



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PREGRADO
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
ÁREA DE ANATOMÍA
CENTRO DE ANÁLISIS CUANTITATIVO EN ANTROPOLOGÍA DENTAL

**RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN DE LA
AGENESIA DE TERCEROS MOLARES Y LA MORFOLOGÍA MANDIBULAR,
ANALIZADO MEDIANTE MORFOMETRÍA GEOMÉTRICA**

Sebastián Igor Hodali Ignatiew

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Viviana Toro Ibacache

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Alejandro Díaz Muñoz

Dr. Luis Araneda Silva

Adscrito a Proyecto FIOUCh 10/2017

Santiago, Chile

10 de enero de 2022



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PREGRADO
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
ÁREA DE ANATOMÍA
CENTRO DE ANÁLISIS CUANTITATIVO EN ANTROPOLOGÍA DENTAL

**RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN DE LA
AGENESIA DE TERCEROS MOLARES Y LA MORFOLOGÍA
MANDIBULAR, ANALIZADO MEDIANTE MORFOMETRÍA GEOMÉTRICA**

Sebastián Igor Hodali Ignatiew

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Viviana Toro Ibacache

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Alejandro Díaz Muñoz

Dr. Luis Araneda Silva

Adscrito a Proyecto FIOUCh 10/2017
Santiago, Chile
10 de enero de 2022

Agradecimientos

Primero, quisiera agradecer al CA2, por todo el apoyo, la amistad y camaradería. Y por sobre todo a la profesora Vivi, porque sin ella nada hubiese sido posible, le agradezco de todo corazón la paciencia y las ganas de enseñar.

Luego, quisiera agradecer a mi familia, que me apoya en todo incondicionalmente, mis papás no saben entregar nada más que amor, cariño y comprensión.

Y por último y más importante, a mi compañera de vida, Carla. Aquí está todo el sudor y lágrimas que sufrimos para llegar a esta instancia, gracias por todo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	2
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Introducción	3
2.2. Mandíbula	3
1.1.1. Embriología, crecimiento y desarrollo	3
1.1.2. Anatomía Mandibular	4
1.1.3. Variación Morfofuncional	6
1.1.3.1. Unidades Funcionales	8
1.2. Terceros Molares	9
1.2.1. Odontogénesis	9
1.2.1.1. Iniciación	10
1.2.1.2. Morfogénesis	11
1.2.1.3. Diferenciación	11
1.3. Agenesia	13
1.3.1. Alteraciones morfológicas relacionadas a la agenesia	17
1.4. Morfometría Geométrica	19
2. HIPÓTESIS	22
3. OBJETIVO GENERAL	22
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
5. MATERIALES Y MÉTODOS	22
6. RESULTADOS	27
7. DISCUSIÓN	34
8. CONCLUSIONES	37
9. BIBLIOGRAFÍA	38
10. ANEXOS	43

1. RESUMEN

Introducción: A lo largo de la evolución de nuestra especie, se han registrado numerosos cambios en la morfología, entre los cuales resaltan un neurocráneo más grande acompañado de una mandíbula y dientes más pequeños, y un aumento en la prevalencia de agenesia dentaria. En relación a esto último, se ha observado que el diente más comúnmente afectado es el tercer molar (M3). No se tiene claridad si la agenesia de M3 afecta el desarrollo y la forma adulta de la mandíbula, o cómo lo hace, y el objetivo de este estudio es precisamente la evaluación de la relación entre la agenesia del tercer molar, y el tamaño y morfología mandibular.

Material y Métodos: Se seleccionaron radiografías panorámicas de 73 individuos, que fueron divididas en 4 grupos: agenesia del diente 38 (38A), del diente 48 (48A) o ambos (BilA), y un grupo control (NonA) sin agenesia. Sobre éstas se marcaron 22 *landmarks* representando hitos morfológicos para realizar un análisis de morfometría geométrica.

Resultados: Aproximadamente un 70% de la variación de la muestra puede ser explicada por los primeros tres componentes principales, con una gran cantidad de rasgos compartidos entre grupos. Cuando la estructura grupal fue considerada, leves diferencias se observaron: el grupo no agenesico (NonA), y el grupo con agenesia bilateral (BilA), fueron más similares entre sí y con una mayor simetría con solo pequeñas diferencias en el tamaño del cóndilo y del proceso coronoides. Los grupos con agenesias unilaterales (38A, 48A) mostraron diferencias más marcadas; estas diferencias se encuentran relacionadas con su asimetría, resultando en características más gráciles en la rama y cuerpo mandibular del lado afectado. Solo algunas de las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

Conclusión: Existen diferencias sutiles en la forma mandibular de individuos con agenesia de 1 o 2 terceros molares, o sin ella. En particular cuando hay agenesia de un solo M3, se observa una leve asimetría consistente en rasgos más gráciles en el lado afectado. En comparación, cuando hay agenesia de ambos molares, una morfología levemente más grácil pero simétrica puede ser observada.

Palabras Clave: *Agenesia, Terceros Molares, Mandíbula, Morfometría Geométrica, Radiografía Panorámica*

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Introducción

A través de la historia evolutiva de la humanidad, se han observado muchísimas variaciones y cambios que ha sufrido la especie, en toda área relativa a su vida y desarrollo: ya sea con respecto a sus formas sociales, a sus estrategias de vida, a sus sistemas de adaptación al medio e incluso a su fenotipo y expresión corporal. Entre estos cambios se cuentan modificaciones físicas y morfológicas que le han permitido ir adaptándose a su ambiente y su contexto de vida. Dentro de estos aspectos, en el área de la anatomía, y en particular, la morfología ósea, se ha descrito una disminución del tamaño de las estructuras del aparato masticatorio (maxilar, mandíbula, músculos y dientes) ya sea de manera absoluta, o en relación al neurocráneo y el cuerpo en general (Pilbeam & Gould, 1974) (Stedman et al. (2004). Una de estas formas de reducción en los elementos del aparato masticatorio es la hipodoncia. La hipodoncia o agenesia dental se define como un desorden determinado genéticamente que se manifiesta como la ausencia congénita de uno o más dientes, y se cree que ha ido en aumento en los últimos años (Mattheeuws et al., 2004)

2.2. Mandíbula

El desarrollo de la cara es similar en todos los mamíferos. En conjunto con la región mandibular ocurre un fenómeno tridimensional que implica formación, crecimiento, fusión y moldeado de una gran variedad de tejidos (Meruane et al., 2012). La mandíbula es un hueso impar, forma el tercio inferior del rostro y consta de tres partes principales, el cuerpo y las dos ramas (Latarjet & Liard, 2004).

2.2.1. Embriología, crecimiento y desarrollo mandibular

Durante el desarrollo embrionario, la formación de los primeros cuatro arcos faríngeos es fundamental para el desarrollo craneofacial. Cada arco faríngeo presenta un cartílago que aporta y guía el crecimiento óseo (Velayos, 2007). El

primer arco, junto al proceso frontonasal, dan origen a la mayoría de las estructuras faciales (Meruane et al., 2012). Las células mesenquimáticas migran desde la cresta neural y llegan a los arcos faríngeos para diferenciarse en tres componentes fundamentales: hueso, cartílago y nervio. El crecimiento mesenquimático de estas estructuras se da a través de señales procedentes del ectodermo apical de estos procesos. La mandíbula parte su desarrollo en el proceso mandibular, en el que células mesenquimáticas se diferencian en condrocitos que irán a formar el cartílago mandibular (de Meckel), antes que comience la osificación de la mandíbula (Parada & Chai, 2015).

El desarrollo óseo de la mandíbula se produce a través de dos mecanismos de osificación: dependiendo de la ubicación, será membranoso o endocondral. La osificación membranosa, en la que el hueso se forma directamente a través de tejido mesenquimático, se encuentra en dos centros de osificación, uno en el ángulo de la mandíbula y otro en el sector donde será el desarrollo del germen del canino (Velayos, 2007). La osificación endocondral ocurre principalmente en el sector distal del cartílago, que origina el yunque y martillo del oído medio, y en el extremo medial, donde hay islotes aislados de osificación; el resto del cartílago sufre reabsorción e involución y sólo sirve de guía para el crecimiento mandibular (Velayos, 2007). Por su parte, la sincondrosis mandibular se origina a través de un cartílago secundario. (Rodríguez-Vázquez et al., 1997).

La osificación mandibular se completa con la formación de hueso alveolar sobre el cuerpo mandibular, lo que permitirá el adecuado desarrollo y soporte de los gérmenes dentarios. El hueso alveolar se forma por aposición en las superficies bucal y lingual del canal mandibular, formando ambas láminas o tablas alveolares (Kjær et al., 2000), y su existencia depende directamente de la presencia de dientes, que constituyen su matriz funcional, como se verá más adelante.

2.2.2. Anatomía mandibular

La mandíbula es un hueso impar presente en el tercio inferior de la cara, y en ella se pueden identificar tres partes, un cuerpo central, y a cada lado en la zona más posterior del cuerpo se alzan las ramas mandibulares (figura 1). El cuerpo tiene forma de herradura, convexo en anterior y cóncavo hacia posterior, y en su zona

mediana, se encuentra una sincondrosis derivada de la unión del cuerpo durante su desarrollo embrionario. Presenta una porción superior alveolar, y una porción inferior libre o basilar (Rouvière, 1987; Testut, 1964). Si avanzamos hacia posterior desde esta sincondrosis encontraremos el agujero mentoniano, que es el orificio de salida de los nervios y vasos mentonianos, y este agujero, en individuos adultos sanos y sin variaciones morfológicas importantes, se pueden ubicar a ambos lados en posición relativamente equidistante, aproximadamente entre trece a quince milímetros desde el borde inferior del cuerpo, y horizontalmente se encuentra en relación a los premolares, ya sea anterior, entre o posterior a éstos. El agujero mentoniano se puede encontrar en distintas posiciones según la edad, encontrándose más hacia el borde alveolar en niños y adultos mayores, que en adultos (Cabanillas Padilla & Quea Cahuana, 2014). Posterior a estos orificios se encuentra una cresta ósea llamada línea oblicua que se continúa hacia posterior y superior con el borde anterior de la rama mandibular. Por posterior el cuerpo mandibular presenta en su zona medial las espinas mentonianas, que son el punto de inserción de los músculos genioglosos y genihioideos, y más hacia posterior se encuentran unas crestas óseas, al igual que en anterior, llamadas líneas milohioideas, que se continúan hacia superior y posterior con la rama mandibular. Las ramas mandibulares tienen una forma “pura” rectangular, y presentan dos caras (medial y lateral), y cuatro bordes. La cara medial, presenta en su porción media el agujero mandibular, y por delante de éste se encuentra una proyección ósea triangular llamada línula. Hacia inferior y posterior de esta cara se encuentra el surco milohioideo. En la cara lateral, en la región inferior, se encuentran rugosidades de la inserción del músculo masétero. El borde anterior se transforma en la cresta temporal y luego la línea oblicua. El borde posterior tiene forma de “S” itálica y es redondeado. El borde superior presenta dos hitos anatómicos importantes, el proceso condilar y el proceso coronoides: el proceso condilar se encuentra más posterior y es parte de la articulación temporomandibular. Hacia anterior se encuentra el proceso coronoides, en donde se inserta el músculo temporal, y entre estos dos hitos, en sentido antero posterior, se encuentra la incisura mandibular. En el borde inferior, al encontrarse la rama mandibular con el cuerpo mandibular, se forma el ángulo mandibular, sitio de inserción de parte del músculo masetero.

