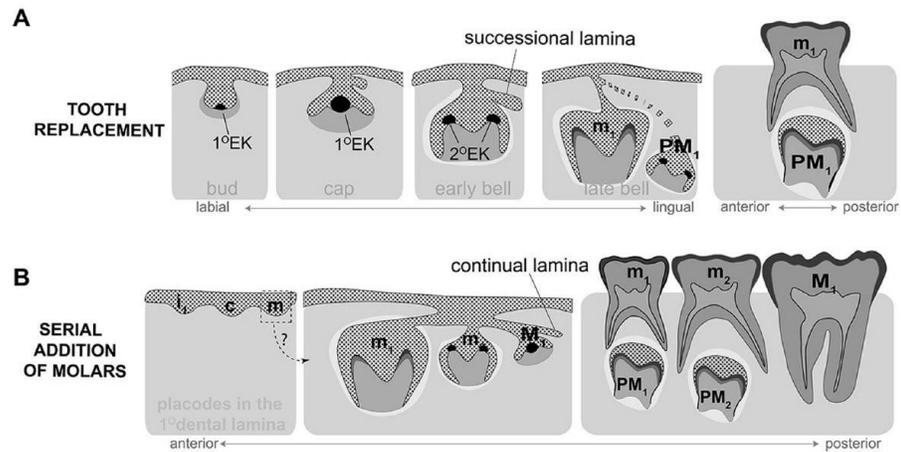


Figura 3. Se observa el inicio de la formación de dientes permanentes. En A se describe el recambio dentario a partir de la lámina sucesiva, la cual se extiende lingualmente y el diente sigue un crecimiento en dirección vertical. En B se observa el desarrollo de los molares, los cuales no poseen dientes predecesores y se forman a partir de la lámina continua. (Juuri & Balic, 2017)

2.4 Factores relacionados con la agenesia dentaria

Desde el año 1939, distintos investigadores han intentado dar una explicación al origen de la agenesia dentaria en general, proponiendo diversas hipótesis y/o teorías. A continuación, se describirán las más mencionadas y conocidas hasta el día de hoy en la literatura. La primera publicación fue realizada por Butler, en 1939. El autor divide la dentición en tres campos morfológicos, los cuales corresponden al grupo de los incisivos, caninos y grupo de premolares/molares. En cada uno hay un diente “llave” que es el más estable en forma y tamaño. A medida que se alejan de éste, se va haciendo cada vez más inestable. El autor agrupa molares y premolares dentro del mismo grupo, dentro del cual el primer molar es el diente llave, por lo que los dientes más variables serían por distal el tercer molar y por mesial el primer premolar.

Posteriormente, Clayton en 1956, hizo un estudio para determinar la frecuencia de ocurrencia de anomalías dentales. Fue realizado en un rango de 12 años y el estudio contempló 3557 pacientes. La anomalía más prevalente fue la agenesia (12,14%). Observó que los dientes más propensos a estar agenésicos correspondían a los más distales dentro de un mismo grupo dentario (incisivo,

canino-premolar, molar), sugiriendo que tienen poco valor para el hombre moderno e incluso podrían llegar a considerarse como órganos vestigiales.

Luego, Sofaer y cols. (1971) proponen una nueva perspectiva para entender la agenesia, basándose en la variación de tamaño y en la presencia o ausencia de los dientes. Así surge el Modelo Compensatorio de la interacción entre dientes y tamaño, en el cual se estudió la relación entre el tamaño y la agenesia de los dientes, específicamente del incisivo lateral superior. Señalan que para que se pueda desarrollar un diente, es necesario una cantidad suficiente de primordio y un adecuado ambiente. Los resultados de su trabajo indican que la “cantidad de primordio” se distribuye dentro de un mismo grupo dentario para la formación de cada diente. Observaron que cuando faltó un incisivo lateral, el incisivo central ipsilateral se presenta más grande que el incisivo central adyacente. Sin embargo, si se presenta un incisivo lateral en grano de arroz, los incisivos centrales no presentaron discordancia de tamaño. Para explicar esto, se le otorga un rol importante al ambiente, aunque el autor no detalla los mecanismos. Respecto a la agenesia, señala que se debería a una cantidad insuficiente de primordio para los gérmenes dentarios y relaciona ésta con un pobre desarrollo dental.

En 1998, aparece el Modelo Anatómico, planteado por Svinhufvud y cols. En éste se explica la agenesia desde una perspectiva anatómica y de desarrollo. Svinhufvud y sus colaboradores indican que existen “zonas críticas” durante el desarrollo dental que son más susceptibles a la epigenética y que podría resultar en agenesia, pero sin especificar los mecanismos. Los dientes más propensos a presentar alguna anomalía, según lo observado, se ubican en estas zonas críticas. El segundo premolar se encuentra en la prolongación distal de la lámina dental en la zona de premolares, el incisivo lateral superior en el área de fusión de los procesos maxilar y nasal medio y el incisivo central inferior en la fusión de los procesos maxilares en la línea media.

Kjaer (1997) también busca agrupar los dientes según el tipo, pero lo hace basándose en el desarrollo embriológico de los dientes. Este autor se refiere a distintos “campos de desarrollo” a nivel embriológico, los cuales corresponderían a un área embriológica con un origen de desarrollo en común. El autor relaciona los

campos de desarrollo neural con el maxilar y la mandíbula y sus dientes, estableciendo los campos según los nervios involucrados en la inervación de diferentes zonas dentro del mismo hueso. Según el autor, en el caso del maxilar participan los nervios nasopalatino, infraorbitario y el palatino (no se menciona los nervios alveolares). En la mandíbula estaría involucrado el nervio alveolar inferior, y se consideran los tres principales caminos que tendría éste en la vida intrauterina. De este modo, se definieron tres campos en el maxilar y la mandíbula: campo incisivo, campo canino-premolar y campo molar. Dentro un mismo grupo, el último diente en recibir inervación (con relación al tiempo de desarrollo del arco dental) será el más propenso a presentarse agenésico. Sin embargo, esta hipótesis sólo fue planteada, y existen algunas falencias respecto de la anatomía descrita. Además, sólo es planteado como una hipótesis y faltarían más estudios para poder justificarla.

Los dientes permanentes pueden variar según la población. Se puede ver afectado el tamaño de los dientes, la morfología, la erupción, y la ausencia congénita de éstos. De todas las hipótesis mencionadas, ninguna explica ni describe los mecanismos por los cuales se produce la anomalía. Harris y Clark (2008), señalaron que el tamaño y la forma es determinada por la interacción de genes y el ambiente. El tamaño de los dientes varía según la raza y según el sexo, siendo más grandes en poblaciones asiáticas y en hombres. Para esta característica, se describe que tiene mayor efecto los genes que el ambiente, con una heredabilidad estimada de 0,47 (Vukelic et al., 2017). Como parámetro poblacional, la heredabilidad (h^2) es la proporción de Varianza genética respecto de la Varianza fenotípica. Se habla de h^2 en sentido estricto cuando solo se toma en cuenta la Varianza genética aditiva, en lugar de la Varianza genética total (h^2 en sentido amplio). Se define entonces la heredabilidad como $h_2 = v_A / v_F$ (Manríquez, 2014). Sin embargo, no todos los dientes presentan la misma heredabilidad. Los dientes “llave” de cada grupo serían quienes presentan un mayor valor de heredabilidad, mientras que los más distales serían más propensos al efecto del ambiente. De todas formas, no está bien descrito cómo podría influir el ambiente sobre el tamaño dental. Por el contrario, se ha descrito mayor influencia del ambiente sobre la

erupción dentaria en la época prenatal, donde se ha relacionado bajo peso al nacer con una erupción dentaria más tardía.