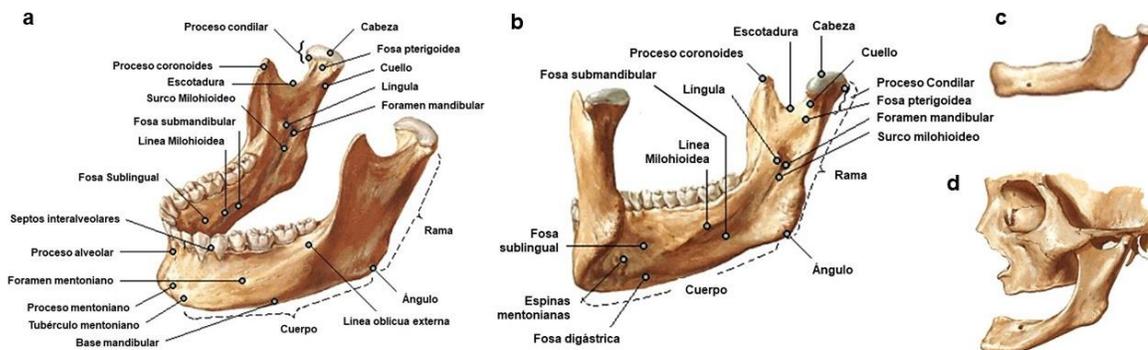


Figura 1. Anatomía mandibular (modificado de Netter, 1989).

a) Vista anterolateral superior. b) Vista posteroinferior izquierda.

c) Mandíbula de lactante. Se observa proceso alveolar poco desarrollado.

d) Mandíbula de adulto mayor desdentado. Se observa reabsorción de proceso alveolar.

2.2.3. Variación y desarrollo morfofuncional

Todos los huesos del cuerpo, posterior a su desarrollo, sufren un modelamiento periostal-endostal, en el que existe un proceso de remodelación, a través de la aposición y reabsorción de hueso, que es fundamental para el crecimiento y desarrollo (Moyers, 1992; Warren & Bishara, 2001). La mandíbula se ha indicado como el hueso de mayor plasticidad morfofuncional dentro del complejo cráneo facial (Von Cramon-Taubadel, 2011). La mandíbula se puede dividir en unidades funcionales que determinan su desarrollo y cada unidad funcional está dirigida por una matriz funcional que actúa sobre el hueso (Moss, 1968; Moss, 2007). El hueso alveolar depende completamente de la presencia de dientes (matriz funcional), por lo que, si no se encuentran presentes, el hueso se reabsorbe por la falta de función oclusal (Hutchinson et al., 2017). Los músculos temporales actúan directamente sobre el proceso coronoides, y los músculos pterigoideos mediales y maseteros actúan sobre la rama y el ángulo mandibular (Moss, 1997). Los músculos pterigoideos laterales y los ligamentos retrocondilares afectan el desarrollo condilar (Moss, 1997).

Según W. R. Proffit (Proffit, 2005), el patrón de crecimiento de la mandíbula se puede presentar bajo dos esquematizaciones que explican la dirección del crecimiento mandibular y su desplazamiento a lo largo del desarrollo craneofacial, considerando el cráneo como punto de referencia; por ejemplo, el desplazamiento

del mentón durante el desarrollo es hacia abajo y hacia adelante, pero mediante estudios de tinción vital se descubrió que la zona mentoniana es una zona de escaso crecimiento. Por el contrario, las principales zonas de crecimiento, son la superficie posterior de la rama y los procesos coronoides y condilares, lo que nos habla de que el crecimiento anteroposterior, es producto de una aposición perióstica a nivel posterior, mientras que la altura de la rama se debe a una aposición endocondral a nivel de los cóndilos. Por ende, se puede apreciar un movimiento de la mandíbula hacia abajo y adelante, pero su crecimiento es hacia arriba y atrás, como se puede apreciar en la figura 2. El fenómeno se conoce como movimiento cortical o deriva, en donde el cuerpo mandibular se alarga alejando el mentón de la rama mandibular gracias a una elevada actividad osteoclástica en la superficie anterior y una aumentada actividad osteoblástica en la superficie posterior.

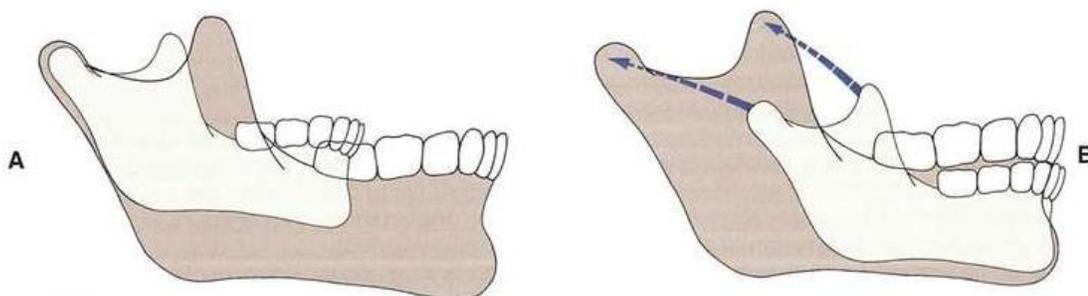


Figura 2. Esquemización del crecimiento mandibular (extraído de Proffit, 2005).

Se observa el desplazamiento mandibular durante el crecimiento. Se distinguen dos tipos de desplazamiento: *primario*, cuando el hueso crece en un extremo y por consiguiente el otro se aleja de él, y *secundario*, cuando el hueso se mueve por la acción de fuerzas ajenas.

a) Desplazamiento de la mandíbula hacia adelante y abajo, durante el proceso de crecimiento. Se observa la posición relativa del hueso entre el estado inicial y un estado maduro, con relación a la posición del cráneo.

b) Se muestra la dirección de crecimiento de la mandíbula con referencia a si misma: pocos cambios ocurren a nivel mentoniano, mientras que el hueso crece hacia atrás y arriba determinado por sus centros de crecimiento.

2.2.3.1. Unidades Funcionales

- El **proceso condilar** tiene un crecimiento cartilaginoso. Corresponde a un cartílago secundario y centro de crecimiento. Crece hacia atrás, arriba y afuera, produciendo un desplazamiento de la mandíbula hacia delante y abajo.
- La **rama mandibular** es el principal sitio de crecimiento mandibular post natal junto al cartílago condilar y a los procesos alveolares, siendo la rama la que lleva a cabo el mayor porcentaje de crecimiento vertical, transversal y anteroposterior de la mandíbula (Enlow, 1990). Esto ocurre a través de una aposición aumentada de hueso en el borde posterior, y absorción ósea en el borde anterior. La rama crece hacia atrás y arriba, lo que a su vez produce un movimiento anteroinferior (figura 3), la remodelación también influye en las curvaturas y el crecimiento vertical.
- El **cuerpo mandibular** crece por aposición de tejido óseo en la cara externa, hacia vestibular, mientras que en la zona interna se produce reabsorción ósea. La sínfisis mentoniana proporciona crecimiento transversal hasta aproximadamente los 8 meses de vida, luego este crecimiento estará mediado solamente a través del crecimiento endostal-periostal. El crecimiento sagital está dado por la reabsorción a nivel de la porción anterior de la rama mandibular.
- El **proceso coronoides** crece y se remodela diferencialmente: bajo la línea milohioídea, en su porción más inferior, ocurre aposición en la cara interna, y reabsorción en la cara externa, lo que deriva en un incremento vertical de la coronoides con un desplazamiento curvado hacia arriba y afuera (Proffit, 2005).
- El crecimiento de los **procesos alveolares** está estimulado por los dientes que actúan como matriz funcional (Hutchinson et al., 2017), y en la normalidad ocurre aposición ósea lingual y reabsorción vestibular, en donde ocurre un aumento de la dimensión vertical en conjunto con los dientes.

Se alcanza el potencial máximo de desarrollo mandibular a través de la funcionalidad y crecimiento de la lengua y los músculos peri orales, y la expansión de las cavidades oral y faríngea. (Sperber et al., 2001).

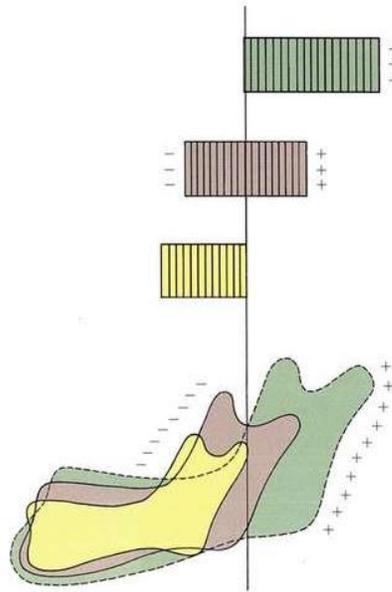


Figura 3. Remodelación de la rama mandibular (extraído de Proffit, 2005).

Debido al incremento en longitud que sufre la mandíbula por remodelación ósea de la rama durante el crecimiento, el hueso que en una etapa precoz conforma la punta del proceso condilar, puede haberse desplazado hasta conformar el borde anterior de la rama en una fase adulta.

2.3. Terceros molares

2.3.1. Odontogénesis

Para poder entender la agenesia debemos primero entender el proceso de formación de los dientes, llamado odontogénesis, ya que el mecanismo por el que se ocasiona puede producirse en alguna parte de este proceso.

El proceso de formación de los dientes ocurre en la vida intrauterina (VIU): entre la sexta y la octava semana ya se pueden ver los esbozos de los dientes primarios. Posteriormente, a partir del cuarto mes, ya podemos ver el primer diente permanente, el primer molar, y le siguen incisivos y caninos durante el transcurso del quinto mes. A los 10 meses de VIU ya es posible observar prolongaciones de la

lámina dental que darán origen al segundo molar permanente, y el último diente en aparecer es el tercer molar permanente, que se esboza a los 5 años (Nanci, 2013).

La odontogénesis es un proceso secuencial y recíproco que está mediado por las interacciones entre el ectodermo y el tejido mesenquimático subyacente, lo que permitirá el desarrollo óptimo del diente (Thesleff, 2006). Y está dirigido por una serie de señales moleculares y factores de crecimiento (Thesleff, 2006), e influenciado por muchos genes (Juuri & Balic, 2017; Nanci, 2013). La odontogénesis está comprendida en tres etapas; iniciación, morfogénesis y diferenciación (McCOLLUM & Sharpe, 2001).

2.3.1.1. Iniciación

Comienza con la formación en maxilares y mandíbula de la banda epitelial primaria que se encuentra rodeada de tejido mesenquimático no diferenciado cuyas células provienen de la cresta neural (Nanci, 2013). Luego, esta banda epitelial se va a dividir en una lámina vestibular, que originará el vestíbulo oral, y una lámina dentaria, que dará origen a los distintos dientes a través de la odontogénesis. La formación de bolsas o “placodas” dentro de la banda epitelial dará paso a la iniciación. Estas placodas están unidas por la lámina dentaria y existe un tipo para cada tipo de diente; la placoda incisal para los incisivos, la placoda canina para los caninos y la placoda molar para los molares (Juuri & Balic, 2017). Los sitios para cada placoda son determinados por señales estimulantes (factor de crecimiento de fibroblastos, y señales Wnt), y señales inhibitorias (BMPs). El tamaño de las placodas puede afectar el número y el tamaño de los dientes: placodas más grandes pueden derivar en dientes supernumerarios o dientes más grandes, y por el contrario, placodas más pequeñas pueden derivar en agenesias o dientes más pequeños (Nanci, 2013).

Durante la séptima semana de VIU, la lámina dentaria continúa proliferando, y comienza a condensarse formando los esbozos de los primeros veinte dientes primarios, comenzando la etapa de yema o brote.

2.3.1.2. Morfogénesis

En la novena semana de VIU se produce la transición de los dientes primarios a la etapa de copa, en este proceso se diferencian los distintos tipos de dientes - molares, caninos e incisivos-.

Durante el inicio de esta etapa, se produce una prolongación lateral de la lámina dentaria, llamada lámina lateral (Juuri & Balic, 2017; Nanci, 2013). Los dientes permanentes provienen de cada lámina lateral del diente primario predecesor (Juuri & Balic, 2017).

El epitelio crece, y rodeado de ectomesénquima condensado se le conoce como órgano dentario. El ectomesénquima que ahora comenzará a llamarse papila dental, a través de la formación de odontoblastos, dará origen a la formación de la pulpa y dentina. La lamina dental, dará paso a la formación del órgano del esmalte, que se compone de tres partes: epitelio dental externo, epitelio dental interno y el retículo estrellado. La formación de los ameloblastos, y por ende del esmalte de los dientes, está encargado del epitelio interno del esmalte (Nanci, 2013).

En los gérmenes de dientes molares se forma una estructura llamada nódulo del esmalte, que cumple con el rol de organización y formación de cúspides (Nanci, 2013), además de entregar información de la posición de los molares (Vaahtokari et al., 1996).

2.3.1.3. Diferenciación

En esta etapa la corona se diferencia según el tipo de diente y adquiere su forma final. Primero ocurre el cambio de estado de copa a campana temprana, las células del epitelio interno con actividad mitótica se multiplican y se diferencian en preameloblastos, lo que hace crecer la corona; el cese de esta actividad determina la forma de la corona. Por otra parte, las células mesenquimáticas que están en contacto con el órgano del esmalte se diferencian en los odontoblastos.

El epitelio dental externo e interno se unen en el borde del órgano del esmalte, formando una estructura conocida como loop cervical o vaina radicular de Hertwig. Esta estructura formará la futura raíz de cada diente. Entre el retículo estrellado y el

epitelio dental interno se forma una capa de células llamadas estrato intermedio, cuyas células son secretoras de esmalte (Nanci, 2013).

Luego viene una etapa de “campana avanzada” en donde se produce primero formación de esmalte y dentina, y luego su posterior mineralización.

Con esto termina la formación de dientes primarios. La formación de los dientes permanentes es similar a la de los dientes primarios, pero su inicio depende de éstos últimos. Los incisivos, caninos y premolares, dependen de una prolongación lingual de la lámina dental del diente antecesor durante su etapa de copa temprana y crece verticalmente en lo que se llama lámina sucesiva. Los dientes que no tienen antecesor -primero, segundo y tercer molar-, se forman a partir de una prolongación horizontal y posterior de la lámina dental, llamada lámina continua, que según Juuri y Balic (Juuri & Balic, 2017), una eventual pérdida de potencial odontogénico de esta lámina podría explicar el alto porcentaje de agenesia de los terceros molares, que son los dientes más posteriores del arco dental. En la figura 4, se puede observar la esquematización de las distintas etapas y las principales señales que se requieren para avanzar cada etapa.

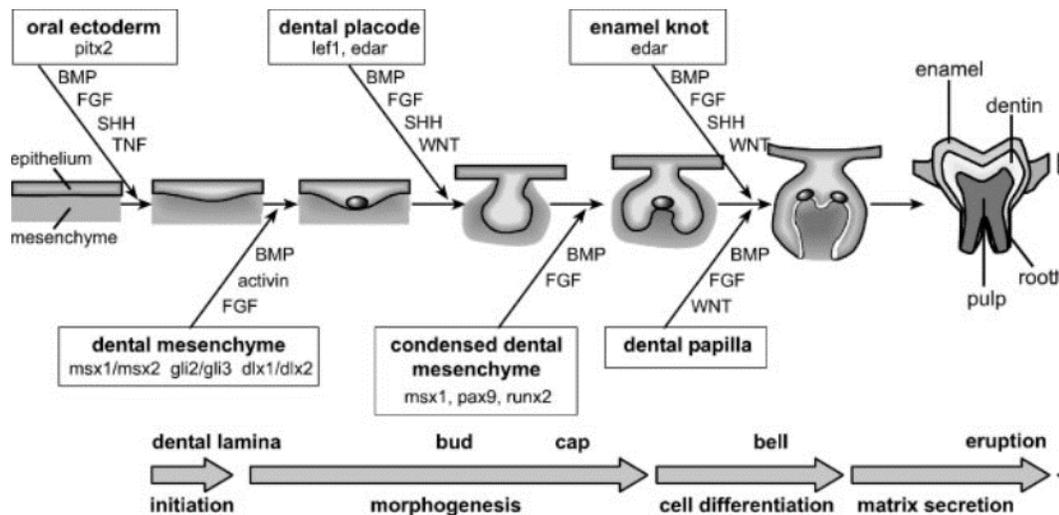


Figura 4. Esquema Odontogénesis.

Se observan las distintas etapas y los principales genes que actúan en cada proceso. Alteraciones en estos genes ha sido asociado con defectos dentales, principalmente hipodoncia. (Thesleff, 2006).

2.4. Agenesia

La agenesia dental aún es causa de investigación a nivel mundial, y se ha teorizado mucho respecto a su origen. Se ha descrito a la agenesia como un rasgo poligénico, pero también se ha estudiado mucho el rol del ambiente sobre la condición. Los comienzos de la investigación de la agenesia dentaria fueron en 1939 bajo el impulso de Percy Butler, un paleontólogo británico que teorizó, entre otras cosas, que los dientes son órganos repetidos en distintas posiciones dentro de un campo morfogenético, que las diferencias del tamaño de los dientes parecen ser independientes de la forma del diente, y que los dientes dentro de su campo morfogenético se van diferenciando más a medida que se alejan del “centro” del campo. Por ejemplo, en el campo molar/premolar el diente “central” es el primer molar, por ende, los terceros molares y los primeros premolares son los dientes que más varían en el campo (Butler, 1939), ya que son los más alejados del diente central.

Luego, en 1956, J.M. Clayton hizo un estudio de 12 años con una muestra de 3.557 individuos, en donde estudió la frecuencia de ocurrencia de anomalías dentales, y la anomalía más prevalente fue la agenesia, con alrededor de un 12%. Describió también que los dientes más distales dentro de cada grupo (incisivo, canino/premolar, molar) eran los más propensos a ser agenésicos y que tendrían poco valor para el hombre moderno e incluso se podrían considerar órganos vestigiales (Clayton, 1956).

En 1971 Sofaer y cols. proponen el Modelo Compensatorio que estudia la interacción entre dientes y tamaño, con particular atención en el incisivo lateral superior. Ellos describen que el desarrollo de los dientes necesita una suficiente cantidad de primordio, y que éste se distribuye dentro de cada grupo dentario, y que si no es suficiente en un grupo, se produce agenesia de un diente de dicho grupo. Se observó que, por ejemplo, si un incisivo lateral presenta agenesia, el incisivo central ipsilateral era de un mayor tamaño que el incisivo contiguo, en cambio cuando el incisivo lateral presenta un cambio de tamaño como un diente en grano de arroz, no había diferencias en los incisivos centrales. El rol del medio ambiente afectaba en gran parte según el estudio, pero el mecanismo por el cual ocurre no

fue detallado por los autores. Por ende, según el estudio mencionado, si no existe una adecuada cantidad de primordio y existe un “mal ambiente”, habrá un pobre desarrollo dental (Sofaer et al., 1971).

Tiempo después, en 1988, Svinhufvud y cols. Idean un Modelo Anatómico, tratando de explicar la agenesia, pero como indica su nombre, desde un punto de vista anatómico. En el estudio se describe, sin dar detalles de los mecanismos, que existen “zonas críticas” durante el desarrollo dental en donde hay zonas más susceptibles a la epigenética. Según lo observado, los dientes más probables de presentar agenesias se encuentran en estas zonas críticas. El incisivo lateral superior se encuentra en el área de unión de los procesos maxilar y nasal medio, el incisivo central inferior se encuentra en la zona de fusión del cuerpo de la mandíbula bilateralmente, y el segundo premolar se encuentra en la prolongación distal de la lámina dental en la zona de premolares (Svinhufvud et al., 1988).

Ya en la época más actual de la odontología, en 1997, Kjær buscó agrupar también los dientes según su tipo, pero desde un punto de vista embriológico. El autor designa a distintas áreas embriológicas con origen de desarrollo común como “campos de desarrollo”. El autor relaciona los campos de desarrollo neural con el maxilar, la mandíbula y sus respectivos dientes, y establece los campos según la inervación recibida en cada sector. Por ejemplo, el autor describe que en el caso del maxilar participan los nervios infraorbitarios, nasopalatino y palatino. Según el autor esto define tres distintos campos en maxilar y mandíbula; un campo incisivo, un campo canino-premolar, y un campo molar. Así, los últimos dientes en recibir inervación (según temporalidad en cuanto al desarrollo), serán los dientes que tendrán mayor probabilidad de ser agenésicos (Kjær et al., 1997).

Se ha descrito en la literatura que traumas dentoalveolares e incluso la exposición a productos químicos tóxicos podrían tener un rol en la agenesia dental (Alaluusua et al., 2004; Polder et al., 2004). Alaluusua y cols. Investigaron las consecuencias físicas de un accidente en Italia en 1976 en donde se expuso a dioxinas a una población producto del accidente. Se les hizo un examen físico y también se observó el crecimiento y desarrollo de los individuos. Se observó una mayor tasa de anomalías dentarias respecto al grupo control: éstas incluían defectos de esmalte,

y en algunos casos agenesias de incisivos laterales superiores y segundos premolares.

También se ha visto una correlación entre el cáncer y la agenesia dental: Azzaldeen y cols. (2017) describen que se puede encontrar cáncer y agenesia simultáneamente, lo que podría explicar un origen genético en común para el desarrollo de ambas. (Azzaldeen et al., 2017) Sin embargo, Bonds y cols. (2014) investigaron si había alguna asociación entre el cáncer de ovarios y la agenesia, sin encontrar una causa o correlación. Se han investigado otras causas como drogas o radiación que han sido estudiadas y correlacionadas con la agenesia (Bonds et al., 2014; De Coster et al., 2009).

Si bien se ha estudiado el rol de agentes externos, cabría pensar que nosotros hemos afectado de un modo u otro nuestra dentición, específicamente, con los cambios de estilos de vida, y más en profundidad con las modificaciones en la dieta que hemos sufrido a lo largo de nuestra historia. García-Hernández en el 2008, postula que la reducción en tamaño de nuestros maxilares y mandíbula, y la disminución del número de dientes que caracteriza a los homínidos, se debe al cambio de dieta del que fuimos protagonistas producto de pasar de una dieta recolectora y de poco procesamiento de los alimentos, en la que debían realizarse esfuerzos masticatorios altos, a una dieta muy blanda y muy procesada, que exige esfuerzos masticatorios poco elevados (García-Hernández & Beltrán Varas, 2008).