Para el caso de la agenesia, se menciona como un rasgo poligenético. Se ha observado en ratones que el ambiente intrauterino tiene consecuencias sobre la agenesia del tercer molar (Bailit, 1975), sin detallar los mecanismos. Se menciona en la literatura que traumatismos dentales y la exposición a productos químicos de la industria se relacionarían con la presencia de agenesia dental (Alaluusua et al., 2004; Polder et al., 2004). De hecho, Azzaldeen y cols. (2017) señalan que es probable encontrar simultáneamente cáncer y agenesia, lo que podría explicar una causa genética común para el desarrollo de ambas. Sin embargo, la investigación de Bonds y cols. (2014), donde estudiaron asociación entre cáncer ovárico y agenesia, no describió una causa común. Otros factores ambientales podrían ser infecciones como la rubéola, drogas o radiación (De Coster et al., 2009; Bonds et al., 2014).

Respecto del rol del ambiente en la ocurrencia de agenesia, Alaluusua y cols (2004) estudiaron las consecuencias físicas que produjo la exposición accidental a una alta concentración de dioxinas, evento ocurrido en Italia en 1976. Los investigadores hicieron un examen físico a las víctimas, posterior al accidente y luego del crecimiento y desarrollo de esas personas. Observaron una mayor tasa de anomalías dentarias respecto del grupo control que no fue expuesto a las dioxinas, incluyendo defectos de esmalte y agenesia de incisivos laterales superiores permanentes y segundos premolares.

Si bien el ambiente podría estar generando este cambio morfológico, es posible pensar que no sólo el ambiente externo al ser humano, como la toxina, están generando la variación, si no que el mismo comportamiento del ser humano podría estar determinando esta característica. Se ha propuesto que los cambios evolutivos en la dentición obedecen a una adaptación funcional. Se ha postulado que la disminución en el tamaño de maxilares y mandíbulas y en el número de dientes que caracteriza a los homínidos, se debería a una respuesta a una dieta más blanda (García-Hernández et al., 2008). Esta hipótesis sería consistente con lo que ocurre

en otros mamíferos, donde la reducción del tamaño dentario se asocia al tipo de dieta (De Coster et al., 2009).

Finalmente, las investigaciones que otorgan una explicación más contundente sobre la etiología de la agenesia corresponden a estudios genéticos. Las hipótesis previamente mencionadas acerca del origen de las agenesias dentales provienen de observaciones o estudios descriptivos, y en algunos de sus análisis no han sido incluidos los terceros molares. Si bien estas hipótesis permiten acercarnos a una posible causalidad, los trabajos que estudian la etiología de la agenesia, específicamente del tercer molar, son aquellos que involucran el estudio de los genes. Vukelic y cols (2017), han determinado que ésta tiene un componente genético importante, con una heredabilidad estimada de 0.47. Por otro lado, Dempsey, P. A., & Townsend, G. C. (2001) concluyeron que los dientes poseen una heredabilidad significativamente mayor a la antes mencionada, refiriéndose específicamente al tamaño coronal de éstos. Si bien estos autores excluyeron al tercer molar en su muestra, los datos de heredabilidad para los demás dientes permiten suponer una heredabilidad equivalente para el tercer molar, especialmente si el dato de heredabilidad se obtuvo de una muestra significativa de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Ellos estimaron una heredabilidad entre 50% y 90% dependiendo del diente analizado. También se entiende la agenesia desde un punto de vista multifactorial, donde existe una interacción genético ambiental (Azzaldeen et al., 2017).

La agenesia puede ser esporádica o familiar. Se sugiere que puede estar asociada a un carácter autosómico dominante, autosómico recesivo, asociada al sexo, (Al-Abdallah et al., 2015; Ye & Attaie, 2016) o como un modelo poligenético de herencia (Al-Abdallah et al., 2015). El patrón de herencia autosómico dominante está relacionado con casos severos de hipodoncia, donde están involucrados muchos dientes. En cambio, los patrones de herencia recesiva se observan solamente en la agenesia asociada a síndromes. Para agenesias “simples” o aisladas, como es el caso del tercer molar, o segundo premolar o incisivo lateral, los patrones no se han explicado de manera precisa (De Coster et al.). De este modo, los genes involucrados en la relación epitelio-mesénquima durante la odontogénesis serían los principales candidatos para explicar la agenesia. De hecho, se

encuentran en la literatura estudios al respecto, que describen la asociación entre la mutación de un gen y la presencia de agenesia (De Coster et al., 2009).

Vastardis y cols. (1996) determinaron la ubicación de un gen responsable de la presentación de agenesia del tercer molar, que corresponde a la mutación de *MSX1*, perteneciente a la familia homeobox y de carácter autosómico dominante. Sin embargo, al final de su estudio señala que este corresponde sólo a un gen y que pueden existir otros procesos o genes involucrados y se hace necesario más estudios al respecto. *Msx1* es un factor de transcripción que determina la posición y la forma de los dientes.

Se han descubierto nuevos genes asociados a la aparición de agenesias aisladas. Juuri y Balic (2017) mencionan los genes *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2*, *EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *LTBP3*, *LRP6*, *WNT10B*, *GREM2*, y *SMOC* como responsables de la aparición de agenesias aisladas y no asociadas a síndromes. Coster (2009) señala que los genes cuyas proteínas están siendo expresadas en la etapa de iniciación, específicamente en el epitelio dental, podrían ser candidatos como precursores de la agenesia dental. Estos incluyen *BMP2*, *BMP4*, *BMP7*, *DLX5*, *FGF1*, *FGF2*, *FGF4*, *FGF8*, *FGF9*, *GLI2* y *GLI3*. En otro estudio, se catalogaron los genes involucrados en la detención de la odontogénesis en la iniciación y estado de yema (Kulkarni et al. 2011) (Figura 4).

TOOTH PHENOTYPE	GENES INVOLVED
Initiation stage arrest	<i>Msx1</i> , <i>Msx2</i> , <i>Dlx1</i> , <i>Dlx2</i> , <i>Fgf8</i> , <i>Lhx6</i> / <i>Lhx7</i> , <i>Pitx2</i> , <i>Gil2</i> , <i>P63</i> , <i>Dkk1</i> .
Bud stage arrest	<i>Pax9</i> , <i>Lef1</i> , <i>Max1</i> , <i>Runx2</i> , <i>Barx1</i> , <i>Bmpr1a</i> , <i>Fgfr2b</i> , <i>Shh</i> , <i>Noggin</i> .
Supernumerary teeth	<i>Apc</i> , <i>Sp6</i> , <i>Lrp4</i> , <i>IFT88</i> / <i>Polaris</i> , <i>Gas1</i> , <i>Qsr2</i> , <i>Sproty 2</i> , <i>4</i> .