Los estudios más contundentes en lo que se refiere a la etiología de la agenesia, son los estudios génicos, ya que buscan encontrar la causa específica de agenesia de cada diente. Vukelic y cols (2017), determinaron que la agenesia tiene un componente genético importante, con una heredabilidad estimada de 0.47 (Vukelic et al., 2017). También se concluyó en otro estudio, que los dientes poseen una heredabilidad incluso mayor a la mencionada anteriormente, específicamente en cuanto al tamaño de la corona se refiere, con una heredabilidad de 50 a 90% dependiendo del diente analizado, pero lamentablemente los autores no incluyeron al tercer molar en su muestra (Dempsey & Townsend, 2001).

Al-Abdallah (2015) sugiere que la agenesia podría estar asociada a un gen de carácter autosómico dominante, autosómico recesivo e incluso asociado al sexo, o

como un modelo poligénico de herencia y, en casos severos de hipodoncia, en el que se ven involucrados varios dientes, podría estar ligado a un patrón de herencia autosómico dominante. En cambio, patrones de herencia recesiva se asocian a agenesias ligadas a síndromes. Para agenesias de uno o dos dientes, como los terceros molares, por ejemplo, no hay una explicación precisa (Al-Abdallah et al., 2015). Según De Coster, los principales genes que participarían en la agenesia de un diente serían genes involucrados en la relación epitelio-mesénquima durante la odontogénesis (De Coster et al., 2009).

Vastardis y cols. en 1998 lograron aislar un gen responsable de la presentación de agenesia del tercer molar, que corresponde al gen *MSX1*, que pertenece a la familia homeobox y es de carácter autosómico dominante. Este gen define la posición y forma de los dientes. Sin embargo, los autores comentan que es sólo un gen y que probablemente existen muchos otros genes y procesos involucrados (Hu et al., 1998).

Juuri y Balic (2017) describen más genes que podrían participar en la aparición aislada de agenesias, no asociadas a síndromes, entre los cuales los principales serían los siguientes: *WNT10A*, *MSX1*, *PAX9*, *WNT10B*. Por su parte, De Coster (2009) describe que los genes *BMP2*, *BMP4*, *BMP7*, *DLX5*, *FGF1*, *FGF2*, *FGF4*, *FGF8*, *FGF9*, *GLI2* y *GLI3* cuyas proteínas se expresan en el epitelio dental durante la etapa de iniciación, podrían participar en la agenesia dental. De los mencionados, los genes *MSX1* y *PAX9* serían los más relacionados con agenesias dentales (AlFawaz et al., 2015; De Muynck et al., 2004; Juuri & Balic, 2017; Nieminen, 2009; Yin & Bian, 2015; Yu et al., 2019). Las proteínas de estos genes (*Msx1* y *Pax9*), influyen sobre la proteína *Bmp4*: esta proteína participa en el cambio de fase de yema a fase de copa, por lo tanto, si se afecta incluso un sólo alelo del gen (haploinsuficiencia), ya sería incapaz de actuar de forma correcta. Cuando se afecta *MSX1* se ven casos de hipodoncia más severa, al contrario de *PAX1* que cuando se ve afectado, se observan más agenesias de molares. Sin embargo, los mecanismos moleculares por los que ocurre la agenesia aún no se han descrito y deben ser más estudiados (De Coster et al., 2009).

2.4.1. Alteraciones morfológicas asociadas a la agenesia

Las consecuencias de la agenesia dental a nivel de morfología dental y ósea han sido poco estudiadas, en general la agenesia se estudia como un caso aislado o incluido dentro de un síndrome, pero si se han hecho algunos estudios sobre la agenesia dental como hecho aislado, y los cambios a nivel morfológico que genera en su entorno. Azzaldeen en el 2017 asocia la agenesia dental con un desarrollo tardío y además con una disminución del tamaño de otros dientes de la arcada (Azzaldeen et al., 2017). Y Vastardis propone que la presencia de una agenesia de un tercer molar predispone tres veces más al desarrollo de agenesias de otros dientes (Hu et al., 1998).

También se ha correlacionado la agenesia con otras alteraciones: presencia de incisivos laterales con forma de grano de arroz, transposiciones, impactaciones y erupciones ectópicas, además de un retraso en el desarrollo dental y alteraciones de forma y tamaño (Al-Abdallah et al., 2015).

Tavajohi-Kermani y cols. en el 2002 estudiaron el efecto de la agenesia en la morfología maxilar de individuos con agenesias que fueron tratados ortodónticamente pero que no presentaban síndromes o anomalías craneofaciales. El estudio consistió en hacer cefalometría clásica y morfometría geométrica a maxilares y mandíbulas de 89 pacientes, y compararon los resultados en grupos según edad, con los datos presentes en el libro "Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth". Tras esto, determinaron que en los análisis cefalométricos hubo poca correlación entre agenesia y cambios en las mediciones cefalométricas, y en donde las hubo, se encontró una reducción en el tamaño de maxilares. Los análisis en dos dimensiones mostraron que la mayoría de los grupos etarios tenían un tamaño maxilar significativamente más pequeño, pero que muy pocos grupos tenían diferencias significativas en el tamaño mandibular (Tavajohi-Kermani et al., 2002). Kajii y cols. en el año 2004 estudiaron la correlación de la agenesia del tercer molar con el tamaño sagital maxilomandibular, a través de radiografías panorámicas y cefalometría. Se describió que la mayoría de los cambios ocurren a nivel maxilar, específicamente, un menor tamaño basal del hueso maxilar, mayor incidencia de agenesia de dientes maxilares, así como también de dientes mandibulares; el

estudio sugiere que la agenesia de gérmenes molares dependen del tamaño anteroposterior del maxilar y no de la mandíbula (Kajii et al., 2004).

En el 2009, María José Sánchez y cols. estudiaron la relación entre la agenesia del tercer molar y la morfología craneofacial, mediante el estudio cefalométrico de radiografías laterales. Encontraron que en los grupos agénésicos hay diferencias: menor plano mandibular, individuos con agenesias mandibulares tenían un tercio facial disminuido, y una rotación antihoraria de la mandíbula. Los mecanismos por los que ocurre no son explicados (Sánchez et al., 2009).

La ausencia específica del tercer molar se ha correlacionado con cambios cefalométricos. Sugiki en el 2018 observó que individuos que tenían agenesia de todos los terceros molares presentan una disminución en la longitud del maxilar, menor altura facial y los ángulos del plano mandibular y gonial disminuidos, y no encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo (Sugiki et al., 2018).

La agenesia del tercer molar ha sido ampliamente estudiada en términos de prevalencia y demografía. Se calcula que la prevalencia mundial de agenesia del tercer molar es alrededor de 22,6%, pero sus rangos van desde 5% al 56% (Carter & Worthington, 2015). Un estudio retrospectivo el 2016 estimó la prevalencia de agenesia de tercer molar en Bangladesh en un 38,4%, siendo más prevalente en el maxilar y en mujeres, y que la prevalencia cambia según la región geográfica (Sujon et al., 2016). En Chile, se han realizado estudios en distintos grupos de personas. El primero fue realizado por Martínez en 1995, quien señala un 19,8% de agenesia, con una muestra de 116 individuos y sus radiografías retro alveolares mandibulares (Martínez et al., 1995). Luego se hicieron estudios 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 Lopez & Schilling Quezada, 2005). En el año 2018 se hizo un estudio en pacientes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile en donde se ha estimado una prevalencia de 12,89% en base a una muestra de 535 radiografías panorámicas, la

muestra más grande en Chile a la fecha (Moreno Camus, 2019). Resulta interesante el hecho que la agenesia en términos de prevalencia haya sido, y continúe siendo, ampliamente investigado, pero que las consecuencias de la condición sean tan poco estudiadas, y que exista escasa evidencia y claridad sobre las implicancias prácticas y clínicas que conlleva. Este trabajo es parte de una investigación que, en orden primero, buscó analizar la agenesia en términos demográficos en Santiago de Chile, y, en segundo lugar, pretende ver si existen diferencias morfológicas, específicamente cuando hay agenesia de terceros molares, ya que los estudios en Chile son muy escasos, siendo principalmente aquellos que se hicieron en el norte del país y habiendo hasta antes del citado estudio en 2019, sólo uno desarrollado en la Región Metropolitana (Martínez et al., 1995).

El presente trabajo indagará, en una muestra de la Región Metropolitana, la relación entre la presencia o ausencia del tercer molar y la forma mandibular utilizando morfometría geométrica, técnica avanzada de análisis estadístico de la forma que se ha utilizado de manera creciente en la investigación odontológica.

2.5. Morfometría Geométrica

Los estudios de forma y tamaño mandibular, y la asociación entre agenesia y morfología mandibular, se han hecho en su mayoría a través de la cefalometría, estudio susceptible a errores debido a la complejidad del proceso (Baumrind & Frantz, 1971), y aún más relevante, en el que los individuos se miran, según Graber, bajo una “norma arbitraria en la que se tiende a simplificar los problemas de las relaciones faciales y dentales” (Graber, 1956), por lo que constituye una óptica estrecha bajo nuestra perspectiva. La presente investigación se realizará mediante morfometría geométrica. La morfometría se define como la medición que se realiza sobre cualquier objeto, y la morfometría geométrica es el estudio de la covariación de la forma con factores subyacentes, logrando que la forma del objeto de estudio no se describa en términos de sus dimensiones, sino de la relación espacial de sus partes (Toro Ibacache et al., 2010).

El objetivo de la morfometría geométrica es analizar la forma independientemente de aquellos componentes que no definen la geometría intrínseca del objeto (Toro Ibacache et al., 2010). La variable dependiente, entonces, es la información geométrica, que resulta de retirar los efectos de la posición, escala y rotación de un objeto (Kendall, 1977). Se trata básicamente de un conjunto de procedimientos y herramientas de análisis cuyo uso en el área de la antropología física y de estudios sobre la biología del desarrollo, entre otros, ha sido reconocida, pero cuya introducción en el ámbito de la odontología ha sido más bien reciente (Singh et al., 1997a, 1997b, 1997c), a pesar de presentar ventajas que no poseen otras herramientas de uso tradicional en este campo.

En el marco de esta área, la morfometría geométrica presenta la ventaja de ser un método que faculta una visualización clara de los cambios de la forma de los objetos estudiados, permite prescindir de medidas estándar como parámetro de referencia para la comparación de cuerpos semejantes, y permite relacionar una variación con el factor que lo causa, además de facultar la observación del crecimiento diferenciado de las distintas partes de un cuerpo respecto de sus demás porciones. Vale mencionar, por último, que la morfometría geométrica ha perfeccionado sus procesos y las bases computacionales de las que se sirve durante los últimos años, por lo que las restricciones de la técnica han disminuido, y el método se ha perfeccionado, ampliando su uso y las posibilidades que éste entrega. En términos generales, el estudio mediante morfometría geométrica se construye de tres pasos esenciales: 1) obtención de los datos, 2) obtención de la información que describe la forma "pura" o *shape*, y 3) análisis exploratorios y confirmatorios de covariación de la forma con factores causales (Toro Ibacache et al., 2010). Así, ha sido usada por autores como Singh et al. (Singh et al., 1997a), Halazonetis (Halazonetis, 2004), y más recientemente Balanta-Melo et al., que estudio el efecto de la parálisis inducida de los músculos masticatorios (Balanta-Melo et al., 2019).

Si se extendiera el uso de la morfometría geométrica en el campo de la odontología, las proyecciones de su alcance serían múltiples, por ejemplo, derribando mitos sobre las maloclusiones. El año 2014, en un estudio llevado a cabo por investigadores del Centro de Análisis Cuantitativo en Antropología Dental (Díaz

Muñoz & Manríquez Soto, 2014), se estudió el diagnóstico dento-esquelético utilizando la morfometría geométrica, que clásicamente se hace mediante análisis cefalométrico, que, si bien ayuda a determinar los grupos extremos de maloclusiones, no hace una distinción de los grupos intermedios. El estudio reveló que las clases esqueléticas I, II y III tienen diferencias estadísticamente significativas, en un alto grado, en la relación sagital maxilo-mandibular, y en menor grado, con el patrón de crecimiento vertical, lo que permite discriminar positivamente los fenotipos intermedios. Un estudio reciente demostró mediante morfometría geométrica que la reducción del tamaño mandibular no hace necesariamente a la mandíbula del individuo moderno más débil que la de nuestro ancestros, algo que se asume en antropología física (Toro-Ibacache et al., 2019). También los estudios de morfometría geométrica podrían abrirse camino en la práctica clínica, pudiendo constituir una forma más precisa, individualizada y completa para fines como la evaluación del crecimiento, la planificación de terapias ortodónticas y de cirugía maxilofacial, el diagnóstico y la evaluación de conductas clínicas a elegir para un determinado paciente, en base a parámetros propios del paciente y personalizados. Ejemplo de lo anterior es el hecho de que se han realizado investigaciones de enfoque clínico-quirúrgico para analizar cambios en la morfología de pacientes que han sido sometidos a cirugía maxilofacial debido a fisura labio máxilo palatina (Toro-Ibacache et al., 2014).

Este estudio ofrece una alternativa a la visión clásica de cefalometría, que, si bien ha sido ampliamente estudiada y utilizada en odontología, tiene limitaciones, ya que las mediciones usan parámetros de forma independiente y no en conjunto, lo que puede hacer que los análisis sean redundantes. Nuestra propuesta metodológica y nuestros resultados pueden ser de utilidad en distintas áreas como la ortodoncia y cirugía, contribuyendo a la explicación de la etiopatogenia de la agenesia del tercer molar, y a conocer las consecuencias anatómicas y clínicas de la misma.

3. HIPÓTESIS

H1: Existe una relación entre la morfología mandibular, y la agenesia de terceros molares

Predicción: Se espera que en individuos con agenesias de uno o más terceros molares se aprecien diferencias en la forma mandibular con respecto a individuos que no presentan agenesia, teniendo los primeros una morfología con caracteres de menor tamaño general, con prominencias y procesos menos marcados, una disminución vertical del tercio facial inferior, y una reducción de ángulo mandibular.

4. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación entre la agenesia de terceros molares y la forma mandibular.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la forma y tamaño mandibular en individuos con y sin agenesias de terceros molares.
- Comparar la forma y tamaño mandibular entre individuos con y sin agenesias de terceros molares.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Muestra: la muestra que se utilizó en esta investigación fue extraída en base a un estudio previo (Moreno Camus, 2019), y corresponde a más de 400 radiografías panorámicas de pacientes y ex pacientes de la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile (COUCH), ubicada en la comuna de Independencia, en la Región Metropolitana, que luego pasaron por un proceso de selección en donde se usaron solo radiografías proyeccionalmente adecuadas: centradas, sin alteraciones en la imagen y con escala, además de los criterios de inclusión y exclusión que se detallan más adelante.

Luego del proceso de selección la muestra quedó constituida por 73 radiografías panorámicas obtenidas previamente con fines clínicos, tomadas en el servicio radiológico de la COUCH, y también pertenecientes a pacientes que asistieron a la Clínica de Ortodoncia de posgrado durante el año 2017, y a pacientes de la Clínica de Cirugía Maxilofacial de pregrado (cuarto y quinto año) durante el mismo período. Las imágenes para el estudio base se obtuvieron mediante consentimiento informado, o asentimiento informado para el caso de los menores de edad. Otra parte de la muestra está conformada por radiografías panorámicas que se obtuvieron para el mismo estudio base a partir de una base de datos anonimizada, correspondiente a pacientes atendidos en la Clínica de Ortodoncia de posgrado durante los años 2013-2015 y 2016-2018, cedidas por la COUCH y depositadas en el Centro de Análisis Cuantitativo en Antropología Dental (CA2), de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Sólo se consideraron aquellas radiografías que contaban con su respectiva ficha con la información completa del paciente, más una radiografía panorámica, que permitió evaluar los ***criterios de inclusión*** del estudio, que se detallan a continuación:

- Radiografías panorámicas de individuos de nacionalidad chilena.
- Radiografías de individuos de ambos sexos, de edad igual o mayor a los 14 años, según el criterio de (Tavajohi-Kermani et al., 2002), para el diagnóstico de la agenesia de terceros molares.
- Radiografías de individuos sin antecedentes de exodoncia de terceros molares, cirugía ortognática ni antecedentes de trauma maxilofacial severo.
- Radiografías de individuos sin malformaciones congénitas craneofaciales.

Por su parte, los ***criterios de exclusión*** para la obtención de la muestra fueron los siguientes:

- Radiografía con distorsión notoria.
- Radiografías de individuos menores a 14 años.
- Radiografías de individuos con alguna malformación congénita craneofacial.
- Radiografías de individuos con antecedentes de cirugía ortognática o trauma maxilofacial severo.

La muestra se dividió en 4 grupos; tres grupos de estudio: **38A** (agenesia diente 3.8), **48A** (agenesia diente 4.8), **BilA** (agenesia bilateral) y un grupo control, **NonA** sin agenesia, seleccionado de acuerdo a las características de edad y sexo de los individuos, 23 individuos agenésicos y 50 individuos control.

Para el estudio de la morfología mandibular a partir de las radiografías panorámicas, se realizó un análisis mediante morfometría geométrica. Para ello, se definió la posición de 22 hitos sobre la mandíbula (Tabla 1), seleccionados en base a su uso en investigaciones anatómicas previas (Galland et al., 2016). Los hitos son puntos o coordenadas espaciales que corresponden a estructuras anatómicas homólogas entre individuos, como se puede apreciar en la Figura 5. El posicionamiento de los hitos se efectuó por medio del software TPSDig (life.bio.sunysb.edu/morph/soft-dataacq.html), y fue hecho por un solo observador (S.H.I.), quien identificó los hitos de acuerdo a un proceso previo de entrenamiento con los Tutores para aquellos hitos de mayor complejidad. Todos los procedimientos se realizaron en dependencias del Centro de Análisis Cuantitativo en Antropología Dental, de la Facultad de Odontología Universidad de Chile.

Tabla 1. Descripción de hitos anatómicos

Nº de Hito	Definición Anatómica
1	Porción posterior más saliente en la imagen radiográfica de la cabeza del cóndilo, lado derecho
2	Porción anterior más saliente en la imagen radiográfica de la cabeza del cóndilo, lado derecho
3	Punto más profundo de la incisura mandibular, lado derecho
4	Punto más superior del proceso coronoides, lado derecho
5	Punto más profundo de la curvatura del borde anterior de la rama mandibular, lado derecho
6	Punto donde la recta perpendicular al plano oclusal en la cúspide del canino, toca el borde del hueso alveolar, lado derecho
7	Punto que toca el hueso alveolar de la recta que pasa perpendicular al plano oclusal, lado izquierdo
8	Punto más profundo del borde anterior de la rama mandibular, lado izquierdo
9	Punto más superior proceso coronoides, lado izquierdo
10	Punto más profundo de la escotadura mandibular, lado izquierdo
11	Porción anterior más saliente en la imagen radiográfica de la cabeza del cóndilo, lado izquierdo
12	Porción posterior más saliente en la imagen radiográfica de la cabeza del cóndilo, lado izquierdo
13	Punto más profundo de la curvatura del borde posterior de la rama mandibular, lado izquierdo
14	Gónion (Se ubica en la bisectriz del ángulo formado por la tangente al borde posterior de la rama y el borde inferior de la mandíbula), lado izquierdo
15	Porción más profunda del borde basilar de la mandíbula, lado izquierdo
16	Punto que toca el borde basilar de la mandíbula de la recta que pasa perpendicular al plano oclusal, lado izquierdo
17	Punto donde la recta perpendicular al plano oclusal en la cúspide del canino, toca el toca el borde basilar de la mandíbula, lado derecho
18	Porción más profunda del borde basilar de la mandíbula , lado derecho
19	Gónion (donde la bisectriz del ángulo formado por la tangente al borde posterior de la rama y el borde inferior de la mandíbula toca el hueso mandibular), lado derecho
20	Punto más profundo de la curvatura del borde posterior de la rama mandibular, lado derecho
21	Punto más anterior del foramen mentoniano, lado derecho
22	Punto más anterior del foramen mentoniano, lado izquierdo

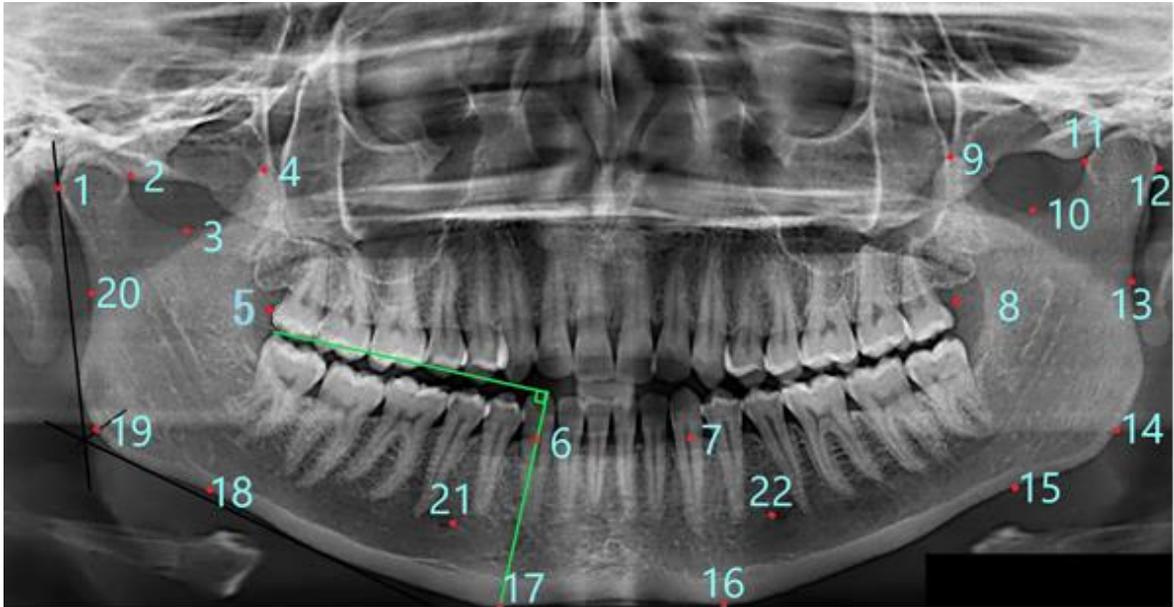


Figura 5. Ejemplo de hitos mandibulares de acuerdo a la descripción dada en la Tabla 1.