Figura 4. Estudio realizado en ratones. Se muestran los genes involucrados en la detención del desarrollo del germen dentario en la iniciación y estado de yema. La tabla agrega además los genes relacionados con la aparición de dientes supernumerarios (Kulkarni et al., 2011).

Junto con la mutación en el gen *MSX1*, es ampliamente mencionado el gen *PAX9* como causante de la agenesia (De Muynck et al., 2004; Nieminen, 2009; AlFawaz et al., 2015; Yin & Bian, 2015; Yu et al., 2016; Juuri & Balic, 2017). Sus

proteínas, *Msx1* y *Pax9*, tienen influencia sobre *Bmp4*, una proteína muy importante para la odontogénesis. Ésta actúa en el paso del estado de yema a copa. Se ha relacionado la haploinsuficiencia de algunos genes con la agenesia dental, es decir, que el organismo diploide presenta un solo alelo, el cual es incapaz de cumplir adecuadamente su función. Concretamente, la haploinsuficiencia, de *MSX1* y *PAX9* genera una disminución en su función en aproximadamente un 50%, observándose casos de agenesia severa cuando está afectado *MSX1*, mientras que para *PAX9* se ha observado agenesia de molares (De Coster et al.). Según Vastardis (1996) y Stockton y cols. (2000), mutaciones en el factor de transcripción para *MSX1* o *PAX9* provocan agenesia en molares posteriores y segundos premolares. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los cuales está sucediendo la agenesia no han sido descritos y deben ser estudiados en mayor profundidad (De Coster et al., 2009).

2.5 Alteraciones morfológicas asociadas a la agenesia

La agenesia dentaria ha sido estudiada como una anomalía que se presenta de manera aislada y es mencionada muchas veces como una alteración o característica más dentro de un síndrome. Es importante conocer su prevalencia, ya que dilucida la alta frecuencia en que es presentada y genera interés para su investigación, ya sea en su etiología o consecuencias. Desde la perspectiva clínica, ayudaría a generar conocimiento sobre las alteraciones anatómicas y sus consecuencias funcionales.

La presentación de la agenesia dentaria como una entidad única, no asociada a otras malformaciones no está exenta de generar otras consecuencias de variación anatómica, funcionales o psicológicas. Desde esta perspectiva, se ha asociado la agenesia con otras alteraciones, por ejemplo, con un desarrollo tardío y disminución del tamaño de otros dientes (Azzaldeen et al., 2017). Además, la presencia de agenesia del tercer molar predispone trece veces más a desarrollar agenesia de otro diente (Vastardis, 2000).

Se ha correlacionado la agenesia con la presencia de incisivos laterales en grano de arroz, transposición, impactación, erupción ectópica, desarrollo dental

retrasado y alteración en forma y tamaño de otros dientes (Al-Abdallah et al., 2015). Además, se ha observado que provoca un desarrollo radicular tardío, dientes más pequeños, y una morfología coronal más simple.

Desde un punto de vista anatómico, se ha descrito que individuos con agenesia presentan mandíbulas y maxilares más pequeños (Tavajohi-Kermani et al., 2002). Kajii y cols. (2004) describieron esta misma asociación, pero a partir de la agenesia específicamente del tercer molar, especificando que a mayor número de terceros molares afectados, menor será el tamaño del hueso. Se podría pensar, entonces, que los dientes están funcionando como una matriz funcional, estimulando el crecimiento óseo del hueso alveolar según los requerimientos funcionales (Moss & Salentijn, 1969).

La ausencia específicamente de los terceros molares se ha asociado a cambios cefalométricos. Sugiki (2018) estudió estos cambios en pacientes con agenesia de los cuatro terceros molares y observó una disminución en la longitud del maxilar, menor altura facial, ángulo del plano mandibular disminuido y ángulo gonial disminuido. Ramiro Verdugo y cols. (2015) concluyeron que a mayor número de molares agenésicos, más pequeño será este último ángulo. Sugiki y cols. (2018), al comparar los resultados según el sexo, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres. Por otro lado, se ha descrito que pacientes sin terceros molares han tenido un desarrollo normal de sus huesos (Ramiro-Verdugo et al., 2015).

Es interesante poder estudiar y evaluar si existen variaciones morfológicas en la muestra del presente estudio. Esta tesis corresponde a la primera parte de un proyecto cuyo objetivo es identificar y describir la morfología máxilomandibular de pacientes con agenesia y sin agenesia, para posteriormente, en un nuevo trabajo, investigar sobre posibles variaciones morfológicas.

El tercer molar es un diente que varía bastante en su anatomía y presentación y muchas veces es apartado de los trabajos sobre la agenesia, ya sea sobre la prevalencia, sus causas o consecuencias. En Chile existen pocos estudios al

respecto, algunos en el norte del país y asociados a una etnia o ancestría específica, y sólo uno en la Región Metropolitana (Martínez et al. 1995), por lo que se hace necesario establecer la prevalencia de esta región con datos actualizados y una muestra representativa.

3. HIPÓTESIS.

Las características de presentación de la agenesia del tercer molar en individuos de la Región Metropolitana son independientes del sexo y de la ubicación (maxilar y mandíbula, lados derecho e izquierdo).

4. OBJETIVO

El objetivo general de este trabajo es conocer la prevalencia de la agenesia del tercer molar y sus características de presentación en una muestra de individuos de la Región Metropolitana.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1) Calcular la prevalencia de la agenesia del tercer molar en la muestra y compararla con la prevalencia reportada en otros estudios.
- 2) Describir las características de presentación de la agenesia en la muestra: número de terceros molares agenésicos por individuo, distribución anatómica (superior o inferior, lado derecho o izquierdo) y por sexo.
- 3) Analizar la relación de la agenesia con las variables sexo y ubicación.

6. METODOLOGÍA.

6.1 Muestra

La muestra utilizada corresponde a radiografías panorámicas de pacientes atendidos en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile, ubicada en la comuna de Independencia, en la Región Metropolitana, la que para efectos de esta tesis, se consideró como potencialmente representativa de la población chilena. Esto ya que la Región Metropolitana concentra al 40,5% de la población total del país (fuente: Instituto Nacional de Estadísticas año 2017, www.ine.cl) y se considera una población híbrida, con una ancestría correspondiente a un 40,55% americano, 54,91% europeo y 4,53% africano (Fuentes et al., 2014). La comuna de Independencia, por su parte, está comprendida en un 92,56% por individuos sin un pueblo originario declarada (y que por lo tanto se puede considerar como híbrida) y en un 7,44% por población que declara pertenecer a un pueblo originario de Chile (Estadísticas, 2017). Por este motivo, se construyó una muestra suficientemente grande para que fuera, dentro de las limitaciones inherentes a este tipo de muestreo, representativa de la población actual chilena y su ancestría.