Posteriormente, los datos geométricos que fueron generados por las coordenadas de hitos, fueron procesados con análisis generalizado de Procrusto (AGP) (Gower, 1975), lo que nos permitió obtener el tamaño del centroide, que es un concepto geométrico que no depende de la forma de la estructura, por lo cual, aunque dos organismos sean distintos, pueden tener el mismo tamaño de centroide. Éste equivale a la raíz cuadrada de la suma de las distancias al cuadrado de cada hito desde el centroide o centro geométrico de la estructura (Toro Ibacache et al., 2010). El AGP permitió además obtener las variables de la forma, que luego se sometieron a análisis mediante estadística multivariada. La variación de los componentes de la forma se llevó a cabo a través de análisis de componentes principales, análisis exploratorio que facultó la evaluación de la variación general, dado por las variables dependientes, y mediante análisis de variantes canónicas que permite identificar si los cambios en las variables independientes (sexo y presencia de agenesia), tienen efectos en las variables dependientes, y permite poner a prueba la hipótesis estadística de igualdad entre los grupos. El efecto del error de medición intraobservador se analizó mediante ANOVA de Procrusto (que evalúa la varianza debido a las diferencias entre individuos en relación a aquella debido a la doble digitalización), en un set de datos con digitalización de landmarks repetida por el mismo operador (S.H.I.), en dos días distintos. Debido al tamaño muestral esperado

menor al sugerido para puesta a prueba de hipótesis estadística con pruebas paramétricas (cuatro veces el número de variables o hitos (Bookstein, 1996)), el valor de significancia estadística se obtuvo con tests de permutación, y se privilegió el análisis cualitativo de los resultados y su interpretación. La visualización de los cambios morfológicos asociados se realizó mediante esquemas de tipo *wireframe*, en donde se unen los landmarks con líneas para obtener la tendencia al cambio de la forma (Toro-Ibacache et al., 2014). Estos análisis fueron realizados mediante el software MorphoJ (Klingenberg, 2011).

7. RESULTADOS

Análisis Preliminares

El análisis del error intraobservador se muestra en la Tabla 2, y se puede ver que los valores P muestran que las variaciones de la digitalización del set de datos, es menor que la variación que los individuos tienen debido a sus características sexuales.

Tabla 2. *Análisis error intraobservador*

Efecto	CS	CM	gl	F	P
<i>Agnesia</i>	115x10 ⁻⁴	289x10 ⁻⁶	40	2.85	<,0001
<i>Sexo</i>	117x10 ⁻⁴	293x10 ⁻⁶	40	2.88	<,0001
<i>Error de medición</i>	0,284	101x10 ⁻⁶	2800		

Análisis Exploratorio

El Análisis de Componentes Principales o PCA, muestra que un 63% de la variabilidad de los individuos está descrito por los 3 primeros componentes principales, con muchos rasgos compartidos entre los grupos y una baja variabilidad. Los gráficos de distribución de datos se observan en la Figura 6. La varianza explicada por cada componente se muestra en la Tabla 3.

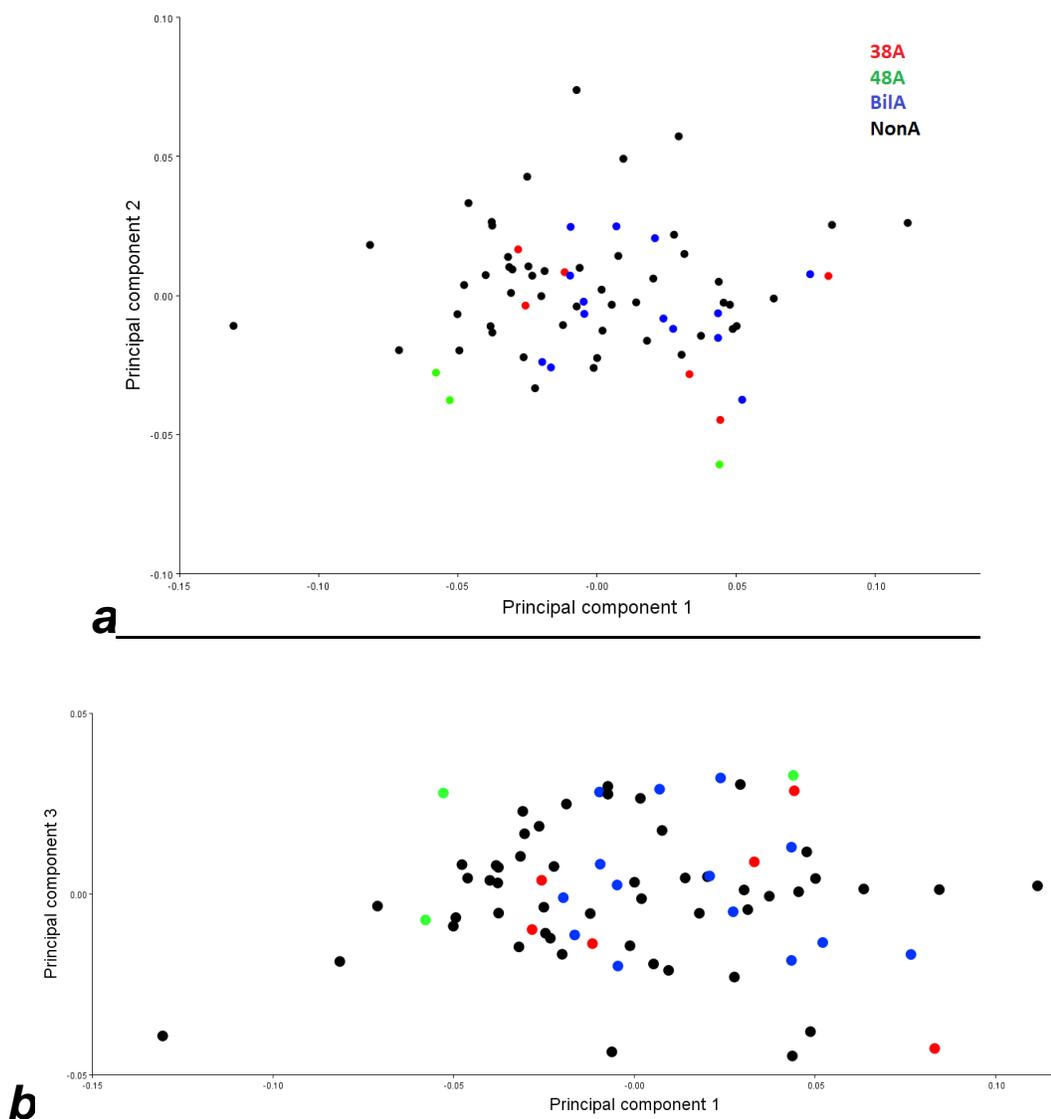


Figura 6. Distintos Análisis de Componentes Principales, en rojo, grupo 38A, en verde, grupo 48A, en azul grupo BilA, y en negro grupo control (NonA).

a) Componentes principales 1 y 2. **b)** Componentes principales 1 y 3

Al observar la distribución de los datos entre los componentes principales 1 y 2, se puede observar que no hay separación clara de los grupos, hay heterogeneidad en la distribución de los datos lo que sugiere que la morfología de los distintos grupos es similar, sin características que los diferencien claramente. Esto se repite al comparar el componente principal 3. Sin embargo, se puede apreciar que los individuos del grupo BilA si tienden a acercarse con respecto a los demás grupos. Hay pocos individuos con valores atípicos que se alejen del grupo principal.

Tabla 3. Varianza explicada por cada componente principal.

	Eigenvalues	% Varianza	% de varianza acumulado
1	0.00178874	41.815	41.815
2	0.00053383	12.479	54.294
3	0.00034704	8.113	62.407
4	0.00029981	7.009	69.416
5	0.00024042	5.620	75.036
6	0.00017353	4.057	79.093
7	0.00015886	3.714	82.806
8	0.00014220	3.324	86.131
9	0.00009683	2.264	88.394
10	0.00006372	1.490	89.884
11	0.00004679	1.349	91.233
12	0.00004679	1.094	92.327
13	0.00004297	1.004	93.332
14	0.00003985	0.932	94.263
15	0.00003498	0.818	95.081
16	0.00002621	0.613	95.694
17	0.00002387	0.558	96.252
18	0.00002111	0.493	96.745
19	0.00001783	0.417	97.162
20	0.00001725	0.403	97.565
21	0.00001534	0.359	97.924
22	0.00001396	0.326	98.250
23	0.00001157	0.270	98.521
24	0.00000994	0.232	98.753
25	0.00000919	0.215	98.968
26	0.00000731	0.171	99.139
27	0.00000599	0.140	99.279
28	0.00000547	0.128	99.407
29	0.00000454	0.106	99.513
30	0.00000442	0.103	99.616
31	0.00000369	0.086	99.702
32	0.00000305	0.071	99.774
33	0.00000260	0.061	99.834
34	0.00000187	0.044	99.878
35	0.00000142	0.033	99.911
36	0.00000114	0.027	99.938
37	0.00000089	0.021	99.959
38	0.00000072	0.017	99.976
39	0.00000064	0.015	99.991
40	0.00000040	0.009	100.000

Análisis Confirmatorios

Los resultados de los Análisis de la Varianza Canónica (CVA), nos muestran las diferencias entre grupo, y que se ven esquematizados a través de un gráfico tipo *wireframe* (líneas que unen los 22 hitos utilizados en los análisis), que muestra los cambios de la forma (libre de tamaño), de la mandíbula, desde la forma promedio a la forma representativa de cada grupo. Estos cambios fueron amplificados tres veces para apreciar de mejor manera las diferencias entre grupos (Figura 7).

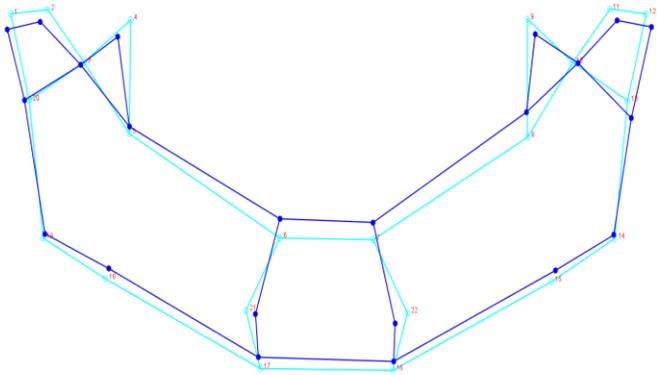
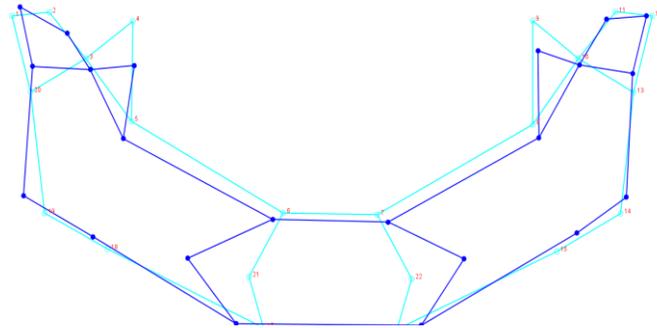
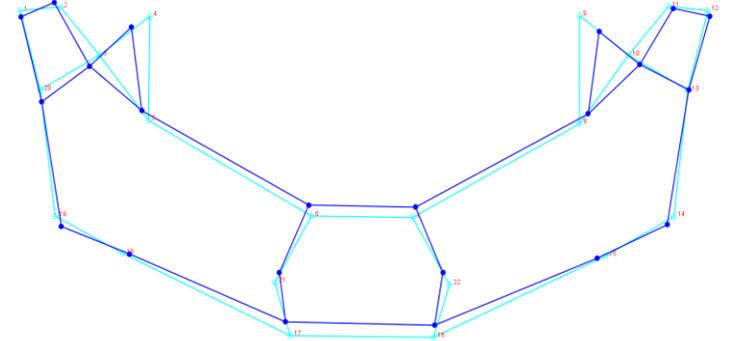
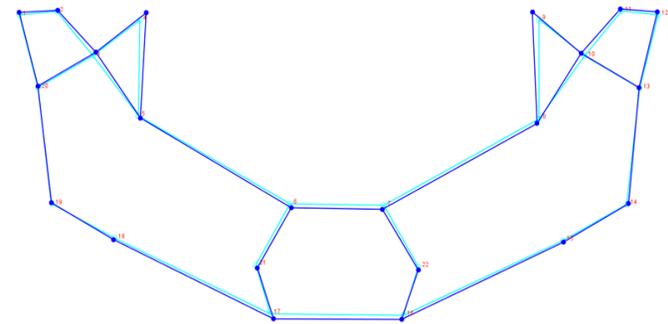
7a**7b****7c****7d**

Figura 7. CVA que muestra la variación de la forma de los distintos grupos agénésicos (wireframe azul oscuro) con respecto a la forma promedio (wireframe azul claro).

a) representa al grupo 38A. **b)** representa al grupo 48A. **c)** representa al grupo BiIA. **d)** representa al grupo NonA.

Los cambios de la forma fueron amplificados tres veces para apreciarlos de mejor manera.

En la figura 7a, podemos observar ramas más gráciles y un leve aumento de la apertura del ángulo goniaco, hay una leve asimetría de forma en donde en lado izquierdo es levemente más robusto que el lado derecho, cabe destacar que estas diferencias no fueron significativas.

En la figura 7b, se observan cuerpos mandibulares y procesos coronoides más gráciles, se observa una mandíbula más cerrada con un desplazamiento del ángulo mandibular y un aumento de la distancia de los agujeros mentonianos. En comparación, es una mandíbula de forma más “cuadrada”. Este es el grupo más pequeño con tan solo 3 individuos, por lo que las diferencias son más marcadas que en otros grupos, pero las diferencias no son significativas.

En la figura 7c, se observa una mandíbula bastante simétrica con respecto al promedio de la muestra, pero también más grácil, principalmente en el sector de las ramas. Este grupo si presentó diferencias significativas como se observa en la Tabla 4, y es el grupo que se parece más al promedio de la muestra.

En la figura 7d, se observa que el promedio muestral y el grupo control no agénésico tienen muy leves diferencias de forma, principalmente hay una agudización del proceso coronoides.

Tabla 4. Tabla comparativa de los distintos grupos en cuanto a distancia de Procusto y el valor p.

	NonA	38A	48A	BiIA	
NonA		0.2950	0.0663	0.0322	P v a l u e s
38A	0.0299		0.1999	0.8544	
48A	0.0570	0.0618		0.0277	
BiIA	0.0306	0.0220	0.0599		
Distancia de Procusto					

8. DISCUSIÓN

El estudio de las consecuencias de la agenesia en cuanto a forma y tamaño mandibular ha sido ampliamente estudiado bajo la mirada de la cefalometría convencional, mas no ha sido estudiado en profundidad bajo la mirada de la morfometría geométrica.

Este estudio se enfoca en apreciar cualitativamente las diferencias geométricas (de la forma “pura”), que puede presentar la mandíbula bajo las distintas configuraciones de presentación de agenesia de terceros molares mandibulares. Para ello se utilizaron técnicas relativamente nuevas y de poco uso en este terreno. Se digitalizaron un set de hitos (*landmarks*) en radiografías panorámicas a las que se aplicó técnicas de análisis estadístico multivariado (morfometría geométrica), lo que nos permite cambiar el foco de estudio típico de los elementos lineales medidos en ángulos que la cefalometría convencional usa, lo que permite un análisis estadístico más completo y nos permite enfocarnos en la mandíbula como un todo y no perder de vista cómo se relacionan espacialmente las distintas estructuras.

La hipótesis de este estudio se enfocó en la relación que tienen las estructuras que conforman la mandíbula bajo la presencia de agenesia de terceros molares, y los cambios morfológicos en consecuencia de la agenesia. Para esto fue usada la técnica de morfometría geométrica que nos ayuda a comparar, caracterizar y cualificar las morfologías mandibulares en términos de varianza entre grupos de individuos. A pesar de que se apreciaron diferencias morfológicas, solo las diferencias entre no agenésicos y agenésicos bilaterales (y no entre todos los grupos), fueron estadísticamente significativas (Tabla 4). Debe notarse que la muestra de agenésicos bilaterales era mayor que la de los unilaterales, lo que podría explicar en parte este resultado. En relación a esto último, uno de los problemas del estudio fue encontrar suficientes individuos que cumplieran todos los criterios que usamos, ya que es difícil asegurar que radiografías tomadas en distintos lugares sean tomadas bajo el mismo estándar de correcto posicionamiento. Esto redujo el tamaño de la muestra. Por otra parte, si bien la evaluación preliminar de las radiografías descartó casos donde hubiera distorsión marcada, podría ocurrir que la distorsión controlada, intrínseca de la radiografía panorámica, afecte de alguna

manera los resultados, particularmente en términos de la apreciación de asimetría. Esta potencial problemática sería difícil de comprobar, y su estudio va más allá de los alcances de esta tesis. Las representaciones gráficas de las diferencias entre individuos nos muestran que hay una tendencia a la disminución comparativa de la forma de la mandíbula lo que no quiere decir que haya una reducción del tamaño de la mandíbula sino, que hay una diferencia en lo que llamamos la forma “pura” de la mandíbula. También se pudo observar que los individuos que sufren agenesias bilaterales tienden a tener una mandíbula menos asimétrica (aunque como se mencionó antes, se debe tener precaución ante una potencial distorsión horizontal leve de la radiografía), y aunque se apreció una -cualitativamente leve- reducción del tamaño de la forma, esta reducción era generalizada. En cambio, las diferencias de forma de los grupos con agenesia unilateral, fueron más marcadas a un solo lado. Es importante mencionar que Von Cramon-Taubadel (2011), estudió patrones de forma mandibular en poblaciones a nivel mundial y señala que los patrones de forma de la mandíbula estarían fuertemente asociados a factores ambientales y no hay una correlación significativa de patrones de herencia genética para la forma mandibular. El estudio menciona además que las poblaciones cazadoras-recolectoras tienden a tener una forma mandibular más robusta, con ramas más anchas y de menor longitud, por lo que además de la presencia o ausencia congénita del tercer molar, podrían haber otros factores asociados a las diferencias de forma observadas (Von Cramon-Taubadel, 2011). Así, sería interesante saber si existen diferencias marcadas de ancestría y consistencia de la dieta en los individuos de la muestra para determinar si los cambios apreciados se pueden deber a otros factores. Dado que la estimación del origen ancestral de la población chilena actual es, 44,34% Amerindio (sin separar Aymaras de Mapuches), 51,81% Europeo y 3,81% Africano, y la población de Santiago es, 39,12% Amerindio (Aymara, Mapuche), 56,45% Europeo y 4,53% Africano, podemos decir que nuestra muestra sería representativa para el pueblo chileno (Moreno Camus, 2019). Entonces, sería interesante poder hacer este mismo estudio con individuos arqueológicos (con frecuencia con una menor mezcla de ancestrías), en los que se pudiera controlar los datos por ancestría, la dieta y la forma de vida de los individuos, de manera de tener mayor certeza de los efectos en los cambios de forma que puede sufrir una mandíbula con agenesias de terceros molares.

Se espera que en un futuro el tema de las agenesias dentales esté mucho mejor estudiado, particularmente las consecuencias de esta condición. Si bien ha sido ampliamente estudiada en términos de incidencia en la población, los genes que participan y las comunicaciones moleculares por las que un diente puede presentar esta condición, aún no se puede establecer con claridad qué problemas o alteraciones se derivan de una agenesia. El tema se hace relevante, especialmente en tratamientos de cirugía maxilofacial y de ortodoncia, en donde la forma y las características de la mandíbula cambiarán de una u otra manera, no solo la planificación, sino el resultado del tratamiento. También sería interesante evaluar pacientes con oligodoncias (más de seis dientes agénésicos), ¿qué pasa con aquellos pacientes que presentan muchas agenesias?, ¿Se observará cambios morfológicos más acentuados?

Es importante destacar que debido a la dificultad de conseguir individuos agénésicos en la muestra, específicamente las agenesias unilaterales, las diferencias podrían no representar a la población agénésica. La literatura describe que la morfología mandibular está definida por la genética y más recientemente, por la función masticatoria derivada del tipo de dieta de las personas (la que hoy en día es principalmente una dieta del tipo blanda). entonces se hace interesante el estudio en conjunto de todas las variables que determinan la forma de una mandíbula. La genética determina el marco en que la función puede remodelar la mandíbula, pero el diente como matriz funcional del hueso alveolar, genera cambios óseos localmente, y si pensamos en individuos con menos dientes, se generarán distintas cargas, y sabemos que las cargas mecánicas de los músculos sobre el hueso (más la fuerza a nivel oclusal), crean efectos de remodelación ósea. Todo eso nos lleva a pensar que los cambios que se aprecian en la forma tienen no sólo relación a nivel genético, sino que el medioambiente juega un rol importante en las microdeformaciones que se presentan, principalmente en los sectores donde se produce tensión o carga en el hueso (músculos masticatorios, dientes). Pero también el hecho que no se produzca el proceso de odontogénesis podría llevar a cambios morfológicos como se ha visto en este trabajo, por ejemplo, el hecho que haya una diferencia de forma en el ángulo mandibular en el mismo lado de la agenesia, nos indica que pudiese ser efecto directo de la falta del diente, que al no enviar señales moleculares, tuvo ese efecto en el ángulo, así como también, el efecto de no tener carga ahí, pudo haber afectado el

desarrollo óseo. En particular, la plasticidad ósea mandibular y maxilar, hace difícil establecer el o los agentes causales, porque el cambio puede ser debido a la reducción del número de dientes en general, o directamente producto de la falta de comunicación molecular, así como también debido a un factor no estudiado. De todas formas, es posible decir que podemos ver una tendencia a la disminución del tamaño en general, pero más específicamente, se puede decir que la forma tiende a ser mas grácil.

9. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos y lo anteriormente descrito, se puede concluir que: hay relación entre la morfología mandibular y la agenesia de terceros molares, principalmente alteraciones de la forma en las ramas y los ángulos mandibulares, así como de la altura del cuerpo mandibular. Estos cambios son estadísticamente significativos sólo en los grupos bilaterales. En las agenesias unilaterales, hay una tendencia a leves cambios morfológicos en el lado afectado.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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., & Mocarelli, P. (2004). Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environmental health perspectives*, 112(13), 1313-1318.
- 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.
- Balanta-Melo, J., Torres-Quintana, M. A., Bemmman, M., Vega, C., González, C., Kupczik, K., Toro-Ibacache, V., & Buvinic, S. (2019). Masseter muscle atrophy impairs bone quality of the mandibular condyle but not the alveolar process early after induction. *Journal of Oral Rehabilitation*, 46(3), 233-241.
- Baumrind, S., & Frantz, R. C. (1971). The reliability of head film measurements: 2. Conventional angular and linear measures. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 60(5), 505-517.
- 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.
- Bookstein, F. L. (1996). Combining the tools of geometric morphometrics. In *Advances in morphometrics* (pp. 131-151). Springer.
- Butler, P. M. (1939). Studies of the Mammalian Dentition.—Differentiation of the Post-canine Dentition. Proceedings of the Zoological Society of London,
- Cabanillas Padilla, J., & Quea Cahuana, E. (2014). Estudio morfológico y morfométrico del agujero mentoniano mediante evaluación por tomografía computarizada Cone Beam en pacientes adultos dentados. *Odontostomatología*, 16(24), 4-12.
- 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.
- Clayton, J. (1956). Congenital dental anomalies occurring in 3,557 children. *J Dent Child*, 23, 206-208.
- 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 Muyck, 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.
- Dempsey, P. a., & Townsend, G. C. (2001). Genetic and environmental contributions to variation in human tooth size. *Heredity*, 86(6), 685-693.