Se seleccionaron pacientes chilenos que ya tenían una radiografía panorámica tomada en el servicio radiográfico de la Clínica de la Universidad de Chile o que asistieron a la clínica de Ortodoncia de posgrado durante el año 2017 o Cirugía Máxilofacial de cuarto y quinto año de pregrado, durante el año 2017. Estos participaron de forma voluntaria en el estudio, firmando un consentimiento informado o bien asentimiento informado para los menores de edad.

Además, se realizó una revisión de fichas odontológicas anonimizadas de pacientes atendidos en la clínica de ortodoncia durante los años 2013-2015 y 2016-2018, cedidas por la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile y depositadas en el Centro de Análisis Cuantitativo en Antropología Dental (CA2) de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Se consideraron dentro de la muestra aquellas fichas que contaran con radiografía panorámica y cuyos antecedentes de

cirugías previas y traumatismos máxilofaciales estuvieran completos, además que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados más adelante.

Los individuos cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Individuos de nacionalidad chilena
- Individuos que tuvieran radiografía panorámica.
- Individuos de ambos sexos, de edad igual o mayor a los 14 años.
- Individuos sin antecedentes de exodoncia de terceros molares, cirugía ortognática ni trauma máxilofacial severo.
- En caso de exodoncia previa de terceros molares, se consideraron sólo los pacientes que tuvieran certeza sobre los terceros molares que fueron extraídos.
- Individuos sin malformaciones congénitas craneofaciales.

Los criterios de exclusión para la obtención de la muestra comprendieron:

- Pacientes que no presentaran radiografía panorámica.
- Individuos menores a 14 años.
- Individuos con antecedentes de cirugía ortognática o trauma máxilofacial severo.
- Individuos con antecedentes previos de exodoncia de terceros molares y que no tuvieran certeza o conocimiento de los dientes involucrados.
- Individuos con alguna malformación congénita craneofacial.
- Individuos inmigrantes, quienes son definidos por la Real Academia Española de la siguiente manera: “dicho de una persona que llega de un país extranjero para radicarse en él”.

Se determinó el tamaño muestral a través de un análisis preliminar, utilizando el programa G*Power (Faul et al., 2009). Considerando que el promedio mundial de agenesia es de 22,6% (Carter & Worthington, 2015) y que el tamaño de la muestra utilizada en el único trabajo reportado de agenesia para individuos de la Región Metropolitana de Santiago fue de 116 individuos, se utilizaron 52 radiografías de las cuales 26 corresponden al sexo femenino y 26 al sexo masculino (equivalentes por

sexo al 22,6% de 116). Se aplicó el test para evaluar la muestra necesaria para determinar prevalencia de agenesia total, por ubicación, por sexo y ubicación respecto al sexo. Del total de 52 individuos se observaron 12 casos agenésicos ($1-\beta > 0,8$). Para la ubicación en maxilar derecho y mandibular derecho serían necesarios 11 casos, mientras que en maxilar y mandibular 11 casos, todos considerando $1-\beta > 0,8$. Se basará el tamaño muestral en el caso más exigente, es decir, para la ubicación total, siendo necesario al menos 12 individuos con agenesia para que el resultado sea estadísticamente correcto. Son necesarias al menos 116 radiografías panorámicas para obtener 12 radiografías que presenten agenesia (Figura 5).

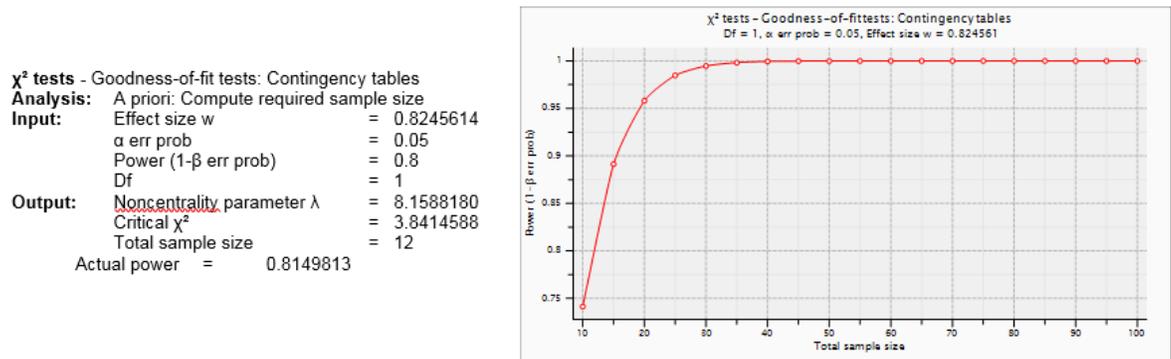


Figura 5. Se muestra en detalle los valores del test estadístico G^* Power para el cálculo del tamaño muestral al analizar la variable "ubicación". En el gráfico es posible observar que son necesarios al menos 12 casos de agenesia para un poder estadístico de 0,8.

En esta muestra preliminar de 52 individuos se analizó la presencia de dimorfismo sexual con el fin de evaluar la necesidad de separar a los individuos por sexo en los análisis con el tamaño muestral final. En la distribución por sexo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Chi-cuadrado= 0,2128; d.f.= 1; $p = 0,638$). De todas formas, se realizó el test en el programa G^* Power (Faul et al., 2009) para determinar el tamaño muestral según el sexo, y se concluyó que para contar con un poder estadístico del 80% se necesita un mínimo de 13 mujeres y 11 hombres y para la distribución por ubicación según sexo, en particular para las mujeres, serían necesarios 11 casos para maxilar derecho e izquierdo y mandibular derecho, mientras que 10 para mandibular izquierdo. Para los hombres, se requiere

un mínimo de 10 casos para maxilar derecho, mandibular izquierdo y derecho, mientras que 11 casos para maxilar izquierdo.

Las radiografías de los individuos en la muestra fueron trabajadas de manera codificada (sexo, edad, presencia de agenesia), sin el uso ni publicación de información sensible como el nombre o dirección del paciente.

6.2 Análisis

Se calculó la prevalencia de la agenesia del tercer molar en la muestra, considerando la proporción de individuos con agenesia y fueron estudiadas las características de presentación de la agenesia en la muestra, considerando el número de terceros molares agenésicos por individuo, distribución anatómica (superior o inferior, lado derecho o izquierdo) y según sexo. Para su análisis fue utilizado el test Chi-cuadrado. Se confeccionaron tablas y se calculó Chi-cuadrado utilizando el programa PAST (PAleontological STatistics. Version 3.20). Se consideró $p \leq 0,05$ significativo para poder rechazar la hipótesis nula. La metodología de este estudio fue autorizada por el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología Universidad de Chile (2016/29) (Anexo 2).

7. RESULTADOS

La muestra total obtenida fue de 535 radiografías panorámicas, de las cuales 311 corresponden al sexo femenino y 224 al sexo masculino. En total, se observaron 69 casos de agenesia, 46 del sexo femenino y 23 del sexo masculino (Tabla 1).

A partir de estos datos, se calculó en total una prevalencia de agenesia de 12,89%. En las mujeres la prevalencia fue de 14,79% y en los hombres de 10,26%, sin embargo, no existió una diferencia estadísticamente significativa en la distribución por sexo (Chi-cuadrado=2,371; $p=0,123$) con un intervalo de confianza de 95%.