- Díaz Muñoz, A., & Manríquez Soto, G. R. (2014). Skeletodental diagnosis using a geometric morphometric approach.
- Enlow, D. (1990). *Facial growth* WB Saunders.
- Galland, M., Van Gerven, D. P., Von Cramon-Taubadel, N., & Pinhasi, R. (2016). 11,000 years of craniofacial and mandibular variation in Lower Nubia. *Scientific reports*, 6, 31040.
- 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.
- Gower, J. C. (1975). Generalized procrustes analysis. *Psychometrika*, 40(1), 33-51.
- Graber, T. (1956). Problems and limitations of cephalometric analysis in orthodontics. *The Journal of the American Dental Association*, 53(4), 439-454.
- Halazonetis, D. J. (2004). Morphometrics for cephalometric diagnosis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 125(5), 571-581.
- Hu, G., Vastardis, H., Bendall, A. J., Wang, Z., Logan, M., Zhang, H., Nelson, C., Stein, S., Greenfield, N., & Seidman, C. E. (1998). Haploinsufficiency of MSX1: a mechanism for selective tooth agenesis. *Molecular and cellular biology*, 18(10), 6044-6051.
- Hutchinson, E. F., Farella, M., Hoffman, J., & Kramer, B. (2017). Variations in bone density across the body of the immature human mandible. *Journal of Anatomy*, 230(5), 679-688.
- 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.
- Kendall, D. G. (1977). The diffusion of shape. *Advances in Applied Probability*, 9(3), 428-430.
- Kjær, I., Keeling, J., Russell, B., Daugaard-Jensen, J., & Hansen, B. F. (1997). Palate structure in human holoprosencephaly correlates with the facial malformation and demonstrates a new palatal developmental field. *American journal of medical genetics*, 73(4), 387-392.
- Kjær, I., Keeling, J. W., & Hansen, B. F. (2000). The Prenatal Human Cranium—Normal and Pathologic Development (1999). In.
- Klingenberg, C. P. (2011). MorphoJ: an integrated software package for geometric morphometrics. *Molecular Ecology Resources*, 11(2), 353-357.
- Latarjet, M., & Liard, A. R. (2004). *Anatomía humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Martínez, M., Concha, S., & San Pedro, V. (1995). Estudio radiográfico de terceros molares inferiores en una muestra de individuos de 18 a 20 años. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Chile*, 13(1), 43-49.

- Mattheeuws, N., Dermaut, L., & Martens, G. (2004). Has hypodontia increased in Caucasians during the 20th century? A meta-analysis. *The European Journal of Orthodontics*, 26(1), 99-103.
- McCOLLUM, M., & Sharpe, P. T. (2001). Evolution and development of teeth. *The Journal of Anatomy*, 199(1-2), 153-159.
- Meruane, M., Smok, C., & Rojas, M. (2012). Desarrollo de cara y cuello en vertebrados. *International Journal of Morphology*, 30(4), 1373-1388.
- Moreno Camus, M. T. (2019). *Prevalencia de la agenesia de terceros molares en una muestra de la Región Metropolitana: un enfoque analítico* Universidad de Chile]. Área de Anatomía y Centro de Análisis Cuantitativo en Antropología Dental.
- Moss, M. L. (1968). A theoretical analysis of the functional matrix. *Acta Biotheoretica*, 18(1), 195-202.
- Moss, M. L. (1997). The functional matrix hypothesis revisited. 1. The role of mechanotransduction. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 112(1), 8-11.
- Moss, M. L. (2007). The differential roles of periosteal and capsular functional matrices in orofacial growth. *The European Journal of Orthodontics*, 29(suppl 1), i96-i101. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjl097>
- Moyers, R. E. (1992). *Manual de Ortodoncia*. Editorial Médica Panamericana.
- Nanci, A. (2013). *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure, and Function*. (8th ed. ed.). Elsevier Health Sciences.
- Netter, F. H. (1989). *Atlas de Anatomía Humana*. Editorial MASSON.
- Nieminen, P. (2009). Genetic basis of tooth agenesis. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 312(4), 320-342.
- Parada, C., & Chai, Y. (2015). *Mandible and tongue development* (Vol. 115). Elsevier.
- Pilbeam, D., & Gould, S. J. (1974). Size and scaling in human evolution. *Science*, 186(4167), 892-901.
- Polder, B. J., Van't Hof, M. A., Van der Linden, F. P., & Kuijpers-Jagtman, A. M. (2004). A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community dentistry and oral epidemiology*, 32(3), 217-226.
- Proffit, W. R., Fields Jr., Henry W., Sarver David M. (2005). *Ortodoncia Contemporánea* (2013 ed.). Elsevier.
- Rodríguez-Vázquez, J., Mérida-Velasco, J., Mérida-Velasco, J., Sánchez-Montesinos, I., Espín-Ferra, J., & Jiménez-Collado, J. (1997). Development of Meckel's cartilage in the symphyseal region in man. *The Anatomical Record: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 249(2), 249-254.
- Rouvière, H., Delmas A., & Delmas, V. (1987). *Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional* (2005 ed., Vol. 1). Editorial MASSON.
- Sagal Lopez, M., & Schilling Quezada, A. (2005). *Prevalencia de terceros molares en radiografías panorámicas de alumnos de la Universidad de Talca* Universidad de Talca (Chile). Escuela de Odontología.].
- Sánchez, M. J., Vicente, A., & Bravo, L. A. (2009). Third Molar Agnesis and Craniofacial Morphology. *The Angle Orthodontist*, 79(3), 473-478. <https://doi.org/10.2319/052008-276.1>

- Singh, G., McNamara Jr, J., & Lozanoff, S. (1997a). Localisation of deformations of the midfacial complex in subjects with class III malocclusions employing thin-plate spline analysis. *The Journal of Anatomy*, 191(4), 595-602.
- Singh, G., McNamara Jr, J., & Lozanoff, S. (1997b). Spline analysis of the mandible in human subjects with Class III malocclusion. *Archives of Oral Biology*, 42(5), 345-353.
- Singh, G., McNamara Jr, J., & Lozanoff, S. (1997c). Thin-plate spline analysis of the cranial base in subjects with Class III malocclusion. *European Journal of Orthodontics*, 19(4), 341-353.
- Sofaer, J. A., Bailit, H. L., & MacLean, C. (1971). A developmental basis for differential tooth reduction during hominid evolution. *Evolution*, 509-517.
- Sperber, G. H., Guttmann, G. D., & Sperber, S. M. (2001). *Craniofacial Development (Book for Windows & Macintosh)* (Vol. 1). PMPH-USA.
- Stedman, H. H., Kozyak, B. W., Nelson, A., Thesier, D. M., Su, L. T., Low, D. W., Bridges, C. R., Shrager, J. B., Minugh-Purvis, N., & Mitchell, M. A. (2004). Myosin gene mutation correlates with anatomical changes in the human lineage. *Nature*, 428(6981), 415-418.
- Sugiki, Y., Kobayashi, Y., Uozu, M., & Endo, T. (2018). Association between skeletal morphology and agenesis of all four third molars in Japanese orthodontic patients. *Odontology*, 106(3), 282-288.
- Sujon, M. K., Alam, M. K., & Rahman, S. A. (2016). Prevalence of third molar agenesis: associated dental anomalies in non-syndromic 5923 patients. *PLoS One*, 11(8), e0162070.
- Svinhufvud, E., Myllärniemi, S., & Norio, R. (1988). Dominant inheritance of tooth malpositions and their association to hypodontia. *Clinical Genetics*, 34(6), 373-381.
- Tavajohi-Kermani, H., Kapur, R., & Sciote, J. J. (2002). Tooth agenesis and craniofacial morphology in an orthodontic population. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 122(1), 39-47.
- Testut, L. V., Antonio Riera; Sabater, José Corominas. (1964). *Tratado de Anatomía Humana* (Vol. 9). Salvat Barcelona.
- Thesleff, I. (2006). The genetic basis of tooth development and dental defects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(23), 2530-2535.
- Toro-Ibacache, V., Araya, J. C., Muñoz, A. D., & Soto, G. M. (2014). Morphologic variability of nonsyndromic operated patients affected by cleft lip and palate: A geometric morphometric study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 146(3), 346-354.
- Toro-Ibacache, V., Ugarte, F., Morales, C., Eyquem, A., Aguilera, J., & Astudillo, W. (2019). Dental malocclusions are not just about small and weak bones: assessing the morphology of the mandible with cross-section analysis and geometric morphometrics. *Clinical Oral Investigations*, 1-12.
- Toro Ibacache, M. V., Manriquez Soto, G., & Suazo Galdames, I. (2010). Morfometría geométrica y el estudio de las formas biológicas: de la morfología descriptiva a la morfología cuantitativa. *International Journal of Morphology*, 28(4), 977-990.
- Vaahokari, 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.

- Velayos, J. L. D. S. H. (2007). *Anatomía de la Cabeza para odontólogos* (2010 ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Von Cramon-Taubadel, N. (2011). Global human mandibular variation reflects differences in agricultural and hunter-gatherer subsistence strategies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(49), 19546-19551.
- 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.
- Warren, J. J., & Bishara, S. E. (2001). Comparison of dental arch measurements in the primary dentition between contemporary and historic samples. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *119*(3), 211-215.
- Yin, W., & Bian, Z. (2015). The gene network underlying hypodontia. *Journal of dental research*, *94*(7), 878-885.
- Yu, M., Wong, S. W., Han, D., & Cai, T. (2019). Genetic analysis: Wnt and other pathways in nonsyndromic tooth agenesis. *Oral diseases*, *25*(3), 646-651.

11. ANEXOS

Groups	Observations
1.	00, 00 50
2.	00, 32 3
3.	17, 00 6
4.	17, 32 14

Variation among groups, scaled by the inverse of the within-group variation

	Eigenvalues	% Variance	Cumulative %
1.	3.66443431	50.546	50.546
2.	2.18077042	30.081	80.626
3.	1.40455557	19.374	100.000

Mahalanobis distances among groups:

	00, 00	00, 32	17, 00
00, 32	7.4526		
17, 00	5.3254	8.6479	
17, 32	4.4652	7.3624	4.9979

P-values from permutation tests (10000 permutation rounds) for Mahalanobis distances among groups:

	00, 00	00, 32	17, 00
00, 32	<.0001		
17, 00	<.0001	0.0054	
17, 32	<.0001	0.0012	<.0001

Procrustes distances among groups:

	00, 00	00, 32	17, 00
00, 32	0.0570		
17, 00	0.0299	0.0618	
17, 32	0.0306	0.0599	0.0220

P-values from permutation tests (10000 permutation rounds) for Procrustes distances among groups:

	00, 00	00, 32	17, 00
00, 32	0.0663		
17, 00	0.2950	0.1999	
17, 32	0.0322	0.0277	0.8544