Tabla N° 1. Descripción de la muestra, prevalencia total y por sexo.

Agenesia del tercer molar según sexo			
	N° casos	N° individuos con agenesia	Porcentaje
Masculino	224	23	10,26%
Femenino	311	46	14,79%
Total	535	69	12,89%

Según la ubicación, se obtuvieron 39 casos de agenesia del diente 18 (30,23%), 28 casos del diente 28 (21,7%), 31 casos del diente 38 (24,04%) y 31 casos del diente 48 (24,04%). Se observa una distribución aleatoria, sin diferencia estadística significativa (Chi-cuadrado=0,874; $p=0,49$) con un intervalo de confianza de 95%.

Se registró la distribución según ubicación para el sexo masculino, con 13 casos de agenesia en el diente 18, 9 casos en el diente 28, 9 casos en el diente 38 y 10 casos en el diente 48. No hubo diferencia significativa en este caso (Chi-cuadrado=0,173; $p=0,758$) con un intervalo de confianza de 95%. Para el sexo femenino, fueron 26 casos en el diente 18, 19 casos en el diente 28, 22 en el diente 38 y 21 en el diente 48. No hubo diferencia estadísticamente significativa (Chi-cuadrado=0,703; $p=0,521$) (Resumen en Tabla 2).

Tabla 2. Número total de terceros molares agenésicos según sexo. Se muestra el porcentaje correspondiente a cada diente dentro del total de terceros molares agenésicos

Agenesia del 3M según ubicación y sexo						
	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Maxilar derecho (18)	13	31,71%	26	29,55%	39	30,23%
Maxilar izquierdo (28)	9	21,95%	19	21,59%	28	21,70%
Mandibular izquierdo (38)	9	21,95%	22	25%	31	24,04%
Mandibular derecho (48)	10	24,39%	21	28,36%	31	24,04%

Al comparar simetría entre lados, se obtuvieron 12 casos con agenesia de los terceros molares del lado derecho (2 masculino y 10 femenino) y 13 del lado izquierdo (4 masculino y 9 femenino), sin existir una diferencia estadísticamente significativa ($\text{Chi-cuadrado}=0,643$; $p=0,644$) con un intervalo de confianza de 95%. En total hubo 25 casos con simetría de lado (36,23%) y 44 sin simetría (63,76%). Al analizar la simetría entre maxilar y mandíbula, se obtuvieron 21 casos con agenesia en ambos terceros molares del maxilar (7 masculino y 14 femenino) y 18 casos con agenesia de ambos terceros molares mandibulares (5 masculino y 13 femenino), sin una diferencia estadísticamente significativa ($\text{Chi-cuadrado}=0,140$; $p=0,742$) con un intervalo de confianza de 95%. En total se obtuvo 39 casos con simetría superior o inferior (56,52%) y 30 casos sin simetría (43,48%) (Figura 6).

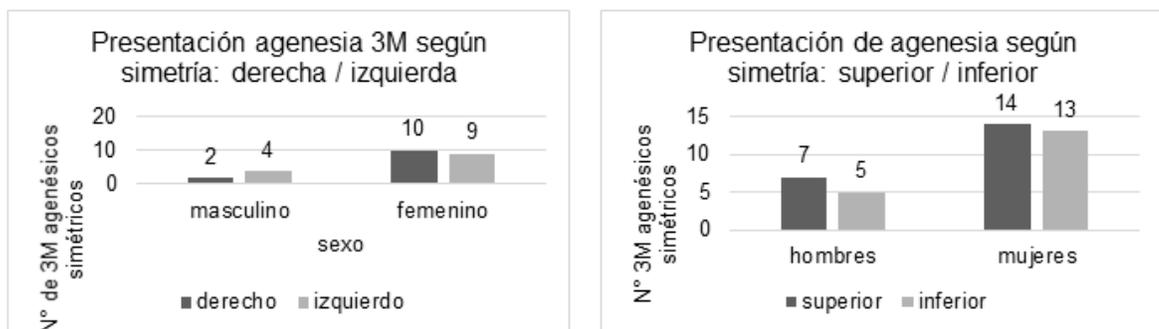


Figura 6. Presentación de agenesia del tercer molar según hueso o lado afectado.

En total hubo 33 casos que sólo tuvieron agenesia de un tercer molar (6,1% del total y 47,8% entre los agenésicos), 19 casos que tuvieron agenesia de dos terceros molares (3,5% del total y 27,5% entre los agenésicos), 10 casos con agenesia de tres terceros molares (1,9% del total y 14,5% entre los agenésicos) y finalmente 7 casos con todos los terceros molares con agenesia (1,3% de total y 10,2% entre los agenésicos).

Para evaluar el poder estadístico de la muestra obtenida, se realizó un test "Post-hoc", que señaló que este estudio cuenta con un 100% de poder estadístico con las 535 radiografías (Figura 7). En el anexo 2 se describe detalladamente el protocolo de cálculo.

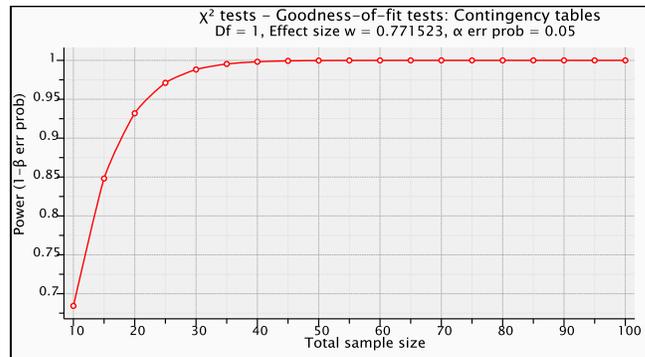


Figura 7. Post-Hoc test. Se observa tamaño muestral necesario para obtener un poder estadístico mayor a 0,8. Este estudio se realizó a partir de 535 individuos y el poder estadístico fue de 100%.

8. DISCUSIÓN

La prevalencia observada de 12,89% dista de la cifra reportada mayormente en otros estudios, siendo ésta menor a la calculada como promedio a nivel mundial (Sharpe, 2001; Carter & Worthington, 2015) y a la reportada en los otros estudios realizados en muestras de la población chilena (Martínez et al., 1995; García-Hernández & Beltrán Varas, 2008; García-Hernández et al., 2008; García-Hernández & Beltrán Varas, 2009). Sin embargo, el resultado de la prevalencia se encuentra comprendida dentro del rango ya descrito en otros estudios de diferentes países (Carter & Worthington, 2015). Este resultado puede deberse en parte a la procedencia de la muestra utilizada, ya que las radiografías utilizadas provenían mayoritariamente de la clínica de ortodoncia y de cirugía máxilofacial de la Universidad de Chile. En esta clínica, un número importante de pacientes consulta por necesidad de tratamiento de exodoncia de terceros molares, por lo tanto, no presentan agenesia generalmente. Sin embargo, del total de la muestra, solo el 6,2% correspondió a estos pacientes. Además, en la revisión de fichas de ortodoncia fueron excluidas todas las radiografías panorámicas que no presentaban terceros molares, donde se omitieron antecedentes de cirugía, exodoncia o agenesia de terceros molares. De este modo, pudieron no

haber sido considerados algunos registros de agenesia, afectando el número total de la muestra de pacientes agenésicos.

Respecto a la presentación según el sexo, no existió una preferencia para su distribución, lo cual coincide con lo descrito en la literatura internacional y en todos los estudios chilenos (Kajii et al., 2004; García-Hernández & Beltrán Varas, 2008; García-Hernández et al., 2008; García-Hernández & Beltrán Varas, 2009). En contraste, Carter y Worthington (2015) señalan que el sexo femenino tiene un 14% más de probabilidad de presentar agenesia. No hay una explicación certera a esta diferencia, pero se ha descrito que mandíbulas más pequeñas, como en el caso del sexo femenino, son más propensas a presentar agenesia (Kajii et al., 2004).

Según las arcadas, no hubo una diferencia estadísticamente significativa, no obstante, se observaron más casos de agenesia en el hueso maxilar que en la mandíbula, difiriendo en lo descrito en la población Atacameña, Aymara y de Antofagasta (García-Hernández & Beltrán Varas, 2008; García-Hernández et al., 2008; García-Hernández & Beltrán Varas, 2009). En contraposición, Carter y Worthington (2015) mencionan mayor agenesia en maxilar que en la mandíbula, basándose en una muestra mayor a los estudios ya descritos. Sujon y cols. (2016), por su parte, sí encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la distribución según hueso, siendo mayor en el maxilar. Bailit (1975) también menciona que hay una alta posibilidad que la agenesia se presente de manera bilateral, excepto en los incisivos laterales superiores, sin embargo no hace referencia a ningún estudio para validar esta hipótesis. Los resultados de este trabajo indican que no hay una predilección por hueso.

Respecto a la cantidad de terceros molares agenésicos, no hubo una preferencia por presentar 1, 2, 3 o 4 terceros molares agenésicos. Algunos estudios, mencionan que es más probable presentar 1 o 2 terceros molares agenésicos antes que 3 o 4, sugiriendo que la agenesia es mayormente bilateral (García-Hernández & Beltrán Varas, 2008; García-Hernández et al., 2008; García-Hernández & Beltrán

Varas, 2009; Carter & Worthington, 2015). Nuestros resultados muestran que la agenesia puede manifestarse tanto de modo “aislado” con una sola agenesia, como de forma bilateral, sin embargo, no existe una predilección por presentarse de esta forma, y sugieren que no hay una diferencia estadísticamente significativa para su distribución.

La prevalencia según la cantidad de terceros molares agenesicos es diferente a lo descrito en los estudios en otras muestras de la población chilena. En la población Aymara fue mayor el porcentaje de individuos con una agenesia y luego con dos, pero no hubo casos de pacientes con tres o cuatro molares agenesicos (García-Hernández & Beltrán Varas, 2009). En la muestra Atacameña y de Antofagasta, en cambio, fue mayor el caso de agenesias dobles que triples (García-Hernández & Beltrán Varas, 2008; García-Hernández et al., 2008). Por otro lado, y sólo para comparar muestras de diferente procedencia y origen, en el estudio de Lee y cols. (2009), realizado en Korea con una muestra de población asiática, observaron que es más común presentar agenesia de 1 o 2 terceros molares (14% de prevalencia), seguido de los 4 terceros molares (8%) y finalmente de 3 terceros molares (6%). La misma frecuencia de presentación fue descrita por Sujon y cols (2016) en su estudio, cuya muestra comprendió población de Bangladés, en Asia. González Espangler y cols. (2014) también describen un patrón similar de frecuencia en la población cubana. En este estudio, se observó que es más frecuente la agenesia de un tercer molar, seguido de dos, tres y finalmente de cuatro. Estos resultados concuerdan con lo descrito por Nanda (1954).

Luego de estudiar y conocer los números de prevalencia de la agenesia del tercer molar, ¿debería considerarse realmente una anomalía? Pareciera ser un rasgo de presentación común más que un problema de formación y desarrollo. En la literatura se habla de ésta como parte de la evolución, sin embargo, no se describen estudios contundentes respecto a esta hipótesis. Al analizar los datos históricos de prevalencia, se observa que los valores de prevalencia se han mantenido constantes durante los últimos años, según lo descrito por Carter y Worthington (2015), quienes tienen registro de estudios desde 1930 hasta 2015. Sería interesante poder hacer un estudio retrospectivo para estudiar y comparar la

anatomía y la presencia/ausencia de muestras ancestrales de Chile, no híbridas, para evaluar si es que hay realmente hay un cambio evolutivo importante para los dientes y su repercusión en el maxilar y mandíbula. También, si se contara con muestras procedentes de otras regiones del continente, se podría realizar una comparación entre poblaciones latinoamericanas, de manera similar a lo hecho por Irish (1997), quien comparó subpoblaciones africanas y estudió los cambios morfológicos.

Este mismo proyecto continuará para estudiar la relación entre la agenesia del tercer molar y la anatomía de los huesos maxilar y mandíbula. Podría además agregarse el estudio de otras agenesias dentarias y evaluar si realmente existe una conexión entre la agenesia del tercer molar y otras agenesias dentales. Es necesario entonces realizar un nuevo catastro para establecer la relación entre la agenesia del tercer molar con otras agenesias dentro de un mismo individuo. Además, es posible realizar un nuevo estudio para determinar variaciones anatómicas en individuos agenésicos, mediante el uso de morfometría geométrica. En los casos donde exista además telerradiografía de perfil, se podría establecer una asociación entre la agenesia del tercer molar y la clase esquelética o más aun, la morfología craneofacial.

9. CONCLUSIÓN

1. La prevalencia de agenesia del tercer molar en una muestra de la Región Metropolitana correspondiente a pacientes de la Clínica Odontológica Universidad de Chile es de 12,89%.
2. Se confirma la hipótesis de nulidad planteada, ya que las características de presentación de la agenesia del tercer molar en los individuos estudiados son independientes del sexo y de la ubicación (maxilar y mandíbula, lados derecho e izquierdo).
3. Desde el punto de vista clínico, es más probable presentar agenesia de un tercer molar, luego de dos, tres y finalmente de todos los terceros molares.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Abdallah, M., AlHadidi, A., Hammad, M., & Al-Ahmad, H. (2015). Prevalence and distribution of dental anomalies: A comparison between maxillary and mandibular tooth agenesis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(5), 793-798.
- Alaluusua, S., Calderara, P., Gerthoux, P. M., Lukinmaa, P.-L., Kovero, O., Needham, L., Patterson Jr, D. G., Tuomisto, J., & Mocarrelli, P. (2004). Developmental dental aberrations after the dioxin accident in seveso. *Environmental Health Perspectives*, 112(13), 1313.
- AlFawaz, S., Plagnol, V., Wong, F. S., & Kelsell, D. P. (2015). A novel frameshift msx1 mutation in a saudi family with autosomal dominant premolar and third molar agenesis. *Archives of Oral Biology*, 60(7), 982-988.
- Azzaldeen, A., Watted, N., Mai, A., Borbély, P., & Abu-Hussein, M. (2017). Tooth agenesis; aetiological factors. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 16(1), 75-85.
- Bailit, H. (1975). Dental variation among populations. An anthropologic view. *Dental Clinics of North America*, 19(1), 125-139.
- Bonds, J., Pollan-White, S., Xiang, L., Mues, G., & D'Souza, R. (2014). Is there a link between ovarian cancer and tooth agenesis? *European journal of medical genetics*, 57(5), 235-239.
- Brook, A., Jernvall, J., Smith, R., Hughes, T., & Townsend, G. (2014). The dentition: The outcomes of morphogenesis leading to variations of tooth number, size and shape. *Australian Dental Journal*, 59, 131-142.
- Carter, K., & Worthington, S. (2015). Morphologic and demographic predictors of third molar agenesis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of dental Research*, 94(7), 886-894.
- Celikoglu, M., Miloglu, O., & Kazanci, F. (2010). Frequency of agenesis, impaction, angulation, and related pathologic changes of third molar teeth in orthodontic patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), 990-995.
- De Coster, P., Marks, L., Martens, L., & Huysseune, A. (2009). Dental agenesis: Genetic and clinical perspectives. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38(1), 1-17.
- De Muynck, S., Schollen, E., Matthijs, G., Verdonck, A., Devriendt, K., & Carels, C. (2004). A novel msx1 mutation in hypodontia. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 128(4), 401-403.
- Espinal Botero, G. E., Manco Guzmán, H. A., Aguilar Méndez, G., Castrillón Pino, L., Rendón Giraldo, J. E., & Marín Botero, M. L. (2009). *Estudio retrospectivo de anomalías dentales y alteraciones óseas de maxilares en niños de cinco a catorce años de las clínicas de la facultad de odontología de la universidad de antioquia*.
- Estadísticas, I. N. d. (2017). *Censo de población y vivienda 2002 y 2017*. Santiago: Instituto Nacional de Estadísticas.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using g* power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149-1160.
- Fuentes, M., Pulgar, I., Gallo, C., Bortolini, M.-C., Canizales-Quinteros, S., Bedoya, G., González-José, R., Ruiz-Linares, A., & Rothhammer, F. (2014). Geografía génica de Chile: Distribución regional de los aportes genéticos americanos, europeos y africanos. *Revista Médica de Chile*, 142(3), 281-289.
- García-Hernández, F., & Beltrán Varas, V. J. (2008). Agenesia del tercer molar en una etnia originaria del norte de Chile: Atacameños o lican antai. *International Journal of Morphology*, 26(3), 583-590.

- García-Hernández, F., & Beltrán Varas, V. J. (2009). Agenesia del tercer molar en una etnia originaria del norte de Chile: Aymaras. *International Journal of Morphology*, 27(1), 151-158.
- García-Hernández, F., Toro Yagui, O., Vega Vidal, M., & Verdejo Meneses, M. (2008). Agenesia del tercer molar en jóvenes entre 14 y 20 años de edad, Antofagasta, Chile. *International Journal of Morphology*, 26(4), 825-832.
- González Espangler, L., Barceló, P. M., de la Tejera Chillón, A., George Valles, Y., & Lara, M. L. L. (2014). Caracterización de la formación y el desarrollo de los terceros molares. *Medisan*, 18(01), 34-44.
- Harris, E. F., & Clark, L. L. (2008). Hypodontia: An epidemiologic study of American black and white people. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 134(6), 761-767.
- Juuri, E., & Balic, A. (2017). The biology underlying abnormalities of tooth number in humans. *Journal of Dental Research*, 96(11), 1248-1256.
- Kajii, T. S., Sato, Y., Kajii, S., Sugawara, Y., & Iida, J. (2004). Agnesis of third molar germs depends on sagittal maxillary jaw dimensions in orthodontic patients in Japan. *The Angle Orthodontist*, 74(3), 337-342.
- Kulkarni, M., Agrawal, T., & Kheur, S. (2011). Tooth agenesia: Newer concept. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 36(1), 65-70.
- Larmour, C. J., Mossey, P. A., Thind, B. S., Forgie, A. H., Stirrups, D. R., & Colin, J. (2005). Hypodontia—a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int*, 36(4), 263-270.
- Manríquez (2014). Genética Cuantitativa en Genética Humana. S. Berríos, editora. Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile. Cap. 11, pp. 159-165
- Martínez, M., Concha, S., & San Pedro, V. (1995). Estudio radiográfico de terceros molares inferiores en una muestra de individuos de 18 a 20 años. *Revista Facultad Odontología Universidad de Chile*, 13(1), 43-49.
- Moss, M. L., & Salentijn, L. (1969). The primary role of functional matrices in facial growth. *American Journal of Orthodontics*, 55(6), 566-577.
- Nanci, A. (2013). *Ten cate's oral histology: Development, structure and function* (Vol. 8th edition).
- Nieminen, P. (2009). Genetic basis of tooth agenesia. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 312(4), 320-342.
- Polder, B. J., Van't Hof, M. A., Van der Linden, F. P., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2004). A meta-analysis of the prevalence of dental agenesia of permanent teeth. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 32(3), 217-226.
- Rakhshan, V. (2015). Congenitally missing teeth (hypodontia): A review of the literature concerning the etiology, prevalence, risk factors, patterns and treatment. *Dental Research Journal*, 12(1), 1.
- Ramiro-Verdugo, J., De Vicente-Corominas, E., Gandía-Franco, J. L., & Bellot-Arcís, C. (2015). Association between third molar agenesia and craniofacial structure development. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 148(5), 799-804.
- Sagal, M., & Schilling, A. (2005). *Prevalencia de terceros molares en radiografías panorámicas de alumnos de la universidad de Talca*. Universidad de Talca.
- Sharpe, P. T. (2001). Neural crest and tooth morphogenesis. *Advances in Dental Research*, 15(1), 4-7.
- Tavajohi-Kermani, H., Kapur, R., & Sciote, J. J. (2002). Tooth agenesia and craniofacial morphology in an orthodontic population. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(1), 39-47.
- Thesleff, I. (2003). Epithelial-mesenchymal signalling regulating tooth morphogenesis. *Journal of Cell Science*, 116(9), 1647-1648.

- Thesleff, I. (2006). The genetic basis of tooth development and dental defects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(23), 2530-2535.
- Vahtokari, A., Åberg, T., Jernvall, J., Keränen, S., & Thesleff, I. (1996). The enamel knot as a signaling center in the developing mouse tooth. *Mechanisms of Development*, 54(1), 39-43.
- Vastardis, H. (2000). The genetics of human tooth agenesis: New discoveries for understanding dental anomalies. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 117(6), 650-656.
- Vukelic, A., Cohen, J. A., Sullivan, A. P., & Perry, G. H. (2017). Extending genome-wide association study results to test classic anthropological hypotheses: Human third molar agenesis and the “probable mutation effect”. *Human Biology*, 89(2), 157-169.
- Ye, X., & Attiaie, A. B. (2016). Genetic basis of nonsyndromic and syndromic tooth agenesis. *Journal of Pediatric Genetics*, 5(04), 198-208.
- Yin, W., & Bian, Z. (2015). The gene network underlying hypodontia. *Journal of dental Research*, 94(7), 878-885.
- Yu, P., Yang, W., Han, D., Wang, X., Guo, S., Li, J., Li, F., Zhang, X., Wong, S.-W., & Bai, B. (2016). Mutations in *wnt10b* are identified in individuals with oligodontia. *The American Journal of Human Genetics*, 99(1), 195-201.

11. ANEXO 1. Acta de aprobación por el comité de ética de la facultad de odontología de la Universidad de Chile



Ed-30 de mayo de 2017

ACTA DE APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

INFORME N°:2016/29

Acta de Aprobación de Proyecto FIOUCH titulado "AGENESIA DEL TERCER MOLAR: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DENTALES Y ÓSEAS EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN CHILENA" Versión 11/2016.

1. Miembros del Comité Ético-Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile participantes en la aprobación del Proyecto:

Dr. Eduardo Fernández
Presidente CEC

Dr. Marco Cornejo
Vicepresidente CEC

Dr. Mauricio Baeza
Miembro permanente CEC

Sr. Roberto La Rosa
Miembro permanente CEC

Dr. Alfredo Molina
Miembro permanente CEC

Dra. Patricia Hernández
Miembro permanente CEC

Sra. Rebeca Galarce
Miembro permanente CEC

2. Fecha de Aprobación: 18/05/2017

Título completo del proyecto: "AGENESIA DEL TERCER MOLAR: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DENTALES Y ÓSEAS EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN CHILENA" Versión 11/2016.

3. Investigador responsable: Dra. Viviana Toro Ibacache

4. Institución Patrocinante: Facultad de Odontología – Universidad de Chile

5. Documentación Revisada:

- Proyecto
- Consentimiento y Asentimiento Informado (CI)
- Currículo del investigador responsable y coinvestigadores
- Nómina de los coinvestigadores y colaboradores directos de la investigación.

8.- Fundamentación de la aprobación

Este proyecto es aprobado luego que se realizarán las modificaciones en relación a los siguientes aspectos metodológicos, jurídicos y éticos:

RESPECTO A ASPECTOS METODOLÓGICOS:

- Se aclara origen de los participantes, los cuales provienen de base de datos con resguardo de identidad. En caso de ser necesario se reclutarán nuevos participantes
- Se justifica el tamaño muestral y se detalla cálculo.
- Se justifica la variable edad en el estudio.
- Se detalla la información que se utilizará de las fichas clínicas

RESPECTO A ASPECTOS JURÍDICOS:

- Se adjunta carta de la Directora de la Clínica Odontológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, comprometiendo el resguardo de identidad de los sujetos.

RESPECTO A ASPECTOS ÉTICOS:

- Se entrega formulario de consentimiento y asentimiento informado de acuerdo a lo requerido por el CEC.

En consecuencia, el Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, ha aprobado el Protocolo del estudio titulado "AGENESIA DEL TERCER MOLAR: PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DENTALES Y ÓSEAS EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN CHILENA".



Dr. Eduardo Fernández G.



c/c.: Investigador Principal y Secretaría C.E.C.

ANEXO 2. Determinación del poder estadístico de la muestra utilizada mediante el software G*Power (A). Se realiza una prueba de Chi-cuadrado para comparar la muestra preliminar con la muestra actual, estableciendo que no hay diferencia estadísticamente significativa entre ambas (B).

(A)

G*Power 3.1.9.2 - Protocol of power analyses

Central and noncentral distributions

Test family: χ^2 tests

Statistical test: Goodness-of-fit tests: Contingency tables

Type of power analysis: Post hoc: Compute achieved power - given α , sample size, and effect size

Input Parameters:

- Determine =>
- Effect size w: 0.7715232
- α err prob: 0.05
- Total sample size: 535
- Df: 1

Output Parameters:

- Noncentrality parameter λ : ?
- Critical χ^2 : ?
- Power (1- β err prob): ?

Number of cells: 2

Cell	p(H0)	p(H1)
1	0.5	535
2	0.5	69

Buttons: Clear, Save, Print, Calculate, X-Y plot for a range of values, Calculate, Close

G*Power 3.1.9.2 - Protocol of power analyses

Central and noncentral distributions

Analysis: Post hoc: Compute achieved power

Input:

- Effect size w = 0.7715232
- α err prob = 0.05
- Total sample size = 535
- Df = 1

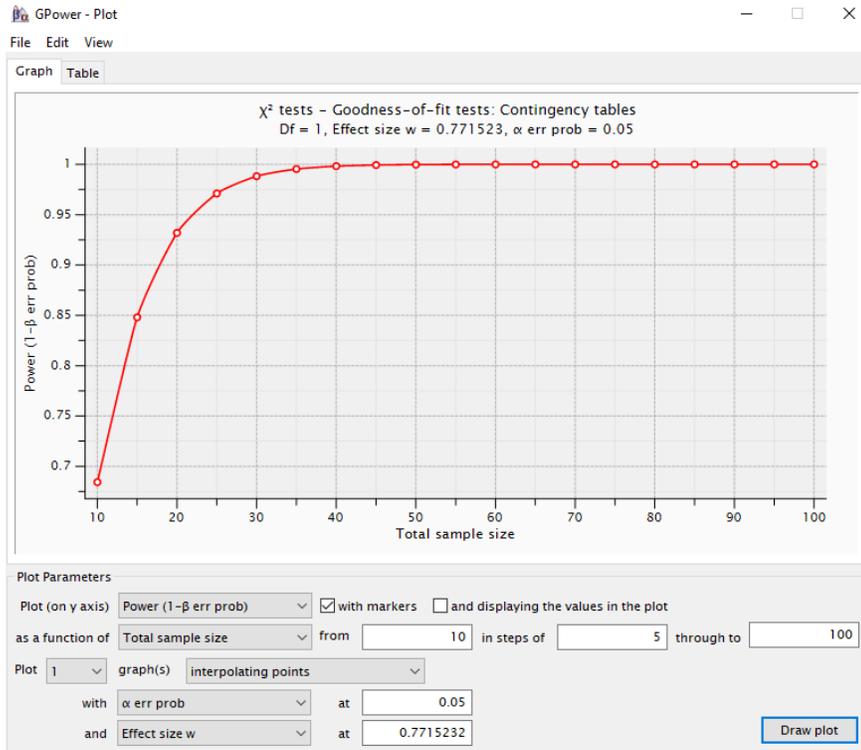
Output:

- Noncentrality parameter λ = 318.4577
- Critical χ^2 = 3.8414588
- Power (1- β err prob) = 1.0000000

Number of cells: 2

Cell	p(H0)	p(H1)
1	0.5	0.8857616
2	0.5	0.1142384

Buttons: Clear, Save, Print, Calculate, X-Y plot for a range of values, Calculate, Close



(B)

	No agenesia	Agenesia
Muestra preliminar	104	12
Muestra actual	466	69

Chi squared

Rows, columns: 2, 2 Degrees freedom: 1

Chi2: 0,57006 p (no assoc.): 0,45024

Monte Carlo p : 0,5315

Fisher's exact

Not available

Other statistics

Cramer's V : 0,029592 Contingency C : 0,029579